

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

На правах рукописи



АНТИПОВА ДАРЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АДАПТОГУМИНА
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ПТИЦЕВОДСТВЕ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук, доцент
Кузьминова Елена Васильевна

Краснодар, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Стресс и адаптогенные кормовые добавки в птицеводстве.....	10
1.2 Гуминовые вещества: биологические свойства и применение..	23
1.3 Бетаин: биологические свойства и применение.....	33
1.4 Фумаровая кислота: биологические свойства и применение...	38
1.5 Бентонит: биологические свойства и применение.....	42
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1 Разработка и контроль качества кормовой добавки адаптогумин.....	54
3.2 Токсикологическая оценка кормовой добавки адаптогумин...	65
3.2.1 Общая токсичность на простейших.....	65
3.2.2 Острая токсичность.....	66
3.2.3 Субхроническая токсичность.....	69
3.2.4 Хроническая токсичность.....	77
3.2.5 Местно-раздражающее действие	85
3.3 Фармакологические свойства адаптогумина.....	88
3.3.1 Изучение фармакодинамики кормовой добавки адаптогумин при выращивании перепелов	88
3.3.2 Изучение фармакологических свойств адаптогумина при экспериментальном микотоксикозе у цыплят-бройлеров	96
3.3.3 Изучение фармакологических свойств адаптогумина при транспортном стрессе у кур-несушек	103
3.4 Эффективность адаптогумина при технологическом стрессе у кур-несушек в производственных условиях	113

4	ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	118
5	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
6	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131
7	ПРИЛОЖЕНИЯ	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время птицеводство является динамично развивающейся отраслью агропромышленного комплекса, обеспечивающей производство таких ценных продуктов питания, как яйцо и мясо (Кононенко С. И. с соавт., 2013; Осепчук Д. В. с соавт., 2019; Коциш И. И. с соавт., 2021; Кощаев А. Г. с соавт., 2021).

Индустриализация отрасли сопровождается увеличением плотности посадки сельскохозяйственной птицы, использованием механизированных систем кормления, поения и регулирования микроклимата в птичниках, которые в совокупности увеличивают стрессовую нагрузку на организм. К дополнительным стресс-факторам можно отнести: нарушения температурно-влажностного режима и системы вентиляции в помещениях; технологические приемы, связанные с содержанием птицы; ветеринарно-зоотехнические мероприятия; несбалансированность рациона по питательным и биологически активным веществам; наличие микотоксинов в кормах (Сурай П. Ф., Фисинин В. И., 2013; Оробец В. А. с соавт., 2020; Резниченко Л. В. с соавт., 2021; Дорожкин В. И. с соавт., 2021; Vandana G. D. et al., 2021).

В процессе приспособления теплокровных животных к воздействию антропогенных, климатических и технологических факторов изменяются физиологические границы метаболических отклонений в организме. В условиях промышленного птицеводства используются кроссы птицы, отличающиеся высокой продуктивностью, но более низкой, по сравнению с традиционными породами, устойчивостью к различным стресс-факторам (Медетханов Ф. А., Гилемханов М. И., Муравьева К. В., 2021; Котарев В. И., Иванова Н. Н., Шипилов В. В., 2021; Reichert S., Stier A., 2017).

Стрессовое воздействие на птицу приводит к увеличению нагрузки на адаптационные способности организма, что влечет за собой нарушение гомеостаза, снижение резистентности, показателей сохранности и продуктивности. Стрессы оказывают негативное влияние на качество продукции птицеводства, например, вследствие изменений в минеральном обмене снижает-

ся прочность скорлупы, и образуются насечки на яйце (Кавтарашвили А. Ш., Колокольникова Т. Н., 2010; Мифтахутдинов А. В. с соавт., 2018; Семененко М. П. с соавт., 2019; Angelier F., Chastel O., 2009; Saeed M. et al., 2019).

Поэтому разработка и применение в птицеводстве кормовых добавок, повышающих адаптивные возможности организма птицы к воздействию стресс-факторов и оказывающих нормализующее влияние на обмен веществ, является перспективным направлением в ветеринарной фармакологии.

Степень разработанности проблемы. Исключить влияние стрессов в условиях промышленного выращивания сельскохозяйственной птицы невозможно. На любое антропогенное воздействие организм реагирует развитием серии адаптационных реакций, при этом снизить отрицательные последствия стрессового состояния можно, чему посвящены научные исследования С. Н. Преображенского (2006), И. И. Кочиш (2012–2021), В. И. Фисинина (1977–2021), А. Ш. Кавтарашвили (2017–2020), А. В. Мифтахутдинова (2011–2021), П. Ф. Сурай (2013–2021), R. Henriksen (2011), D. Costantini (2018) и других ученых.

Использование веществ, обладающих адаптогенным действием в сочетании с метаболическим эффектом, является наиболее рациональным подходом в профилактике и снижении последствий воздействия стрессовых факторов на организм животных. Значительный вклад в этом направлении внесли Л. К. Бусловская (2007–2018), В. А. Антипов (2013–2015), А. Г. Кощев (2015–2021), В. А. Оробец (2011–2020), Ф. А. Метедханов (2016–2021), В. И. Котарев (2019–2021), J. A. Gabriela (2018) и D. Costantini (2018).

Указанные положения определили направленность диссертационной работы и выбор методических подходов при разработке кормовой добавки адаптогумин, изучении ее фармако-токсикологических параметров и эффективности применения в условиях стресса сельскохозяйственной птицы.

Цель и задачи исследований. Цель – разработка кормовой добавки с адаптогенным и метаболическим действием, изучение ее фармако-

токсикологических свойств и обоснование эффективности применения в птицеводстве.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- разработать состав кормовой добавки, изучить ее физико-химические свойства и установить срок годности;
- определить токсикологические характеристики кормовой добавки адаптогумин (оценка острой, субхронической и хронической токсичности, изучение местно-раздражающего действия);
- провести исследования по выявлению фармакологической активности адаптогумина при выращивании перепелов;
- установить фармакологическое действие кормовой добавки при экспериментальном микотоксикозе у цыплят-бройлеров и технологическом стрессе у кур-несушек;
- оценить эффективность применения адаптогумина в производственных условиях при технологическом стрессе у кур-несушек;
- рассчитать экономическую эффективность использования адаптогумина в птицеводстве.

Научная новизна. На основании биофармацевтического скрининга разработана и стандартизирована кормовая добавка адаптогумин, установлен срок ее годности. Впервые определен комплекс токсикологических показателей адаптогумина, что позволило выявить степень безопасности его применения в птицеводстве. Получены новые данные о фармакодинамическом влиянии кормовой добавки на организм сельскохозяйственной птицы. Доказано адаптогенное, метаболическое, антиоксидантное и ростостимулирующее действие адаптогумина. Впервые обоснованы его дозировки и установлено влияние на показатели, отражающие динамику адаптационных и метаболических процессов в организме птицы при воздействии технологических и кормовых стресс-факторов. Обоснована экономическая эффективность применения кормовой добавки в рационах сельскохозяйственной птицы. Полу-

ченные данные послужили основой для разработки показаний к применению адаптогумина в ветеринарной медицине и птицеводстве.

По результатам исследований получен патент РФ на изобретение № 2705781 «Кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы, обладающая адаптогенным действием».

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные дополняют имеющиеся представления об адаптационных процессах организма сельскохозяйственной птицы в условиях промышленного содержания. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что были изучены механизмы влияния комплекса, состоящего из гуминовых веществ, природных алюмосиликатных минералов группы монтмориллонита, производного дикарбоновых кислот и триметилглицина на организм птицы при воздействии различных видов стресса.

По результатам диссертационной работы для практического применения в ветеринарии и птицеводстве предложена новая кормовая добавка адаптогумин, обладающая адаптогенным и метаболическим действием. Кормовую добавку рекомендуется использовать для эффективной фармакологической коррекции стрессов сельскохозяйственной птицы, оптимизации обменных процессов, повышения сохранности поголовья, рационализации производства птицеводческой продукции, повышения ее качества и безопасности. Приведено экономическое обоснование использования адаптогумина в птицеводстве. По результатам исследований разработана нормативная документация (временная инструкция по применению адаптогумина), определяющая условия применения кормовой добавки.

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

Методология и методы исследований. Методологической основой выполнения диссертационного исследования стало изучение современных

способов и средств фармакокоррекции стрессов у сельскохозяйственной птицы, представленных в работах отечественных и зарубежных ученых.

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- обоснование выбора компонентов и фармацевтическая разработка кормовой добавки, физико-химические свойства адаптогумина;
- экспериментальные данные по изучению токсикологических свойств адаптогумина на лабораторных животных и цыплятах-бройлерах;
- фармакологические свойства кормовой добавки и ее влияние на организм птицы в норме и при разных видах стресса;
- эффективность адаптогумина в производственных условиях при технологическом стрессе кур-несушек.

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

Результаты фармацевтических, доклинических и клинических исследований, представляющие собой основу диссертационной работы, были представлены, обсуждены и одобрены на: заседаниях ученого совета Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (2016–2021); XI Всероссийской конференции молодых ученых «Научное обеспечение агропромышленного комплекса», посвященной 95-летию Кубанского ГАУ (Краснодар, 2017); Международной научно-практической конференции «Инновации в повышении продуктивности сельскохозяйственных животных», посвященной 95-летию Кубанского ГАУ (Краснодар, 2017); Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продук-

тивности и здоровья сельскохозяйственных животных» (Краснодар, 2018, 2019); Международной научно-практической конференции «Современные научно-практические решения в области животноводства» (Казахстан, 2019); VII Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса» (Ставрополь, 2019).

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

Публикации. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 18 научных работах, из них: в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций (рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ) – 6; в изданиях, входящих в международные библиографические и реферативные базы данных Web of Science и Scopus – 2.

Объем и структура диссертации. Диссертация, изложенная на 163 страницах компьютерного текста, состоит из разделов – введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований, заключения, включающего выводы и практические предложения, списка литературы и приложения. Список литературы включает 266 источников, в том числе иностранных 68. Работа содержит 34 таблицы и 5 рисунков.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Стресс и адаптогенные кормовые добавки в птицеводстве

Процессы интенсификации промышленного птицеводства, направленные на увеличение экономической прибыли, одновременно являются и стресс-факторами для птиц. По мнению множества ученых, проблема диагностики, лечения и профилактики стрессовых состояний в птицеводстве весьма актуальна, поскольку птица является очень чувствительной к стрессовым факторам (Агапов А. И., Аввакумова Н. П., Межевалова Н. И., 1998; Аввакумова Н. П., Романтеева Ю. В., Аввакумова А. А., 2005; Henriksen R. et al., 2011; Reichert S., Stier A., 2017; Saeed M. et al., 2019).

Стресс возникает, когда организм подвергается воздействию внутренних или внешних факторов, которые могут нарушать нормальное физиологическое равновесие, вызывая нарушение гомеостаза (Беляков Н. А., Леванова В. П., Шабанова Л. Ф., 1988; Angelier F., Chastel O., 2009).

В настоящее время в нашей стране и за рубежом появилась тенденция к изучению и использованию органических веществ из доступных природных ресурсов в различных сферах деятельности, поскольку большинство потребителей стали задумываться о состоянии окружающей среды и о качестве продуктов питания. Для повышения резистентности организма птицы к неблагоприятным факторам, эффективности использования питательных веществ корма, выработки энергии, увеличения продуктивности применяют различные биологически активные вещества, в том числе из природных ресурсов (Аввакумова Н. П., 2006; Кощаев А. Г. с соавт., 2015; Оробец В. А., 2020; Vandana G. D. et al., 2011).

Основными средствами достижения высокой продуктивности птицы являлось использование стимуляторов роста, кормовых антибиотиков, гормонов, однако в 2005 г. они были запрещены Евросоюзом. В настоящее время потребность птицы в витаминах, протеинах, минералах и других питательных веществах может быть покрыта при использовании кормовых добавок (Анисимов М. М., Лихацкая Г. Н., 2001).

В птицеводстве достаточно актуальной является проблема воздействия условий обитания на метаболизм, иммунологические показатели, сохранность и продуктивность выращиваемых птиц. Транспортировка, переполненность места обитания, плохая вентиляция, нарушение режима освещения, вакцинации, голод, жажда и другие условия содержания могут быть причиной стресса и повышенной восприимчивости к инфекционным агентам (Кавтарашвили А. Ш. с соавт., 2020; . Т. Lokhande et al., 2009; Mareko M. H. D., 2005; T. Xing et al., 2019).

В птицеводстве представлена оценка факторам стресса по балльной шкале (Бабков Я. И., Чудак Р. А., 2015; Falkowski F., Aherne F. X., 1984):

- ✓ четыре балла – за несоблюдение зоогигиенических параметров содержания и неблагоприятную эпизоотическую обстановку;
- ✓ три балла – за резкие колебания температурного режима, чрезмерную интенсификацию технологии получения продукции, иерархическое несоответствие особей в стаде;
- ✓ два балла – за последствия технологических манипуляций, в том числе вакцинацию, нарушение биологических ритмов;
- ✓ один балл – за клиническое состояние птицы в репродуктивный период.

Для решения проблемы стрессов необходима разработка и внедрение лечебно-профилактических средств, обладающих адаптогенным действием и отвечающих требованиям безопасности и эффективности, позволяющих в экстремальных условиях сохранять продуктивность и качество получаемой продукции (Барнаулов О. Д., Осипова Т. В., 2012; Хаустов В. Н., Растопшина Л. В., Гусельникова Е. В., 2013).

По мнению В. С. Бузлама (2007), для снижения отрицательной нагрузки технологий выращивания и содержания необходимо применять стресс-корректоры или адаптогены.

Адаптогенами могут быть вещества природного, модифицированного или синтетического происхождения, которые при негативных воздействиях

внешних факторов способны регулировать механизмы гомеостаза, снижая вредное воздействие на организм, при этом они не должны куммулироваться в органах и тканях, тем самым снижая качество продукции (Белоусов А. И., 2008).

Применение адаптогенов позволяет использовать энергетический потенциал организма и улучшать общее состояние, за счет влияния на метаболизм, а также их использование частично предотвращает нарушения, вызванные экстремальными воздействиями (Беляева Ю. А., 2012; Ernster L., Forsmark P., Nordenbrand K., 1992).

К наиболее негативно влияющему на организм виду стресса относится транспортный, так как птица получает не только физические (возможные травмы, перегрузки, тепловые удары и т. д.), но и психологические нагрузки, которые приводят к потере массы тела и снижению категорийности мяса (Ferguson D. M., Warner R. D, 2008.).

Птица, находящаяся в состоянии стресса, выделяет гормоны (кортикостероиды) и ферменты, которые истощают запасы гликогена, в результате чего мышечная масса темнеет, увеличивается кислотность, консистенция становится более сухой (Беляев В. И., Шабунин С. В., Самотин А. М., 2012).

Предубойный стресс также влияет на физиологию птицы, увеличивает активность креатинкиназы, глюкозы, лактата и других метаболитов крови (Басова Н., Апсите М., Смирнова Г., 2012).

До конца не выяснены все механизмы, приводящие к нарушению функций организма из-за стресса, но известно, что вовлекаются нейроэндокринные системы, вызывающие напряжение физиологических показателей и их патологические изменения (Беркович А. М., Бузлама В. С., Мещеряков Н. П., 2003).

Следует обратить внимание, что в условиях стресса повышаются процессы перекисного окисления липидов, нарушение в системе которых могут быть своеобразным толчком в развитии стрессовых состояний. На состояние окислительного стресса в организме птиц влияют различные факторы, вклю-

чая технологические, климатические, а также проведение диагностических и терапевтических мероприятий. Использование антиоксидантов тормозит эти процессы, предотвращая изменения функционирования белков внутриклеточных мембранных структур, что повышает устойчивость липидов мембран к разрушительным действиям свободных радикалов (Богданов А. Г., 1990; Маркин Ю. В., Спиридонов Д. Н., Зевакова В. К., Полунина С. В., 2011).

Механизм адаптации в период стресса характеризуется не только как приспособление к изменяющимся условиям среды, но и выход из стрессовой ситуации с наименьшими для организма животных потерями макроэргических соединений. В организме во время стресса изменяются не только физиологические функции, но и биохимические показатели, которые являются специфическими на разных стадиях диагностики стресс-реакции организма (Беркович А. М., Бузлама В. С., Бузлама С. В., Лобашова О. В., 2003).

Реакции перекисного окисления липидов являются важными маркерами, отражающими процессы повреждения биомембран, в которых большое внимание уделяется свободному гидроксильному радикалу, так как известна его способность проникать в гидрофобный липидный слой и вступать в реакции с ненасыщенными жирными кислотами, сопровождающими реакцию перекисного окисления липидов. Вопросами окислительного разрушения белков посвящены работы исследователей, в которых указано, что именно белки, а не триглицериды и нуклеиновые кислоты, могут являться маркерами повреждения липидных структур клеток – в первое время от начала патологического воздействия на них. Увеличение количества карбонильных производных белков является одним из ранних маркеров деструкции белков. Маркеры деструкции белков являются более устойчивыми, и их уже можно отследить на самых ранних стадиях перекисидации, в отличие от продуктов деструкции липидов. (Бокова Т. И., Грачева О. Г., 2000; Бузлама А. В., Чернов Ю. Н., Сливкин А. И., 2014).

Имеется ряд научных трудов, посвященных исследованию показателей перекисного окисления липидов на различных стадиях патологического процесса, а также отслеживанию этих процессов в зависимости от зоны промышленного загрязнения, в которых могут находиться животные (Бузлама С. В., 2008).

В организме сельскохозяйственной птицы очень интенсивно протекают процессы синтеза и процессы распада белков, такие как дезаминирование и декарбоксилирование. Для того чтобы процессы распада не превалировали над процессами синтеза необходимо постоянное наличие свободных аминокислот, источником которых могут быть свободные аминокислоты, находящиеся в скелетных мышцах. В условиях стресса активизируются все обмены веществ, проходящие в организме. При активизации белкового обмена происходит усиление процесса глюконеогенеза, приводящее к синтезу глюкозы из аминокислот (Буркат В. Б., Бекма А. А., Иванченко Н. И., 1998; Студенцов Е. П. с соавт, 2013).

В организме птиц при воздействии внешних негативных факторов происходят изменения, касающиеся биохимических и морфологических изменений грудных и бедренных мышц. Эти процессы сопровождаются изменением ферментов, находящихся в каждой органелле клетки. При воздействии стресс-факторов усиливаются метаболические процессы, обуславливающие изменение количества ферментов в крови или тех или иных органов. Ряд ученых изучали биологическую роль печеночных трансфераз и щелочной фосфатазы мышечных клеток в период стресса. Было установлено, что бедренные мышцы являются основной мишенью стресс-реакции на организм цыплят породы кросса «Ломан белый». Исследования также подтверждали данные по активизации фермента креатинкиназы после воздействия стресса на организм сельскохозяйственной птицы. Уменьшение количества белков-ферментов при стрессе связано с активизацией симпатико-адреналовой системы, приводящей к изменениям в кровообращении, при котором происходит спазм артериол, нарушение микроциркуляции и ишемические явления в дан-

ной группе мышц (Хаустов В. Н., Растопшина Л. В., Гусельникова Е. В., 2013; Ваганов Е. Г., Тихонов С. Л., Тихонова Н. В., Мифтахутдинов А. В., 2016).

Важным показателем обмена веществ является коэффициент де Ритиса, отношение АсАТ/АлАТ. Этот показатель меняется в бедренных мышцах через час после воздействия стресса на организм птицы. Происходит мобилизация защитных сил организма за счет восстановления активности АсАТ до фонового уровня, значение коэффициента де Ритиса уменьшалось в несколько раз. Исходя из этого, можно утверждать об увеличении обмена свободных аминокислот в мышечных клетках. Повышение активности ферментов переаминирования сохраняется от нескольких часов до суток от начала эксперимента. Активаторами этих процессов, выхода свободных аминокислот из мышечной ткани служат гормоны, являющиеся мощными активаторами всех цепей метаболизма (Васильева С. Н., 1997; Черноградская Н. М., Черкашина А. Г., 2010; Pitman D. L., 1995).

Ученые Л. Н. Карелина, Б. Я. Власов и О. П. Ильина (2010) отметили, что при тепловом стрессе в грудных и бедренных мышцах цыплят увеличивается количество ферментов цикла Кребса, за счет деструкции мышечных волокон. Увеличение количества щелочной фосфатазы в мышечном материале можно связать с использованием макроэргических метаболитов, которые являются предшественниками АТФ. Аналогичные результаты исследования были получены при исследовании гомогената массы печени и почек. Следовательно, повреждающий фактор и его последствия складываются из комплекса изменений в условиях гомеостаза организма, который достигается благодаря мембранным системам клеток. Состояние мембран клеток является исходным звеном, предотвращающим разрушительное влияние стресса на организм.

Для того чтобы понять на сколько клеточная мембрана будет противостоять стрессовому фактору, во внимание берется такой показатель как коэффициент проницаемости мембран (КПМ). Это отношение между активно-

стью ферментов в плазме крови и мышечном гомогенате. В период стресса происходит разобщение реакций трансфосфорилирования, в связи с увеличением проницаемости клеточных мембран и последующей потери электролитов и минеральных соединений. Эти изменения происходят на фоне изменения органелл клеток, в частности в матриксе митохондрий. Кристы сглаживаются, становятся менее видимыми, появляются нарушения целостности митохондриальной мембраны. Моноциты проявляют функцию защиты постоянства внутриклеточных параметров за счет сохранения концентрации щелочной фосфатазы, активность которой эквивалента скорости гидролиза фосфомоноэфиров различной природы при щелочных значениях активной реакции среды (Георгиевский В. И., 1970; Шабанов П. Д., 2003).

Доказано, что активность клеток скелетной ткани характеризует параметры адаптационного потенциала организма. Объяснить это влияние можно тем, что мышечные белки при стрессе являются источником свободных аминокислот и, соответственно, скорость их мобилизации эквивалентна адаптационным возможностям организма (Гостищева М. В., Федько И. В., Писниченко Е. О., 2004).

Некоторые технологические факторы могут повлиять на организм так, что это может привести к тому, что не сработают адаптационные механизмы отдельных систем и органов. Тогда организм будет испытывать состояние стресса. Механизм адаптации у животных и птиц различен и связан с генетическим потенциалом, за счет которого сохраняется продуктивность и полноценность получаемой продукции. Эти факторы положительно влияют на экономические показатели производства (Севостьянова О. И., 2016; Грекова А. А., Мальцев А. Н., 2010).

По мнению многих исследователей, мишенью стрессовой реакции является сердечнососудистая система. Негативное воздействие приводит к нарушению физиологического состояния всей сердечнососудистой системы, нарушается электропроводность и метаболизм в тканях миокарда, изменяется функциональное состояние кардиомицитов. При различных фазах реакций

стресса в гомогенате сердца и печени птицы отмечали разные изменения. Первая фаза развития стресс-реакции характеризовалась снижением активности ферментов в клетках сердца курочек, что приводит к ограничению синтеза макроэргических соединений и наводит на предположение, что гормональная система, формирующая стадии адаптации, влияет на процессы анаболизма ферментов (Донченко О. А. с соавт., 2013).

Адрено-кортикотропный гормон и кортизол регулируют адаптационные возможности организма в период стресса. Активность ферментов при этом тоже подвергается изменениям. Их синтез сопряжен с действием стрессовых гормонов. Уменьшение количества ферментов определяется биологической ролью в процессах метаболизма. В фазу мобилизации и реабилитации в клетках миокарда была определена специфичность для активности аспартаминотрансферазы. Большую роль в работе физиологических систем организма принимает прочная структура биологических мембран клеток. Повреждение их целостности приводит к высвобождению внутриклеточных ферментов, повышая их содержание в крови (Гусельникова Е. В., 2005; Attia Y. A. et al., 2009).

Были проведены научные эксперименты по изменению массы сердца крыс в условии физиологической нагрузки. Физиологическое состояние сердца зависит от роста или деструкции миокарда, а гипертрофия сердца наступает в период благоприятной адаптации. Катехоламины и глюкокортикоиды, обладая липотропным действием, в период стресс-реакции способствуют повреждению сердечной мышцы. Эти гормоны усиливают действие эстераз, а также процессы перекисного окисления липидов. При стрессе различной этиологии кардиомициты, являясь детерминированными клетками миокарда, проявляют повышенную сократительную активность (Дмитриченко Е. Ф., 2009; Berghe V. G., 2001).

При усиленном сокращении объемная плотность основных клеток миокарда уменьшается, а объемная плотность соединительной ткани – увеличивается. Возрастает ферментативная активность СДГ и ЛДГ. На функциональ-

ную активность миокарда оказывает влияние окислительный стресс. Морфологические изменения в тканях миокарда носят адаптивно-компенсаторный характер и вызваны реакцией клеток и тканей на воздействие стресса. Первыми на стресс реагируют надпочечники, их функциональное состояние тесно связано с почками. В период стресса в почках происходят компенсаторно-приспособительные реакции, в которых участвует сосудистая система и нефроны (Донченко О. А., Брыкина Л. И., 2013).

В ряде научных трудов была описана роль ферментативной системы почек по таким ферментам как АсАТ, АлАТ и ЩФ. Была установлена взаимосвязь массы почек от интенсивности стрессового воздействия. Проведенными исследованиями установлено, что в организме курочек для покрытия энергозатрат почками были вовлечены свободные аминокислоты. Большую роль при этом процессе играют ферменты переаминирования и цикла Кребса. Большая часть энергии для почек была получена, за счет увеличения активности щелочной фосфатазы, которая получается благодаря гидролизу органических монофосфатов. Щелочная фосфатаза способствовала образованию макроэргических соединений, за счет транспорта через биологические мембраны. Это свидетельствует о повышении ферментативной активности, с одной стороны, уменьшении количества свободных аминокислот, с другой стороны. Данное научное исследование говорит о низкой адаптационной возможности почек. Почки в период стресса для покрытия своих энергозатрат использовали свободные аминокислоты ферментов переаминирования и органические монофосфаты щелочной фосфатазы. Эти ферменты определяют параметры постоянства почек, их активность изменялась в соответствии фазой стресса (Дьяченко Ю. В., Толоконников В. П., Луцук С. Н., 2016; Новиков В. С., Шустов Е. Б., Горанчук В. В., 1998; Долгополов В. Н., 2006).

У сельскохозяйственной птицы наступление каждой фазы стресса зависело от вида фермента. Ферменты переаминирования в почечных клетках соответствовали скрытой фазе стрессовой реакции и обнаруживались спустя сутки после стрессовой реакции. При этом наименьшая активность АсАТ

была установлена в конце эксперимента, а АлАТ – через один час после стресса. В клетках печени синтез АлАТ подавлялся интенсивнее АсАТ, что сказалось на таком показателе, как коэффициент де Ритиса. В процессе различных фаз стресса уменьшалось использование аминокислот, вовлекающихся в процесс глюконеогенеза. Такое явление можно объяснить изменением проницаемости биомембран в почках. Об этом судили по повышению КПМ и разному уровню количества ферментов. Проведя анализ содержания различных ферментов пришли к выводу, что за период стресса происходит недостаток белковых соединений (Донченко О. А., Брыкина Л. И., 2013; Дорожкин В. И., Уразаев Д. Н., 2006).

По мнению S. R. Hashemi и H. Davoodi (2012) адаптогены оказывают воздействие на стимуляцию защитных свойств организма, нормализацию работы центральной нервной системы, положительно влияют на процесс кроветворения, повышают клеточный и гуморальный иммунитет, защищают биомембраны от действия свободных радикалов.

Исследования на изолированных нейрональных клетках показали, что адаптогены проявляют нейропротекторную, антидепрессивную, анксиолитическую, ноотропную и стимулирующую активность центральной нервной системы (Жейнова Н. Н., Черный Н. В., 2004).

Механизм действия адаптогенов на организм проявляется влиянием через нейрогуморальные механизмы, различные органы и системы, а также их непосредственным воздействием на клеточные структуры (Дьяченко Ю. В., Толоконников В. П., Луцук С. Н., 2016).

Таким образом, адаптогены оказывают: действие на центральную нервную систему; действие через периферические железы внутренней секреции и эндокринную систему; влияние на клеточные мембраны, их избирательную проницаемость и активность ферментов; влияние на активацию внутриклеточных систем; пополнение эндогенного фонда антиокислительной системы. Адаптогены являются редоксативными соединениями с антиокислительными свойствами, предотвращают чрезмерное накопление продуктов

окисления свободных радикалов и липидных перекисей, предотвращая появление патологий. Адаптогены вызывают перестройку метаболизма, которая выражается в экономном расходовании субстратов, проявлении у организма возможности оптимального функционирования при меньших затратах энергии и адаптацию к повышенным нагрузкам. Они оказывают защитное действие от влияния ксенобиотиков, а также повышают сопряженность процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях, сохраняя их энергетический потенциал (Жейнова Н. Н., Черный Н. В., Дегтярев Н. А., 2004; Ваганов Е. Г. с соавт., 2016).

Адаптогены увеличивают адаптационный потенциал организма: стимулируют гипоталамно-гипофизарно-адренкортикальную систему (ГГАКС), которая, являясь нервно-эндокринным центром, дает возможность повышения приспособленческих реакций; оказывают возбуждающее действие на кору головного мозга; повышают образование аденозинтрифосфата в организме; ускоряют процессы синтеза и транспорт кислорода к мышцам и ЦНС; препятствуют действию стрессов, вызванных гипоксией, благодаря увеличению образования эритроцитов, при этом не вызывая истощения возможностей систем компенсации (Жилякова Т. П., 2006).

Происхождение адаптогенов может быть природным (родиола розовая, аралия маньчжурская, левзея сафлоровидная, элеутерококк и др.) или синтетическим, разделенным на большие классы, такие как: иммуномодулирующие средства (аминокислоты, пептиды, витамины); актопротекторы и антигипоксанты (гутимин, амтизол, этомерзол); антиоксиданты (витамины А, С, Е, убихиноны, фумаровая кислота); радиопротекторы и радиосенсибилизаторы (Житенко П. В., 1984).

Адаптогены на основе лекарственных трав, а также получаемых из них лекарственных форм применяют в животноводстве и птицеводстве, однако широкого распространения они не получили. Причиной их ограниченного применения является недостаточное количество и высокая стоимость сырьевой базы (Успенская Ю. А., 2015; Жолобова И. С., Хусид С. Б., Семененко М.

П., Лопатина Ю. А., 2014).

Многие ученые считают, что средства для повышения неспецифической резистентности организма, на данный момент, являются необходимыми для профилактики стрессов в птицеводстве, хотя ранее считались лишь вспомогательными (Иванов А. В., Папуниди К. Х., 1996; Кердяшов Н. Н., Наумов А. А., Смольянова А. П., 2008).

Большое значение для устранения негативных последствий стресса имеет активация внутренних ресурсов организма за счет образования новых соединений, обладающими антиоксидантными свойствами. Содержание антиоксидантов и прооксидантов в основном рационе птиц позволяет организму адаптироваться к различным видам стресса. Антиоксидантами, поступающими с кормом в основной рацион птиц, можно считать токоферол, аскорбиновую кислоту, каротиноиды. Многие минеральные соединения, входящие в простетические группы сложных ферментов, отвечающих за защиту клеток организма от перекисного окисления липидов, относят к антиоксидантам. В организме синтезируются соединения, обладающие антиоксидантной активностью, т. е. соединения, которые защищают организм, обладая свойствами, комплементарные антиоксидантам. Синтез всех этих соединений регулируется определенной группой генов, названных витагенами. Витагены – это гены, ответственные за выживание организма в критических условиях. Продуктами деятельности витагенов являются различные белковые молекулы, включая антиоксидантные белки-ферменты (супероксид дисмутаза и глутатионпероксидаза), белки теплового шока (протеины-шапероны), ферменты второй фазы детоксикации чужеродных веществ, белковые факторы роста, а также белки, вовлеченные в регуляцию метаболизма энергии и поддержания клеточного гомеостаза кальция, а также ряда других белков, таких как сиртуины, способных оказывать защитное действие в условиях стресса, предупреждая повреждения, вызываемые свободными радикалами. Изменения в экспрессии генов и апоптоз являются важнейшими элементами адаптации к стрессу. Активировать витагены для мобилизации адаптационных воз-

возможностей организма могут различные химические вещества, например, органические кислоты (Фисинин В. И., Сурай П. Ф., 2011; Кавтарашвили А. Ш., Колокольникова Т. Н., 2010; Фисинин В. И., Сурай П. Ф., Кузнецов, А. И., Мифтахутдинов А. В., Терман А. А., 2013; Капсалямова Э. Н., Ерекешова Г. К., Сакипова З. Б., 2014).

Органические кислоты использовались в качестве консерванта кормовых добавок на протяжении многих лет, а именно для уменьшения роста бактерий и плесени в кормах, тем самым сохраняя чистоту и качество кормов. Благодаря введению органических кислот в рацион становился выше коэффициент конверсии корма и ежедневный прирост, а также наблюдалось снижение заболеваемости. Большая часть научных исследований показала, что органические кислоты являются отличными стимуляторами показателей роста и здоровья кишечника в промышленном птицеводстве, обладают адаптивной активностью, и они были допущены Европейским союзом к применению в качестве кормовой добавки (Коков Т. Н., 1994; Карелина Л. Н., 2012; Карпюк Л. А., 2008; Кармадких Ю. А., 2010).

В последнее время наряду с традиционными кормами широкое применение получили различные биостимуляторы, содержащие все необходимые элементы, обеспечивающие рост и развитие организма. Существующие технологии и применяемые ветеринарные препараты не могут в полной мере разрешить дисбаланс между высокой продуктивностью и здоровьем получаемого поголовья. Все это диктует условия для ветеринарной науки по разработке новых лекарственных препаратов, предназначенных для снятия любого вида стресса (Кравецкий П. А., Удинцев С. Н., Жилиякова Т. П., 2008; Резниченко Л. В., Резниченко А. А., Носков С. Б., Рябцева Е. Н., 2021).

Из-за необходимости разработки натуральных кормовых добавок и ветеринарных препаратов, российские и зарубежные ученые обратили внимание на гуминовые кислоты, получаемые из таких природных источников как торф, бурый уголь, сапропель. После серии экспериментов был выделен класс гуминовых соединений, названный энергенами, благодаря своим свой-

ствам увеличения энергетики клеток и стимуляции процессов жизнедеятельности (Крыжановский Н. Г., 1985; Panossian A., Wikman G., 2010).

1.2 Гуминовые вещества: биологические свойства и применение

Гуминовые соединения являются результатом сложных биохимических процессов, вследствие физических, химических и микробиологических процессов, происходящих в остатках растений и животных. Велика роль гуминовых соединений в поддержании и сохранении экологии окружающей среды, при антропогенном воздействии в различных сферах сельского хозяйства и перерабатывающей промышленности (Крюков В. С., Тарасенко В. Н., 2011; Coates J., Cole K, Chakraborty R., 2002).

Гуминовые соединения представляют собой смесь веществ алициклической, гидроароматической, ароматической и гетероциклической природы. С химической точки зрения это смесь сложных и разнообразных веществ, возникших при разложении остатков растений и животных под воздействием ферментных систем микроорганизмов в аэробных и анаэробных условиях. В состав гуминовых соединений может входить множество функциональных групп, таких как пептиды, амины, кетоны, альдегиды, фенолы и спирты (Кулешов С. М., 2006; Куркин В. А., Петрухина И. К., Акушская А. С., 2014).

В окружающей среде происходит постоянный процесс образования и накопления гуминовых соединений. Как и фотосинтез, процесс гумификации является очень важным в круговороте органических веществ в природе. Гуминовые вещества имеют более сложное строение по сравнению со многими природными ископаемыми, они активно участвуют в процессах метаболизма, являясь посредником между органическими и минеральными соединениями (Апостолюк В. В., Апостолюк К. А., 1966; Лотош Т. Д., 1985).

Гуминовые вещества исследуются в течение двух столетий – они были открыты и выделены из торфа в 1786 г. немецким химиком Ф. Ахардом (Куркин В. А., Петрухина И. К., Акушская А. С., 2014).

В XIX в. крупнейшие учебники общей и органической химии включали разделы, посвященные вопросам гуминовых веществ. Так, в «Учебнике химии» Я. Берцелиуса подробно рассмотрены виды гуминовых веществ, процессы их образования в почвах, свойства, образование и свойства солей гуминовых, креновых, апокреновых кислот (Лиштван И. И., Глебов П. А., Наумова Г. В., 1981).

Одним из положительных изменений в процессе исследования и внедрения гуминовых веществ в последнее время является создание международного общества и проведение конференций по изучению гуминовых веществ (Лопаева Н. Л., 2013).

Термин «гумус» считается почвенным и употребляется для обозначения органических веществ почвы, прошедших процесс гумификации. Гумус представляет собой сложную, постоянно меняющуюся систему с определенным количеством органических компонентов, в составе которых количественно преобладают гумусовые соединения – гуминовые, фульвокислоты и соли гуминовых кислот – гуматы (Самохин В. Т., 1997; Фисинин В., Кравченко Н., 1977).

Использование гуматов в качестве удобрений из ила началось еще в древнем Египте в долине реки Нил. В России впервые гуминовые препараты в чистом виде были получены в 1936 г. Из торфа получены такие гуминовые препараты как гумат натрия, оксидат торфа, гидрогумат, оксигумат, нитрогуминовый стимулятор, гумостим, нашедшие широкое применение в растениеводческой и животноводческой практике (Павловская Н. Е., Юшкова Е. И., Даниленко А. Н. с соавт., 2007).

Влияние гуминовых соединений на растения представляет сложный, поэтапный процесс, охватывающий все периоды вегетации. Гуминовые соединения положительно влияют на всхожесть семян сельскохозяйственных культур, улучшают приживаемость рассады и саженцев. Обладают адаптогенным действием – адаптируют растения после перенесенных заболеваний и воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Макро- и микроэлементы благода-

ря гуминовым соединениям попадают в растения, приводят к активации ферментативной системы, регулирующей все биохимические процессы. Доказано, что урожай зависит от процесса фотосинтеза и от быстрого разворачивания листовой пластины, улучшение которого достигается влиянием на растения органических удобрений, содержащих гуминовые кислоты. Через листовую пластину в растение поступает определенное количество микроэлементов – это активизирует ферментативные процессы и синтез новых органических соединений, а это, в свою очередь, влияет на урожайность (Самохин В. Т., Кондратьев Ю. Н., 1996)

Гуминовые вещества усиливают защитные силы растений, что особенно проявляется при высоких или низких температурах, при недостатке влаги или переувлажнении, при отсутствии солнечного света и кислорода в почве. Применение гуматов способствует лучшей переносимости растениями избыточных доз минеральных удобрений и пестицидов. Гуматы оказывают комплексное, благоприятное воздействие на почвенную биоту и ее физико-химические показатели. Гуминовые кислоты способствуют связыванию тяжелых металлов, радионуклидов, предохраняя от попадания их в растения. Гуминовые соединения активизируют все органеллы клетки, улучшая физико-химические свойства протоплазмы, ускоряя обмен веществ, процесс фотосинтеза и биологического окисления. В результате этих процессов усиливается процесс деления клетки, ускоряется рост растения (Смердова М. А., 1999; Симонова Н. В., Доровских В. А., Штарберг М. А., 2011).

В растениях гуминовые соединения выполняют множество функций: кумулятивная – способность накапливать различные органические соединения; транспортная – обеспечивая образование соединений с минеральными компонентами и быстрое их продвижение в клетку; регуляторная – определяет буферные свойства и окислительно-восстановительные процессы в почве. Гуминовые соединения способны изменять проницаемость клеточных мембран, увеличивать содержание хлорофилла, активизировать процессы дыхания клетки, все это ведет к увеличению урожая, повышению качества про-

дукции (Соколов М. Ю., Бокова Т. И., 2000; Попов А. И., 2004; Павловская Н. Е., Юшкова Е. И., Даниленко и др., 2007).

Использование сельскохозяйственных угодий требует постоянного пополнения гумусового слоя почвы. Основным источником пополнения – компост, вермикомпост, торф, навоз и др. Эти источники гуминовых соединений содержат недостаточное количество биологически активных соединений, в частности гуминовых кислот, а сам процесс внесения их в почвы требует больших экономических затрат. Поэтому получение концентрированных, органических удобрений из компостов, вермикомпостов с применением различных биотехнологических схем является актуальным направлением сельскохозяйственной науки. Органические удобрения должны создаваться не как альтернатива минеральным удобрениям, с целью получения высоких урожаев, но и для получения высококачественной, экологически чистой продукции (Смольянова А. П., 2011; Brzóska F. et al., 2007).

Гуминовые соединения могут участвовать в самых различных природоохранных мероприятиях, направленных на восстановление поврежденных, загрязненных почв и биогеоценозов – они связывают в прочные комплексы ионы металлов и органические экотоксиканты в воде и почве (Солнцев К. М., 1975; Соколов М. Ю., Бокова Т. И., 2002).

Гуминовые вещества с помощью почвенных микроорганизмов могут переводить органические соединения в минеральные, делая их доступными для растительного мира, так как именно в минеральной форме биологически активные соединения поступают в растительную биомассу (Садомов Н. А., 2002).

После многочисленных исследований было достоверно установлено, что гуминовые вещества не являются индивидуальными соединениями, а представляют собой сложную смесь молекул различного состава и строения, для изучения которой не подходят постулаты классической термодинамики и теории строения веществ (Лотош Т. Д., 1985).

Гуминовые и фульвокислоты объединяет название «гумусовые кислоты», поскольку из всех гуминовых веществ они являются наиболее химически активными. Гумусовые кислоты классифицируются по способности растворяться в различных растворителях, среди них выделяют гуминовые, гиматомелановые и фульвокислоты (Горовая А. И., 1993; Ощипок И. Н., 2016).

По мнению А. В. Бузлама (2010) главные отличительные особенности гуминовых веществ также основаны именно на растворимости – гуминовые кислоты растворяются в щелочных растворах, фульвокислоты нерастворимы в кислотах.

Гуминовые вещества – это молекулы, обладающие высокой молекулярной массой. Химическим свойством гуминовых кислот является способность образовывать водорастворимые соли. Препараты на основе гуминовых кислот содержат в своем составе и другие очень важные биологически активные соединения. Компоненты, входящие в состав гуминовых препаратов, имеют общее строение, но могут отличаться друг от друга, эти различия зависят от вида исходного сырья (Горовая А. И., Орлов Д. С., Щербенко О. В., 1995; Попов А. И., 2004).

Гуминовые кислоты имеют разветвленную молекулярную структуру, включающую большое количество функциональных групп и активных центров, и могут аккумулировать различные органические вещества почвы, такие как аминокислоты, углеводы, пигменты, биологически активные вещества, а также макро- и микроэлементы, которые включаются в молекулярный комплекс гуминовых веществ (Беркович А. М. с соавт, 2003-2006; Машковский М. Д., Южаков С. Д., 2002; Мещеряков Н. П., 2004).

В природе существует множество разнообразных гуминовых кислот, извлечение которых проводится растворами щелочей, щелочных солей и органическими растворителями (Орлов Д. С., 1997; Удинцев С. Н. с соавт, 2010).

Фульвовая кислота обладает антиоксидантными и детоксикационными свойствами, увеличивает скорость метаболических реакций (Панин Л. Е., 1983).

Гуминовые вещества находят практическое применение в различных областях промышленности – в медицине, ветеринарии, нефтедобывающей промышленности, их применяют для рекультивации нефтезагрязненных почв, связывания тяжелых металлов, радионуклидов и органических токси-кантов и др. (Платонов В. В., Елисеев Д. Н., Швыкин А. Ю., Хадарцев А. А., Хрупачев А. Г., 2010).

В настоящее время проблема биотехнологии гуминовых соединений из доступного, дешевого сырья стоит перед производителями достаточно остро. Патентный поиск показывает, что уже разработаны и внедрены в практику схемы получения органических удобрений, с высоким содержанием гуминовых соединений. Различные технологические схемы предусматривают тер-мохимическую обработку сырья, предложены методы получения гуминовых препаратов без предварительного повышения температуры, с применением различных окислителей и неорганических кислот. Все применяемые методы позволяют получать препараты с высоким выходом гуминовых веществ (Платонова Д. С., Диденко Т. А., Адеева Л. Н., 2014).

Разработка новых биотехнологий для получения органических препа-ратов является актуальной задачей, стоящей перед практической ветеринари-ей (Пурьгин П. П., Потапова И. А., Воробьев Д. В., 2012; Приходько О. В., Бабкина Т. Н., Тазаян А. Н., 2014).

Гуминовые вещества обладают высокой биологической активностью и используются в медицине, фармации и бальнеологии. Фармацевтические препараты на основе гуминовых кислот обладают биостимулирующими, вос-станавливающими свойствами. В бальнеологии довольно часто используют торфяные ванны для лечения ревматических заболеваний, что основано на способности торфа снижать активность гиалуронидазы. Гуминовые кислоты придают торфяной ванне полутвердую пластическую консистенцию, при

этом используются их сорбционные, бактериостатические и вяжущие свойства (Соляник А., Соляник В., 1995; Филов В. А., 2002; Степченко Л. М., Ефимов В. Г., Лосева Е. А., Скорик М. В., 2007; Никулин И. А. с соавт., 2017).

Гуминовые вещества являются источниками биологически активных веществ, самым широко применяемым в клинической практике является сорбент – «медицинский лигнин» или полифепан (Сухих А. С., Кузнецов П. В., 2009).

Препарат гумизоль на основе гуминовых кислот является биогенным стимулятором, получаемый из морской лечебной грязи и его широко применяют в неврологии (Халифаев Д. Р., 2004).

Гуминовые соединения способны активировать ферментные системы и оказывать влияние на процессы окисления и восстановления (Хисамов Р. Р., Папуниди К. Х., 1999).

Гуминовые кислоты ингибируют протеолитические ферменты, предотвращая повреждения стенок сосудов и клеток кожи. Гуминовые и фульвокислоты сокращают протромбиновое время плазмы, стимулируют некоторые функции нейтрофилов (Фролов А. В., 2012).

Гуминовые кислоты используются в качестве иммуномодуляторов, которые обладают интерферогенным эффектом и являются индуктором некроза опухолей. Они ускоряют процесс регенерации ран, препятствуя образованию рубцовой ткани. Гуминовые препараты используют для лечения нарушений обмена веществ и при патологии пищеварительной системы (Шабиев Л. Ф., 2012; Altmeyer P., Nüchel C. M., 1996).

Гуминовые вещества включают в биологически активные добавки в качестве энтеросорбентов. Из наиболее изученных биологически активных добавок к пище этого направления – «Гумивит», «Цеоллам» и др., полученные из окисленного бурого угля (Тихова В. Д., 2003; Ощипок И. Н., 2016; Никулин И. А., Ратных О. А., 2017).

Применяемые гуминовые кислоты увеличивают суммарные концентрации микробиоты толстой кишки и могут служить альтернативой пробиотикам (Соколов М. Ю., Бокова Т. И., 2002).

Гуминовые вещества способны образовывать водорастворимые комплексы с органическими соединениями с дальнейшим протеканием таких биохимических процессов как перенос кислорода (Дорожкин В. И., Уразаев Д. Н., 2006; Степченко Л. М., 2007).

Использование препаратов и кормовых добавок на основе гуминовых соединений в животноводстве является перспективным не только в связи с их высокой биологической активностью, но и отсутствием токсического эффекта, и экономической доступностью (Фисинин В., Кравченко Н., 1977; Платонов В. В., Проскуряков В. А., Никишина М. Б., 1996; Бузлама А. В., Чернов Ю. Н., 2010).

Исследованиями ряда ученых установлено, что такие ветеринарные препараты как лигногумат, сапропелевый гумат и гумат леонардита являются малотоксичными, не обладают кумулятивными свойствами, проявляют широкий спектр биологического действия (Дорожкин В. И., Уразаев Д. Н., 2006; Лиштван И. И., Янута Ю. Г., Абрамец А. М. с соавт., 2014).

Гуминовые препараты выпускают в твердой, жидкой и пастообразной лекарственных формах, они обладают высокой биологической активностью, зависящей от качества исходного сырья и технологии получения. Кормовые добавки и лекарственные препараты на основе гуминовых соединений могут быть использованы в качестве катализатора биохимических процессов, как иммуномодуляторы, антимикробные и ранозаживляющие препараты (Хусид С. Б., Волкова С. А., Донсков Я. П., 2015; Никулин И.А., Самотин А.М., Ратных О.А., Корчагина О.С., 2017).

Изучая механизм действия гуминовых веществ на организм животных было установлено, что гуминовые кислоты улучшают прохождение неорганических ионов через стенку клеточных мембран (Бузлама В.С., Шабунин С.В., 2007; Платонов В. В., Елисеев Д. Н., Швыки и др., 2010).

Влияние гуминовой кислоты на систему биогенных аминов, обеспечивающее поддержание гомеостатических резервов организма, происходит за счет запуска неспецифических механизмов защиты организма, повышения уровня катехоламинов и гистамина, гуминовые соединения могут вызывать активацию иммунной системы (Дмитриченко Е. Ф., 2009).

Гуминовые добавки в составе рациона животных и птиц могут влиять на состав микрофлоры кишечника, а также увеличивать активность иммунной системы, способны образовывать сложные сахараиды в организме, которые действуют как модуляторы межклеточных взаимодействий (Хусид С. Б., Волкова С. А., Донсков Я. П., 2015; Петенко А. И. с соавт, 2020).

Биологически активные добавки на основе гуминовых соединений в желудочно-кишечном тракте обладают следующими фармакологическими свойствами: активируют выработку желудочной протеазы, стимулируют работу поджелудочной железы; уменьшают количество кишечной палочки; оптимизируют морфологию кишечника – короткоцепочные жирные кислоты, вырабатываемые ферментацией пищевых волокон, стимулируют размножение эпителиальных клеток, увеличивая поверхность поглощения (Лещуков К. А., 2017; Eidelsburger U., Kirchgessner M., 1994; Biggs P., Parsons C. M., 2008).

Гуминовые кислоты регулируют внутриклеточные процессы ферментативного метаболизма белков в различных структурах головного мозга (Сорокина Т. А., 2014).

В экспериментальных работах установлена способность гуминовых соединений сорбировать ксенобиотики и регулировать процессы перекисного окисления липидов (Платонов В. В., 2010; Karpos L. et al., 2008; Псхациева З. В., 2010). Гуминовые вещества обладают высокой сорбционной активностью по отношению к микотоксинам (Фисинин В., Кравченко Н., 1977).

Лигфол является адаптогеном на основе природных лигнинов, обладающий пролонгированным действием и возможностью парентерального и внутримышечного введения. Использование лигфола снижает нагрузку отрицательного воздействия внешней среды на системы организма, повышает

общую резистентность организма и неспецифические иммунные факторы местной защиты (Бусловская Л. К., Ковалева О. Л., 2007; Бузлама А. В., Чернов Ю. Н., 2014).

Препарат гуминат является комплексом натриевых солей гуминовых кислот. Скармливание гумината коровам положительно влияет на уровень продуктивности и физиологические и биохимические показатели. Использование гумината в рационах крупного рогатого скота различных возрастов сопровождается улучшением физиологического состояния животных и повышением продуктивности и качества получаемой продукции (Швинд В., 2009).

Биостим К представляет собой прозрачную жидкость темно-бурого цвета со слабым специфическим запахом, полученный из торфа. Препарат увеличивает внутриклеточный метаболизм и повышает ассимиляцию питательных веществ, что улучшает энергию роста у различных животных, повышает молочную, мясную и яичную продуктивность (Костылева К. Ю., 2006).

Препарат гумадапт оказывает положительное влияние на ростовые показатели животных, является эффективным детоксикантом, снижающим накопление токсического элемента свинца в мышечной ткани цыплят (Бокова Т. И., 2004).

Кормовая добавка гумитон обладает адаптогенной и стрессрегулирующей активностью, способствует снижению частоты патологических отелов коров, способствует стимуляции у них специфического клеточного и гуморального иммунитета (Смолянова А. П., 2011).

При применении гумивала в рационах у животных и птиц происходит естественная биологическая коррекция продуктивности, тем самым увеличивается экономическая эффективность (Сафонов А., Бузлама С., 2007; Закорчевный И. И., Михальская Л. Н., Швартау В. В., 2012).

В целом, проведенный анализ литературных данных показывает, что наличие широкого спектра биологической активности дает обоснование воз-

возможности для разработки лекарственных препаратов и кормовых добавок ветеринарного применения, содержащих гуминовые вещества.

1.3 Бетаин: биологические свойства и применение

Бетаин (от лат. *Beta* – свёкла) – это витаминоподобное соединение, является производным аминокислоты глицина. По химической структуре бетаин – это аминокислота глицин, к которой присоединены три метильные группы ($C_5H_{11}NO_2$) (Abdelmalek M. F. et al., 2001; Schwab U. et al., 2002).

С химической точки зрения, бетаин представляет собой целый ряд биологически активных соединений, в состав которых входят соединения бетаина и аминокислот – гистидина, триптофана, гидрохлорида, пролина. Природными источниками бетаина являются зародыши и отруби различных сортов пшеницы, свекла, семена подсолнечника, морские обитатели – креветки, растительные приправы и некоторые лекарственные травы – корень лопуха, эхинацея пурпурная и др. (Донченко О. А., Брыкина Л. И., 2013; S. Modabberi et al., 2015)

Впервые бетаин был исследован в 1866 г. немецким химиком Г. Шейблером, который обнаружил его в соке сахарной свеклы. Первое производство бетаина было начато в Финляндии в 1979 г. Его широкомасштабное производство и применение в пищевой промышленности, косметологии, а также изучение фармако-токсикологических характеристик начинается с конца XX века. В США заводы по производству бетаина начали свою работу с 1990 г. прошлого столетия. В это время исследования, в основном, велись по применению бетаина в растениеводстве. Потом группа ученых провела научные эксперименты доказывающие влияние бетаина на кумуляцию метионина в организме сельскохозяйственной птицы. Дальнейшие исследования касались вопросов безопасности и эффективности бетаина в качестве биологически активной добавки. Так, в результате многочисленных экспериментов группа ученых под руководством В. Гахла установила, что бетаин способен замещать витамины группы В (Chisholm F., 1990; . Park H. et al., 2016).

На сегодняшний день бетаин используется при промышленном производстве лекарственных препаратов, в качестве биологически активного соединения, необходимого для нормального функционирования организма. Среди производных бетаина найдены эффективные антидиабетические и кардиопротекторные лекарственные средства – в частности, производные β -аминобетаин и γ -бутиробетаинметилдронат. В официальной медицине бетаин как гиполипидемическое средство, используется во врачебной практике при комплексной терапии заболеваний (особенно сердечно-сосудистой системы), сопровождающихся или обусловленных нарушениями липидного обмена. Также, в литературе приводятся данные об эффективности бетаина в качестве гепатопротектора, при неврологических заболеваниях, в защите от аллергии, уменьшении риска возникновения рака кишечника, снижении резистентности к инсулину. Действие бетаина при этих патологических состояниях, в большинстве исследований, связывают со снижением окислительного стресса в организме. В целом, бетаин является антиоксидантом, обладающим различными видами действий: антисклеротическое, капилляроукрепляющее, желчегонное, иммуностимулирующие, диуретическое, противовоспалительное и липотропное (Кавтарашвили А. Ш., Колокольникова Т. Н., 2010; Бузлама А. В., Чернов Ю. Н., Сливкин А. И., 2014; Kettunen H. et al., 2001; Dembitsky V. M., 1996; Barak A. J., Tuma D. J., 1983).

Бетаин является донором метильных групп, играющим большую роль в метаболических процессах организма, участвуя в различных биохимических реакциях, с образованием и распадом наиболее важных для организма биологически активных соединений. Организм животных и птиц не может синтезировать метильные группы, поэтому очень важным считается их полноценное содержание в кормах, входящих в состав рациона. Установлено положительное влияние бетаина на развитие мышечной массы животных и улучшение качества получаемой продукции (Васильянова Л. С., 2016; Hoffman J. R. et al., 2009).

Применение бетаина в качестве активнордействующего вещества в составе рациона для сельскохозяйственной птицы положительно влияет на все стороны обмена веществ. В конечном итоге бетаин приводит к повышению продуктивности и улучшению качества получаемой продукции (Жолобова И. С., Борисенко В. В., 2016; Honarbakhsh S., Zaghari M., Shivazad M., 2007; Sakomura N. K. et al., 2013).

Бетаин обладает осмопротекторным, гепатопротекторным и метаболическим действием. Это влияние достигается сочетанием осмолитической и метилирующей функциями бетаина. Осмолитическая функция касается уровня гидратации, которая влияет на деятельность мышечных клеток, а также на снижение затрат энергии для поддержания функций организма, оставляет больше энергии, доступной для роста и наращивания массы тела. Метаболическое действие бетаина отражается на уменьшении содержания внутреннего жира и увеличению массы грудных мышц цыплят-бройлеров. Исследователь А. Барака доказал, что бетаин участвует в формировании клеточных мембран гепатоцитов, тем самым обеспечивая нормальную работу печени с сохранением всех ее функций (Капсалямова Э. Н., Ерекшова Г. К., Сакипова З. Б., 2014; Kidd M. T., Ferket P. R., Garlich J. D., 1997).

Бетаин является важным элементом, содержащим свободные метильные группы наряду с такими биологически активными соединениями как холин и метионин. Эти соединения принимают участие в реакциях метилирования, образования молекул карнитина и креатина. Биохимическая роль бетаина также сводится к снижению энергетических затрат, к повышению устойчивости организма к стрессовым ситуациям, инфекционным и паразитарным заболеваниям. Имеются данные по влиянию бетаина на процесс регенерации эпителия кишечника – он защищает клетки кишечника цыплят от кокцидийной инфекции, улучшает состояние и нормализует физиологические процессы в организме (Kettunen H. et al., 2001; Moosavi M., 2017).

Введение бетаина в рацион цыплят-бройлеров способствует накоплению жирорастворимых витаминов А и Е. Особенно важную роль бетаин иг-

рает в синтезе цианкобаламина – витамина В₁₂, который принимает участие в процессах метилирования. Бетаин может выполнять биохимическую функцию не только витамина В₁₂, но и фермента S-аденозилметионина, играющего основную роль в образовании клеточных мембран. Бетаин влияет на сохранение витаминов А и Е в составе премиксов, снижение доли холин-хлорида и синтетического метионина в рационах сельскохозяйственной птицы на разных периодах ее выращивания. Участвует в процессах метилирования ДНК, влияя тем самым на включение некоторых генов в организме, регулируя их активность через эпигенетические механизмы. Ускорение процессов метилирования ДНК приводит к уменьшению количества аномальных мутаций (Карпюк Л. А., 2008; Barak A. J., Tuma D. J., 1983).

Установлено положительное влияние бетаина в составе комбикормов для птиц на переваримость протеина, более лучшее использования азотистых соединений, липидов, аминокислот. В практическом применении возможна частичная замена бетаином метионина или холина, обладающих аналогичными свойствами, но имеющих более высокую стоимость сырья (Лапшина А. А., 2012; Panda A. K., Raju M. V. L. N., Rama Rao S. V., 2009).

Согласно исследованиям К. S. Abhay et al. (2015) добавление в рацион гидрохлорида бетаина может смягчить негативные последствия теплового стресса у бройлеров, поскольку он обладает потенциалом запасать метионин и холин в качестве доноров метильной группы. Являясь промежуточным соединением обмена холина – источника для образования метионина, его можно обнаружить во всех клетках живого организма. Бетаин действует как осмолит, помогающий поддерживать клеточный водный баланс, увеличивает объем клетки, тем самым повышая анаболическую активность, целостность клеточной мембраны и общее состояние птицы.

Осмопротекторное действие бетаина устраняет последствия теплового стресса и изменения кислотно-щелочного баланса, которые могут нарушить физиологические и метаболические функции, и, следовательно, производительность бройлеров и кормовую эффективность. Отмечено применение бе-

таина в качестве адаптогена в период различных стрессов, которым подвергаются животные и птица в процессе выращивания (Кулешов С. М., 2006; Ueland P. M., Holm P. I., Hustad S., 2005; Figueroa-Soto C. G., Valenzuela-Soto E. M., 2018).

По мнению G. Partridge (2002) животные и птица, подвергшиеся тепловому воздействию, поедают меньше корма, но использование бетаина компенсирует низкое потребление питательных веществ и дает дополнительный запас энергии.

При введении бетаина в рационы с низким содержанием метионина живая масса бройлеров увеличивается, убойный выход продукции становится выше по сравнению с опытными бройлерами, в составе рациона которых был один метионин (Карелина Л. Н., Власов Б. Я., Ильина О. П., 2010; R. H. Fetterer et al., 2003; Mahmood M. et al., 2020)

Бетаин в составе кормовых добавок оказывал положительное влияние на прирост массы тела птиц, производительность, усвояемость питательных веществ и состояние кишечной микрофлоры. Многочисленными научными исследованиями установлено, что бетаин можно вводить в основной рацион сельскохозяйственных животных и птицы наряду с синтетическим метионином и холин-хлоридом, что не только благотворно влияет на рост и развитие организма, но и на качественные показатели, получаемой продукции (Касьянова З. Ф., Шинкаренко А. Л., Тихомирова К. С., 2006; Грекова А. А., 2009; Котвицкая Д. В., 2020; Gahl W. A. et al., 1988; Virtanen E., 1995).

Особое внимание в исследованиях уделялось влиянию бетаина на содержание жиров в тушке и их жирнокислотный состав. Результаты опытов показали снижение числа насыщенных и увеличение количества ненасыщенных жирных кислот во внутреннем, подкожном жире, а также в печени. Бетаин используют в качестве кормовой добавки в питании рыбы в качестве осмолита (Донченко О. А., Брыкина Л. И., 2013; Day C. R., Kempson S. A., 2016).

Все обозначенное показывает перспективы использования бетаина в ветеринарных целях для профилактики и сокращения курса лечения при заболеваниях различной этиологии (в том числе стрессах), а также возможности включения его в премиксы для повышения сохранности и продуктивности птицы.

1.4 Фумаровая кислота: биологические свойства и применение

Фумаровая кислота является природной органической кислотой. Впервые была выделена в 1832 г. ученым Ф. Винклером из растения дымянка лекарственная (*Fumaria officinalis*), от которого получила свое название. Микроорганизмы производят фумаровую кислоту в небольших количествах, так как она является ключевым промежуточным звеном цикла Кребса. В обмене веществ у живых организмов участвует в виде солей – fumarатов. Фумаровая кислота частично растворима в воде, используется в еде, сельском хозяйстве, фармацевтике и химической промышленности, а также в медицине для лечения множества заболеваний (Кузнецов Л. С., 1986; Karpos L. et al., 2008).

Роль фумаровой кислоты в обмене обеспечивает образование высокоэнергетических соединений, которые способны создать запас энергии в виде АТФ при стрессе в живом организме. Быстрое образование АТФ из готовой фумаровой кислоты способствует сохранению запасов глюкозы для дальнейшего синтеза гликогена и аскорбиновой кислоты из нее (Платонов В. В. с соавт., 2010; Темроков А. К., 2006; Emre S., 2016).

Сохраняя энергетические запасы и препятствуя процессам расщепления белков и жиров, фумаровая кислота стимулирует иммунную защиту и активный транспорт питательных веществ в клетки организма птицы. Питательные вещества ускоряют образование яйца, тем самым увеличивая яйценоскость, сокращают время начала яйцекладки, в среднем до 10 суток, а период стабильной яйценоскости увеличивается до 25 дней (Хусид С. Б., Волкова С. А., Петенко А. И. с соавт., 2020).

Поддержание нормального состояния печени важно во все физиологические периоды выращивания сельскохозяйственной птицы, но особенно в последний период яйцекладки, перед линькой. Фумаровая кислота обладает эффективностью при недостаточном количестве O_2 и избыточном количестве CO_2 , позволяет осуществлять экстренный синтез АТФ, что является противодействием стрессу на молекулярном уровне. Препятствует накоплению жиров и токсинов в печени, уменьшает действие негативных процессов от свободных радикалов. Запасы необходимых питательных веществ благотворно влияют на функциональное состояние печени, препятствуют жировой дистрофии, обеспечивают детоксикационную функцию (Коков Т. Н., 1998; Yang S. T. et al., 2011).

Фумаровая кислота способна оказывать стабилизирующее действие на состояние системы антиоксидантной защиты организма, тем самым снижая последствия стрессовых воздействий. Эту кислоту необходимо вводить в основной рацион сельскохозяйственных животных и птицы в период технологических стрессов, которые возникают в разные периоды выращивания. Имеются работы, доказывающие положительное влияние фумаровой кислоты на птицу перед вакцинацией, в частности, на показатели антиоксидантной защиты организма (Lin-Holderer J. et al., 2016; Новиков В. С., Шустов Е. Б., 1998).

Фумаровая кислота положительно влияют на ростовые показатели, усвояемость аминокислот и микробную популяцию слепой кишки у цыплят-бройлеров. Поскольку кислая реакция среды задерживает рост и развитие грибной и бактериальной микрофлоры, органические кислоты одновременно являются пребиотиками, создают условия для роста полезной микрофлоры (Желнина М. А., Сеин О. Б., 2015; Islam K. M. S., 2008).

Фумаровая кислота применяется как стимулятор продуктивности, что обеспечивается ее влиянием на образование высокоэнергетических соединений, которые способны создать запас энергии в виде АТФ при стрессе в живом организме. Быстрое образование АТФ из готовой фумаровой кислоты

способствует сохранению запасов глюкозы для дальнейшего синтеза гликогена и аскорбиновой кислоты из нее (Engel C. A. R. et al., 2008).

Имея кислую реакцию среды, фумаровая кислота способствует активации профермента пепсиногена до пепсина. Активный пепсин способен гидролизовать белки до высокомолекулярных пептидов и аминокислот. Кислая реакция среды задерживает рост и развитие грибной и бактериальной микрофлоры. Фумаровая кислота обладает антисептическими и бактериостатическими свойствами, утверждена в ЕС в качестве консерванта кормов благодаря антимикробной активности. При гипоксии органов и тканей, уменьшает количество нежелательных бактерий в желудочно-кишечном тракте и улучшает скорость роста у свиней и птицы (Фисинин В., Кравченко Н., 1977; Дорожкин В. И., Уразаев Д. Н., 2006; Дьяченко Ю. В., Толоконников В. П., 2016; Лещуков К. А., 2017; M. Alp et al., 1999; Gold R., Linker R. A., Stangel M., 2012).

Фумаровая кислота обладают не только бактерицидными, но и выраженными фунгистатическими свойствами. Отмечено ее положительное влияние на количество условно-патогенной микрофлоры – после применения фумаровой кислоты наблюдается снижение показателей в несколько тысяч раз, благодаря чему ее можно применять для профилактики дисбактериозов у животных и птиц (Лотош Т. Д., 1985; Смердова М. Д., 1999; Roa Engel C. A. et al., 2008; Hajati H., 2018)

По мнению Skinner J. T. (1991) пищевые органические кислоты могут использоваться в качестве стимуляторов роста у цыплят-бройлеров. Фумаровую кислоту добавляли к полноценным рационам в дозах – 0,125 %, 0,25 % и 0,5 % – в течение от 1 до 49 дней. В первом опыте (бройлеры смешанного пола) добавление 0,125 % фумаровой кислоты значительно улучшило массу тела самок за 49 дней и средний привес обоих полов без влияния на использование корма. Потребление корма значительно увеличивалось, когда в рационе содержалось 0,125 или 0,5 % фумаровой кислоты. Во втором опыте

(самцы-бройлеры) за 49 дней масса тела была значительно выше, но не было различий в потреблении корма.

Благодаря биологическим свойствам проводились исследования по перспективам применения фумаровой кислоты в медицине. Окислительный стресс является отличительной чертой патогенеза ишемического инсульта, вызывающего сбой нейронов и гибель клеток. Активация антиоксидантных генов посредством активации фактора транскрипции 2, связанного с NF-E2 (Nrf2), является одним из ключевых механизмов защиты клеток от окислительного стресса. В клинической практике сложные эфиры фумаровой кислоты (FAE) представляют собой класс антиоксидантных и противовоспалительных молекул, уже используются для терапии рассеянного склероза и псориаза. Производные фумаровой кислоты применяются для лечения митохондриальных заболеваний, в частности, для лечения Синдрома Паркинсона, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, пигментной ретинопатии и митохондриальной энцефаломиопатии (Кулешов С. М., 1987; Климова А. А., Комиссаров И. Д., 1971; Павловская Н. Е. с соавт., 2007; Kirchgessner M., Roth F. X., Steinruck U., 1991).

Фумаровая кислота используется в качестве кормовой добавки для повышения эффективности корма. Одним из примеров является использование при кормлении поросят во время периода после отъема. Добавление фумаровой кислоты и ее корректировка значения рН улучшают прирост веса, потребление пищи и коэффициент конверсии корма свиней (Хлопин А. А., 2002; Карелина Л. Н., 2012; Скворцова Л. Н., Горковенко Л. Г., 2017; Patten J. D., Waldroup P. W., 1988; Kaur G., Shivanandappa T. B., Kumar M., Kushwah A. S., 2020).

Применение фумаровой кислоты оказывает положительное влияние на сельскохозяйственную птицу при стрессах, так как, в этот период происходит изменение основных физиологических функций организма, нарушается щелочной резерв крови, и для восстановления затрачивается та энергия, которая должна была пойти на рост и развитие. Энергетические ресурсы являются

главными адаптационными механизмами в период стресс-реакции и за счет применения препаратов, направленных на сохранение и поддержание макроэргических соединений организма, происходит активизация митохондрий, в результате чего наблюдается более эффективное использование энергопродукции, и благодаря чему можно вывести организм из гипоэргического состояния. Поскольку, фумаровая кислота является незаменимой частью цикла трикарбоновых кислот – универсального звена в аэробном обеспечении клетки, то ее перспективно использовать для энергетической поддержки критических состояний, главным образом, при различного вида стрессовых воздействиях (транспортировка, вакцинация, перегруппировка птицы и др.) (Бузлама А. В., 2003; Жейнова Н. Н., Черный Н. В., 2004; Перминова И. В., 2008; Желнина М. А., Сеин О. Б., 2015; Radecki S. V., Juhl M. R., Miller E. R., 1987; Sauer M., Mattanovich D., Marx H., 2013).

Являясь естественным метаболитом процесса окисления глюкозы, фумаровая кислота не накапливается в организме и не снижает качественных показателей мясной продукции, в препаративной форме хорошо смешивается с кормами и совместима с другими биологически активными веществами. Фумаровая кислота практически не токсична – при однократном введении внутрь цыплятам ее LD₅₀ составляет 10 г на 1 кг массы тела (Георгиевский В. И., 1970; Тихонов С. Л., 2004).

Вышеуказанные свойства и перспективы использования фумаровой кислоты определили наш выбор для включения в разрабатываемую кормовую добавку это вещества.

1.5 Бентонит: биологические свойства и применение

Для сбалансированности основных рационов животных и птиц необходимо использовать минеральные добавки. Применение комплексных минеральных добавок способствует обеспечению организма минеральными элементами, позволяющими активизировать ферментативную систему, и, как следствие,

увеличить продуктивность и качество полученной продукции (Сидорова А. В., Эккерт Л. Н., 2013; Кердяшов Н. Н., Дарьин А. И., 2016).

К эффективным минеральным добавкам относят бентонитовые глины, которые обладают рядом биологических свойств и содержат необходимый набор химических элементов, обеспечивающих протекание метаболических процессов в организме (Четверикова О. П., 2012; Chulayo A. Y., Tada O., Muchenje V., 2012).

Название бентонитовые глины произошло от форта Бентон, находящегося в штате Вайоминг (США), где первая их промышленная добыча была начата в конце XIX века (Голубятников В., Ульяновский В., 1991; Berzelius J. J., Wöhler F., 1856).

Бентонитовыми называют тонкодисперсные глины, представляющие собой алюмосиликаты, основными из которых являются: монтмориллонит – $Al_2O_3 \cdot 4SiO_2 \cdot n \cdot H_2O$; сапонит – $Al_2O_3[MgO] \cdot 4 SiO_2 \cdot n \cdot H_2O$; нонтронит – $Al_2O_3[Fe_2 O_3] \cdot 4 SiO_2 \cdot n \cdot H_2O$; бейделлит – $Al_2O_3 \cdot 3 SiO_2 \cdot n \cdot H_2O$. В большинстве случаев ведущее место занимает монтмориллонит (60-70 %), поэтому бентониты часто называют монтмориллонитовыми глинами. Эти минералы образуются при разложении вулканического пепла, при выветривании изверженных пород в морских лагунах при гидротермических процессах (Карпюк Л. А., 2008; Цуциев А. В., 2008; Белоусов П. Е., Бочарникова Ю. И., Боева Н. М., 2015).

Бентонитовые глины подразделяются на 2 основных вида – щелочные и щелочноземельные, в зависимости от содержания обменных катионов щелочных и щелочноземельных металлов, в основном натрия и кальция. К щелочным следует относить бентониты, в обменном комплексе которых содержится не менее 60 % натрия, к щелочноземельным – кальция. В состав бентонитовых глин входит свыше двадцати различных макро- и микроэлементов: кальций, натрий, сера, магний, железо, медь, цинк, марганец и другие, обеспечивающих метаболизм живого организма. Их химический состав часто значительно отличается друг от друга – в зависимости от месторождения и

даже отдельные разновидности этих глин в пределах одного и того же месторождения могут тоже различаться (Аракелян Ф. Р., Камалян Р. Г., 1985; Платонов В. В. с соавт., 1996; Chkuaseli A. et al., 2016).

Важным физико-химическим свойством монтмориллонита является подвижность кристаллической решетки. За счет этого она способна поглощать токсические элементы экзогенного и эндогенного происхождения, обладая сорбционными свойствами. Сорбционная способность бентонита в разы превосходит другие минеральные сорбенты. Большая роль бентонитов принадлежит в связывании микроскопических грибов, образующихся на поверхности растений и кормов. Бентониты способны связывать до 90 % спор микроскопических грибов *Aspergillus*. Проведено много исследований по применению бентонитовых глин в качестве энтеросорбента при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, микотоксикозах и отравлениях солями тяжелых металлов. Известно применение бентонитовых глин в сельском хозяйстве в форме геля для адсорбции микотоксинов на поверхности кишечной стенки (Христева Л. А., 1953; Пурьгин П. П., Потапова И. А., Воробьев Д. В., 2012).

Помимо проявления сорбционных свойств, бентониты способны доставлять в организм минеральные соединения, необходимые для нормального протекания биохимических процессов. Включение бентонитовой глины в состав рациона повышает коэффициент переваримости макро- и микроэлементов. В связи с этим происходит улучшение всех видов обмена веществ. Увеличиваются показатели сохранности, за счет увеличения защитных сил организма. Минеральные добавки на основе бентонитовых глин оказывают стимулирующее действие на физиологические и продуктивные показатели животных и птицы (Фисинин В., Кравченко Н., 1977; Кузнецов С. Г., 1994).

Бентониты нашли широкое применение в косметической и пищевой промышленности, в медицине и фармацевтической технологии в качестве наполнителя, придания нужных форм и свойств лекарственным формам, а также для увеличения продолжительности действия активного вещества (Матюшевский

Л. А., 1997; . Семененко М. П., Рогалева Е. В., Кощаев А. Г., Кузьминова Е. В., 2020).

С древности глины использовались для лечения различных кожных заболеваний, а также язв, остеопороза, ревматизма, а также некоторые виды обладают антибактериальными свойствами (Павловская Н. Е. с соавт., 2007; Karpos L. et al., 2008).

Обогащение силоса бентонитом приводит к изменению качественного состава молока, повышению продуктивности животных и снижению себестоимости получаемой продукции (Перминова И. В., 2008).

Положительным свойством бентонита во время стрессов у животных и птиц является нормализация перистальтики кишечника, и предотвращение слишком быстрого прохода пищи через желудочно-кишечный тракт, что улучшает всасываемость питательных веществ. Буферные свойства бентонитовых глин обеспечивают стабилизацию кислотности желудочного сока у птиц, повышается переваримость крахмала, специфическая активность энзимов, расщепляющих клетчатку (Кармацких Ю. А., Суханова С. Ф., 2004; Шилов А. А. с соавт., 2006).

Применение бентонитов оказывает определенное дозозависимое воздействие на микроструктуру желудка, тонкого и толстого отделов кишечника. В желудке отмечается удлинение и расширение просвета желудочных ямок, повышение функциональной активности поверхностного, ямочного и железистого эпителия. Тонкий отдел кишечника реагирует удлинением ворсинок, активизацией щеточной каймы энтероцитов, увеличением числа бокаловидных клеток. В толстом отделе происходит уплотнение локализации крипт с расширением их просвета (Дерезина Т.Н., 2004; Шилов А.А. и др., 2006).

Применение бентонитов в рационах животных при транспортировке способствовало увеличению защитных сил организма, активизации метаболических процессов, повышению резистентности и уменьшению потерь массы тела животных и птиц (Эмомов К. Ф., 2006; Мосталыгина Л. В., Чернова

Е. А., Бухтояров О. И., 2012; Семененко М. П., Рогалева Е. В., Кошаев А. Г., Кузьминова Е. В., 2020).

Бентониты способствуют восстановлению процессов гомеостаза, нормализуют осмотическое давление, кислотно-щелочное равновесие, стимулируют жизненно важные процессы в организме. Бентонитовая глина, введенная в основной рацион, способна повышать поедаемость и усвояемость корма, продлевать срок хозяйственного использования животных. Так, под влиянием добавок бентонита в организме птицы увеличивается усвояемость азота на 12,5 %, кальция на 13,2 % и фосфора на 7,8 %. В печени цыплят содержание ДНК в 60-ти дневном возрасте повышается на 7,3 % (Раецкая И.В., 1991; Псахчиева З. В., 2010; Смольянова А. П., 2011).

Применение бентонитов является экономически выгодным, поскольку, они имеют низкую цену, повышают переваримость питательных веществ рацион, тем самым приводят к снижению затрат основного рациона. Бентонитовые глины позволяют эффективнее использовать естественные ресурсы из традиционных кормов и снижать затраты зерна на производство продукции (Bunn H., Royton R. O., 1996; Kettunen H. et al., 2001).

В исследованиях, проведенных А. З. Утижевым (2011), использование бентонитовой глины в качестве наполнителя при приготовлении премиксов способствовало снижению заболеваемости и повышению интенсивности роста цыплят.

Введение в рацион кур-несушек бентонитовой глины приводит к увеличению яйценоскости, массы яиц и скорлупы, а также к повышению содержания каротина в желтке. Широкими производственными испытаниями в птицеводстве установлено, что скармливание бентонита ремонтному молодняку кур снижает отход птицы на 1,8-2,3 %, расход корма на 3,1-4,9 %. Включение бентонита в комбикорма цыплят-бройлеров способствует увеличению сохранности на 1,4-3,0 %, живой массы на 3,2-5,3 %, улучшает сортность тушек на 2,7-5,3, сокращает расход корма на единицу продукции на

1,3-3,7 % (Матюшевский Л. А. с соавт., 1997; Суханова С., Кармацких Ю., 2004).

Научно доказана эффективность применения бентонитовой глины в сочетании с естественными адаптогенами при выращивании цыплят-бройлеров. Так, применение смеси бентонита и экстракта элеутерококка увеличивало яйценоскость и положительно влияло на показатели качества яичной продукции (Chulayo A. Y., Tada O., Muchenje V., 2012).

Ценные свойства бентонита увеличивают обмен веществ, показатели роста и онтогенез живых организмов – включение в основной рацион бройлеров бентонитов способствовало повышению живой массы и увеличению мышечной массы грудных и бедренных мышц (Смолянова А. П., 2011).

Также отмечено положительное действие в качестве иммуномодулятора, выраженное в увеличении гемозритропоэтической функции крови (Терентьев А. Ю., 2004).

Введение бентонита в состав кормовых добавок и премиксов улучшает их физико-химические показатели, увеличивает сроки хранения без заметной потери активности основных действующих веществ (Копысов С. А., 2017; Dardir F. M. et al., 2018).

Значительный вклад в изучение, разработку препаратов на основе природных алюмосиликатов и обоснованию показаний к их применению в ветеринарии внесли такие ученые как В. А. Антипов, М. П. Семенов, Л. А. Матюшевский, Е. В. Тяпкина (1997–2020). Проведенными ими исследованиями доказано, что применение бентонитовых глин при транспортном стрессе свиней снижает потери массы тела животных на 4,1–5,3 %. Добавление бентонитов супоросным свиноматкам предотвращает заболеваемость поросят диареей, а также снижает количество родившихся поросят с признаками гипотрофии в 2,16 раза. Затраты корма на 1 кг прироста массы тела при этом снижаются на 4,1–6,4 %. Скармливание свиньям в дозе 1 % от сухого вещества рациона активизирует органы кроветворения, способствуя повышению уровня лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина, что, в свою очередь, оказы-

вает влияние на уровень естественной резистентности. Применение бентонита с терапевтической целью в дозе 2 % от сухого вещества рациона пороссятам с клиническими признаками гастроэнтерита, способствует снижению воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте, повышает терапевтический эффект по сравнению с традиционным лечением на 9,1%. Введение в рационы супоросных свиноматок бентонитовых глин из расчета 3 % к сухому веществу корма за 30 дней до опороса и до 26 дня подсосного периода оказало положительное влияние на качество и количество полученного приплода и развитие пороссят в подсосный период. Количество пороссят, родившихся с признаками гипотрофии, у этих свиноматок, снижается в 1,8 раза. Использование в составе комбикормов в рационах телят увеличивает приросты массы тела на 3,9–6,0 %. Введение в рационы птиц снижет токсическую нагрузку на гепатоциты за счет связывания и выведения из пищеварительного тракта токсинов грибов и недоокисленных продуктов межклеточного обмена веществ.

Таким образом, создание препаратов на основе природных алюмосиликатов для применения в ветеринарии, обладающих адсорбирующими, гепатопротекторными, ионообменными, иммуномодулирующими, ростостимулирующими свойствами, достаточно перспективно.

В связи с вышеизложенным показано, что для фармакокоррекции стрессов в промышленном птицеводстве применяются средства разных групп, прямо или опосредованно влияющих на формирование стрессовой реакции, ее силу, что в конечном итоге определяет течение адаптационных процессов в организме.

Анализ научно-технической литературы также свидетельствуют, что все вещества, используемые при разработке комплексной кормовой добавки адаптогумин, обладают разнообразным механизмом действия, обеспечивающим мобилизацию энергетических и пластических ресурсов организма птицы в период стресса.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнялась в 2016–2020 гг. в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». Клинические исследования проведены в условиях КФХ «Деренченко А. В.» (Ейский район, Краснодарский край).

При постановке опытов использовались токсикологические, фармакологические, физиологические, клинические, морфологические, биохимические, гистологические и другие методы исследований.

Объект исследований – кормовая добавка адаптогумин включает в масс%: гуминовые вещества – 20; бетаина гидрохлорид – 3; фумаровую кислоту – 1; бентонит – 76.

Выбор оптимального соотношения компонентов при фармацевтической разработке кормовой добавки проводили в опытах *in vitro* на модели с *Paramecium caudatum*. Стабильность адаптогумина определяли методом ускоренного старения по ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств».

Экспериментальное исследование токсических свойств адаптогумина проводили путем определения: общей токсичности на простейших, согласно ГОСТ 31674-2012 «Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения общей токсичности»; острой, субхронической и хронической токсичности в соответствии с «Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии», одобренными секцией отделения ветеринарной медицины РАСХН (1998) и согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под общей редакцией профессора Р. У. Хабриева, 2005). При этом соблюдались правила, предусмотренные «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые использу-

ются с экспериментальной и научной целью» (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

Острую токсичность адаптогумина изучали на лабораторных крысах и цыплятах-бройлерах. Образец кормовой добавки вводили животным индивидуально внутрь в виде водной взвеси в дозах – 7960 мг/кг массы тела (для крыс) и 8000 мг/кг массы тела (для цыплят). Параметры субхронической токсичности кормовой добавки были определены на цыплятах-бройлерах, которым в течение 28 дней в корм вводился адаптогумин в дозах, рассчитанных от максимально введенной в остром опыте: первая опытная группа – 159 мг/кг массы тела; вторая опытная группа – 398 мг/кг массы тела; третья опытная группа – 796 мг/кг массы тела. Птица контрольной группы получала только корма основного рациона. Кровь для исследований отбирали у пяти бройлеров в начале эксперимента, на 14 и 28 дни. В динамике оценивали массу тела, а по окончании опыта проводили патологоанатомическое вскрытие и взятие органов для гистологического исследования. В рамках эксперимента по определению субхронической токсичности адаптогумина была выполнена ветеринарно-санитарная экспертиза и оценка качества мяса бройлеров. Для этого у пяти птиц из каждой группы была проведена декапитация с последующей оценкой ветеринарно-санитарных показателей мяса.

Хроническая токсичность адаптогумина определялась на 40 нелинейных крысах, разделенных на четыре группы – три опытных и одну контрольную (по 10 особей в каждой). Животным опытных групп ежедневно натошак в течение 60 дней задавали кормовую добавку адаптогумин в форме болюсов и дозах, рассчитанных от максимально введенной в остром опыте: первая опытная группа (1/10) – 0,8 г/кг массы тела; вторая опытная группа (1/20) – 0,4 г/кг массы тела; третья опытная группа (1/50) – 0,16 г/кг массы тела; четвертая контрольная группа животных получала болюсы, состоящие из вспомогательных веществ. За крысами на протяжении проведения опыта осуществляли клиническое наблюдение, обращали внимание на летальность, поведенческие реакции, аппетит и другие факторы. Исследование крови проводи-

ли в начале и по окончании опыта у пяти животных из каждой группы. Взвешивание крыс осуществляли в начале, на 30 и 60 день опыта. По завершении эксперимента проводили эвтаназию пяти крыс из каждой группы с дальнейшим патологоанатомическим вскрытием и взятием органов для гистологического исследования.

Лабораторные исследования крови проводили при помощи автоматизированных анализаторов – биохимического «Vitalab Flexor» и гематологического «Mythic 18 vet».

Макро- и микроструктуру внутренних органов изучали общепринятыми в патогистологии методами. Препараты фиксировали в 10%-м растворе формалина, в качестве заливочной среды использовали парафин. Срезы органов готовили при помощи замораживающего микротомы с парафиновой проводкой МЗ-2. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином.

Возможное местно-раздражающее действие адаптогумина определяли на кроликах – конъюнктивальной пробой и морских свинках – методом накожных аппликаций.

Фармакодинамику адаптогумина изучали при выращивании перепелов, которых в суточном возрасте разделили на пять групп по 30 голов в каждой: первая контрольная группа, содержалась на основном рационе; вторая опытная группа получала кормовую добавку с содержанием 70–80 % гуминовых веществ в дозировке 1,5 % к корму; в третьей, четвертой и пятой опытных группах в корм вводили адаптогумин в дозировках – 0,5 %, 1 и 1,5 % соответственно. За птицей в течение всего периода эксперимента (42 дня) вели клиническое наблюдение, регистрируя сохранность поголовья и динамику массы тела. Взвешивание птицы проводили в начале опыта, затем на 28 и 42 дни. Для определения влияния адаптогумина на обменные процессы у пяти перепелов из каждой группы в эти сроки была взята кровь для лабораторных исследований.

При изучении влияния адаптогумина на организм птицы при кормовом стрессе было сформировано четыре группы цыплят-бройлеров по 20 голов в

каждой. Птице скармливали корм, естественным образом контаминированный микотоксинами в пределах максимально допустимого уровня: Т-2 токсин – 0,075 мг/кг (МДУ – 0,1 мг/кг); зеараленон – 0,038 мг/кг (МДУ – 2,0 мг/кг). Первой группе опытных цыплят в пораженные микотоксинами корма вводили адаптогумин в объеме 1 % к массе корма, во второй опытной группе – 2 %, третьей опытной группе применяли добавку-аналог, содержащую цеолит и гуминовые кислоты в объеме 2 % к корму. Цыплята четвертой контрольной группы добавок не получали и содержались на кормах, контаминированных микотоксинами. Опыт проводили в течение 20 дней, в этот период отслеживали клиническое состояние птицы, сохранность поголовья, динамику массы тела. По окончании эксперимента у пяти птиц из каждой группы была взята кровь с целью выяснения влияния адаптогумина на биохимические показатели и интенсивность перекисного окисления липидов. После эвтаназии птицы проводили патоморфологическое исследование внутренних органов.

Концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови (ДК – диеновые конъюгаты, КД – кетодиены и МДА – малоновый диальдегид) изучали в соответствии с методическими рекомендациями ВНИВИПФиТ (2010) на спектрофотометре «Ecovien». Уровень эндогенной интоксикации определяли по методу Н. И. Габриэлян и В. И. Липатовой (1984), оценивая концентрацию в крови молекул средней массы (МСМ).

Влияние адаптогумина на организм птицы изучали при транспортном стрессе кур-несушек кросса Хайсекс Браун, со средней массой тела $953,2 \pm 5,4$ г. Птицу разделили на три группы по 50 голов в каждой, ранжирование проводили с учетом возраста, массы тела и клинического статуса. Для моделирования ситуации стресса в течение 5 часов птицу перевозили автомобилем в закрытых от освещения клетках, при плотной посадке. В первой группе применяли адаптогумин – 1 % к основному рациону, во второй группе – 2 %. Третья группа птиц служила интактным контролем. Режим дозирования кормовой добавки – в течение 5 дней до и после транспортировки (всего 10 дней). За птицей в течение эксперимента вели клиническое наблюдение, обращая

внимание на аппетит, двигательную активность и сохранность. Птицу взвешивали в начале опыта, на 2 и 10 дни после транспортировки. В эти периоды у пяти птиц из каждой группы была отобрана кровь для исследования биохимических показателей и состояния перекисного окисления липидов. Влияние адаптогумина на содержание кортикостерона в сыворотке крови кур при транспортном стрессе оценивали по результатам иммуноферментного анализа с использованием наборов Chicken CORT(Corticosterone) ELISA Kit.

Научно-хозяйственный опыт по изучению влияния адаптогумина на организм кур-несушек при технологическом стрессе проведен в условиях КФХ «Деренченко А. В.» (Ейский район, Краснодарский край). В цехе выращивания было сформировано три группы молодок кросса Хайсекс Браун 100-дневного возраста (по 500 голов в каждой). Молодняк первой контрольной группы получал полнорационные комбикорма по периодам выращивания. Аналогам второй опытной группы в течение 45 дней, начиная с возраста от 100 до 145 дней, в состав комбикорма вводили 1 % адаптогумина. В третьей опытной группе применяли 1 % кормовой добавки-аналога, содержащей цеолит и гуминовые кислоты. В возрасте 115 дней птицу переводили в цех взрослого стада, что сопровождалось внутримышечным вакцинированием. После двухнедельного применения кормовых добавок и через сутки после стрессирующего воздействия у пяти кур из каждой группы была взята кровь для определения биохимических показателей. Для оценки качества яиц отбор проводили на последней неделе экспериментального периода – по 20 штук из каждой группы. Изучали морфологические показатели – оценка массы яиц и скорлупы, расчет соотношения белка к желтку, а также измерение толщины скорлупы. Массу яйца и его составных частей определяли путем взвешивания на электронных весах с точностью до 0,1 г, толщину скорлупы – с помощью прибора ПУД-1.

Полученные в опытах цифровые данные были подвергнуты биометрической обработке с помощью программного обеспечения фирм Mikrosoft ® и CarlZeiss ®. Критерий достоверности определяли по таблице Стьюдента.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Разработка и контроль качества кормовой добавки адаптогумин

Кормовая добавка адаптогумин содержит гуминовые вещества, бетаина гидрохлорид, фумаровую кислоту и бентонит. По внешнему виду представляет собой мелкодисперсный порошок однородный по консистенции, коричневого или светло-коричневого цвета, без запаха.

Компоненты адаптогумина обладают синергетическим эффектом, оказывают адаптогенное и метаболическое действие.

Спектр фармакологической активности гуминовых веществ представлен адаптогенными, детоксикационными, антиоксидантными, противовоспалительными и мембранопротективными свойствами, они являются индукторами микросомальных ферментов, за счет чего позитивно влияют на метаболические процессы [17, 19, 26, 29, 103, 122].

Бетаин является донором метильных групп, осмопротектором, улучшает состояние кишечного эпителия, обладает выраженным холекинети́ческим и холеретическим действием, способствуя снижению содержания жиров в гепатоцитах, нейтрализации токсических веществ и улучшению работы печени, повышает устойчивость организма к стрессам [82, 201, 213].

Фумаровая кислота является универсальным антистрессовым веществом, которое способствует нормализации обмена веществ, препятствует резкой активации процессов свободно-радикального обмена липидов и стабилизирует показатели антиоксидантной защиты [91, 162, 198].

Бентонит представляет собой смесь природных алюмосиликатов, является источником минеральных веществ, адсорбентом и детоксикантом. Кремний, являющийся основой бентонитовых глин, способен определять структуру и проницаемость клеточных мембран и ингибировать процессы перекисного окисления липидов. Также бентониты стимулируют процесс перевариваемости кормов и оптимизируют метаболизм животных [11, 16, 107, 152, 173].

Гуминовые вещества, используемые для фармацевтической разработки адаптогумина, получены на основе немодифицированных микропористых гуминовых кислот из леонардита и представляют собой порошок серо-коричневого или коричневого цвета, без вкуса и запаха, с хорошей растворимостью в воде.

Изучение качественного состава гуматов проводили по методике И. В. Тюрина в модификации Пономаревой и Плотниковой (1968). Этим методом оценивали содержание гуминовых и фульвокислот, который основан на окислении органического вещества H_2CrO_4 до образования CO_2 . Для определения количества O_2 , использованного на окисление органического углерода, необходимо из количества начальной хромовой кислоты вычесть количество остаточной хромовой кислоты. В качестве окислителя используется раствор $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в H_2SO_4 .

Аминокислотный состав гумата определяли методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-105». Метод измерения основан на проведении кислотного гидролиза образцов, разделении, идентификации и определении массовой доли аминокислот методом капиллярного электрофореза. Регистрацию компонентов проводили по собственному поглощению в области длин волн 190–200 нм. Подготовку исследуемых образцов для анализа аминокислот проводили по ГОСТ 13496.21-87.

Из данных представленных в таблице 1 видно, что биогумат, представляет собой источник незаменимых аминокислот в доступной форме: содержание пролина, обладающего осморегуляторным, стресс-протекторным, а также опосредованным антиоксидантным действием составило 0,5 г/кг; аргинина – 2,2 г/кг; сумма аминокислот глицина, лейцина и изолейцина составила 2,4 г/кг; зарегистрированы высокие уровни треонина (5,1 г/кг) и метионина (4,3 г/кг); содержание цистеина составило 2,9 г/кг; тирозина, относящегося к аминокислотам шикиматного пути – 2,6 г/кг; концентрация аспарагиновой кислоты, которая является предшественником для синтеза таких незаме-

мых аминокислот, как метионин, треонин и лизин – 8,6 г/кг; триптофана 5,1 г/кг.

Таблица 1 – Характеристика гуминовых веществ

Показатель	Характеристика
Форма	Порошок
Цвет	Серо-коричневый или коричневый
Запах	Без запаха
Вкус	Без вкуса
Гигроскопичность	Гигроскопичен
Растворимость в воде	Хорошо растворим
рН	7,5
Общее содержание гуминовых веществ, г/кг	80
из них:	
Гуминовых кислот	20
Фульвокислот	60
Аминокислоты, г/кг	
Пролин	0,5
Аргинин	2,2
Глицин, лейцин и изолейцин	2,4
Треонин	5,1
Метионин	4,3
Цистеин	2,9
Тирозин	2,6
Аспарагиновая кислота	8,6
Триптофан	5,1

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что биогумат представляет собой источник всех незаменимых аминокислот в доступной форме. Это обстоятельство позволяет включать его в рационы жи-

вотных не только как хорошее протеиновое дополнение к корму, а также, с учетом уникальных биологических функций аминокислот, использовать гуминовую добавку в качестве средства, применяемого для неспецифической стимуляции обменных процессов и повышения компенсаторно-приспособительных реакций организма при стрессе.

Бетаина гидрохлорид – белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса, гигроскопичен, очень хорошо растворим в воде (табл. 2). Количественное определение проводится алкаиметрическим титрованием в присутствии фенолфталеина.

Таблица 2 – Характеристика бетаина гидрохлорида

Показатель	Характеристика
Форма	Белый кристаллический порошок
Цвет	Белый
Запах	Без запаха
Вкус	Кислый
Гигроскопичность	Гигроскопичен
Растворимость в воде	Хорошо растворим
Содержание бетаина гидрохлорида	95 %
pH	1,2
Потеря массы при высушивании	Не более чем 0,5 %
Зольный остаток	Не более чем 0,1 %
Тяжелые металлы	Не более чем 0,001 %

Фумаровая кислота – белый кристаллический порошок без запаха, кислого вкуса, малорастворимый в воде.

Количественное определение фумаровой кислоты в кормовой добавке проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Таблица 3 – Характеристика фумаровой кислоты

Показатель	Характеристика
Форма	Кристаллический порошок
Цвет	Белый
Запах	Без запаха
Вкус	Кислый
Растворимость в воде	Малорастворим
рН	3,2
Содержание фумаровой кислоты	99,6%

Бентонит, используемый при фармацевтической разработке адаптогумина, представлен глиной Кантемировского месторождения Воронежской области (табл. 4).

Таблица 4 – Характеристика бентонита Кантемировского месторождения

Показатель	Характеристика
Форма	Порошок
Цвет	От желтоватого до желтовато-кремового
Запах	Без запаха
Вкус	Без вкуса
Гигроскопичность	Гигроскопичен
Растворимость	Не растворим
рН водной взвеси	8
Химический состав, мас. %	
SiO ₂	68,9
Al ₂ O ₃	12,1
Fe ₂ O ₃	4,8
CaO	0,69
MgO	1,22
K ₂ O	2,03
Na ₂ O	0,42

Его отличительной особенностью, помимо наличия комплекса эссенциальных макро- и микроэлементов, является высокое содержание в них аморфного кремнезема (кристобалита) от 24,6 до 37,2 мг/кг. По внешнему виду это однородный порошок желтовато-кремового цвета, без вкуса и запаха, не растворим в воде.

Выбор оптимального соотношения представленных компонентов при фармацевтической разработке кормовой добавки проводили в опытах *in vitro* на модели с *Paramecium caudatum* в отношении антиоксидантного и мембранотропного действия композиций.

На инфузориях была изучена мембраностабилизирующая активность 15 композиций составляющих разрабатываемой кормовой добавки с разным соотношением компонентов: гуматов, бетаина гидрохлорида, фумаровой кислоты и бентонита, согласно «Методическим рекомендациям *Paramecium caudatum* – как модель *in vitro* для изучения биологической активности веществ различной природы» [93].

Кормовая добавка на основе бентонитовой глины мало растворима в воде, поэтому мы готовили 10 мл 1 % суспензии, определяли рН, с целью обеспечения оптимальных условий жизнедеятельности парамеций. В качестве токсиканта использовалась 3 %-ный раствор перекиси водорода, который расщепляется с образованием свободных радикалов и повреждает преимущественно липидный слой мембраны.

Повреждающая концентрация и объем раствора токсиканта были предварительно нами подобраны экспериментальным путем (3 % раствор пероксида водорода готовили *ex tempore*). На три предметных стекла с полированной лункой, нанесли три капли среды, содержащей парамеции и наблюдали за их движениями. После этого была определена чувствительность парамеций путем добавления капли 0,9 % раствора NaCl на первое предметное стекло, который ускоряет движение парамеций, и добавления капли 0,5 % раствора KCl на второе предметное стекло, замедляющий движение парамеций, третья лунка с парамециями служила контролем.

После определения исходного состояния парameций, приступили непосредственно к тестированию композиций, добавляя 3 % раствор пероксида водорода к каждой композиции, нанесенной на предметное стекло, затем проводили наблюдение за парameциями под микроскопом МБС-10, засекая время для определения изменений их морфологических и функциональных признаков под воздействием веществ.

Далее нами были взяты шестнадцать предметных стекол с полированной лункой, куда мы автоматической пипеткой поместили 0,05 мл культуральной среды, содержащей парameции. Пятнадцать лунок были предназначены для изучения влияния композиций кормовой добавки на парameции после добавления пероксида водорода, шестнадцатая служила контролем без добавления кормовой добавки, после этого засекали время для определения концентраций, приводящих к изменению у парameций.

Исследования проводились одновременно в контрольных и опытных пробах, которые содержали взвесь компонентов разрабатываемой кормовой добавки с определенной концентрацией.

Оценку влияния изучаемых компонентов на жизнедеятельность парameций проводили, наблюдая под микроскопом за их двигательной активностью – всего было проведено 5 повторностей опыта. Остановка двигательной активности служила показателем разрушительного воздействия 3 % пероксида водорода на клеточную стенку простейших.

Нами были определены следующие виды концентрации: пороговая, изменяющая движение, остановочная, изменяющая форму, лизирующая (смертельная). Среднее время прекращения движения инфузорий в контроле после взаимодействия с пероксидом водорода составило $2,13 \pm 0,22$ минут.

Из данных, представленных в таблице 5 установлено, что композиция № 2 (в частях: гуминовых веществ – 20; фумаровой кислоты – 1; бетаина гидрохлорида – 3; бентонита – 76) оказала наиболее выраженный мембраностабилизирующий эффект после повреждающего воздействия пероксида водорода, увеличивая время стабилизации клеточных мембран от перекисного

окисления липидов, и предупреждая изменения морфологического и функционального состояния парамеций до $5,16 \pm 0,54$ минут.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика мембраностабилизирующего действия составляющих кормовой добавки

Номер композиции	Наименование композиции ГВ : ФК : БГ : Б	Среднее время прекращения движения инфузорий после взаимодействия с 3 % пероксидом водорода, мин
	контроль	$2,13 \pm 0,22$
1	20:1:1:78	$3,94 \pm 0,39$
2	20:1:3:76	$5,16 \pm 0,54$
3	12:2:2:84	$3,84 \pm 0,33$
4	19:3:2:76	$4,21 \pm 0,45$
5	18:2:3:77	$4,92 \pm 0,54$
6	17:1:5:87	$3,37 \pm 0,32$
7	21:2:2:75	$5,12 \pm 0,58$
8	21:2:3:74	$4,18 \pm 1,07$
9	23:2:1:74	$3,49 \pm 0,71$
10	19:3:1:77	$2,93 \pm 0,43$
11	21:2:1:76	$3,47 \pm 0,23$
12	24:2:4:70	$4,35 \pm 0,47$
13	23:4:2:71	$5,10 \pm 0,32$
14	22:4:2:72	$4,63 \pm 0,46$
15	20:2:2:76	$5,00 \pm 0,25$

Примечание: ГВ – гуминовые вещества; ФК – фумаровая кислота; БГ – бетаина гидрохлорид; Б – бентонит

С учетом проведенного биофармацевтического скрининга кормовая добавка адаптогумин включает в масс%: гуминовые вещества – 20, бетаина гидрохлорид – 3, фумаровую кислоту – 1 и бентонит – 76. По показателям качества должна соответствовать требованиям и нормам, указанным в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели качества адаптогумина

Наименование показателей	Норма по НТД
Внешний вид и цвет	Однородный порошок коричневого или серо-коричневого цвета
Запах	Отсутствует
Массовая доля влаги, %, не более	8,0
Массовая концентрация металломагнитной примеси – частиц с острыми краями и размером свыше 2 мм	Не допускается
Действующие вещества в масс%	
Гуминовых веществ	20
Бетаина гидрохлорид	3
Фумаровая кислота	1
Бентонит	76
Аналитические показатели качества	
Массовая доля токсичных элементов, мг/кг:	
мышьяк	≤ 2 мг/кг
свинец	≤ 3 мг/кг
ртуть	≤ 0,1 мг/кг
кадмий	≤ 1 мг/кг
Радионуклиды, Бк/ кг, не более:	
Sr-90	150
Cs-137	750
Микробиологические показатели	
Общее количество бактерий, КОЕ/г	≤ 1000
Дрожжевые и плесневые грибки, КОЕ/г	≤ 100
Бактерии группы кишечной палочки	Отсутствуют
Патогенная микрофлора, в том числе сальмонеллы	Отсутствует

Органолептически это однородный порошок коричневого или серо-коричневого цвета, без запаха. Размер частиц находится в пределах 1-2 мм. Массовая доля влаги не более 8 %. Не допускается металломагнитная примесь с частицами, имеющими острые края и размер свыше 2 мм.

Установление срока годности для кормовой добавки, как и для лекарственного препарата, является необходимым этапом их внедрения в ветеринарную и животноводческую практику.

Сроки стабильности кормовой добавки адаптогумин определялась методом ускоренного старения по ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств», суть которой заключается в том, что при увеличении температурного режима на 10°C скорость физико-химических реакций увеличивается в 2–4 раза, что позволяет проследить за состоянием исследуемого вещества за относительно короткий промежуток времени.

О стабильности адаптогумина в процессе хранения судили по количественному содержанию общих гуминовых веществ, бетаина гидрохлорида и фумаровой кислоты в соответствии с вышеприведенными методиками. Опыт проводили в условиях термостата, на образец было исключено воздействие света. Учитывая правила хранения сыпучих веществ, порошкообразные субстанции, обладающие гигроскопическими свойствами, должны храниться в сухом прохладном месте при температуре не более 15°C, поэтому для создания необходимых условий, по которым можно смоделировать процесс старения, нужно увеличить температуру хранения до 25°C, 35°C и 45°C, время проведения эксперимента составило 120 суток.

Срок годности кормовой добавки адаптогумин был рассчитан по формулам:

$$C = K \cdot C_{\text{э}}, \quad (1)$$

где C – срок годности,

$C_{\text{э}}$ – экспериментальный срок годности,

K – коэффициент соответствия.

$$K = A^{\frac{t_3 - t_{\text{xp}}}{10}}. \quad (2)$$

t_{xp} – температура хранения,

t_3 – температура экспериментального хранения,

A – температурный коэффициент скорости химической реакции = 2,5.

Результаты исследования представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели стабильности кормовой добавки адаптогумин

Показатели	Температура хранения											
	25°C				35°C				45°C			
Время опыта, дни	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
Гуминовых веществ, г/кг	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	190	180
Фумаровой кислоты, г/кг	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Бетаина гидрохлорида, г/кг	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Признаки слеживаемости	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Признаки гигроскопичности	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

На начало опыта при стандартной температуре хранения 15°C в кормовой добавке адаптогумин содержание гуминовых веществ было 200 г/кг. Согласно данным, представленным в таблице, следует, что стабильность адаптогумина по количеству гуминовых веществ начинает меняться при температуре хранения 45°C в течение 90 дней, поэтому расчет производился по температуре, которая не приводит к изменению основного действующего вещества – 45°C в течение 60 дней.

На основании сделанных расчетов:

$$K = 2,5^3 = 15,625$$

$$C = 15,625 \times 60 = 937 \text{ дней} \sim 2,5 \text{ года.}$$

При установлении срока хранения образцы адаптогумина в течение 2,5 лет был проведен мониторинг его микробиологической чистоты и физических свойств. Выявлено, что по окончании экспериментального периода кормовая добавка не изменила физических свойств, наличия микробной обсемененности не было обнаружено.

Таким образом, по окончании проведенного эксперимента можно сделать вывод, что срок годности кормовой добавки адаптогумин составляет 2,5 года.

3.2 Токсикологическая оценка кормовой добавки адаптогумин

3.2.1 Общая токсичность на простейших

Определение токсичности кормовой добавки адаптогумин было проведено на простейших согласно ГОСТ 31674-2012 «Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения общей токсичности». Использовали суточную культуру стилонихий в фазе активного роста, содержащуюся в стандартных условиях, согласно ГОСТ (в чашке Петри с раствором Лозина-Лозинского в термостате при температуре 24–26° С). Кормление проводилось 1 раз в неделю, при использовании хлебопекарных дрожжей.

Кормовую добавку адаптогумин предварительно просеяли через сито с отверстиями диаметром 1 мм, затем 10 г пробы поместили в коническую колбу со шлифом и залили предварительно проверенным ацетоном 10 см³, взбалтывали 2 минуты вручную, отстаивали 10 минут, затем снова взбалтывали 2 минуты, и снова отстаивали 10 минут. Затем автоматической пипеткой брали 0,5 мл надосадочной жидкости и переносили в колбу с раствором Лозина-Лозинского 80 см³. 20 мкл среды со стилонихиями отбирали автоматической пипеткой 6 раз и помещали в лунку 6 предметных стекол, поставленных в 6 чашек Петри, после чего в 5 лунок предметных стекол добавляли автоматической пипеткой на 20 мкл водного раствора ацетонового экстракта исследуемой пробы, шестая лунка со стилонихиями служила контролем. Под микроскопом наблюдали за стилонихиями в течение двух минут, затем подсчитывали их количество, фиксировали полученные данные, после чего в каждую лунку вносили автоматической пипеткой 200 мкл водного раствора ацетонового экстракта. Во избежание засыхания периодически клали на чашку Петри смоченный лист фильтровальной бумаги. Экспозиция воздействия ацетонового экстракта составляла один час. После определенного времени подсчитывали количество выживших стилонихий. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Общая токсичность кормовой добавки адаптогумин на простейших

Количество стилонихий		
В начале опыта	В конце опыта	% выживших
71	64	88,7
77	69	89,6

Вычисляли выживаемость стилонихий в % по формуле:

$$N=N2/N1\times 100 \quad (3)$$

$$63/71\times 100 = 88 \%$$

Согласно полученным данным, кормовую добавку адаптогумин можно отнести к нетоксичным веществам, так как выживаемость простейших составила более 88 %

3.2.2 Острая токсичность

В ходе выполнения экспериментальной части работы нами были проведено изучение возможного токсического действия кормовой добавки адаптогумин на организм животных и птицы в остром опыте.

Острую токсичность кормовой добавки изучали на лабораторных крысах и цыплятах-бройлерах путем однократного внутрижелудочного введения адаптогумина.

Лабораторные животные и птица содержались в условиях вивария, где температура воздуха поддерживалась в пределах 18–22°C, относительная влажность – не более 60 %. За двое суток до начала эксперимента лабораторные животные и птица были размещены в клетках для адаптации.

Для проведения острого опыты было сформировано 3 группы лабораторных крыс по 6 голов в каждой, с массой тела 210–220 г и 3 группы цыплят бройлеров 15-дневного возраста, массой тела 580–610 г также по 6 голов в каждой, схема опыта представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Схема опыта по определению острой токсичности кормовой добавки адаптогумин

Группа	Метод введения	Доза и объем введения
Лабораторные крысы (с массой тела 210–220 г)		
1 опытная (n = 6)	Внутрижелудочно с помощью зонда	1,67 г/животное (7960 мг/кг массы тела), в виде водной взвеси объемом 5,0 мл воды на животное
2 контрольная (n = 6)	Внутрижелудочно с помощью зонда	дистиллированная вода 5,0 мл
Цыплята-бройлеры (с массой тела 580–610 г)		
1 опытная (n = 6)	В зоб с помощью зонда	4,8 г/голову (8000 мг/кг массы тела), в виде водной взвеси объемом 15,0 мл воды на голову
2 контрольная (n = 6)	В зоб с помощью зонда	дистиллированная вода 15,0 мл

В первой серии опытов параметры острой токсичности определяли согласно методу Кербера (1931) путем однократного введения максимально возможных объемов при внутрижелудочном введении крысам, масса тела которых составляет 210–220 г, что составляет 5 мл на животное. Исследуемый образец добавки вводился в виде 30 %-ной водной взвеси при помощи атравматичного зонда с затупленным концом (разовая доза адаптогумина составила 1,67 г на животное или 7960 мг/кг массы тела). Контрольным животным внутрижелудочно вводилась дистиллированная вода в дозе 5 мл.

Во второй серии опытов по оценке острой токсичности адаптогумина образец кормовой добавки в виде 30 %-ной взвеси вводили в зоб цыплят после 12-ти часовой голодной диеты, однократно – в дозе 4,8 г на голову или 8000 мг/кг массы тела. Контрольная группа цыплят получала аналогичный объем дистиллированной воды.

За всеми животными и птицей в период опыта (14 дней) вели наблюдение за клиническими признаками возможного токсикоза и летальностью, со-

стоянием перьевого и шерстного покрова, цветом всех видимых слизистых оболочек.

У крыс и птицы, как в опытных, так и в контрольных группах сразу после введения отмечали возбужденное состояние, вызванное насильственным введением исследуемой добавки и физиологического раствора.

Нормализация состояния происходила спустя 20–40 минут после введения образца, во всех группах отмечали восстановление подвижности и аппетита, отсутствие нарушений сердечного и дыхательного ритма, а также координации движений, сохранность рефлексов.

По окончании эксперимента признаков, характерных для острого токсикоза, выявить не удалось. Животные и птица охотно поедали корм, были подвижны, видимые слизистые оболочки – без изменений. По внешнему виду опытные животные и птица не отличались от контрольных особей.

Летальности во всех экспериментальных группах зарегистрировано не было, поэтому определить среднесмертельную дозу (LD_{50}) адаптогумина не представилось возможным.

По истечении срока наблюдений из опытных групп из эксперимента было выведено по 3 крысы и 3 бройлера, которых подвергли эвтаназии методом усыпления эфиром с соблюдением принципов биоэтики для учета патологоанатомических изменений внутренних органов. Установлено, что нарушений в состоянии внутренних органов выявлено не было.

Таким образом, пероральное введение адаптогумина в дозах 7960 мг/кг массы тела нелинейным крысам и 8000 мг/кг массы тела цыплятам-бройлерам переносится ими без токсических последствий, что классифицирует его как малотоксичную кормовую добавку и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» адаптогумин относится к малоопасным веществам (4 класс опасности).

3.2.3 Субхроническая токсичность

Параметры субхронической токсичности кормовой добавки адаптогу-мин были определены на цыплятах-бройлерах 10-дневного возраста, разделенных на 4 группы (3 опытных и 1 контрольную), по 30 голов в каждой.

Основной рацион (ОР) птиц был составлен с учетом зоотехнических норм, доступ к поилкам не был ограничен, условия содержания были стандартными.

Кормовая добавка адаптогумин вводилась в ОР птицы опытных групп в течение 28 дней в дозах, рассчитанных от максимально введенной в остром опыте и принятую условно за LD₅₀ (7960 мг/кг массы тела): 1 опытная группа – 1/50 от LD₅₀, 2 опытная группа – 1/20 от LD₅₀; 3 опытная группа – 1/10 от LD₅₀. Птица контрольной группы получала только корма основного рациона. Схема опыта по изучению субхронической токсичности адаптогумина представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Схема опыта по определению субхронической токсичности адаптогумина на цыплятах-бройлерах (n=30)

Группы	Схема кормления
Контроль	Основной рацион без кормовой добавки
1 опытная	(ОР) + 159 мг/кг массы тела адаптогумина
2 опытная	(ОР) + 398 мг/кг массы тела адаптогумина
3 опытная	(ОР) + 796 мг/кг массы тела адаптогумина

Во время опыта за всей птицей вели клиническое наблюдение, обращая внимание на поедаемость корма, поведение, реакцию на внешние раздражители, состояние слизистых оболочек и перьевого покрова, сохранность поголовья и динамику массы тела.

Кровь для исследования биохимических и гематологических показателей брали у 5 бройлеров в начале эксперимента, на 14 и 28 дни.

Дозы кормовой добавки адаптогумин при изучении субхронической токсичности у цыплят-бройлеров приведены в таблице 11.

По результатам проведенных исследований установлено – за период опыта гибели птицы отмечено не было, общее клиническое состояние бройлеров во

всех группах оставалось стабильным, аппетит сохранен, птица была подвижной, хорошо реагировала на внешние раздражители.

Таблица 11 – Дозы адаптогумина при изучении субхронической токсичности на цыплятах-бройлерах (n=30)

Показатели	Дни опыта			
	1	7	14	28
Возраст цыпленка, дней	10	17	24	38
Вес потребляемого корма, сутки/г	45	65	70	80
1 опытная – 1/50 (0,159 г/кг массы тела)				
Средний вес цыпленка, кг	0,253	0,624	1,009	1,751
Количество адаптогумина в сутки, г	0,04	0,10	0,16	0,28
2 опытная – 1/20 от (0,398 г/кг массы тела)				
Средний вес цыпленка, кг	0,255	0,628	1,010	1,761
Количество адаптогумина в сутки, г	0,10	0,25	0,40	0,70
3 опытная – 1/10 (0,796 г/кг массы тела)				
Средний вес цыпленка, кг	0,261	0,625	1,012	1,798
Количество адаптогумина в сутки, г	0,02	0,50	0,81	1,43

Проведя анализ динамики массы тела в период субхронического опыта, пришли к выводу, что кормовая добавка адаптогумина положительно влияет на метаболизм бройлеров, что отразилось на увеличении их массы тела. Так, среднесуточный прирост в опытных группах, по сравнению с контрольной, был максимально выше в 3 группе – на 2,73 % (табл. 12).

Таблица 12 – Динамика массы тела бройлеров при изучении субхронической токсичности адаптогумина ($M \pm m$; n=30)

Показатели	Контроль	Группы		
		1 опытная	2 опытная	3 опытная
Начальная масса, г	253,3±9,72	253,8 ±5,63	255,1±6,36	261,5±10,75
Масса тела в конце опыта, г	1747,9±8,5	1781,6±8,3	1771,4±9,5	1798,5±7,6 *
Среднесуточный прирост, г	53,4	54,6	54,2	54,9

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$) относительно контроля

Таблица 13 – Влияние адаптогумина на биохимические показатели крови птицы в субхроническом опыте
($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Фоновые значения	Контроль		Опытная группа 1 (1/50)		Опытная группа 2 (1/20)		Опытная группа 3 (1/10)	
		Дни опыта							
		14	28	14	28	14	28	14	28
Общий белок, г/л	32,7±2,38	36,3±0,75	37,5±1,21	37,5±0,56	38,2±0,73	37,7±1,52	39,3±0,73*	37,1±1,26	39,4±0,58*
Холестерин, ммоль/л	3,8±0,14	3,6±0,18	3,6±0,17	3,9±0,26	3,6±0,37	3,7±0,13	3,8±0,26	3,9±0,14	3,7±0,12
Глюкоза, ммоль/л	10,7±0,54	10,5±0,62	9,8±0,31	11,6±0,73	12,8±0,84	12,5±0,75	13,7±0,46	12,3±0,27	14,8±0,25*
АлАт, Ед/л	11,5±0,86	15,6±0,75	17,5±1,74	12,5±0,98	13,6±1,87	13,8±0,48	12,7±1,43	10,8±0,55	11,6±0,81
АсАт, Ед/л	294,7±16,4	365,6±11,8	366,4±20,1	304,5±20,5	347,4±16,9	298,7±12,8	321,4±16,6	283,6±11,2	332,8±10,2
Мочевина, ммоль/л	3,5±0,28	4,6±0,08	5,3±0,07	4,5±0,04	5,8±0,11	4,8±0,22	5,7±0,23	4,7±0,25	5,2±0,16
Триглицериды, ммоль/л	1,46±0,08	1,36±0,04	1,28±0,03	1,34±0,03	1,41±0,02	1,38±0,07	1,48±0,02	1,58±0,06	1,61±0,03
Кальций, ммоль/л	2,7±0,06	2,5±0,05	2,6±0,07	2,8±0,06	2,9±0,09	2,7±0,05	3,1±0,03*	2,8±0,08*	3,2±0,03*
Фосфор, ммоль/л	2,5±0,02	2,5±0,07	3,1±0,3	2,6±0,08	3,0±0,08	2,7±0,16	2,9±0,43	2,9±0,27	3,1±0,15

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$) относительно контроля

Биохимические показатели крови птицы представлены в таблице 13, где фоновые значения имеют вид сводных данных по всем группам, поскольку изначально разница в показателях не превышала 5 %.

Проведя интерпретацию биохимических показателей сыворотки крови бройлеров опытных и контрольной групп можно сделать вывод, что длительное применение в составе основного рациона кормовой добавки адаптогумин положительно влияет на ряд показателей, отражающих обменные процессы в организме птицы.

Так, концентрация общего белка у птицы 2 и 3 опытных групп к 28 дню опыта была достоверно ($p \leq 0,05$) выше данных контроля – на 4,58 и 4,82 % соответственно.

При оценке уровня общего кальция в крови цыплят установлено, что он был выше у бройлеров, получавших адаптогумин, относительно данных контроля. На конец опыта разница составила: в 1 опытной – 10,3 %; во 2 опытной группе – 16,1 % ($p \leq 0,05$); в 3 опытной группе – 18,8 % ($p \leq 0,05$).

Функциональное состояние печени оценивали по содержанию печеночных ферментов (АлАт и АсАт). Показатель АлАт на конец эксперимента превысил фоновые значения в контрольной группе на 34,3 %, тогда как во всех опытных группах разница в среднем не превысила значения 9,4 %. Аналогично тенденцию в повышении содержания фермента можно отметить с показателем АсАт. На конец эксперимента в контрольной группе ее уровень увеличился на 19,5 %, в опытных группах – максимально в 1 опытной группе на 15 %.

Снижение уровня глюкозы в контрольной группе на 9,1 % свидетельствует об увеличении энергетических потребностей организма в период интенсивного роста. В опытных группах этот показатель был выше фонового значения максимально в 3 опытной группе на 27,7 % ($p \leq 0,05$). Входящая в состав кормовой добавки фумаровая кислота позволяет уменьшить расход глюкозы, включаясь непосредственно в цикл Кребса.

Содержание триглицеридов на конец эксперимента в контрольной группе уменьшилось на 12,3 %, что связано с затратой энергетического потенциала организма в период интенсивного роста. В опытных группах в среднем этот показатель по сравнению с фоновыми данными увеличился на 2,7 %. Дополнительным фактором, улучшающим синтез триглицеридов в организме птиц, являются компоненты кормовой добавки, проявляющие гепатопротекторную активность.

Из данных, представленных в таблице 14, можно сделать вывод, что после длительного применения кормовой добавки адаптогумин гематологические показатели крови подопытных бройлеров находились в пределах нормы без значимой разницы по сравнению с контролем.

Таблица 14 – Влияние адаптогумина на гематологические показатели крови птицы в субхроническом опыте ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы			
	Контроль	1 опытная	2 опытная	3 опытная
	14 дней			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,3 \pm 0,29$	$3,4 \pm 0,37$	$3,2 \pm 0,31$	$3,6 \pm 0,27$
Лейкоциты, $10^9/л$	$5,9 \pm 0,73$	$6,2 \pm 1,24$	$5,9 \pm 1,60$	$5,7 \pm 1,03$
Гемоглобин, г/л	$138,6 \pm 7,5$	$139,2 \pm 4,3$	$141,4 \pm 5,7$	$140,4 \pm 8,6$
Тромбоциты, $10^9/л$	$23,3 \pm 1,6$	$27,2 \pm 2,2$	$21,2 \pm 2,6$	$29,4 \pm 3,1$
	28 дней			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,1 \pm 0,15$	$3,9 \pm 0,26$	$4,2 \pm 0,34$	$4,0 \pm 0,12$
Лейкоциты, $10^9/л$	$7,9 \pm 0,77$	$6,8 \pm 1,05$	$7,4 \pm 1,28$	$6,5 \pm 0,43$
Гемоглобин, г/л	$142,5 \pm 6,3$	$144,7 \pm 5,7$	$139,8 \pm 3,2$	$142,3 \pm 4,1$
Тромбоциты, $10^9/л$	$25,6 \pm 1,2$	$24,3 \pm 3,4$	$26,1 \pm 2,1$	$25,9 \pm 2,7$

По окончании опыта, определяющего токсическое влияние кормовой добавки адаптогумин на организм птицы в субхроническом эксперименте, изучали патоморфологические изменения во внутренних органах. Для этого после эвтаназии эфиром было проведено вскрытие пяти бройлеров из контрольной и опытных групп. Осмотр не выявил патологических изменений, вызванных возможным токсическим воздействием изучаемой добавки.

После проведенного первичного осмотра внутрибрюшинной полости отметили отсутствие аномалий в расположении внутренних органов, посторонних жидкостей и новообразований, после чего внутренние органы были изъяты для взвешивания, патоморфологического и гистологического исследований.

Положение внутренних органов анатомически правильное. Печень красно-коричневого цвета, четко очерченная, поверхность гладкая, однородной консистенции, не увеличена. На гистологическом срезе видны наполненные кровью капилляры. Гепатоциты стандартной формы и размеров. Почки темно-коричневого цвета, с блестящей поверхностью, без инородных включений. Желудок и кишечник розоватого цвета, наполненные пищевым содержимым, воспалительных элементов не выявлено. Сердце ярко-красного цвета, с гладкой и блестящей поверхностью, без кровоизлияний. Структура ткани на поперечном срезе без патологий. Селезенка темно-коричневого цвета, с однородной поверхностью, патологий в строении не выявлено.

Исходя из данных, представленных в таблице 15 следует, что существенных различий массы внутренних органов цыплят опытных и контрольной групп не имеется, что свидетельствует об отсутствии токсической нагрузки на органы при применении адаптогумина.

Таблица 15 – Показатели абсолютной и относительной массы внутренних органов цыплят-бройлеров при изучении субхронической токсичности адаптогумина ($M \pm m$; $n=5$)

Группы	Органы							
	Печень		Селезенка		Сердце		Почки	
	m абс., г	m отн., %	m абс., г	m. отн., %	m абс., г	m отн., %	m абс., г	m отн., %
Контроль	42,3±0,45	0,21	2,6±0,07	0,48	10,6±0,87	0,52	5,3±0,47	0,43
1 опытная	43,1±0,37	0,22	2,6±0,12	0,42	11,2±0,85	0,49	5,2±0,37	0,37
2 опытная	41,7±0,67	0,23	2,5±0,09	0,43	10,8±0,62	0,53	5,4±0,41	0,42
3 опытная	42,4±0,55	0,26	2,4±0,07	0,45	10,7±0,74	0,56	5,2±0,46	0,40

Таким образом, анализируя все данные по динамике массы тела, летальности, биохимическим и гематологическим показателям бройлеров при определении субхронической токсичности кормовой добавки адаптогумин, можно сделать вывод, что длительное применение образца в указанных дозах не оказывает токсического действия на организм птицы, не нарушает физиологического равновесия, положительно влияет на приросты массы тела и биохимические показатели крови.

В рамках эксперимента по определению субхронической токсичности адаптогумина была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза и оценка качества мяса бройлеров. Для этого по 5 голов птицы из каждой группы была проведена декапитация с целью определения ветеринарно-санитарных показателей. При оценке органолептических показателей обращали внимание на мышечную ткань, в частности, на линию зареза, цвет, внешний вид, запах и консистенцию, также была дана оценка жировой ткани (учитывали ее состояние и цвет). Вкусовые качества мяса устанавливали путем проварки в соответствии с методикой, разработанной ВНИТИП.

В результате проведенных исследований установлено, что тушки птиц всех групп были сухие, бледно-желтого цвета, видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета. Жир имел бледно-желтый цвет. На разрезе мышечная масса была влажной, но не оставляла мокрого пятна при промакивании фильтровальной бумаги, что говорит о хорошем обескровливании туши. Мышечная масса была упругой консистенции, при надавливании образующаяся ямка выравнивалась в сравнительно короткое время. Проба варкой показала, что мясо всех тушек птицы опытных группы и контрольной имело выраженный аромат и характерный мясной вкус. Концентрация водородных ионов в мышечной массе определялась на уровне 5,82–5,84. Эти показатели характерны для доброкачественного мясного продукта.

Для определения наличия аммиака и его солей, которые могут быть образованы при гидролитическом распаде белка, проводили обработку вытяж-

ки из фарша мяса птиц реактивом Несслера. В результате проведенного анализа установлено – вытяжка оставалась прозрачной, зеленовато-желтого цвета. Содержание летучих жирных кислот в мышечной массе было на уровне 1,97–2,0 при норме 4,0 мг КОН. Этот показатель характерен для качественного свежего мяса. При микроскопическом исследовании мышечной ткани следов некроза не было обнаружено.

Дегустация показала, что кормовая добавка адаптогумин положительно влияет на качество мяса и бульона. Органолептические и вкусовые качества мяса опытных групп цыплят-бройлеров по всем параметрам (запах, нежность, сочность, вкус) соответствовали требованиям ГОСТ 7269-79 и были лучше показателей контрольной группы. Средний балл органолептических показателей мяса в опытных группах оценен в 4,8 баллов, а в контрольной – 4,6 баллов.

На основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о том, что положительное влияние кормовой добавки адаптогумин на биохимические процессы организма цыплят-бройлеров приводит к улучшению качества продукции птицеводства [94].

3.2.4 Хроническая токсичность

Эксперимент по определению хронической токсичности проводится для выявления возможного негативного влияния исследуемого вещества при его неоднократном введении в различных переменных дозах на организм подопытных животных.

В эксперименте по определению острой токсичности летальную дозу (LD_{50}) установить не удалось, поэтому ориентиром для проведения хронической токсичности была максимально введенная доза при внутрижелудочном введении крысам – 8000 мг/кг массы тела, использованная для определения трех уровней токсических доз адаптогумина.

Хроническая токсичность адаптогумина определялась на 40 нелинейных крысах, разделенных на 4 группы – 3 опытные группы и 1 контрольная (по 10 особей в каждой), с массой тела 82–83 г, находящихся в идентичных условиях содержания и кормления. Перед началом эксперимента крысы находились в условиях карантина в течение 14 дней. Животным опытных групп ежедневно, натощак, в течение 60 дней задавали кормовую добавку адаптогумин, в форме болюсов:

- 1 опытная группа (1/10) – 0,8 г/кг массы тела;
- 2 опытная группа (1/20) – 0,4 г/кг массы тела;
- 3 опытная группа (1/50) – 0,16 г/кг массы тела;
- 4 контрольная группа – болюсы без добавок.

За животными в течение опыта вели клиническое наблюдение, обращая внимание на летальность, поведенческие реакции животных и аппетит. Лабораторное исследование крови проводилось в начале и по окончании опыта у 5 животных из каждой группы. Взвешивание крыс осуществляли в начале опыта, на 30 день и в конце эксперимента (на 60 сутки). По завершении опыта проводилась эвтаназия 5 крыс из каждой группы с дальнейшим патологоанатомическим вскрытием и взятием органов для гистологического исследования.

В результате проведенных опытов было установлено, что адаптогумин в испытанных дозах не оказывал токсического действия на организм лабораторных животных.

На всем протяжении эксперимента существенных отклонений от нормы в поведении и общем состоянии крыс не регистрировали. Животные были подвижны, реакции и рефлексы сохранены. Тактильная и болевая чувствительность не нарушались. При исследовании шерстного покрова выпадения шерсти, алопеций, изменения цвета и структуры не установлено. Изменений функций пищеварения и мочеотделения отмечено не было. Имевшие место колебания клинических показателей были несущественными и соответствовали норме.

В токсикологических исследованиях при отсутствии летальных доз препарата для последующего планирования фармако-токсикологического эксперимента используется методика, основанная на определении рангов биологического эффекта оцениваемого вещества и выявлении доз, оказывающих влияние на организм животных, где основным параметром оценки токсического действия препарата является динамика массы тела лабораторных животных. Изучив динамику массы тела животных, пришли к выводу, что этот показатель имеет некоторые различия по экспериментальным группам (табл. 16).

Таблица 16 – Динамика массы тела крыс при изучении хронической токсичности кормовой добавки адаптогумин ($M \pm m$; $n=10$)

Группы	Масса тела, г			Прирост массы за период, %
	в начале опыта	на 30 день	на 60 день	
1 опытная	83,4±1,72	130,7±3,07	179,4±3,15	53,5
2 опытная	82,5±1,53	137,2±1,49*	181,3±1,55*	54,4
3 опытная	83,6±0,97	131,1±2,51	176,7±3,29	52,7
Контрольная	83,5±1,15	126,7±2,04	169,8±1,67	50,8

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$) относительно контроля

Данные таблицы показывают, что наибольший прирост массы тела крыс отмечали во 2 опытной группе. Этот показатель к концу опыта был выше контроля на 11,5 г (3,6 %). Во 1 и 3 опытных группах разница по массе тела составила 2,7 и 1,9 % соответственно в пользу крыс, получавших адаптогумин. Это можно объяснить положительным влиянием биологически активных соединений, входящих в состав добавки на все стороны метаболизма.

Для полного представления о влиянии кормовой добавки адаптогумин на организм опытных крыс при длительном применении, нами в сравнительном аспекте, была взята кровь для исследования биохимических показателей (табл. 17).

В результате анализа этих данных установлено, что длительное применение крысам адаптогумина оказало влияние на протеиновый обмен, так как концентрация общего белка была выше данных контрольной группы:

– на 30 день опыта в 1 группе – на 4,8 % ($p \leq 0,05$), во 2 группе – на 4,1 % и в 3 группе – на 5,9 % ($p \leq 0,05$);

– на 60 день в 1 группе – на 6,9 % ($p \leq 0,05$), во 2 группе – на 4,6 % и в 3 группе – на 6,1 %.

Наличие в добавке комплекса биологически активных соединений оказало позитивное влияние на углеводный обмен животных, поскольку в уровне глюкозы у опытных крыс зарегистрировано динамичное увеличение этого метаболита в сравнении с контролем. Так, к концу хронического эксперимента разница по содержанию глюкозы в опытных группах по отношению к контрольным крысам составила 12,6 % ($p \leq 0,01$), 11,5 % ($p \leq 0,05$) и 11,3 %.

При оценке уровня общего кальция в крови крыс установлено, что он был выше у животных, получавших адаптогумин, относительно данных контрольной группы максимально к концу опыта в 1 группе на 3,5 %.

Таблица 17 – Влияние адаптогена на биохимические показатели крови лабораторных крыс в хроническом опыте ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контроль
на 30 день опыта				
Общий белок, г/л	72,4±0,91*	71,8±1,21	73,2±1,36*	68,9±0,88
Мочевина, ммоль/л	5,80±0,10	5,52±0,17	5,74±0,13	5,68±0,19
Креатинин, ммоль/л	38,2±1,83	42,2±1,05	39,6±0,75	40,4±1,15
Холестерин, ммоль/л	0,98±0,07	1,08±0,09	0,90±0,06	0,94±0,08
Глюкоза, ммоль/л	8,82±0,18*	8,78±0,16**	9,74±0,15	7,66±0,23
Триглицериды, ммоль/л	0,96±0,08	0,88±0,07	0,80±0,06	0,76±0,04
АлАТ, Ед/л	24,8±1,85	25,4±1,93	28,6±1,36	27,8±1,58
АсАТ, Ед/л	81,8±2,93	84,2±2,88	88,4±3,38	90,2±5,65
Щелочная фосфатаза, Ед/л	485,2±17,8	473,6±26,1	499,4±9,28	522,2±14,7
Общий билирубин, мкмоль/л	4,96±0,24	5,14±0,28	5,46±0,15	5,30±0,21
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,22±0,09	2,30±0,12	2,58±0,11	2,70±0,08
Кальций общий, ммоль/л	2,52±0,11	2,51±0,07	2,50±0,11	2,43±0,08
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,58±0,14	2,56±0,08	2,62±0,10	2,66±0,16
на 60 день опыта				
Общий белок, г/л	75,4±1,13*	73,6±1,50	74,8±1,74	70,2±0,73
Мочевина, ммоль/л	6,02±0,30	5,72±0,10	5,82±0,09	5,74±0,14
Креатинин, ммоль/л	40,6±0,74	43,8±1,48	40,8±0,99	42,0±0,75
Холестерин, ммоль/л	1,14±0,06	1,18±0,07	0,96±0,06	1,04±0,07
Глюкоза, ммоль/л	10,02±0,29**	9,88±0,19*	9,86±0,27*	8,74±0,24
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,07	1,12±0,10	0,94±0,08	0,86±0,08
АлАТ, Ед/л	26,2±1,11	27,2±2,04	29,8±1,11	39,2±1,01
АсАТ, Ед/л	83,0±3,53	86,2±4,25	90,8±4,09	91,8±3,98
Щелочная фосфатаза, Ед/л	494,6±14,7	483,4±10,2	509,4±9,21	530,8±12,9
Общий билирубин, мкмоль/л	5,70±0,09	5,62±0,12	5,78±0,08	5,80±0,14
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,18±0,07	2,34±0,08	2,64±0,08	2,84±0,10
Кальций общий, ммоль/л	2,55±0,09	2,52±0,08	2,53±0,07	2,46±0,12
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,60±0,11	2,58±0,07	2,66±0,12	2,68±0,07

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$) относительно контроля

При этом среднее значение всех этих показателей в крови крыс не выходило за верхние границы нормы для данного вида животных.

При анализе других биохимических факторов крови установлено, что длительное применение образца кормовой добавки адаптогумин в условно-токсических дозах не вызывало значимых изменений в их уровне.

Возможное токсическое влияние адаптогумина на организм животных в хроническом опыте оценивали при лабораторных исследованиях периферической крови крыс, участвующих в эксперименте (табл. 18).

Таблица 18 – Влияние адаптогумина на гематологические показатели белых крыс в хроническом опыте ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	контроль
на 30 день опыта				
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,1 \pm 0,61	11,1 \pm 0,38	11,8 \pm 0,67	11,8 \pm 0,86
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	11,3 \pm 0,20**	10,7 \pm 0,22*	10,1 \pm 0,53	9,3 \pm 0,35
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	434,0 \pm 26,13	445,0 \pm 21,62	463,6 \pm 22,38	455,6 \pm 19,22
Гемоглобин, г/л	154,8 \pm 4,0*	150,6 \pm 3,67	156,4 \pm 2,80	142,6 \pm 2,46
Лейкоцитарная формула, %:				
Эозинофилы	2,4 \pm 0,51	2,4 \pm 0,24	2,0 \pm 0,32	2,6 \pm 0,24
Нейтрофилы палочкоядерные	2,2 \pm 0,37	2,2 \pm 0,20	1,8 \pm 0,37	2,4 \pm 0,24
сегментоядерные	21,0 \pm 0,71	23,4 \pm 1,03	23,0 \pm 0,95	21,8 \pm 0,58
Лимфоциты	72,8 \pm 1,02	69,8 \pm 1,24	71,4 \pm 1,12	70,6 \pm 1,21
Моноциты	1,6 \pm 0,40	2,2 \pm 0,58	1,6 \pm 0,40	2,6 \pm 0,68
СОЭ (по Панченкову)	1,6 \pm 0,19	2,1 \pm 0,40	1,9 \pm 0,40	1,8 \pm 0,25
на 60 день опыта				
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,9 \pm 0,63	10,6 \pm 0,26	11,2 \pm 0,46	10,9 \pm 0,40
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	11,5 \pm 0,33*	10,3 \pm 0,27	10,0 \pm 0,35	9,1 \pm 0,54
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	428,8 \pm 28,77	427,6 \pm 28,69	472,8 \pm 18,75	432,8 \pm 31,21
Гемоглобин, г/л	161,0 \pm 2,76	159,4 \pm 2,94	162,6 \pm 5,44	153,2 \pm 4,69
Лейкоцитарная формула, %:				
Эозинофилы	2,0 \pm 0,32	2,2 \pm 0,37	2,0 \pm 0,32	2,6 \pm 0,51
Нейтрофилы палочкоядерные	2,0 \pm 0,55	2,4 \pm 0,81	2,4 \pm 0,51	2,8 \pm 0,37
сегментоядерные	23,0 \pm 0,71	24,2 \pm 1,16	22,8 \pm 0,86	23,8 \pm 1,07
Лимфоциты	71,4 \pm 1,03	69,2 \pm 1,36	70,8 \pm 1,07	68,4 \pm 1,08
Моноциты	1,6 \pm 0,24	2,2 \pm 0,49	2,0 \pm 0,32	2,4 \pm 0,68
СОЭ (по Панченкову)	1,9 \pm 0,33	2,3 \pm 0,49	2,0 \pm 0,35	2,3 \pm 0,54

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$) относительно контроля

Анализ полученных результатов показал, что все определяемые показатели находились в пределах физиологических норм – патологических сдвигов не выявлено.

Однако, у всех опытных животных, в сравнении с контролем были зарегистрированы изменения в сторону увеличения концентрации эритроцитов и гемоглобина. Так, разница составила:

- по эритроцитам в 1 группе на 30 сутки опыта – 17,7 % ($p \leq 0,01$) и на 60 сутки – 20,2 % ($p \leq 0,05$), во 2 группе на 30 сутки опыта – на 13,1 % и на 60 сутки – 11,7 %, в 3 группе на 30 сутки опыта – на 7,9 % и на 60 сутки – 9 %;
- по гемоглобину в 1 группе на 30 сутки опыта – 7,9 % ($p \leq 0,05$) и на 60 сутки – 4,8 %, во 2 группе на 30 сутки опыта – на 5,3 % и на 60 сутки – 3,8 %, в 3 группе на 30 сутки опыта – на 8,8 % и на 60 сутки – 5,7 %.

Животные, используемые в экспериментах по изучению хронической токсичности образца адаптогумина – по пять из каждой группы, в конце опыта были подвергнуты полной некропсии с оценкой поверхности тела, всех проходов, черепной, грудной, брюшной полостей и их содержимого. Также было проведено гистологическое исследование.

По результатам этих исследований различий в состоянии внутренних органах и тканей между группами не установлено:

- патологоанатомические изменения грудной и брюшной полостей отсутствуют, положение внутренних органов анатомически правильное, париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие, патологический выпот и экссудат не регистрируется;
- при осмотре головы целостность глаз не нарушена, видимые слизистые оболочки розового цвета, без повреждений, подчелюстные лимфатические узлы не увеличены, умеренно плотные, подвижные, щитовидная железа не увеличена, красноватого цвета, умеренно плотной консистенции;
- в органах сердечно-сосудистой системы патологических изменений не установлено – сердце не увеличено, без кровоизлияний и очагов некроза, по-

верхность аорты целостная, блестящая, розоватого цвета, в просвете крупных сосудов тромбы не обнаружены, сосуды умеренно кровенаполнены;

➤ легкие не спавшие, светло-розового цвета, структура органов сохранена, пористость органов не нарушена, трахея и бронхи на разрезе сероватозарозового цвета, блестящие без участков кровоизлияний, целостность не нарушена;

➤ пищевод на всем протяжении ровный, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, складчатость органа сохранена, кровоизлияния и нарушение целостности отсутствуют, желудок на разрезе, без повреждений, слизистая оболочка целостная, кровоизлияния отсутствуют, тонкий отдел кишечника на всем протяжении без участков инвагинации, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, без кровоизлияний, целостная, толстый отдел кишечника на всем протяжении без повреждений, слизистая оболочка розовая, целостность не нарушена, в просвете каловые массы оформленные, овальной формы, брыжейка прозрачная, без кровоизлияний, брыжеечные лимфатические узлы не увеличены, умеренно-плотной консистенции, серо-розового цвета;

➤ печень коричневатокрасного цвета, структура органа макроскопические не нарушена, поверхность органа гладкая, капсула целостная, на разрезе очагов некроза и кровоизлияний не установлено, желчные ходы не переполнены, сосуды печени не расширены;

➤ поджелудочная железа светло-розового цвета, не увеличена, паренхима органа не нарушена, очагов некроза и кровоизлияний не визуализируется;

➤ селезенка темнобардового цвета, не увеличена, капсула гладкая, целостная, на разрезе органа очагов некроза не визуализируется, консистенция умеренно-плотная;

➤ при осмотре мочевыделительной системы патологических изменений не установлено – капсула почек плотная, гладкая, почки на разрезе без кровоизлияний и очагов некроза, структура органов сохранена, кистозных образований не установлено, корково-мозговое разграничение выражено хорошо,

почечные лоханки не расширены, известковые отложения и камни в просвете лоханки и мочеточников не визуализируются, надпочечники не увеличены, округлой формы, желто-розового цвета, гладкие, без очагов кровоизлияний и кист, мочевого пузыря умеренного наполнения или опорожненный, моча прозрачная, светло-желтого цвета, слизистая оболочка без кровоизлияний, целостная, гладкая, темно-розового цвета, в просвете мочевого пузыря камней, известковых отложений и полипов не визуализируется.

При гистологическом исследовании установлено: в печени балочная структура органа сохранена, целостность гепатоцитов не нарушена; ткань селезенки красная и белая пульпа выражены хорошо, застойных и пролиферативных явлений не наблюдается; в желудке и кишечнике пролиферативных изменений не наблюдается целостность ворсинок и складок не нарушена, дифференциация слоев слизистой оболочки желудка и кишечника четкая, без признаков гипер-и гипоплазии органов; ткань легких без патологических изменений, в просвете бронхов экссудации не выявлено, целостность альвеолоцитов не нарушена, экссудативных и пролиферативных процессов в паренхиме легких не наблюдается; в сердце структура волокон не нарушена, очаги ишемии и инфаркта не наблюдаются, структура кардиомиоцитов не нарушена; в почках патологии не зарегистрировано, целостность нефронов не нарушена, застойных явлений в клубочках не наблюдается.

3.2.5 Местно-раздражающее действие

Тестирование адаптогумина для определения его возможного местно-раздражающего действия проводилось на кроликах и морских свинках. В опыты отбирались животные с чистыми кожными покровами.

В первой серии раздражающее действие адаптогумина проводили методом конъюнктивальной пробы, с этой целью 3 кроликам под верхнее веко правого глаза вводили кормовую добавку в форме 10 %-й суспензии в дозе 1-2 капли, затем в течение 1 мин прижимали слезно-носовый канал, в левый глаз для контроля вводили 1-2 капли дистиллированной воды.



Рис. 1 – Изучение раздражающего действия адаптогумина методом конъюнктивальной пробы на кроликах

Реакцию оценивали дважды – через 15 минут (быстрая реакция) и через 24-48 часов (реакция замедленного типа). При офтальмологическом обследовании учитывалось общее состояние слизистой оболочки глаза и век, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, секреция слезы по следующей шкале (в баллах): 1 – легкое покраснение слезного протока; 2 – покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице; 3 – покраснение всей конъюнктивы и склеры.

В ходе эксперимента раздражающего влияния адаптогумина на слизистые оболочки глаз кроликов не установлено. Сразу после закапывания у животных отмечались учащение моргательного рефлекса и попытки расчесывания глаз лапками, связанное с механическим раздражением частиц суспензии, проходящее спустя 30 минут. В последующем зуда, сужения зрачка, гиперемии слизистой, сосудистой реакции, изъязвлений конъюнктивы, рубцовых изменений век, помутнения роговицы установлено не было (рис. 1).

Во второй серии раздражающее действие адаптогумина изучалось на морских свинках методом накожных аппликаций. За два дня до начала эксперимента у 12 животных выстригали шерсть на спине, затем равномерно распределяли образец адаптогумина по поверхности выстриженного участка в форме 10 %-й суспензии в дозах 0,02, 0,05 и 0,10 мл/см² (по 3 морских свинки на дозу). Контрольным животным (n=3) распределяли по поверхности кожи аналогичный объем дистиллированной воды.

Всех животных содержали в индивидуальных клетках и крепили на шею воротники из пластика, предотвращающие слизывание препарата. Реакцию кожи на воздействие адаптогумина оценивали в течение 3 суток после однократного нанесения.



Рис. 2 – Участок кожи опытной морской свинки при нанесении образца адаптогумина

В результате проведенных исследований установлено, что у животных в период наблюдений патологических изменений на коже не отмечались, при этом эластичность, подвижность и упругость кожи морских свинок оставалась неизменной. При пальпации места аппликации болевая реакция не отмечалась. Отека кожи, трещин, корок и геморрагий не установлено.

Таким образом, установлено, что кормовая добавка адаптогумин не проявляет местно-раздражающего действия.

Заключение по разделу

Выполненные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что при однократном пероральном введении в дозах 7960 мг/кг массы тела нелинейным крысам и 8000 мг/кг массы тела цыплятам-бройлерам токсический эффект у адаптогумина не установлен. При этом среднесмертельная доза (LD_{50}) препарата в остром опыте выявлена не была. Следовательно, адаптогумин в соответствии с нормативами ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

Результаты проведенных исследований при длительном применении адаптогумина цыплятам-бройлерам и нелинейным крысам в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимально используемой в остром опыте, не выявили его токсического действия на организм птицы и лабораторных животных. При этом адаптогумин оказывает опосредованное положительное действие на ряд показателей крови, стимулируя эритропоэз, белковый, углеводный и минеральный обмены. Кроме того кормовая добавка проявляет ростостимулирующее действие и улучшает качество продукции птицеводства. Экспериментально доказано отсутствие у адаптогумина местно-раздражающего эффекта.

Таким образом, установлено, что кормовая добавка адаптогумин, как при кратковременном, так и при длительном применении безвредна для теплокровных животных.

3.3 Фармакологические свойства адаптогумина

3.3.1 Изучение фармакодинамики кормовой добавки адаптогумин при выращивании перепелов

Для проведения опыта по изучению фармакодинамики кормовой добавки адаптогумин были отобраны перепела породы Фараон в суточном возрасте, клинически здоровые, которых разделили на пять групп по 30 голов в каждой: 1 контрольная группа, содержалась на основном рационе (ОР); 2 опытная группа дополнительно к ОР получала кормовую добавку с содержанием 70-80 % гуминовых веществ – 1,5 %; в опытных группах №№ 3-5 в ОР вводился адаптогумин в дозировках – 0,5 %, 1 % и 1,5 % соответственно (табл. 19).

Таблица 19 – Схема опыта по изучению фармакодинамики кормовой добавки адаптогумин на перепелах (n=30)

Группа	Дозы
1 контрольная	ОР
2 опытная	1,5 % гуминсодержащей кормовой добавки к ОР
3 опытная	0,5 % адаптогумина к ОР
4 опытная	1 % адаптогумина к ОР
5 опытная	1,5 % адаптогумина к ОР

Опыт проводился в соответствии с методиками проведения научных и производственных исследований по кормлению сельскохозяйственной птицы. Основные рационы, используемые при вскармливании перепелов, и их смена проводилась согласно общепринятым нормативным рекомендациям ВНИИТИП. Доступ к воде не был ограничен.

За птицей в течение всего срока эксперимента (42 дня) вели клиническое наблюдение, обращая внимание на сохранность поголовья и динамику массы тела. Взвешивание птицы проводили в начале опыта, затем на 28 и 42

дни. Для определения влияния адаптогумина на обменные процессы у 5 перепелов из каждой группы на 28 и 42 сутки опыта была взята кровь для лабораторных исследований.

Результаты влияния кормовой добавки адаптогумин на некоторые зоотехнические показатели, с разным процентом ввода в состав основного рациона, представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Влияние кормовой добавки адаптогумин на зоотехнические показатели перепелов (n=30)

Показатели	Группы				
	1 контрольная (ОР)	2 опытная	3 опытная	4 опытная	5 опытная
			Адаптогумин		
		Реасил 1,5 %	0,5 %	1 %	1,5 %
Динамика массы тела, г					
Масса тела в начале эксперимента	6,27±0,15	6,28±0,16	6,25±0,15	6,24±0,13	6,26±0,16
Через 28 дней	201,25±4,36	202,17±4,43	209,29±4,08	219,08±3,16*	218,74±2,54*
Через 42 дня	279,16±3,58	284,61±5,21	289,31±5,67	305,69±2,71*	306,30±3,42*
Прирост массы тела (0-42 дн.)					
Абсолютный, г	272,83	278,33	283,06	299,45	300,01
Среднесуточный, г	6,49	6,63	6,74	7,13	7,14
Сохранность, %	83,3	86,7	90,0	96,7	93,3

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$) относительно 1 контрольной группы

Анализируя полученные данные видно, что самый высокий процент сохранности наблюдался в 4 и 5 опытных группах, получавших 1 % и 1,5 % кормовой добавки адаптогумин – 96,7 % и 93,3 % соответственно. Сохранность перепелов 3 группы, получавшей 0,5 % адаптогумина к основному рациону, была на уровне 90,0 %. Вторая группа, получавшая добавку реасил, и контрольная показали сохранность на уровне 83,3 % и 86,7 % соответственно. Следовательно, применение адаптогумина повышает сохранность перепелов на 6,7-13,4 %.

Результаты гравиметрических исследований показали, что перепела опытных групп отличались более высокой интенсивностью роста в сравнении с аналогами контрольной группы. При этом выявлены различия по массе тела у перепелов опытных групп, в зависимости от количества, включаемой в их рационы кормовой добавки адаптогумин. Среднесуточный прирост массы тела к концу опыта относительно 1 контрольной группы был выше во 2 опытной группе – на 2,11 %, в 3 опытной группе – на 3,71 %, в 4 опытной группе – на 8,97 % и в 5 опытной группе – на 9,11 %.

Результаты гематологических исследований перепелов на 28 и 42 дни опыта представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Влияние адаптогумина на гематологические показатели перепелов ($M \pm m$; $n=5$)

Группы	Показатель			
	Эритроциты, $10^{12}/л$	Тромбоциты, $10^9/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	Гемоглобин, г/л
на 28 сутки				
1 (контроль)	3,95±0,11	119,59±3,91	22,36±0,32	123,31±1,67
2 опытная	4,12±0,12	120,11±4,00	21,10±0,26	124,97±2,93
3 опытная	4,39±0,07*	121,09±3,59	20,46±0,29	129,72±3,98
4 опытная	4,42±0,09*	124,14±3,80	19,30±0,38	136,11±1,76
5 опытная	4,48±0,10	124,30±4,19	20,33±0,27	138,34±2,05
на 42 сутки				
1 (контроль)	4,12±0,05	124,20±4,02	24,31±0,32	129,17±2,84
2 опытная	4,48±0,11	125,04±3,89	23,13±0,23	132,39±3,71
3 опытная	4,55±0,07*	126,21±3,41	22,67±0,30	134,62±4,05
4 опытная	4,62±0,03*	126,14±3,79	20,70±0,46	136,08±1,21
5 опытная	4,64±0,12	125,31±4,21	21,73±0,27	137,82±2,95

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$) в сравнении с контролем

Проведенные исследования показали, что все изучаемые показатели крови находятся в пределах референсных значений, что свидетельствуют о нормальном развитии и физиологическом состоянии контрольных и опытных перепелов. Однако в крови перепелов из 4 и 5 опытных групп, получавших

адаптогумин в количестве 1 % и 1,5 % к корму, наблюдается достоверное увеличение количества эритроцитов относительно контрольной группы: в 4 опытной группе – на 9,45 %; в 5 опытной группе – на 10,82 %. Также в этих группах к концу опыта наблюдалось на уровне тенденции повышение уровня гемоглобина на 5,1 % и 6,27 % соответственно по группам.

Биохимические показатели сыворотки крови отражают обменные процессы в организме птицы. Исследуемые показатели представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Влияние адаптогумина на биохимические показатели перепелов ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы				
	1- (контроль)	2 опытная	3 опытная	4 опытная	5 опытная
на 28 сутки					
Общий белок, г/л	30,61±0,97	30,70±1,04	30,85±1,11	32,38±0,93	31,67±1,02
Альбумины, г/л	13,13±0,52	13,91±0,47	14,50±0,38	14,82±0,41**	14,53±0,27*
Глобулины, г/л	17,46±0,48	17,53±0,44	17,52±0,55	17,59±0,56	17,70±0,61
Глюкоза, ммоль/л	15,3±0,24	16,2±0,35	17,5±0,23	18,1±0,12*	18,9±0,22
Холестерин, ммоль/л	3,84±0,12	3,83±0,17	3,82±0,09	3,80±0,07	3,81±0,14
Мочевая кислота, ммоль/л	182,2±3,42	183,9±5,23	181,1±5,26	180,6±4,98	181,5±5,18
АсАТ, Ед/л	380,18±5,11	382,08±3,22	370,27±8,02	379,32±6,43	379,02±5,31
АлАТ, Ед/л	18,02±1,14	17,87±1,11	16,71±1,20	16,13±1,11	15,11±1,17
Фосфор, ммоль/л	2,15±0,15	2,16±0,24	2,26±0,13	2,29±0,25	2,31±0,26
Кальций, ммоль/л	2,91±0,24	2,99±0,35	2,98±0,18	3,11±0,22	3,14±0,33
на 42 сутки					
Общий белок, г/л	31,84±1,03	32,12±0,94	32,92±1,11	34,21±0,55*	33,95±0,96
Альбумины, г/л	14,41±0,45	15,86±0,32	16,64±0,45*	17,72±0,33**	17,86±0,22*
Глобулины, г/л	18,63±0,55	17,71±0,42	18,08±0,61	18,45±0,58	18,96±0,64
Глюкоза, ммоль/л	16,8±0,29	17,1±0,26	18,3±0,15	18,5±0,11*	17,9±0,09*
Холестерин, ммоль/л	3,59±0,21	3,62±0,25	3,57±0,29	3,63±0,18	3,58±0,24
Мочевая кислота, ммоль/л	180,6±5,33	180,9±5,14	181,4±4,97	181,8±5,25	181,9±3,91
АсАТ, Ед/л	380,8±5,1	382,1±8,2	377,2±6,4	379,3±7,3	376,2±5,1
АлАТ, Ед/л	23,2±1,14	20,7±2,59	19,1±0,86*	18,3±0,54**	18,5±1,17*
Фосфор, ммоль/л	1,76±0,06	1,82±0,13	1,79±0,09	1,84±0,17	1,81±0,14
Кальций, ммоль/л	2,42±0,19	2,43±0,12	2,56±0,21	2,57±0,14*	2,59±0,07*

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

При исследовании крови перепелов отмечено положительное влияние добавок на ряд биохимических показателей.

Уровень общего белка был максимально выше контроля в 4 опытной группе – к середине опыта на 5,5 %, а по его завершении на 6,9 % ($p \leq 0,05$). В 3 и 5 опытных группах разница на 42 сутки исследований составила 3,3 % и 6,2 % соответственно. Содержание альбуминов регистрировалось выше у перепелов, получавших добавки, с разницей относительно контроля при завершающем исследовании во 2 опытной группе – 9,1 %, в 3 опытной группе – 13,4 % ($p \leq 0,05$), в 4 опытной группе – 13,8 % ($p \leq 0,01$) и в 5 опытной группе – 14,5 % ($p \leq 0,05$). Таким образом, применение адаптогумина в период выращивания способствовало повышению не только белкового пула в крови, но и концентрации альбумина.

Применение адаптогумина способствовало достоверному увеличению содержания глюкозы в сыворотке крови перепелов относительно интактных аналогов, причем наибольшая разница отмечается в 4 группе, составившая 9,2 % ($p \leq 0,05$). В 3 и 5 опытных группах уровень глюкозы увеличился на 8,2 % и на 6,1 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

Основными гепатоиндикаторными ферментами являются аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспаратаминотрансфераза (АсАТ). Повышенное содержание этих ферментов в сыворотке крови указывает на деструктивные процессы в печеночной ткани. Проведенными исследованиями установлено, что в группе перепелов, получающих в условиях опыта адаптогумин, отмечено умеренное снижение активности АлАТ указывающее на оптимизацию состояния гепатоцитов: в 3 опытной – на 21,5 % ($p \leq 0,05$); в 4 опытной – на 26,8 % ($p \leq 0,01$); в 5 опытной – на 25,4 % ($p \leq 0,05$).

Для птицы с интенсивной технологией выращивания необходимо полноценное минеральное питание и усвоение основных макро- и микроэлементов, необходимое для поддержания активности ферментативной системы и протекания обмена веществ в целом.

Фармакологические эффекты адаптогумина повлияли и на минеральный состав крови перепелок. Самая низкая концентрация кальция была в крови птицы из контрольной группы ($2,42 \pm 0,19$ ммоль/л). Добавка адаптогумина повышала его концентрацию в крови перепелов на 5,5 % (3 группа), 5,8 % (4 группа), на 6,6 % (5 группа), по сравнению с 1 группой. Что касается фосфора, то во всех опытных группах его концентрация в сыворотке крови была близка к показателям интактного контроля.

Оценить скорость перекисного окисления липидов в организме птиц можно при помощи специальных тестов. Так, концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови отражает активность процессов липопероксидации в организме и служит маркёром степени его эндогенной интоксикации. В проведенном нами исследовании мы оценивали содержание МДА в сыворотке крови перепелов в конце опыта (рис. 3).

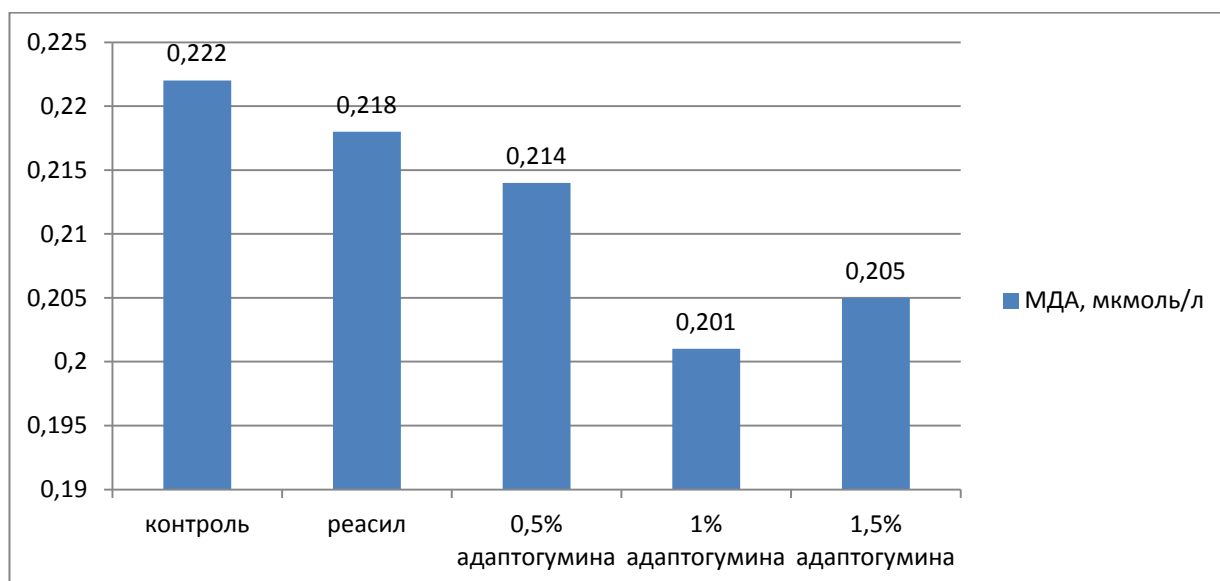


Рис. 3 – Влияние адаптогумина на содержание малонового диальдегида в сыворотке крови перепелов (n=5)

В опытных группах вариабельность данного показателя относительно контроля составила 1,8-10,4 %. Минимальная разница была в группе, получавшей реасил, а максимальная – при использовании адаптогумина в дозировке 1 % к корму. Из чего следует, что фармакодинамические эффекты кор-

мовой добавки позволяют снизить образование нерастворимых липид-белковых комплексов, уменьшив влияние катаболитов на организм.

Под эндогенной интоксикацией понимают комплекс симптомов патологических состояний органов и систем организма, обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов. В качестве маркера эндогенной интоксикации организма наиболее часто используется показатель концентрации молекул средней массы (МСМ). Традиционно определяют две фракции МСМ – при длинах волн 254 и 280 нм. Фракция МСМ 254 нм – токсическая фракция, представленная гидрофобными токсинами и продуктами неполного распада белков. Интенсивность УФ-поглощения при 280 нм определяется главным образом наличием ароматических хромофоров, и ее увеличение происходит вследствие накопления тирозин- и триптофансодержащих пептидов.

В конце опыта у 5 перепелов из каждой группы была взята кровь для определения уровня МСМ (скрининг-методом Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой) при двух длинах волн – $\lambda = 254$ нм (МСМ 254) и $\lambda = 280$ нм (МСМ 280). Результаты представлены на рисунке 4.

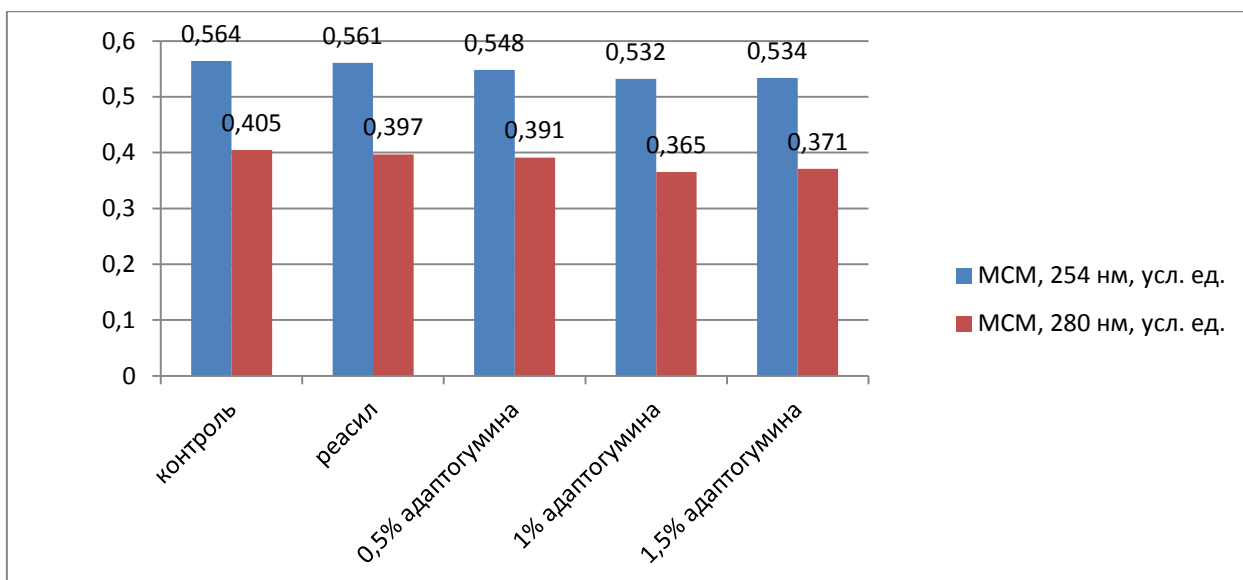


Рис. 4 – Влияние адаптогумина на содержание молекул средней массы в сыворотке крови перепелов (n=5)

При расчете разница между показателями опытных групп относительно интактного контроля составила:

- при длине волны $\lambda = 254$ нм во 2 группе – менее 1 %, в 3 группе – 2,8 %, в 4 группе – 5,7 % и в 5 группе – 5,3 %;

- при длине волны $\lambda = 280$ нм во 2 группе – 1,2 %, в 3 группе – 3,5 %, в 4 группе – 9,9 % ($p \leq 0,05$) и в 5 группе – 8,4 % ($p \leq 0,05$).

Следовательно, уровень эндогенной интоксикации в организме перепелов при применении адаптогумина в дозировке 1 и 1,5 % к корму был достоверно ниже данных интактного контроля.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что фармакодинамические эффекты адаптогумина при его включении в рацион перепелов в разных дозах проявляются ростостимулирующим действием и оптимизирующим влиянием на эритропоэз и биохимическую картину крови птицы, обуславливая повышение показателей белкового, углеводного и минерального обменов, а также способствуя стабилизации структуры гепатоцитов, снижению продуктов перекисного окисления липидов и уровня эндогенной интоксикации. Выявлено, что наиболее эффективной и экономически целесообразной является дозировка адаптогумина 1 % к корму [8].

3.3.2 Изучение фармакологических свойств адаптогумина при экспериментальном микотоксикозе у цыплят-бройлеров

Кормовые стрессы в птицеводстве, особенно у молодняка сельскохозяйственной птицы, связаны не только с переходом цыпленка к сухому корму, но и с несбалансированностью рациона по основным биологически-активным соединениям. Токсические соединения в кормах, в частности, микотоксины могут вызывать кормовые стрессы у птицы.

Были изучены фармакологические свойства адаптогумина при экспериментальном микотоксикозе цыплят-бройлеров. Для проведения опыта сформировали 4 группы цыплят-бройлеров кросса ROSS 308, по 20 голов в каждой. Всей птице скармливали корм, естественным образом контаминированный микотоксинами в пределах максимально допустимого уровня: Т-2 токсин – 0,075 мг/кг (МДУ 0,1 мг/кг); зеараленон – 0,038 мг/кг (МДУ 2 мг/кг). Первой группе опытных цыплят в пораженные микотоксинами корма вводили адаптогумин в количестве 1 % к массе корма, во второй опытной группе – 2 % адаптогумина, третьей опытной группе применяли препарат сравнения (содержащий комплекс цеолита и гуминовых веществ) в количестве 2 % к корму, цыплята четвертой контрольной группы добавок не получали и содержались на рационе контаминированном микотоксинами.

Опыт проводили в течение 20 дней и в этот период отслеживали клиническое состояние птицы, сохранность поголовья и динамику массы тела. По окончании эксперимента провели взятие крови у пяти птиц из каждой группы с целью выяснения влияния кормовой добавки адаптогумин на основные биохимические показатели и интенсивность перекисного окисления липидов, отражающие функциональное состояние органов и обменные процессы, проходящие в организме бройлеров.

В результате проведенных опытов установлено, что у цыплят, получавших контаминированные микотоксинами корма и адаптогумин, клинических симптомов интоксикации почти не отмечалось. Только, в 1 опытной

группе при дозировке адаптогумина в количестве 1 % к массе корма у бройлеров к концу опыта зарегистрировано незначительное снижение двигательной активности и повышенное потребление воды. В третьей опытной группе (с препаратом сравнения) клинические признаки интоксикации стали проявляться на 9–11 дни, а в контроле – уже начиная с 5 дня применения пораженных кормов. К 10 суткам у 5 контрольных цыплят зарегистрировано выраженное угнетение, снижение аппетита, они падали на задние конечности и в последующие дни погибали. Сохранность в этой группе была самой низкой, составив 75 %, тогда как в 1 и 2 опытных группах этот показатель равнялся 100 %, а в 3 группе – 90 % (табл. 23).

Таблица 23 – Влияние адаптогумина на массу тела и сохранность цыплят-бройлеров при экспериментальном микотоксикозе ($M \pm m$; $n=20$)

Группы	Масса тела в начале опыта, г	Масса тела в конце опыта, г	Средне-суточный прирост, г	% к контролю	Сохранность, %
Опытная 1	953,8±6,1	2301,8±3,9*	67,4	121,7	100
Опытная 2	949,2±3,5	2314,6±4,2*	68,3	123,3	100
Опытная 3	951,3±4,9	2248,4±5,6*	64,8	116,9	90
Контроль	949,7±4,1	2057,7±3,2	55,4	100	75

Примечание: различия достоверны ($*p \leq 0,05$) в сравнении с контролем

Изменение массы тела при стрессе является очень важным показателем, поскольку в этой ситуации активизируются все обменные процессы, направленные на выработку энергии и сохранения гомеостаза организма. Поэтому, применяемые адаптогенные препараты должны быть направлены не только на поддержание массы тела птицы на определенном уровне, но и на увеличение массы в период выращивания.

Адаптогенные свойства используемых добавок при кормовом стрессе проявились в значительном увеличении массы тела цыплят, в сравнении с

контрольными аналогами. Так, на конец эксперимента среднесуточный прирост в 1 опытной группе был выше на 21,7 %, во 2 группе – на 23,3 %, в 3 группе – 16,9 % относительно контроля.

Введение в рацион птицы, как адаптогумина, так и препарата сравнения сопровождалось положительными изменениями биохимических показателей крови (табл. 24).

Таблица 24 – Влияние адаптогумина на биохимические показатели крови цыплят-бройлеров при экспериментальном микотоксикозе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	контроль
Общий белок, г/л	48,7±1,84*	50,3±1,55**	46,7±2,27	39,4±1,43
Мочевина, ммоль/л	4,2±0,23*	4,1±0,18**	3,8±0,13*	3,5±0,16
Глюкоза, ммоль/л	11,3±0,44*	12,7±0,86*	9,8±1,53	9,4±1,28
Холестерин, ммоль/л	4,5±0,15	4,6±0,09	4,2±0,16	3,8±0,05
АсАТ, Ед/л	331,7±5,3**	329,1±6,3**	356,1±8,2*	430,4±8,6
АлАТ, Ед/л	19,6±2,54*	18,3±1,38**	22,7±1,19**	30,7±2,56

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

Содержание общего белка крови является важным показателем, отражающим адаптационные возможности организма к различным стресс-факторам. Концентрация общего белка свидетельствует о степени ресурсных затрат организма, так как находится в тесной связи с тканевыми белками и реагирует на все изменения биохимических процессов в организме птиц.

Оптимизирующее влияние используемых добавок на белковый обмен проявилось достоверным повышением относительно контрольной птицы: в 1 опытной группе общего белка – на 23,6 % и мочевины – на 20 % ($p \leq 0,05$); во 2 опытной группе общего белка – на 27,7 % ($p \leq 0,05$) и мочевины – на 17,1 % ($p \leq 0,01$);

в 3 опытной группе (с применением препарата сравнения) общего белка – на 18,5 % и мочевины – на 8,6 % ($p \leq 0,05$).

Следовательно, адаптогумин более эффективно влияет на протеинообразующую функцию печени при поражении микотоксинами, относительно препарата сравнения.

Показатели углеводного и жирового обменов в группе с использованием адаптогумина также улучшились, что реализовалось в более высокой концентрации глюкозы и холестерина в сравнении с их уровнем у птицы без добавок:

глюкозы – на 20,2 % (1 группа), 35,1 % (2 группа) и 4,2 % (3 группа);

холестерина – на 18,4 % (1 группа), 21,1 % (2 группа) и 10,5 % (3 группа).

Холестерин относится к показателям, характеризующим липидный обмен, и выполняет ряд очень важных функций в организме – входит в состав клеточных мембран, служит исходным материалом при биосинтезе стероидных гормонов, витамина Д, в печени из холестерина синтезируются желчные кислоты, принимающие участие в переваривании жиров.

Глюкоза является одним из важных компонентов крови. Большинство тканей (мозг, эритроциты, мышцы) полностью зависят от прямого поступления глюкозы в клетки. При стрессовых ситуациях происходит увеличения затрат глюкозы на восстановления адаптационных возможностей организма.

Применение добавок оказало положительное действие на гепатоциты, что подтвердилось достоверным снижением уровня аминотрансфераз в сравнении с контролем:

АсАТ – на 22,9 % (1 группа), 23,5 % (2 группа) и 17,3 % (3 группа);

АлАТ – на 36,2 % (1 группа), 40,4 % (2 группа) и 26,1 % (3 группа).

При исследовании молекулярных механизмов отрицательного действия стресс-факторов на сельскохозяйственную птицу в последнее время получила развитие свободнорадикальная теория стрессов, когда смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия является одним из первых неспецифи-

ческих звеньев в развитии стресс-реакции и может служить, пусковым механизмом серии адаптационных реакций организма [13, 117, 146].

Проведенными экспериментами установлено, что применение адаптогумина позитивно влияет на индикаторные показатели стресса, отражающие процессы перекисного окисления липидов организма (табл. 25).

Таблица 25 – Влияние адаптогумина на показатели перекисного окисления липидов крови цыплят-бройлеров при экспериментальном микотоксикозе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	контроль
ДК ₍₂₃₂₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	0,327±0,011**	0,295±0,015**	0,390±0,022*	0,415±0,016
КД ₍₂₇₃₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	0,153±0,017*	0,148±0,012**	0,185±0,025	0,217±0,019
МДА ₍₅₃₇₎ , мкмоль/л	2,76±0,21*	2,54±0,19*	2,96±0,27	3,61±0,13

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

Так, содержание ДК у птиц 1 и 2 опытных групп было достоверно ниже значений бройлеров, получавших препарат сравнения – на 16,2 и 24,4 %, а уровня группы без лечения – на 21,2 и 28,9 % соответственно. Аналогичная ситуация сложилась и в содержании других продуктов липопероксидации. У птицы, получавшей адаптогумин, относительно группы сравнения концентрация КД была ниже на 17,3 % (1 группа) и на 20 % (2 группа), МДА – на 6,75 и 14,2 % соответственно. Разница с контролем составила по КД – 29,5 % (1 группа) и 31,8 % (2 группа), по МДА соответственно 23,5 и 29,6 %.

Результаты наших исследований согласуются с теорией об активизации процессов липопероксидации в условиях стресса, в том числе кормового. Известно, что Т-2 токсин в организме запускает запрограммированную клеточ-

ную гибель (апоптоз), непосредственно воздействуя на специфические ферменты, либо через изменение баланса антиоксидант/прооксидант в клетке [127, 181].

В конце опыта, определяющего степень влияния кормовой добавки адаптогумин на организм птицы при кормовом стрессе, было проведено патоморфологическое исследование внутренних органов цыплят-бройлеров – по 5 особей из каждой группы.

Макроскопические исследования птицы опытных групп не установили изменений в строении и расположении внутренних органов. Видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, без наложений, влажные. Кожные покровы ног, туловища бледно-желтого с оттенком оранжевого цвета. Подкожная жировая клетчатка бледно-розовая, рыхлой однородной консистенции. Мышцы туловища плотной консистенции, упругие, бледно-розового цвета. Сердечная мышца бледно-бурого цвета, упругой консистенции, не гипертрофирована. Конфигурация долей печени выражена правильно, при пальпации упругая, буро-коричневого цвета, с характерным блеском. Мышечный желудок буро-красного цвета, овальной формы с развитыми волокнами и легко отделяющейся кутикулой. Тонкий и толстый отдел кишечника бледно-розового цвета, без видимых изменений.

У цыплят-бройлеров контрольной группы выявлены патоморфологические изменения во внутренних органах: сердечная мышца увеличена, бледно-бурого цвета; печень увеличена в размере, на разрезе полнокровна, цвет серо-коричневый, с выраженной зернистостью на разрезе; на поверхности слизистой кишечника видны кровоизлияния.

Таким образом, экспериментально установлена высокая фармакологическая эффективность адаптогумина, проявляющаяся купированием патологического процесса при сочетанном микотоксикозе у цыплят-бройлеров. Данный эффект определяется способностью кормовой добавки снижать выраженность интоксикационного синдрома на ранних сроках терапии и одно-

временно является неотъемлемым компонентом предупреждения прогрессирования эндотоксикоза за счет восстановления детоксикационной функции печени и антиоксидантной активности.

Результаты проведенного исследования показали, что применение адаптогумина при кормовом стрессе у птицы, обусловленном поступлением в организм сочетания микотоксинов, свидетельствует о наличии у него адаптогенных и антитоксических свойств, что подтверждается оптимизацией биохимической картины крови (белкового и углеводного обменов, стабилизация клеточных структур печени и перекисного окисления липидов), улучшением клинического статуса цыплят-бройлеров, а также увеличением прироста массы тела и сохранности поголовья. Выявлено, что при микотоксикозах наиболее эффективной является дозировка адаптогумина – 2 % к корму [9, 95].

3.3.3 Изучение фармакологических свойств адаптогумина при транспортном стрессе у кур-несушек

Транспортные факторы отрицательно воздействуют на птицу при ее отлове, взвешивании, посадке в клетки и транспортировке, обуславливая развитие стресса. Изучение фармакологических свойств адаптогумина проводили при транспортном стрессе кур-несушек кросса Хайсекс Браун со средней массой тела $953,2 \pm 5,4$ г. Птицу разделили на три группы по 50 голов в каждой, ранжирование проводили с учетом массы тела и клинического статуса. Для моделирования стресса в течение 5 часов осуществлялась перевозка птицы в автомобиле, в закрытых от освещения клетках, при плотной посадке.

При оценке эффективности кормовой добавки при транспортном стрессе птице 1 опытной группе применяли адаптогумин – 1 % к основному рациону, во 2 опытной группе – адаптогумин 2 % к основному рациону и 3 группа служила интактным контролем. Режим дозирования добавки – в течение 5 дней до и после транспортировки (всего 10 дней). Кормили птицу сухими полнорационными комбикормами по рекомендуемым нормам в соответствии с возрастом и физиологическим состоянием.

За птицей в течение эксперимента вели наблюдение, обращая внимание на аппетит, двигательную активность, сохранность, динамику массы тела. Взвешивание птицы проводили в начале опыта, на 2 и 10 дни после транспортировки, в эти же периоды у 5 птиц из каждой группы была отобрана кровь для исследования биохимических показателей.

У птиц, подвергшихся стрессовому воздействию, после транспортировки наблюдались следующие клинические признаки: сниженное потребление корма, угнетение, у большинства птиц отмечалась взъерошенность перьевого покрова, у некоторых особей – мышечная дрожь.

После транспортировки зарегистрировано изменение массы тела птицы по сравнению с показателем до стрессовой нагрузки (табл. 26).

Таблица 26 – Влияние адаптогумина на динамику массы тела кур при транспортном стрессе ($M \pm m$; $n=50$)

Группы	Масса тела, г			Средне-суточный прирост, г	% к контролю
	в начале	на 2 сутки	на 10 сутки		
1 опытная	955,7±6,3	915,6±10,7	1079,4±7,3**	12,37	128,9
2 опытная	953,3±5,6	919,7±8,3	1091,6±9,6*	12,83	133,6
3 контрольная	950,7±4,3	875,6±9,4	1046,7±6,4	9,6	100

Примечание: различия достоверны ($*p \leq 0,05$) в сравнении с контролем

Анализ динамики массы тела кур показал, что из-за перенесенного стресса их весовые показатели снизились, ко 2 суткам: в 1 опытной группе – на 4,2 %; во 2 опытной группе – на 3,5 %; в контрольной – на 7,9 %. В дальнейшем произошла стабилизация состояния, и в последующие 10 суток после транспортировки прирост по группам составил: в 1 опытной – 123,8 г; во 2 опытной – 128,3 г; в контрольной – 96 г. Следовательно, введение адаптогумина в основной рацион кур при моделировании транспортного стресса способствует сохранению основных энергетических ресурсов организма, повышая прирост массы тела птицы на 28,9–33,6 %.

В стрессовых условиях изменяются показатели биохимии крови и её состав. Результаты биохимического исследования, отражающего углеводный метаболизм кур, представлены в таблице 27. Из этих данных видно, что через 2 дня после воздействия стресс-факторов содержание глюкозы в 1 опытной группе снизилось на 12,9 %, во 2 опытной группе на 11,4 %, а в контрольной на 22,1 %. Достоверная разница между курами, получавшими адаптогумин и контрольными аналогами, по концентрации глюкозы в этот период составила – по 1 опытной группе 10 % ($p \leq 0,01$) и по 2 опытной группе 11 % ($p \leq 0,05$). Данные изменения являются следствием ингибирования процессов глюконеогенеза и свидетельствует о наступлении фазы резистентности стресса. На 10

сутки после стресса содержание глюкозы в крови птицы контрольной группы было ниже исходного значения на 7,37 % при разнице к показателям опытных групп в среднем 10 %.

Таблица 27 – Влияние адаптогумина на содержание глюкозы в сыворотке крови кур при транспортном стрессе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
Глюкоза, ммоль/л	Перед транспортировкой		
	7,18±0,48	7,14±0,74	7,06±0,37
	На 2 день после транспортировки		
	6,36±0,12**	6,41±0,15*	5,78±0,21
	На 10 день после транспортировки		
	7,22±0,45	7,18±0,17*	6,54±0,26

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

Анализ содержания общего белка в сыворотке крови птицы показал, что на 2 сутки после транспортировки зарегистрирована тенденция к снижению этого показателя во всех группах. К 10 суткам в 1 опытной группе концентрация общего белка по сравнению с фоновым значением увеличилась на 7,7 %, во 2 опытной группе – на 4,2 % и в контрольной – на 3 % (табл. 28).

Таблица 28 – Влияние адаптогумина на содержание общего белка в сыворотке крови кур при транспортном стрессе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
Общий белок, г/л	Перед транспортировкой		
	46,7±2,5	47,7±1,3	46,4±2,8
	На 2 день после транспортировки		
	45,8±2,5	46,3±1,7	44,2±2,6
	На 10 день после транспортировки		
	49,3±2,4	51,2±1,5	47,8±2,7

На вторые сутки после стресс-воздействия в крови кур возросло содержание холестерина в 1 опытной группе – на 24 %, во 2 опытной – на 10,1 % и в контрольной группе – на 46,9 %. Достоверная разница в этот период между курами, получавшими адаптогумин и контрольными аналогами, по концентрации холестерина составила – по 1 опытной группе 18,1 % ($p \leq 0,01$) и по 2 опытной группе 20,9 % ($p \leq 0,05$) (табл. 23). Данные изменения вполне объяснимы, поскольку в ответ на угрожающую для организма ситуацию вырабатываются гормоны адреналин и норадреналин, это заставляет сердце работать быстрее, что приводит к высвобождению глюкозы в мышцах и крови для использования в качестве источника энергии. Жирные кислоты также выделяются для использования энергии, при этом повышается и уровень холестерина в крови. Поэтому краткосрочный ответ организма на стресс включает повышенное содержание холестерина.

На 10 день от начала опыта уровень холестерина в крови кур-несушек практически вернулся к исходным значениям.

Таблица 29 – Влияние адаптогумина на показатели жирового обмена кур при транспортном стрессе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
Холестерин, ммоль/л	Перед транспортировкой		
	2,63±0,22	2,86±0,38	2,71±0,43
	На 2 день после транспортировки		
	3,26±0,14**	3,15±0,23*	3,98±0,29
	На 10 день после транспортировки		
	2,77±0,16	2,93±0,32	3,19±0,27
Триглицериды, ммоль/л	Перед транспортировкой		
	1,57±0,18	1,61±0,09	1,56±0,21
	На 2 день после транспортировки		
	1,99±0,06	1,87±0,04*	2,11±0,14
	На 10 день после транспортировки		
	1,62±0,35	1,65±0,26	1,38±0,14

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

Практически аналогичная ситуация прослеживается и в концентрации триглицеридов на вторые сутки после стресс-воздействия, из результатов представленных в таблице 23 видно, что в этот период в крови кур содержание триглицеридов возросло в 1 опытной группе – на 26,7 %, во 2 опытной – на 16,1 % и в контрольной группе – на 32,3 %. Разница между опытом и контролем составила 5,7 и 11,4 % ($p \leq 0,05$).

А на 10 день после стрессирования у птицы из контрольной группы содержание триглицеридов регистрируется ниже фоновых значений на 11,5 %, у а птицы, получавшей адаптогумин, установлена оптимизация показателя до исходного уровня. Возможно, стресс вызывает интенсификацию липолиза, что сопровождается высвобождением свободных жирных кислот. А повышение триглицеридов в сыворотке крови при остром транспортном стрессе можно рассматривать как адаптивную реакцию печени для предупреждения накопления триглицеридов в гепатоцитах.

Нами было изучено содержание основных печеночных ферментов с разной локализации внутри гепатоцитов (АлАТ – в цитоплазме, АсАТ – в митохондриях) в сыворотке крови птицы (табл. 30). Результаты исследований показали, что применение кормовой добавки адаптогумин при транспортном стрессе приводит к нормализации клеточных мембран гепатоцитов кур-несушек, в результате чего активность гепатоиндикаторных ферментов в сыворотке крови кур опытных групп в период острого стресса увеличилась незначительно от фонового уровня, с разницей на 2 сутки после транспортировки:

- по АсАТ на 8,1 % (в 1 опытной группе) и на 6,8 % (во 2 опытной группе);
- по АлАТ на 9,4 % (в 1 опытной группе) и на 7,5% (во 2 опытной группе).

К 10 дню исследований даже произошло снижение показателей от исходного уровня: АсАТ в 1 опытной группе – на 4,3 % и во 2 – на 7,3 %; АлАТ в 1 опытной группе – на 10,7 % и во 2 – на 18,8 %.

Тогда как у интактной птицы на фоне острого стресса происходит увеличение амнотрансфераз в сыворотке крови: на 2 день – АсАТ на 26,9 % и АлАТ на 25,3 %; на 10 день – АсАТ на 16,7 % и АлАТ на 17,9 %.

Доминанта аспаратаминотрансферазы также может быть инициирована появлением патологических изменений отражающихся на метаболической активности кардиомиоцитов. Некоторые авторы отмечали, что при воздействии экстремальных факторов может происходить стрессорное повреждение миокарда связанное с липотропным эффектом катехоламинов и глюкокортикоидов. Считается доказанным, что эти гормоны участвуют в реализации липидной триады, то есть усиливают действие липаз, фосфолипаз, интенсивность ПОЛ и детергентное действие жирных кислот [133,179, 191].

Таблица 30 – Влияние адаптогумина на уровень аминотрансфераз в сыворотке крови кур при транспортном стрессе (M±m; n=5)

Показатель	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
АсАТ, Ед/л	Перед транспортировкой		
	291,9±10,3	284,3±9,7	279,5±12,5
	На 2 день после транспортировки		
	315,6±12,4	303,5±7,3*	354,8±11,2
	На 10 день после транспортировки		
	279,4±6,8**	263,5±9,3**	326,2±8,4
АлАТ, Ед/л	Перед транспортировкой		
	15,9±1,9	17,3±2,5	16,2±2,4
	На 2 день после транспортировки		
	17,4±0,8*	18,6±1,1	20,3±1,7
	На 10 день после транспортировки		
	14,2±0,6**	15,1±0,9*	19,1±1,3

Примечание: различия достоверны (*p≤0,05; **p≤0,01) в сравнении с контролем

Разница в уровне ферментов между птицей, получавшей адаптогумин, и интактным контролем на фоне транспортного стресса составила:

- по АсАТ – на 2 день в 1 опытной группе 11 % и во 2 опытной группе 14,5 % ($p \leq 0,05$), на 10 день в 1 опытной группе 14,3 % ($p \leq 0,01$) и во 2 опытной группе 19,2 % ($p \leq 0,01$);

- по АлАТ – на 2 день в 1 опытной группе 14,3 % ($p \leq 0,05$) и во 2 опытной группе 8,3 %, на 10 день в 1 опытной группе 25,7 % ($p \leq 0,01$) и во 2 опытной группе 20,9 % ($p \leq 0,05$).

Следовательно, куры-несушки без применения фармакокоррекции, обладали более низким адаптационным потенциалом и были чувствительны к воздействию стресса.

Концентрация глюкокортикоидных гормонов относится к показателям, позволяющим оценить степень влияния стресс-факторов и развитие в организме адаптационных процессов. С учетом этого, нами была определена динамика содержания кортикостерона у кур опытных и контрольной групп при транспортном стрессе (рис. 5).

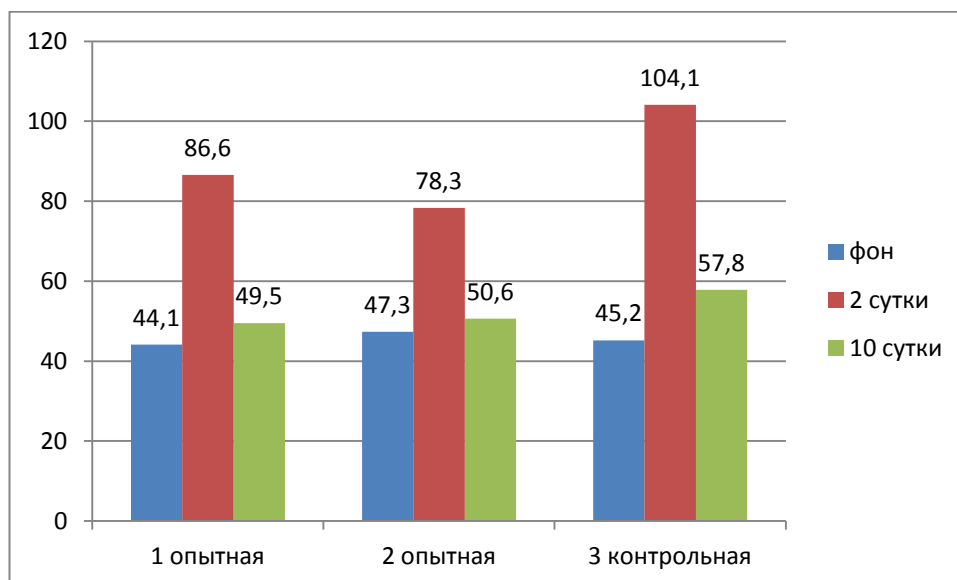


Рис. 5 – Влияние адаптогумина на содержание кортикостерона (нмоль/л) в сыворотке крови кур при транспортном стрессе (n=5)

Фоновые значения определялись на статистически равнозначном уровне: 1 опытная группа $44,1 \pm 7,38$ нмоль/л; 2 опытная группа $47,3 \pm 5,26$ нмоль/л; контрольная $45,2 \pm 8,21$ нмоль/л.

На второй день после транспортного стресса у птицы зарегистрировано повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови: в первой опытной группе до $86,6 \pm 4,21$ нмоль/л; во 2 опытной группе до $78,3 \pm 6,46$ нмоль/л; в контрольной группе в ответ на стресс происходит резкое повышение этого показателя до $104,1 \pm 9,83$ нмоль/л. При расчете разница в уровне этого гормона между птицей, получавшей адаптогумин и интактным контролем ко 2 суткам после стрессирующего воздействия составила – в 1 опытной группе 16,8 % и во 2 опытной группе 24,8 % ($p \leq 0,05$).

К 10 дню в группах с использованием фармакокоррекции произошло снижение концентрации гормона практически до исходного уровня, с разницей между началом и концом опыта в 1 опытной группе – 12,2 % и во 2 – 6,9 %. В контрольной группе уровень кортикостерона превышал фоновые значения на 27,8 %.

Свободнорадикальная теория стрессов в настоящее время рассматривается как основа для изучения молекулярных механизмов развития стрессовой реакции. Процессы перекисного окисления значительно активируются в условиях стресса, смещение же прооксидантно-антиоксидантного равновесия является одним из первых неспецифических звеньев в развитии стресс-реакции и может служить, пусковым механизмом серии адаптационных реакций организма [32, 66, 151].

Нами были определены и проанализированы следующие показатели, характеризующие процессы пероксидации липидов: диеновые конъюгаты, кетодиены и малоновый диальдегид. Полученные данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Влияние адаптогумина на содержание продуктов ПОЛ в крови кур при транспортном стрессе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатель	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контроль
Перед транспортировкой			
ДК ₍₂₃₂₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	0,241±0,026	0,237±0,034	0,239±0,023
КД ₍₂₇₃₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	1,34±0,038	1,41±0,046	1,46±0,012
МДА ₍₅₃₇₎ , мкмоль/л	0,236±0,043	0,242±0,027	0,235±0,034
На 2 день после транспортировки			
ДК ₍₂₃₂₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	0,356±0,041	0,349±0,058*	0,395±0,029
КД ₍₂₇₃₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	1,65±0,012**	1,59±0,021*	2,14±0,017
МДА ₍₅₃₇₎ , мкмоль/л	0,288±0,024	0,276±0,042*	0,302±0,056
На 10 день после транспортировки			
ДК ₍₂₃₂₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	0,239±0,037	0,235±0,025	0,256±0,31
КД ₍₂₇₃₎ , ед. опт. пл. / мг липидов	1,36±0,019**	1,44±0,027*	1,65±0,18
МДА ₍₅₃₇₎ , мкмоль/л	0,248±0,043*	0,241±0,032*	0,327±0,045

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

Фоновые значения между группами значимо не отличались. Ко второму дню после транспортировки у птицы зарегистрировано значительное повышение показателей ПОЛ, выходящее за верхнюю границу референсных значений. Так, первичные продукты ПОЛ в крови увеличились следующим образом: ДК – в 1 и во 2 опытных группах в среднем в 1,47 раза, а в контрольной группе в 1,65 раз; КД в 1 опытной группе – на 23,1 %, во 2 опытной – на 12,8 % и в контрольной группе – на 46,5 %. Концентрация вторичных продуктов ПОЛ, к которым относится МДА в этот период исследований повысилась в 1 опытной группе – на 22 %, во 2 опытной – на 14,1 % и в контрольной группе – на 28,5 %. Разница между двумя опытными группами и

контролем составила: по ДК – 9,9 и 11,6 % ($p \leq 0,05$); по КД – 22,9 % ($p \leq 0,01$) и 25,7 % ($p \leq 0,05$); по МДА – 7,7 и 11,5 % ($p \leq 0,05$).

На 10 день опыта содержание первичных продуктов ПОЛ в опытных группах было практически на фоновом уровне, а у интактной птицы превосходило исходные данные на 8,9 % (ДК) и 13 % (КД). Разница между двумя опытными группами и контролем составила: по ДК – 6,6 и 8,2 %; по КД – 17,6 % ($p \leq 0,01$) и 12,7 % ($p \leq 0,05$).

Применение кормовой добавки адаптогумин при моделировании транспортного стресса позитивно отразилось на содержании вторичных продуктов ПОЛ к 10 дню опыта, снижая МДА в крови кур-несушек с достоверной ($p \leq 0,05$) разницей к контролю в 1 опытной группе – 24,2 % и во 2 – 26,3 %.

Следовательно, анализ важнейших индикаторных показателей, отражающих активность перекисного окисления липидов в организме птицы, показывает, что наиболее низкие значения регистрируются в группах, где при транспортном стрессе применяли адаптогумин, а наивысшие значения у кур интактного контроля.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов установили высокую фармакологическую эффективность кормовой добавки адаптогумин при транспортном стрессе у кур-несушек, что свидетельствует о наличии у нее адаптогенных свойств, поскольку происходит нормализация показателей биохимии крови и активности перекисного окисления липидов организма птицы, а также увеличение приростов массы тела. Адаптогумин обеспечивает снижение отрицательных последствий стресса и ускорение процесса адаптации птицы к действию неблагоприятных факторов. Выявлено, что при моделировании транспортного стресса значимой разницы между опытными группами не установлено, с учетом этого рекомендуется применять адаптогумин в дозировке – 1 % к корму.

3.4 Эффективность адаптогумина при технологическом стрессе у кур-несушек в производственных условиях

Одним из периодов индустриального выращивания птицы, сопровождаемого развитием технологического стресса в организме, является перевод молодняка в цех взрослого стада, когда изменяются не только условия содержания и кормления, но и проводится вакцинация поголовья.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния адаптогумина на организм кур-несушек при технологическом стрессе в период перевода молодняка в цех взрослого стада.

Исследования проведены в условиях КФХ Деренченко А. В. Ейского района Краснодарского края, где в цехе выращивания было сформировано 3 группы молодок кросса Хайсекс Браун 100-дневного возраста (по 500 голов в каждой), со средней массой тела $1220,74 \pm 13,46$ г. Содержание птицы – напольное на глубокой подстилке. Молодняк 1 контрольной группы получал приготовленные в хозяйстве сбалансированные рассыпные полнорационные комбикорма (ПК) по периодам выращивания. Аналогам 2 опытной группы в течение 45 дней от 100 до 145-дневного возраста в составе ПК скармливали 1 % (по массе) кормовой добавки адаптогумин, а в 3 опытной группе – 1 % кормовой добавки-аналога, содержащей цеолит и гуминовые кислоты. В возрасте 115 дней птицу переводили в цех взрослого стада, что сопровождалось внутримышечным вакцинированием против инфекционного ринотрахеита, инфекционного бронхита кур, инфекционной бурсальной болезни, ньюкаслской болезни, реовирусного теносиновита кур.

На протяжении всего опыта за птицей велось клиническое наблюдение, отслеживалась сохранность поголовья, количество расклевов, один раз в неделю проводился анализ яйценоскости птицы. В завершающую неделю опыта оценивали массу яиц и скорлупы, проводили расчет соотношения белка к желтку, а также измерение толщины скорлупы. Масса яйца и его составных

частей определялась путем взвешивания на электронных весах с точностью до 0,1 г, толщина скорлупы – с помощью прибора ПУД-1.

После двухнедельного применения кормовых добавок и через сутки после стрессирующего воздействия (на 115 день) у 5 кур-несушек из каждой группы была взята кровь для определения биохимических показателей, отражающих состояние белкового, липидного, углеводного и минерального обменов, а также функциональное состояние печени. Уровень кортикостерона в крови птицы определялся методом иммуноферментного анализа.

В результате проведенных исследований установлено, что при фармакокоррекции технологического стресса у кур-несушек добавки оказали адаптогенное действие на биохимический статус крови птицы (табл. 32).

Таблица 32 – Влияние адаптогумина на биохимические показатели крови кур-несушек при технологическом стрессе ($M \pm m$; $n=5$)

Показатели	Группа		
	1 контрольная	2 опытная	3 опытная
Общий белок, г/л	47,8±1,28	50,3±2,34	49,2±2,42
Альбумины, г/л	26,5±0,46	28,1±0,23*	27,3±0,18
Креатинин, мкмоль/л	64,6±1,68	55,4±0,76**	58,9±2,53
Мочевина, ммоль/л	3,56±0,11	3,12±0,06**	3,28±0,09*
АлАТ, Ед/л	17,8±0,96	14,6±1,18*	16,1±1,24
АсАТ, Ед/л	237,4±7,1	228,9±6,9	231,5±8,3
Глюкоза, ммоль/л	6,13±0,27	5,35±0,15*	5,47±0,18*
Холестерин, ммоль/л	3,80±0,13	3,72±0,24	3,73±0,19
Кальций, ммоль/л	2,14±0,09	2,56±0,02***	2,32±0,08*
Фосфор, ммоль/л	1,62±0,11	1,83±0,04*	1,72±0,07

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

Во 2 опытной группе содержание общего белка в сыворотке крови превышало значения контрольной птицы на 5,2 %, в 3 опытной – на 2,2 %, альбуминов – на 8 % ($p \leq 0,05$) и на 2,9 % соответственно.

Поскольку почки при стрессе являются органом-мишенью, применение адаптогумина оказало превентивное воздействие на дезадаптационные процессы белкового метаболизма, затрагивающие непосредственно почечную ткань. Так, уровень креатинина через сутки после стрессовой нагрузки в сыворотке кур 2 опытной группы на фоне применения адаптогумина был ниже на 16,6 % ($p \leq 0,01$) относительно интактных аналогов, а с 3 опытной группой разница составила 6,3 %.

Аналогичная ситуация прослеживается и в уровне мочевины – применение добавок обусловило снижение этого метаболита в крови птицы с разницей к показателю контрольной группы во 2 опытной – на 14,1 % ($p \leq 0,01$) и в 3 опытной – на 8,5 % ($p \leq 0,05$).

При изучении активности аминотрансфераз установлено, что содержание АлАТ во 2 опытной группе было на 17,9 % ($p \leq 0,05$) ниже показателя контрольной птицы, а с 3 опытной группой разница составила 9,3 %. В уровне АсАТ изменения были незначительны и максимально составили 3,6 % – во 2 опытной группе.

Концентрация глюкозы в крови контрольных кур относительно птицы 2 и 3 опытных групп была выше на 14,5 % и 12,1 % соответственно ($p \leq 0,05$).

Особое внимание в период яйцекладки должно быть уделено обеспечению кур-несушек такими минеральными соединениями, как кальций и фосфор. Содержание этих элементов влияет не только на костную ткань птицы, но и на состояние скорлупы, а отсюда – и на качественные показатели яичной продукции. В сыворотке крови кур-несушек 2 опытной группы показатель общего кальция был на уровне $2,56 \pm 0,02$ ммоль/л, что превышало значение контроля на 19,6 % ($p \leq 0,001$), а во 3 опытной группе – $2,32 \pm 0,08$ ммоль/л, с соответствующей разницей в 8,4 % ($p \leq 0,01$).

Содержание фосфора в крови птицы 2 опытной группы было на уровне $1,83 \pm 0,04$ ммоль/л, что превысило показатель контрольной птицы на 12,9 % ($p \leq 0,05$), а в 3 опытной группе – $1,72 \pm 0,07$ ммоль/л, с соответствующей разницей в 6,2 %.

Уровень кортикостерона в крови кур через сутки после воздействия стрессирующих факторов составил: в 1 контрольной группе $128,7 \pm 14,27$ нмоль/л; во 2 опытной группе – $74,9 \pm 6,53$ нмоль/л; в 3 опытной группе – $85,4 \pm 8,19$ нмоль/л. Разница между птицей, получавшей адаптогенные добавки и интактными курами, составила 1,7 и 1,5 раза.

Клиническими исследованиями установлено, что птица опытных групп в меньшей степени подвергалась расклеву, так как этот показатель во второй опытной группе составил 5,2 % и в третьей опытной – 6,4 %, а в контрольной – 7,6 %. Продолжительность расклева в контрольной группе превышала таковую в опытных группах птиц в среднем на 5–7 дней. Травмированная птица после соответствующего лечения в дальнейшем также была задействована в эксперименте. Сохранность поголовья за весь период исследований в первой контрольной группе была на уровне 96,0 %, во второй опытной группе – 99,2 % и в третьей опытной группе – 98,0 %.

По результатам проведенного эксперимента установлено, что кормовая добавка адаптогумин положительно влияет на яйценоскость кур-несушек. Так, во 2 опытной группе яйценоскость превышала показатели контрольной группы на 23 % и 3 опытной – на 15,3 %.

При оценке качества яиц отбор проводили на последней неделе экспериментального периода по 20 штук из каждой группы. Изучали морфологические показатели – с оценкой массы яиц и скорлупы, рассчитывалось соотношение белка к желтку, а также измерялась толщина скорлупы. Масса яйца и его составных частей определялась путем взвешивания на электронных весах с точностью до 0,1 г, толщина скорлупы – с помощью прибора ПУД-1.

В результате установлено, что масса желтка у опытных кур превышала показатель в контроле на 6,4 % и 4,8 % соответственно по группам. При этом масса белка во 2 опытной группе была выше значений у контрольной птицы на 3,8 %, а скорлупы – на 1,53 % (табл. 33).

Таблица 33 – Влияние адаптогумина на морфологические показатели яиц кур-несушек ($M \pm m$; $n=20$)

Показатели	Группа		
	1 контрольная	2 опытная	3 опытная
Масса яиц, г	60,8±1,76	62,4±1,95	61,8±1,73
Масса составляющих частей яйца, г			
желток	18,07±0,56	19,22±0,43	18,94±0,27
белок	37,50±0,78	37,87±0,67	37,60±0,48
Отношение белок/желток	2,07±0,06	1,97±0,03	1,98±0,05
скорлупа	5,23±0,42	5,31±0,36	5,26±0,65
толщина скорлупы, мкм	369,2±1,48	376,4±1,26	373,1±1,18

Зарегистрирована разница между группами в толщине скорлупы, что определяет ее прочность и, следовательно, сопротивление механическому разрушению. У кур, получавших адаптогумин, толщина скорлупы была максимальной и составляла в среднем 376,4±1,26 мкм, у интактной птицы – 369,2±1,48 мкм, а в группе сравнения – 373,1±1,18 мкм.

Таким образом, введение кормовой добавки адаптогумин в рацион птицы в период планируемых манипуляций, сопровождающихся развитием технологического стресса, позволяет увеличить адаптационные возможности организма кур-несушек, оптимизировать обменные процессы, а также повысить ее сохранность и продуктивность [96].

4 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

При определении оптимальной дозировки кормовой добавки адаптогумин при выращивании перепелов нами была рассчитана экономическая эффективность от ее применения (табл. 34).

Таблица 34 – Экономическая эффективность применения кормовой добавки адаптогумин при выращивании перепелов

Показатели	1 контроль- ная (ОР)	2 опытная (ОР + адапто- гумин 1 %)
Поголовье на начало опыта, гол	30	30
Поголовье на конец опыта, гол	25	29
Сохранность, %	83,3	96,7
Среднесуточный привес, г	6,49	7,13
Живой вес группы, кг	6,98	8,99
Убойный вес группы, кг	4,78	6,83
Выручка от реализации мяса птицы, руб.	2 151,00	3 073,50
Разница с контролем, руб.		922,5
Стоимость скормленной добавки, руб.	-	90,00
Дополнительная прибыль, руб.	-	913,5

Анализ результатов, представленных в таблице показывает, что экономический эффект при вводе кормовой добавки адаптогумин в основной рацион перепелов составил 10,15 руб. на один рубль затрат.

5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение продовольственной безопасности страны является важнейшей проблемой российской экономики, решение которой возможно лишь в условиях устойчивого развития отечественного аграрного сектора, в том числе животноводства. Отечественный и мировой опыт подтверждает, что промышленное птицеводство способно в короткие сроки увеличить производство продовольственной продукции, при этом негативное влияние интенсификации производства в наибольшей степени проявляется именно в этой отрасли, так как у птицы промышленных кроссов отмечается снижение способности организма противостоять неблагоприятному воздействию факторов внешней среды.

В птицеводстве стрессовое воздействие начинается с инкубатора, когда ранняя выборка цыплят, их задержка в инкубаторе, вакцинация, транспортировка цыплят в корпуса, нарушение температуры окружающей среды и вентиляции являются сильными стрессами способными существенно снизить продуктивность птицы. В дальнейшем добавляются кормовые стрессы, связанные не только с переходом цыпленка от желткового питания к сухому корму, но и с несбалансированностью рациона по питательным и биологически активным веществам. Наличие микотоксинов в кормах – один из основных видов кормового стресса. Часто регистрируются стрессы, связанные с вакцинациями, и, конечно же, в летние месяцы особую роль играют тепловые стрессы (Фисинин В.И. и др., 2009; Сурай П.Ф., 2002, 2006).

Профилактика стрессов основана на применении препаратов разных фармакологических групп. Проведенными в последние годы исследованиями показано, что наиболее эффективным подходом является использование фармакологических средств, обладающих антистрессовым действием в сочетании с комплексом веществ, имеющих общее метаболическое воздействие на организм и позволяющим добиться синергизма при их совместном приме-

нении (Оробец В. А., Некрасова И. И., Сапожникова О. Г., 2011; Фисинин В. И., Мифтахутдинов А. В., Аносов Д. Е., 2015).

В связи с чем, расширение спектра фармакологических средств, повышающих адаптивные возможности птицы к действию стресс-факторов, оказывающих нормализующее влияние на обмен веществ, является актуальным направлением ветеринарной науки, что и определило направленность диссертационной работы, а также выбор подходов при разработке кормовой добавки адаптогумин, изучении ее токсикологических параметров и фармакологических свойств.

Предварительно нами биофармацевтическим скринингом на *Paramecium caudatum* было определено наиболее эффективное соотношение компонентов в разрабатываемой кормовой добавке, которые обладают синергетическим эффектом, оказывая адаптогенное и метаболическое действие:

- спектр фармакологической активности гуминовых веществ представлен адаптогенными, детоксикационными, антиоксидантными, противовоспалительными и мембранопротективными свойствами, также они являются индукторами микросомальных ферментов, за счет чего позитивно влияют на метаболические процессы;
- бетаин является донором метильных групп, осмопротектором, улучшает состояние кишечного эпителия, обладает выраженным холекинетическим и холеретическим действием, способствуя снижению содержания жиров в гепатоцитах, нейтрализации токсических веществ и улучшению работы печени, повышает устойчивость к стрессам;
- фумаровая кислота является универсальным антистрессовым веществом, которое способствует нормализации обмена веществ, препятствует резкой активации процессов свободно-радикального обмена липидов и стабилизирует показатели антиоксидантной защиты;
- бентонит представляет собой природный алюмосиликат, является источником минеральных веществ, адсорбентом и детоксикантом. Кремний, являю-

щийся основой бентонитовых глин, способен определять структуру и проницаемость клеточных мембран и ингибировать процессы перекисного окисления липидов. Также бентониты стимулируют процесс перевариваемости кормов и общий метаболизм [11, 16, 17, 19, 26, 29, 82, 91, 103, 107, 122, 152, 156, 162, 166, 179, 198, 211, 213].

Разработанная кормовая добавка адаптогумин включает в масс%: гуминовые вещества – 20; бетаина гидрохлорид – 3; фумаровую кислоту – 1; бентонит – 76. По внешнему виду представляет собой мелкодисперсный порошок однородный по консистенции, коричневого или светло-коричневого цвета, без запаха.

При изучении сроков стабильности адаптогумина – методом ускоренного старения по ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» установлено, что срок годности кормовой добавки составляет 2,5 года.

Острую токсичность кормовой добавки изучали на лабораторных крысах и цыплятах-бройлерах, путем однократного внутрижелудочного введения образца. Установлено, что пероральное введение адаптогумина в дозах 7960 мг/кг массы тела нелинейным крысам и 8000 мг/кг массы тела цыплятам-бройлерам переносится ими без видимых последствий, что классифицирует его как малотоксичную кормовую добавку и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» адаптогумин относится к малоопасным веществам (4 класс опасности).

Результаты токсикологических исследований при длительном применении адаптогумина цыплятам-бройлерам (субхроническая токсичность – 28 дней) и лабораторным крысам (хроническая токсичность – 60 дней) в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимально испытанной в остром опыте, свидетельствуют о его хорошей переносимости на фоне улучшения физиологического состояния животных и птицы. При этом адаптогумин оказывает опосредованное положительное действие на ряд показателей крови, стимулируя эритропоэз, белковый, углеводный и минеральный обмена. Кроме того

кормовая добавка проявляет ростостимулирующее действие. Экспериментально доказано отсутствие у адаптогумина местно-раздражающего эффекта.

Ветеринарно-санитарной экспертизой установлено, что длительное применение адаптогумина цыплятам-бройлерам в дозах 159, 398 и 796 мг/кг массы тела не изменяет качества и вкусовых показателей мяса. Поэтому мясо птиц может использоваться в пищу без предварительной выдержки после отмены кормовой добавки.

Таким образом, установлено, что кормовая добавка адаптогумин, как при кратковременном, так и при длительном применении безвредна для теплокровных животных.

При изучении фармакодинамики кормовой добавки адаптогумин были отобраны перепела породы Фараон в суточном возрасте, которых разделили на пять групп по 30 голов в каждой: 1 контрольная группа, содержалась на основном рационе (ОР); 2 опытная группа дополнительно к ОР получала кормовую добавку с содержанием 70–80 % гуминовых веществ – 1,5 %; в опытных группах №№ 3-5 в ОР вводился адаптогумин в дозировках – 0,5 %, 1 и 1,5 %.

В результате проведенных исследований установлено, что применение адаптогумина повышает сохранность перепелов на 6,7–13,4 %. Среднесуточный прирост массы тела к концу опыта относительно контроля был выше во 2 группе – на 2,11 %, в 3 – на 3,71 %, в 4 – на 8,97 % и в 5 – на 9,11 %. Фармакодинамика адаптогумина проявляется увеличением в пределах нормы концентрации эритроцитов на 9,5–10,8 % и гемоглобина на 5,1–6,3 %, а также улучшением показателей метаболизма при повышении уровня общего белка на 3,3–6,9 %, альбуминов на 9,1–14,5 %, глюкозы на 8,2–9,3 % и кальция на 5,8–6,6 %. Использование адаптогумина способствует улучшению состояния печени перепелов, снижению уровня эндогенной интоксикации и процессов накопления продуктов перекисного окисления липидов при более низком уровне малонового диальдегида (максимально на 10,4 % – в 4 опыт-

ной группе). Таким образом, в данном опыте установлено, что фармакологически наиболее эффективной является дозировка адаптогумина – 1 % к корму.

Опыт по изучению фармакологических свойств адаптогумина проводили при экспериментальном микотоксикозе у цыплят-бройлеров. Было сформировано 4 группы цыплят, по 20 голов в каждой. Всей птице скармливали корм, естественным образом контаминированный микотоксинами с концентрацией Т-2 токсина – 0,075 мг/кг (МДУ – 0,1 мг/кг) и зеараленона – 0,038 мг/кг (МДУ – 2,0 мг/кг). Первой группе применяли адаптогумин – 1 % к корму, во второй – 2 % адаптогумина, в третьей использовался препарат сравнения (содержащий комплекс цеолита и гуминовых веществ в количестве 2 % к корму, цыплята четвертой контрольной группы добавок не получали и содержалась на корме с микотоксинами. Опыт проводили в течение 20 дней

В результате установлено, что у цыплят, получавших адаптогумин на фоне кормов с микотоксинами, клинических симптомов интоксикации почти не отмечалось. Только, в 1 опытной группе у бройлеров к концу опыта зарегистрировано незначительное снижение двигательной активности и повышенное потребление воды. В группе с препаратом сравнения клинические признаки интоксикации стали проявляться на 9–11 дни, а в контроле, начиная с 5 дня применения пораженных кормов. К 10 суткам у 5 контрольных цыплят зарегистрировано выраженное угнетение и в последующие дни погибали. Сохранность в этой группе составила 75 %, в 1 и 2 опытных группах 100 %, а в 3 группе – 90 %. Среднесуточный прирост в 1 опытной группе был выше на 21,7 %, во 2 группе – на 23,3 %, в 3 группе – 16,9 %, относительно контроля. Введение в рацион птицы адаптогумина при микотоксикозе сопровождалось положительными изменениями биохимических показателей крови относительно интактного контроля, при увеличении общего белка на 23,6–27,7 %; мочевины на 17,1–20 %, глюкозы на 20,2–35,1 % и холестерина на 18,4–21,1 %. Применение добавок оказало положительное действие на состояние

печени, что подтвердилось достоверным снижением уровня аминотрансфераз в крови относительно контроля: по АсАТ на 22,9–23,5 % (в группах с адаптогумином) и на 17,3 % (с препаратом сравнения); по АлАТ на 36,2–40,4 % с разницей почти в 2 раза с 3 группой. Таким образом, установлено, что при микотоксикозах птицы наиболее эффективной является дозировка адаптогумина 2 % к корму.

При изучении фармакологических свойств адаптогумина при транспортном стрессе, когда 150 кур-несушек в течение 5 часов перевозили в автомобиле, при плотной посадке в закрытых от освещения клетках, в 1 опытной группе применяли адаптогумин – 1 % к основному рациону, во 2 опытной группе – 2 % адаптогумина и 3 группа служила интактным контролем. Добавку задавали в течение 5 дней до и после транспортировки (всего 10 дней).

Полученные результаты исследований позволяют констатировать, что из-за перенесенного стресса ко 2 суткам весовые показатели птицы снизились: в 1 опытной группе – на 4,2 %; во 2– на 3,5 % и в контрольной – на 7,9 %. В дальнейшем произошла стабилизация состояния, но за последующие 10 суток после транспортировки показатели прироста массы тела по опытным группам были выше данных контроля на 28,9–33,6 %. В стрессовых условиях изменяются показатели биохимии крови и её состав. Так, в наших исследованиях зарегистрировано, что через 2 дня после воздействия стресс-факторов содержание глюкозы в крови птицы 1 опытной группы снизилось на 12,9 %, во 2 опытной – на 11,4 %, а в контрольной – на 22,1 %. На 10 сутки после стресса уровень глюкозы в крови птицы контрольной группы был ниже исходного значения на 7,4 % при разнице к показателям опытных групп в среднем 10 %. В содержании общего белка на 2 сутки после транспортировки зарегистрирована тенденция к снижению этого показателя во всех группах. К 10 дню в 1 опытной группе концентрация общего белка по сравнению с фоновым значением увеличилась на 7,7 %, во 2 опытной группе – на 4,2 %, а в

контрольной – на 3 %. Применение адаптогумина при транспортировке приводит к нормализации клеточных мембран гепатоцитов кур-несушек, в результате чего активность гепатоиндикаторных ферментов в сыворотке крови кур опытных групп в период острого стресса увеличилась незначительно от фонового уровня. Тогда как у интактной птицы на фоне острого стресса происходит увеличение амнотрансфераз в сыворотке крови: на 2 день – АсАТ на 26,9 % и АлАТ– на 25,3 %; на 10 день – АсАТ на 16,7 % и АлАТ– на 17,9 %.

Концентрация глюкокортикоидных гормонов относится к показателям, позволяющим оценить степень влияния стресс-факторов и развитие в организме адаптационных процессов. На второй день после транспортного стресса у птицы зарегистрировано повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови при достоверной разнице между интактным контролем и опытной птицей по 1 группе 16,8 % и по 2 группе 24,8 %. К 10 дню в группах с использованием фармакокоррекции произошло снижение концентрации гормона практически до исходного уровня. В контрольной группе уровень кортикостерона превышал фоновые значения на 27,8 %. Анализ индикаторных показателей, отражающих активность перекисного окисления липидов в организме птицы, показывает, что наиболее низкие значения регистрируются в группах, где при транспортном стрессе применяли адаптогумин, а наивысшие значения у кур интактного контроля.

Научно-хозяйственный опыт по изучению влияния адаптогумина на организм кур-несушек при технологическом стрессе проведен в условиях КФХ Деренченко Ейского района Краснодарского края. В цехе выращивания было сформировано 3 группы молодок кросса Хайсекс Браун 100-дневного возраста (по 500 голов в каждой). Молодняк 1 контрольной группы получал полнорационные комбикорма по периодам выращивания. Аналогам 2 опытной группы в течение 45 дней начиная от 100 до 145- дневного возраста в состав комбикорма вводили 1 % адаптогумина, а в 3 опытной группе – 1 % кормовой добавки-аналога, содержащей цеолит и гуминовые кислоты. В воз-

расте 115 дней птицу переводили в цех взрослого стада, что сопровождалось внутримышечным вакцинированием.

В результате проведенных исследований установлено, что птица опытных групп в меньшей степени подвергалась расклеву, так как этот показатель во 2 опытной группе составил 5,2 % и в 3 опытной – 6,4 %, а в контрольной – 7,6 %. Продолжительность расклева в контрольной группе превышала такую у опытной птицы, в среднем, на 5–7 дней. Сохранность поголовья за весь период исследований в контрольной группе составила 96,0 %, во 2 группе – 99,2 %, в 3 – 98,0 %. При биохимических исследованиях установлено, что во 2 группе содержание общего белка в сыворотке крови превышало значения контрольной птицы на 5,2 %, в 3 – на 2,2 %, альбуминов – на 8 % и на 2,9 %. Уровень креатинина через сутки после стрессовой нагрузки в сыворотке кур 2 опытной группы был ниже на 16,6 % относительно интактных аналогов, а с 3 опытной группой разница составила 6,3 %. При изучении активности аминотрансфераз установлено, что содержание АлАТ во 2 группе было на 17,9 % ниже показателя контрольной птицы, а с 3 опытной группой разница составила 9,3 %. В уровне АсАТ изменения были незначительны. Разница в уровне кортикостерона между птицей, получавшей адаптогенные добавки и интактными курами, через сутки после воздействия стрессирующих факторов составила 1,7 и 1,5 раза. Применение адаптогумина положительно повлияло на яйценоскость кур-несушек. Так, во 2 группе яйценоскость превышала показатели контроля на 23 %, а 3 группы – на 15,3 %. При оценке качества яиц масса желтка у опытных кур была выше показателя контроля на 6,4 %, белка – на 3,8 % и скорлупы – на 1,53 %.

Таким образом, введение адаптогумина в рацион птицы в период планируемых манипуляций, сопровождающихся развитием технологического стресса, позволяет увеличить адаптационные возможности организма кур-несушек, оптимизировать обменные процессы, а также повысить ее сохранность и продуктивность.

Экономическая эффективность от использования адаптогумина в птицеводстве составляет 10,15 рублей на 1 рубль затрат.

Для промышленного птицеводства и ветеринарной медицины предлагается кормовая добавка адаптогумин, обладающая адаптогенным и метаболическим действием.

Разработана нормативная документация (инструкция по применению), определяющая условия применения адаптогумина, рассмотренная и одобренная ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 1 от 14 марта 2019 года).

Выводы

1. Разработана кормовая добавка адаптогумин, состоящая из гуминовых веществ – 20 %, бетаина гидрохлорида – 3 %, фумаровой кислоты – 1 % и бентонита – 76 %. По внешнему виду представляет собой мелкодисперсный порошок однородной консистенции, коричневого или светло-коричневого цвета, без запаха. Установленный срок годности адаптогумина составляет 2,5 года.

2. При проведении токсикологических исследований разработанной кормовой добавки установлено, что ее однократное пероральное введение в дозах 7960 мг/кг массы тела лабораторным крысам и 8000 мг/кг массы тела цыплятам-бройлерам переносится ими без токсических последствий, что по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» позволяет отнести адаптогумин к IV классу опасности (малоопасные вещества). В ходе длительного применения кормовой добавки цыплятам-бройлерам и нелинейным крысам в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимальной по острому опыту, ее токсическое действие на организм животных не выявлено. При этом адаптогумин оказывает положительное влияние на ряд показателей крови, стимулируя эритропоз, белковый, углеводный и минеральный обмены, проявляя ростостимулирующую эффективность. Мясо птицы после применения кормовой добавки допускается использовать без ограничений. Экспериментально доказано отсутствие у адаптогумина местно-раздражающего эффекта.

3. Фармакодинамические эффекты адаптогумина при его включении в рацион перепелов в дозах от 0,5 до 1,5 % к корму проявляются: повышением сохранности поголовья птицы на 6,7–13,4 %; ростостимулирующим действием при увеличении приростов массы тела на 3,7–9,1 %; оптимизирующим влиянием на эритро- и гемопоз при увеличении концентрации эритроцитов на 9,5–10,8 % и гемоглобина на 5,1–6,3 %; улучшением показателей метаболизма, при повышении уровня общего белка на 3,3–6,9 %, альбуминов на 9,1–14,5 %, глюкозы на 8,2–9,3 % и кальция на 5,8–6,6 %. Использование

адаптогумина способствует снижению в крови продуктов перекисного окисления липидов и уровня эндогенной интоксикации при улучшении состояния печени перепелов. Выявлено, что наиболее фармакологически эффективной и экономически целесообразной является дозировка адаптогумина 1 % к корму.

4. Фармакологическая активность адаптогумина при кормовом стрессе, обусловленном поступлением в организм цыплят-бройлеров микотоксинов, характеризуется снижением клинических проявлений интоксикации, повышением сохранности поголовья – на 25 % и приростов массы тела – на 21,6 %. Адаптогенные, антиоксидантные и антитоксические свойства кормовой добавки подтверждаются оптимизацией биохимической картины крови (в показателях белкового, жирового, углеводного обменов и процессов липопероксидации), а также восстановлением структуры и функции печени. При микотоксикозах птицы наиболее эффективной является дозировка адаптогумина 2 % к корму.

5. Применение адаптогумина при экспериментальном транспортном стрессе кур-несушек способствует повышению приростов массы тела на 28,9–33,6 %, нормализации биохимических показателей крови, снижению концентрации кортикостерона в сыворотке на 15,6–20,9 %. Установлено, что процессы перекисного окисления липидов в организме птицы активируются в условиях транспортировки. Применение адаптогумина обеспечивает снижение отрицательных последствий стресса при достоверном уменьшении в крови содержания диеновых конъюгатов на 8,9–11,6 %, кетодиенов – на 13–25,7 % и малонового диальдегида – на 11,5–26,3 %.

6. Проведенный научно-хозяйственный опыт показал, что применение адаптогумина при технологических стрессах у кур-несушек позволяет оптимизировать обменные процессы в организме птицы, повысить сохранность поголовья на 2 % и яйценоскость – на 23 %, а также улучшить качественные показатели яиц.

7. Экономическая эффективность в результате использования адаптогумина составляет 10,15 рублей на 1 рубль затрат.

Практические предложения

Для промышленного птицеводства и ветеринарной медицины предлагается кормовая добавка адаптогумин, обладающая адаптогенным и метаболическим действием.

Адаптогумин назначают птице с кормом при стрессовых состояниях (пересадке, кормовых, технологических, транспортных стрессах и т. д.), а также с целью повышения показателей сохранности и продуктивности поголовья.

Дозы и способ применения:

- для повышения продуктивности и сохранности – 1 % к корму в течение 30-45 дней (после 10-дневного перерыва возможен новый месячный курс);

- в период технологических стрессов (вакцинациях, перегруппировках, молодкам в период разности, несушкам в период линьки и снижения яйценоскости) – 1 % к корму;

- при микотоксикозах – норма ввода может составлять (с учетом степени контаминации) от 2 до 2,5 % к корму;

- при острых стрессах – за 3-5 дней до и 5 дней после воздействия стресс-факторов из расчета 1 % к корму.

Разработана нормативная документация (инструкция по применению), определяющая условия применения адаптогумина, рассмотренная и одобренная ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 1 от 14 марта 2019 года).

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аввакумова Н. П. Противовоспалительное действие гуминовых пеллоидопрепаратов / Н. П. Аввакумова, Ю. В. Романтеева, А. А. Аввакумова // Гуминовые вещества в биосфере: тез. доклад. I Всеросс. конф. – СПб., 2005. – С. 91-92.
2. Агапов А. И. Пеллоидопрепараты гуминового ряда как средство повышения эффективности пеллоидотерапии в новых условиях / А. И. Агапов, Н. П. Аввакумова, Н. И. Межевалова // Актуальные проблемы организации детского и семейного санаторно-курортного лечения и отдыха в курортных регионах: тез. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию курорта Анапа. – Анапа, 1998. – С. 29-31.
3. Анисимов М. М. Некоторые химические и медико-биологические свойства гуминовых кислот / М. М. Анисимов, Г. Н. Лихацкая // Труды растениеводства и животноводства. – Хабаровск, 2001. – Т. 2. – С. 33-34.
4. Антипов В. А. Влияние разных доз пробиотического препарата рода фен на состав микрофлоры пищеварительного тракта цыплят-бройлеров / В. А. Антипов, Н. Г. Амбулова, И. Г. Позднякова, Т. И. Каблучеева-Пашник // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 45. – С. 162-165.
5. Антипов В. А. Научно-обоснованная система лечебно-профилактических мероприятий на животноводческих комплексах по недопущению незаразных болезней молодняка / В. А. Антипов, А. А. Лысенко, Л. А. Хахов, Ю. В. Козлов // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2015. – № 52. – С. 149-154.
6. Антипова Д. В. Перспективы применения гуминовых веществ в птицеводстве / Д. В. Антипова // Научное обеспечение агропромышленного комплекса: сб. ст. по материалам XI Всерос. конф. молодых ученых, посвящ. 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию со дня образования Краснодарского края – 2017. – С. 98-99.

7. Антипова Д. В. Фармакологические свойства адаптогумина: ростостимулирующее и метаболическое действие / Д. В. Антипова, Е. В. Кузьмина, М. П. Семененко, Л. В. Лазаревич // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2021. – № 2(15). – С. 44-51.
8. Антипова Д. В. Экспериментальная фармакотерапия сочетанного микотоксикоза антитоксической кормовой добавкой / Д. В. Антипова, Е. П. Долгов, Л. В. Лазаревич // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 322-326.
9. Апостолук В. В. Тернопольская торфяная грязь и ее практическое применение в лечебной практике / В. В. Апостолук, К. А. Апостолук // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1966. – № 1. – С. 81-82.
10. Аракелян Ф. Р. Bentonитовая глина как полноценный заменитель минеральных солей в рационе цыплят / Ф. Р. Аракелян, Р. Г. Камалян // Труды ЕрЗВИ. – 1985. – Т. 57. – С. 46-51.
11. Грекова А. А. Кормогумат АС для регуляции минерального обмена у свиней при микотоксикозе / А. А. Грекова, А. Н. Мальцев, С. С. Абакин, А. И. Косолапова // Ветеринария. – 2009. – № 5. – С. 48-50.
12. Бабков Я. И. Влияние натурального бетаина на убойные показатели свиней на откорме / Я. И. Бабков, Р. А. Чудак // Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С. З. Гжицкого. – 2015. – Т. 17, № 3(63). – С. 124-129.
13. Барнаулов О. Д. Стресс-лимитирующие свойства классических фитоадаптогенов / О. Д. Барнаулов, Т. В. Осипова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 40-49.
14. Басова Н. Воздействие повышенной дозы аскорбиновой кислоты на редокс-статус цыплят / Н. Басова, М. Апсите, Г. Смирнова // Комбикорма. – 2012. – № 3. – С. 71-72.

15. Белоусов А. И. Влияние Гумимакса на лабораторных животных / А. И. Белоусов // Ветеринария Кубани. – 2008. – № 3. – С. 23.
16. Белоусов П. Е. Аналитические методы диагностики минерального состава бентонитовых глин / П. Е. Белоусов, Ю. И. Бочарникова, Н. М. Боева // Вестник РУДН, серия Инженерные исследования. – 2015. – № 4. – С. 94-101.
17. Беляев В. И. Гуматы в гуманной и ветеринарной медицине / В. И. Беляев, С. В. Шабунин, А. М. Самотин. – Воронеж: Изд-во ООО «Антарес», 2012. – 128 с.
18. Беляева Ю. А. Влияние препарата лигфол на резистентность и продуктивность овец : автореф. дис. ... канд. с.-х. наук : 06.02.10 / Беляева Юлия Алексеевна. – Ставрополь, 2012. – С. 13-14.
19. Беркович А. М. Лигфол – адаптоген стресс-корректор нового поколения. Повышение продуктивного здоровья животных / А. М. Беркович, В. С. Бузлама, Н. П. Мещеряков. – Воронеж: Кварта, 2003. – 148 с.
20. Беркович А. М. Адаптогенное действие Лигфола и показания к его применению в свиноводстве / А. М. Беркович, В. С. Бузлама // Ветеринарная жизнь. – 2005. – № 14.
21. Беркович А. М. Гуминовые вещества: краткий очерк химизма и возможностей медико-биологического использования / А. М. Беркович, В. А. Филов // Итоги и перспективы применения гуминовых препаратов в продуктивном животноводстве, коневодстве и птицеводстве : сб. док. Всерос. конф. – 2006. – С. 6-10.
22. Беркович А. М. Лигфол – новый отечественный ветеринарный препарат широкого спектра действия / А. М. Беркович, В. С. Бузлама, С. В. Бузлама, О. В. Лобашова // Вет. практика. – 2003. – № 3. – С. 23-27.
23. Беркович А. М. Применение гуминовых и гуминоподобных препаратов в ветеринарии и медицине [Электронный ресурс] / А. М. Беркович. –

Режим доступа: <http://www.humipharm.ru/research/prim.pdf> (дата обращения 12.04.2019). – 2014. – Т. 31.

24. Бокова Т. И. Влияние различных детоксикантов на остаточное содержание свинца в тканях цыплят / Т. И. Бокова, О. Г. Грачева // Сибирский экологический журнал. – 2000. – № 3. – С. 257-261.

25. Бокова Т. И. Эколого-технологические аспекты поведения тяжелых металлов в системе почва–растение–животное–продукт питания человека: монография / Т. И. Бокова // РАСХН. Сиб. отд-ние. ГНУ СибНИПТИП. – Новосибирск. – 2004. – С. 206.

26. Бузлама А. В. Гастропротекторная активность солей гуминовых кислот / А. В. Бузлама, Ю. Н. Чернов // XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва. – 7-14 апреля 2014 г.: сб. науч. тр. – М., – 2014. – С. 214.

27. Бузлама В. С. Структура и биологическая активность гуминовых веществ / В. С. Бузлама, С. В. Шабунин // Ветеринария. – 2007. – № 6. – С. 48-49.

28. Бузлама В. С. Структура и биологическая активность гуминовых веществ / В. С. Бузлама, С. В. Шабунин // Ветеринария. – 2007. – № 6. – С. 48-49.

29. Бузлама А. В. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и перспектив применения гуминовых веществ в медицине: обзор / А. В. Бузлама, Ю. Н. Чернов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 9. – С. 43-48.

30. Бузлама А. В. Антиоксидантная защита и иммунологическая резистентность у кур при технологическом стрессе и его коррекция препаратами фумаровой и янтарной кислот. дисс. ... к.б.н. – Воронеж, 2003. – 145 с.

31. Бузлама А. В. Параметры острой токсичности солей гуминовых кислот / А. В. Бузлама, Ю. Н. Чернов, А. И. Сливкин // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2014. – № 1. – С. 111-115.

32. Бузлама С. В. Стресс-корректорное действие и разработка показаний к применению лигфолоа для повышения резистентности свиней: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04 / Бузлама Сергей Витальевич; ВНИВИПФиТ. – Воронеж, 2003. – 23 с.
33. Бузлама С. В. Фармакология препаратов гуминовых веществ и их применение для повышения резистентности и продуктивности животных / С. В. Бузлама // Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии. – 2008. – 361 с.
34. Буркат В. Б. Новые препараты, созданные на основе эхинацеи пурпурной, и их применение в животноводстве / В. Б. Буркат, А. А. Бекма, Н. И. Иванченко // Материалы Междунар. науч. конф. – Полтава, 1998. – С. 105-107.
35. Бусловская Л. К. Адаптация кур к разным режимам освещения / Л. К. Бусловская, А. Ю. Ковтуненко, Ю. П. Рыжкова // Птицеводство. – 2018. – № 6. – С. 14-19.
36. Бусловская Л. К. Стресс у кур, его диагностика и компенсация препаратами янтарной кислоты / Л. К. Бусловская, О. Л. Ковалева // Вопросы современной науки и практики. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 27.
37. Ваганов Е. Г. Диагностика стрессов в птицеводстве и качество мяса кур с разной стрессоустойчивостью / Е. Г. Ваганов, С. Л. Тихонов, Н. В. Тихонова, А. В. Мифтахутдинов // Ползуновский вестник. – 2016. – № 1. – С. 34.
38. Васильева Н. С. Профилактика алиментарной анемии поросят в условиях Якутии / С. Н. Васильева // Ветеринария. – 1997. – № 2. – С. 47-48.
39. Васильянова Л. С. Бентониты в экологии / Л. С. Васильянова // Новости науки Казахстана. – 2016. – № 3(129). – С. 70-101.
40. Георгиевский В. И. Минеральное питание сельскохозяйственной птицы / В. И. Георгиевский. – М. : Колос, 1970. – С. 60-93.

41. Голубятников В. Bentonит натрия в рационах / В. Голубятников, В. Ульяновский // Молочное и мясное скотоводство. – 1991. – № 5. – С. 27.
42. Горовая А. И. Гуминовые вещества: строение, функции, механизм действия, протекторные свойства, экологическая роль / А. И. Горовая, Д. С. Орлов, О. В. Щербенко. – Киев: Наукова думка, 1995. – 303 с.
43. Горовая А. И. Роль физиологически активных гуминовых веществ в адаптации растений к действию ионизирующей радиации / А. И. Горовая // Гуминовые вещества в биосфере. – 1993. – С. 144-150.
44. Гостищева М. В. Сравнительная характеристика методов выделения гуминовых кислот из торфов с целью получения гуминовых препаратов / М. В. Гостищева, И. В. Федько, Е. О. Писниченко // Доклады Томского государственного университета систем управления и радиоэлектроники. – 2004. – № 1(9). – С. 66-69.
45. Грекова А. А. Использование препарата «Гумивал» для лечения свиней при микотоксикозах / А. А. Грекова, А. Н. Мальцев // Эффективное животноводство. – 2010. – № 4. – С. 56-57.
46. Гусельникова Е. В. Влияние витамина С и йода на продуктивные показатели и естественную резистентность кур промышленного стада: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.02 / Гусельникова Елена Викторовна. – Барнаул, 2005. – 131 с.
47. Дерезина Т.Н. Bentonит натрия в сочетании с витаминными препаратами при профилактике рахита /Т.Н. Дерезина // Ветеринария. – 2004. – № 6. – С. 48-51.
48. Дмитриченко Е. Ф. Влияние гуминовых препаратов на формирование продуктивности и качества картофеля на дерново-подзолистой супесчаной почве: дис. ... канд. с.-х. наук : 06.01.09 / Дмитриченко Елизавета Федоровна. – Пенза, 2009. – 167 с.
49. Долгополов В. Н. Перспективы применения Гумивала в продуктивном животноводстве / В. Н. Долгополов // Итоги и перспективы применения

гуминовых препаратов в продуктивном животноводстве, коневодстве и птицеводстве: сб. док. – М., 2006. – С. 40-43.

50. Донченко О. А. Влияние адаптогенов на прирост живой массы цыплят / О. А. Донченко, Л. И. Брыкина // Достижения науки и техники АПК. – 2013. – № 12. – С. 56-57.

51. Донченко О. А. Особенности применения адаптогенов при наличии и отсутствии стресс-факторов у животных и птиц / Донченко О. А., Донченко Н. А., Коптев В. Ю., Афонюшкин В. Н., Брыкина Л. И., Черепушкина В. С. // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2013. – № 3 (232). – С. 95-100.

52. Дорожкин В. И. Принципы токсикологической оценки новых лекарственных средств / В. И. Дорожкин, Д. Н. Уразаев // Ветеринарная медицина. – 2006. – № 1. – С. 26-27.

53. Дорожкин В. И. Эффективность действия пребиотика гемив на организм цыплят-бройлеров / В. И. Дорожкин, А. А. Резниченко, Л. В. Резниченко, С. Н. Водяницкая // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2021. – № 2 (38). – С. 195-201.

54. Дьяченко Ю. В. Ветеринарно-санитарная экспертиза: лекционный курс / Ю. В. Дьяченко, В. П. Толоконников, С. Н. Луцук. – Ставрополь, 2016. – 384 с.

55. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986). <http://docs.cntd.ru/document/901909691>.

56. Жейнова Н. Н. Фумаровая кислота, как эффективный стимулятор продуктивности у молодняка и взрослой птицы / Н. Н. Жейнова, Н. В. Черный // Ученые записки учреждения образования «Витебская государственная академия ветеринарной медицины». – Витебск, 2004. – Т. 40, ч. 1. – С. 57–58.

57. Желнина М. А. Влияние транспортного стресса на качество мяса у бычков / М. А. Желнина, О. Б. Сеин // Auditorium. – 2015. – № 2(6). – С. 9-11.

58. Жилиякова Т. П. Повышение резистентности организма животных путем применения препарата Гумитон / Т. П. Жилиякова. – Томск, 2006. – 134 с.
59. Житенко П. В. Технология продуктов убоя животных / П. В. Житенко. – М. : Колос, 1984. – 237 с.
60. Жолобова И. С. Получение функциональной кормовой добавки на основе бентонитовых глин и каротинсодержащего сырья / И. С. Жолобова, С. Б. Хусид, М. П. Семененко, Ю. А. Лопатина // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета (Научный журнал КубГАУ). – 2014. – № 96.
61. Закорчевный И. И. Гуминовые вещества и удобрения на их основе / И. И. Закорчевный, Л. Н. Михальская, В. В. Швартау // Грунтознание. – 2012. – Т. 13, № 1–2. – С. 60-78.
62. Иванов А. В. Влияние «Янтароса» на энергию роста и сохранность телят / А. В. Иванов, К. Х. Папуниди // В сб.: Тезисы докл. респуб. науч.-практ. конф. по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии – Казань, 1996. – 81 с.
63. Иванова Н. Г. Методические рекомендации «*Paramecium caudatum* – как модель *in vitro* для изучения биологической активности веществ различной природы» / Н. Г. Иванова, Н. Р. Телесманич, И. Н. Андреева, Н. Г. Преферанская, Е. А. Меньшикова // Ростов-на-Дону – 2001. – 24 с.
64. Кавтарашвили А. Ш. Биофортификация куриного яйца: витамины и каротиноиды / А. Ш. Кавтарашвили, В. М. Коденцова, В. К. Мазо, Д. В. Рисник, И. Л. Стефанова // Сельскохозяйственная биология. – 2017. – Т. 52. № 6. – С. 1094-1104.
65. Кавтарашвили А. Ш. Влияние температуры и продолжительности хранения на качество пищевых яиц / А. Ш. Кавтарашвили, А. А. Зотов, И. М. Гупало, Л. М. Присяжная // Птицеводство. – 2020. – № 4. – С. 48-52.

66. Кавтарашвили А. Ш. Физиология и продуктивность птицы при стрессе / А. Ш. Кавтарашвили, Т. Н. Колокольникова // Сельскохозяйственная биология. – 2010. – № 4. – С. 25-37.

67. Кавтарашвили А. Ш. Физиология и продуктивность птицы при стрессе (обзор) / А. Ш. Кавтарашвили, Т. Н. Колокольникова // Сельскохозяйственная биология. – 2010. – № 4. – С. 25-37.

68. Капсаямова Э. Н. Возможности бентонитов в разработке лекарственных форм / Э. Н. Капсаямова, Г. К. Ерекешова, З. Б. Сакипова // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 5. – С. 60-62.

69. Карелина Л. Н. Влияние янтарной и малоновой кислот на активность сукцинатдегидрогеназы и содержание молекул средней массы у цыплят-бройлеров при темновом стрессе / Л. Н. Карелина, Б. Я. Власов, О. П. Ильина // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2010. – № 11. – С. 44-47.

70. Карелина Л. Н. Морфолого-метаболическое обоснование применения малоновой кислоты в промышленном птицеводстве / Л. Н. Карелина. – Иркутск, 2012. – 43 с.

71. Кармадких Ю. А. Использование бентонита Зырянского месторождения в животноводстве и птицеводстве: дис. ... д-ра с.-х. наук : 06.02.02 / Кармадких Юлия Антоновна. – Новосибирск, 2010. – 196 с.

72. Кармацких Ю.А. Бентонит для животных и птицы: в рационах гусят-бройлеров / Ю. А. Кармацких, С. Ф. Суханова // Комбикорма. – 2004. – № 4. – С. 49.

73. Карпюк Л. А. Алкоксисилильные производные гуминовых веществ: синтез, строение и сорбционные свойства : дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Карпюк Леонид Александрович. – М., 2008. – 187 с.

74. Касьянова З. Ф. Химическая характеристика гуминовых кислот тамбуканской лечебной грязи и их противовоспалительная активность / З. Ф.

Касьянова, А. Л. Шинкаренко, К. С. Тихомирова // Материалы к VIII Всесоюз. съезду физиотерапевтов и курортологов. – 1983. – С. 111-112.

75. Кердяшов Н. Н. Применение местных нетрадиционных кормовых добавок в промышленном животноводстве [Электронный ресурс] / Н. Н. Кердяшов, А. И. Дарьин. – Пенза : РИО ПГСХА, 2016. – 176 с. – ISBN 978-5-94338-831-6. – Режим доступа : <https://rucont.ru/efd/571321>.

76. Кердяшов Н. Н. Применение нетрадиционных кормовых добавок и лечебно-профилактических средств в животноводстве / Н. Н. Кердяшов, А. А. Наумов, А. П. Смольянова // Нива Поволжья. – 2008. – № 1(6). – С. 46-50.

77. Коков Т. Н. Улучшение минерального питания сельскохозяйственных животных и птиц с использованием местных сырьевых ресурсов / Т. Н. Коков. – Нальчик : КБГСХА, 1994. – 70 с.

78. Кононенко С.И. Снижение микотоксинов в кормах способствует повышению качества мяса птицы. / С.И. Кононенко, А.Г. Ваниев, Л.А. Витюк, Ф.Т. Салбиева, А.Х. Пилов // Мясная индустрия. – 2013. – № 3. – С. 44-46.

79. Костылева К. Ю. Фармако-токсикологические свойства и применение препарата биостим-К при болезнях молодняка: дис. ... канд. вет. наук : 16.00.04, 16.00.01 / Костылева Ксения Юрьевна. – М., 2006. – 152 с.

80. Котарев В. И. Влияние комплекса дополнительного питания «Заслон 2+» на содержание микроэлементов в крови и печени цыплят-бройлеров / В. И. Котарев, Н. Н. Иванова, В. В. Шипилов // Ветеринария Кубани. – 2021. – № 3. – С. 17-18.

81. Котарев В. И. Влияние кормовой добавки интебиона на повышение резистентности организма кур-несушек кросса хайсекс браун / В. И. Котарев, Л. В. Лядова, В. И. Моргунова, Л. И. Денисенко // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 3 (8). – С. 85-94.

82. Котвицкая Д. В. Биологическая роль бетаина / Д. В. Котвицкая, М. В. Анискина / Современные аспекты производства и переработки сельскохо-

зайственной продукции: сборник статей по материалам VI Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 135-137.

83. Кочиш И. И. Адаптогенные свойства глицината цинка при вакцинальных стрессах у цыплят / И. И. Кочиш, В. А. Лукичева, Е. Ю. Пеньшина, А. Н. Тимонин, В. В. Масалов // Инновационные разработки и их освоение в промышленном птицеводстве: материалы XVII Междунар. конф. ВНАП. – Сергиев Посад, 2012. – С. 538-540.

84. Кочиш И. И. Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров при сравнительной профилактике микотоксикозов новыми адсорбентами микотоксинов / И. И. Кочиш, Е. А. Капитонова // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – № 2. – С. 161-164.

85. Кочиш И. И. Незаразные болезни и профилактика кормовых нарушений в современном птицеводстве / И. И. Кочиш, Л. И. Подобед, В. И. Смоленский, И. Н. Никонов // монография. – Москва. – 2021. – 298 с.

86. Кощаев А. Г. Оценка продуктивности и качества мяса цыплят-бройлеров при исследовании фармакологических свойств новой кормовой добавки / А. Г. Кощаев, А. В. Лунева, А. А. Бойко, А. Х. Шантыз, М. Н. Лифенцова, М. Г. Яковец, О. П. Неверова // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 88. – С. 157-164.

87. Кощаев А. Г. Продуктивность и мясные качества перепелов при использовании пробиотической кормовой добавки / А. Г. Кощаев, Г. В. Фисенко, Ю. А. Лысенко, Г. А. Плутахин, Т. М. Шуваева, Е. В. Ильницкая, А. С. Родионова // Аграрная наука. – 2015. – № 11. – С. 15-18.

88. Кравецкий П. А. Влияние препарата на основе торфа гумитон на повышение естественной резистентности и снижение частоты патологических отелов у коров / П. А. Кравецкий, С. Н. Удинцев, Т. П. Жиликова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2008. – № 3. – С. 84-88.

89. Крыжановский Г. Н. Стресс и иммунитет / Г. Н. Крыжановский // Вестник АМН СССР. – 1985. – № 8. – С. 3-12.

90. Крюков В. С. Биологические и практические аспекты применения органических кислот в кормлении свиней / В. С. Крюков, В. Н. Тарасенко // РацВетИнформ. – 2011. – № 1. – С. 29-36.

91. Кузнецов Л. С. Применение фумаровой кислоты для профилактики отрицательных последствий технологического стресса в свиноводстве / Л. С. Кузнецов // Проблемы диагностики, терапии и профилактики незаразных болезней сельскохозяйственных животных в промышленном животноводстве : тез. докл. Всесоюз. науч. конф. – Воронеж, 1986. – Ч. 2. – С. 117.

92. Кузнецов С. Г. Использование природных цеолитов в животноводстве: Обзорная информация / С. Г. Кузнецов. – М. : ВНИИТЭИагропром, 1994. – 45 с.

93. Кузьминова Е. В. Мембраностабилизирующая активность гуминовых веществ как интегральный показатель их гепатопротекторных свойств / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Д. В. Антипова, И. С. Жолобова // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2018. – № 3(27). – С. 83-87.

94. Кузьминова Е. В. Перспективы использования функциональной добавки для повышения адаптационных возможностей организма / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, И. С. Жолобова, Е. В. Тяпкина, Д. В. Антипова // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 6. – С. 19-20.

95. Кузьминова Е. В. Повышение метаболического статуса птицы при кормовом стрессе / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Д. В. Антипова, А. Г. Кощачев, И. С. Жолобова // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 78. – С. 169-174.

96. Кузьминова Е. Эффективность адаптогумина при технологическом стрессе у кур-несушек / Е. Кузьминова, М. Семененко, Д. Осепчук, Н. Юрина, Д. Антипова, И. Жолобова // Комбикорма. – 2020. – № 7-8. – С. 79-81.

97. Кулешов С. М. Влияние гумата натрия на заживление экспериментальных и случайных ран у животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Кулешов Сергей Михайлович; Моск. вет. акад. – М., 1987. – 18 с.
98. Кулешов С. М. Препараты природного происхождения при лечении ран / С. М. Кулешов // Ветеринария. – 2006. – № 1. – С. 52.
99. Куркин В. А. Исследование номенклатуры адаптогенных лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации / В. А. Куркин, И. К. Петрухина, А. С. Акушская // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8, ч. 4. – С. 898-902.
100. Лапшина А. А. Влияние транспортного стресса на качество мяса бычков / А. А. Лапшина // Мясная индустрия. – 2012. – № 4. – С. 20-22.
101. Лещуков К. А. Теоретические и практические аспекты использования компенсаторно-приспособительных реакций сельскохозяйственных животных для комплексной оценки и прижизненного формирования качества продукции: дис. ... д-ра с.-х. наук: 06.02.10 / Лещуков Константин Александрович ; ФГБОУ ВО «Курская государственная сельскохозяйственная академия имени И. И. Иванова». – Курск, 2017.
102. Лиштван И. И. О противоопухолевых свойствах препаратов, выделенных из торфа / И. И. Лиштван, П. А. Глебов, Г. В. Наумова // Доклады АН БССР. – 1981. – Т. 25, № 9. – С. 815-817.
103. Лиштван И. И. Перспективы и применение гуминовых веществ торфа в бальнеологии / И. И. Лиштван, Ю. Г. Януга, А. М. Абрамец, Э. С. Кашицкий, Н. С. Першай // сб. науч. ст. VIII Междунар. науч.-техн. конф. – Минск: БГУИР, 2014. – С. 361-363.
104. Лопаева Н. Л. Проблема стресса у птицы и пути ее решения / Н. Л. Лопаева // Молодежь и наука. – 2013. – № 3. – 8 с.
105. Лотош Т. Д. Гумат натрия из торфа как фактор повышения неспецифической резистентности организма: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Лотош Тамара Дмитриевна. – Одесса, 1985. – 204 с.

106. Маркин Ю. В. Тепловой стресс: теория и практика / Ю. В. Маркин, Д. Н. Спиридонов, В. К. Зевакова, С. В. Полунина // Птица и птицепродукты. – 2011. – № 3. – С. 37-40.

107. Матюшевский Л. А. Использование бентонитов в животноводстве и ветеринарии / Л. А. Матюшевский // Междунар. коорд. совещ. / ВНИИ незар. бол. с.-х. животных. Экологические проблемы патологии, фармакологии и терапии животных. – М. : Агропромиздат, 1997. – С. 259-260.

108. Матюшевский Л. А. Биологическое действие природного бентонита на организм цыплят-бройлеров / Л. А. Матюшевский, Л. И. Войтов, Е. Т. Молчанова, Т. П. Кузнецова, А. В. Мартынова // Экологические проблемы патологии, фармакологии и терапии животных: Междунар. координ. совещ. – Воронеж, 1997. – С. 332-333.

109. Матюшевский Л.А. Бентонит как перспективный донор макро- и микроэлементов в рационе животных и птиц /Л.А. Матюшевский // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии. (Матер. научно-практ. конф., посвященной 55- летию ГУ КНИВС. – Краснодар. – 2001.- Т.1. - С. 107-108.

110. Машковский М. Д. Словарь-справочник лекарственных средств / М. Д. Машковский, С. Д. Южаков. – М. : Новая Волна, 2002. – 103 с.

111. Медетханов Ф. А. Влияние фитобиотика ксенивет на ростовесовые показатели цыплят-бройлеров мясного кросса / Ф. А. Медетханов, М. И. Гилемханов, К. В. Муравьева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 245. № 1. – С. 98-100.

112. Медетханов Ф. А. Показатели роста и развития индюшат при использовании нормотрофина / Ф. А. Медетханов, И. Г. Галимзянов // Вестник ветеринарии. – 2016. – № 1 (76). – С. 55-58.

113. Методические рекомендации по изучению токсичности лекарственных средств. /Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Изд. «ФГБУ НЦЭСМП». – 2012. – С. 80-93.

114. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии //Воронеж. – 1998. – 24 с.

115. Мещеряков Н. П. Сравнительная экспериментальная фармакология и клиническое применение адаптогенов в ветеринарии: дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.04, 16.00.01 / Мещеряков Николай Прокофьевич. – Воронеж, 2004. – 458 с.

116. Мифтахутдинов А. В. Стресс-чувствительность кур и методы ее оценки / А. В. Мифтахутдинов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2011. – № 3. – С. 3138.

117. Мифтахутдинов А. В. Экспериментальные подходы к диагностике стрессов в птицеводстве / А. В. Мифтахутдинов // Сельскохозяйственная биология. – 2014. – № 2. – С. 20–30.

118. Мифтахутдинов А. В. Эффективность применения стресспротекторной кормовой добавки в бройлерном птицеводстве / А. В. Мифтахутдинов, Э. Р. Сайфульмулюков, Е. А. Ноговицина // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – № 1. – С. 55-58.

119. Мифтахутдинов А. В. Адаптационные механизмы и особенности липидного обмена у кур с разной устойчивостью к стрессам / А. В. Мифтахутдинов, Э. М. Аминова, Н. М. Колобкова, Д. М. Колобков // Аграрная наука. – 2018. – № 10. – С. 15-19.

120. Мордакин В. Н. Хозяйственно-биологические особенности цыплят-бройлеров кросса «Смена-4» при использовании в рационах аскорбиновой, лимонной и фумаровой кислот: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.04 / Мордакин Владимир Николаевич. – Рязань, 2006. – 116 с.

121. Мосталыгина Л. В. Кислотная активация бентонитовой глины / Л. В. Мосталыгина, Е. А. Чернова, О. И. Бухтояров // Вестник ЮУр-ГУ. – 2012. – № 24. – С. 57-61.

122. Никулин И. А. Практическое пособие по применению гумата натрия и гумата калия для нормализации обмена веществ и функции печени у животных / И. А. Никулин, А. М. Самотин, О. А. Ратных, О. С. Корчагина // Воронеж: Типография «Графер». – 2017. – С. 26.

123. Никулин И. А. Эффективность гумата калия при гепатозе лактирующих коров / И. А. Никулин, О. А. Ратных // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2017. – №4(55). – 2017. – С. 50-57.

124. Новиков В. С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук. – СПб. : Наука, 1998. – 544 с.

125. Орлов Д. С. Влияние молекулярных параметров гуминовых кислот на физиологическую активность / Д. С. Орлов, В. В. Демин, Ю. А. Завгородняя // Докл. АН РФ. – 1997. – Т. 354, № 6. – С. 843-845.

126. Оробец В. А. Интенсификация биоресурсного потенциала цыплят-бройлеров на основе применения витаминно-минерального комплекса / В. А. Оробец, О. И. Севостьянова, Е. С. Кастарнова // В сборнике: Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности. Сборник научных статей по материалам 82-й Международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 140-142.

127. Оробец В. А. Морфологический и биохимический состав крови цыплят-бройлеров при введении в рацион разработанного агрегативноустойчивого витаминно-минерального комплекса на основе селена в условиях смоделированного теплового стресса / В. А. Оробец, Е. А. Соколова, Е. С. Кастарнова, О. И. Севостьянова // Ветеринария Кубани. – 2020. – № 2. – С. 24-26.

128. Оробец В. А. Фармакологическая коррекция метаболических процессов у высокопродуктивных животных / В. А. Оробец, И. В. Киреев, О. И. Севостьянова // Сборник научных статей по материалам 85-й Международной Научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу». – 2020. – С. 314-321.

129. Оробец В. А. Стресс и его коррекция у животных: учебное пособие / В. А. Оробец, И. И. Некрасова, О. Г. Сапожникова // Ставрополь, 2011. – 52 с.

130. Осепчук Д. В. Использование жировых добавок в кормлении молодняка гусей и их влияние на зоотехнические показатели птицы / Д. В. Осепчук, А. А. Свистунов, Н. В. Агаркова // Новости науки в АПК. – 2019. – № 3 (12). – С. 242-245.

131. ОФС.1.1.0009.15 «Определение сроков годности лекарственных средств».<http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0009-15-sroki-godnostilekarstvennyh-sredstv/>.

132. Ощипок И. Н. Влияние стресс-фактора транспортировки на скот с учетом состояния дорог и скорости движения скотовоза / И. Н. Ощипок // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. – 2016. – Т. 18, № 1(65). – Ч. 4. – С. 96-102.

133. Павловская Н. Е. Физико-химическая характеристика и биологическая активность биогумуса / Н. Е. Павловская, Е. И. Юшкова, А. Н. Даниленко, Н. И. Ботуз и др. // Орел: Издательство ОРАГС, 2007. – 140 с.

134. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса / Л. Е. Панин. – Новосибирск: Наука, 1983. – 233 с.

135. Петенко А. И. Микробные ассоциации биогумуса и гуминовых веществ, полученных на основе отходов животноводства / А. И. Петенко, И. С. Жолобова, Н. Е. Горковенко, А. Н. Гнеуш, Д. В. Антипова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – № 157. – С. 27-42.

136. Платонов В. В. Метод предварительной оценки физиологической активности гуминовых и гуминоподобных веществ / В. В. Платонов, Д. Н. Елисеев, А. Ю. Швыкин, А. А. Хадарцев, А. Г. Хрупачев // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 3. – С. 26-28.

137. Платонов В. В. Химический состав гуминовых кислот бурого угля подмосковного бассейна / В. В. Платонов, В. А. Проскуряков, М. Б. Никишина // Журнал прикладной химии. – 1996. – Т. 69, вып. 12. – С. 2059-2061.

138. Платонова Д. С. Исследование состава гуминовых кислот из сапропеля / Д. С. Платонова, Т. А. Диденко, Л. Н. Адеева // Вестн. Ом. ун-та. – 2014. – № 2. – С. 87-89.

139. Пономаренко В. В. Фармако-токсикологические свойства «СПАО-комплекс» и оценка его эффективности при профилактике стрессов у кур: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.03 / Пономаренко Виталий Викторович; ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет». – Челябинск, 2016. – 168 с.

140. Попов А. И. Гуминовые вещества: свойства, строение, образование / А. И. Попов. – СПб. : Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2004. – 248 с.

141. Попов В. С. Гуминовые кислоты: теория и практика, поиск и реализация / В. С. Попов, С. И. Борминский // Горный вестник Узбекистана. – 2006. – № 1. – С. 18–22.

142. Преображенский С. Н. Коррекция технологических стрессов в птицеводстве солями лития / С. Н. Преображенский, И. А. Евтинов // Ветеринария. – 2006. – №11. – С. 4649.

143. Приходько О. В. Распространение и диагностика транспортного стресса у голубей / О. В. Приходько, Т. Н. Бабкина, А. Н. Тазаян // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2014. – № 4(49). – С. 92-95.

144. Псахчиева З. В. Использование бентонитовой подкормки со свободным доступом для цыплят-бройлеров: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.08 /

Псхациева Земфира Владимировна; Горс. гос. аграр. ун-т. – Владикавказ, 2010. – 142 с.

145. Пурыгин П. П. Гуминовые кислоты: их выделение, структура и применение в биологии, химии и медицине / П. П. Пурыгин, И. А. Потапова, Д. В. Воробьев // Актуальные проблемы биологии, химии и медицины. – Самара, 2012. – 25 с.

146. Раецкая И.В. Использование синтетических аминокислот в кормлении птицы /И.В. Раецкая // (Обзор информации ВНИИТЭИагропром). – Сер. «Животноводство, ветеринария и кормление с.-х. животных». – М. – 1991. – С. 40.

147. Резниченко Л. В. Эффективность применения антиоксидантов в бройлерном птицеводстве / Л. В. Резниченко, А. А. Резниченко, С. Б. Носков, Е. Н. Рябцева // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. – 2021. – № 1 (19). – С. 33-37.

148. Садомов Н. А. Эффективность использования кормовой добавки «Enradine®» в рационе цыплят-бройлеров / Н. А. Садомов // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2002. – № 15(1). – С. 291-299.

149. Самохин В. Т. Гипомикроэлементозы и здоровье животных / В. Т. Самохин // Экологические проблемы патологии фармакологии и терапии животных. – Воронеж, 1997. – С. 1213.

150. Самохин В. Т. Своевременно предупреждать незаразные болезни животных / В. Т. Самохин, А. Г. Шагов // Ветеринария. – 2000. – № 6. – С. 3-6.

151. Сафонов А. Результаты производственных испытаний препарата Гумивал / Сафонов А., Бузлама С. // Свиноводство. – 2007. – №4. – С. 29-30.

152. Севостьянова О. И. Разработка и клинико-терапевтическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса в птицеводстве: дис. канд. биол. наук : 06.02.01 / Севостьянова Ольга Игоревна ; Ставропольский государственный аграрный университет. – Ставрополь, 2016. – 194 с.

153. Семененко М. П. Клиническая фармакология препаратов на основе природных алюмосиликатов. Монография / М. П. Семененко, Е. В. Рогалева, А. Г. Кощачев, Е. В. Кузьминова / Краснодар, 2020. – 228 с.

154. Семененко М. П. Особенности проявления хронического кормового микотоксикоза у лабораторных крыс в эксперименте. Сельскохозяйственная биология / М. П. Семененко, Е. В. Тяпкина, Е. В. Кузьминова, А. Г. Кощачев // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54. № 4. – С. 777-786.

155. Семененко М. П. Фармакология и применение бентонитов в ветеринарии: дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.04 / Семененко Марина Петровна; ФГОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». – Краснодар, 2008. – 339 с.

156. Сидорова А. В. Эффективность хакасских бентонитов в рационах цыплят-бройлеров / А. В. Сидорова, Л. Н. Эккерт // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2013. – № 9. – С. 166-170.

157. Симонова Н. В. Адаптогены в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных воздействием холода и ультрафиолетовых лучей / Н. В. Симонова, В. А. Доровских, М. А. Штарберг // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – Вып. 40. – С. 66-70.

158. Скворцова Л. Н. Использование подкислителей в птицеводстве / Л. Н. Скворцова, Л. Г. Горковенко // Сборник научных трудов Северо-Кавказского научно-исследовательского института животноводства. – 2017. – Т. 1, № 6. – С. 251-257.

159. Смердова М. А. Коррекция иммунологического статуса телят путем обогащения кормового рациона шротом биоженъшеня и энтерофаром / М. Д. Смердова // Вест. Краснояр. гос. аграр. ун-та. – Красноярск, 1999. – № 5. – С. 68-71.

160. Смольянова А. П. Эффективность использования кормовой добавки из бентонита и дефеката сахарного производства в кормлении ремонтных

телок: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.08 / Смольянова Аля Павловна. – Пенза, 2011. – 130 с.

161. Соколов М. Ю. Эфферентная терапия в бройлерном птицеводстве / М. Ю. Соколов, Т. И. Бокова // Ветеринария Сибири. – 2002. – № 7. – С. 85.

162. Солнцев К. М. Справочник по кормовым добавкам / К. М. Солнцев. – Минск: Урожай, 1975. – С. 67-68.

163. Соляник А. Влияние фумаровой кислоты и витамина С на продуктивность, и биохимический статус свиноматок и поросят / А. Соляник, В. Соляник // Свиноводство. – 1995. – № 5. – С. 18-19.

164. Сорокина Т. А. Получение и применение биологически доступных соединений железа, стабилизированных гуминовыми веществами: дис. канд. хим. наук: 03.02.08 / Соркина Татьяна Александровна; Российский государственный университет нефти и газа им. И. М. Губкина. – М., 2014. – 163 с.

165. Степченко Л. М. Использование гуминовых препаратов при получении биопродукции / Л. М. Степченко, В. Г. Ефимов, Е. А. Лосева, М. В. Скорик // Гуминовые вещества в биосфере : тр. IV Междунар. конф. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 2007. – С. 520-527.

166. Студенцов Е. П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков / Е. П. Студенцов, С. М. Рамш, Н. Г. Казурова и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – С. 3-43.

167. Сурай П. Ф. Природные антиоксиданты в эмбриогенезе кур и защита от стрессов в постнатальном развитии / П. Ф. Сурай, В. И. Фисинин // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 2. – С. 3-5.

168. Суханова С. Бентонит для животных и птицы: в рационах гусят-бройлеров / С. Суханова, Ю. Кармацких // Комбикорма. – 2004. – № 4. – С. 49.

169. Сухих А. С. Перспективы применения гуминовых и гуминоподобных кислот в медицине и фармации / А. С. Сухих, П. В. Кузнецов // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 1. – С. 10-14.

170. Темроков А. К. Восполнение минеральной недостаточности бентонитом в рационах при выращивании цыплят и кормлении кур-несушек: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.02 / Темроков Аниуар Кулчукович. – Нальчик, 2006. – 135 с.

171. Терентьев А. Ю. Продуктивность и качество яиц кур-несушек при использовании в их рационах комплекса водорастворимых витаминов и янтарной кислоты: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.02 / Терентьев Алексей Юрьевич. – Чебоксары, 2004. – 150 с.

172. Тихова В. Д. Анализ элементарного и фрагментарного состава гуминовых кислот почв Сибири комплексом инструментальных методов : автореф. дис. ... д-ра хим. наук : 02.00.02 / Тихова Вера Дмитриевна ; Новосиб. институт орг. химии. – Новосибирск, 2003. – 139 с.

173. Тихонов С. Л. Адаптация бычков к стресс-факторам в условиях промышленной технологии: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.04 / Тихонов Сергей Леонидович. – Троицк, 2004. – 131 с.

174. Тяпкина Е. В. Влияние природных кремниевых соединений на обмен веществ и процессы ossификации костной ткани цыплят-бройлеров // Е. В. Тяпкина, М. П. Семененко, Е. В. Кузьмина // Ветеринарная патология. – 2015. – № 2 (52). – С. 73-81.

175. Удинцев С. Н. Влияние добавки Гумитон на некоторые показатели специфического иммунитета у коров с патологией отелов, эндометритами и маститами / С. Н. Удинцев, Н. М. Белоусов, Т. П. Жиликова, П. А. Кравецкий // Журнал достижения науки и техники АПК. – 2010. – № 9. – С. 45-47.

176. Успенская Ю. А. Цитоадаптивный эффект препаратов растительного происхождения / Ю. А. Успенская // Проблемы современной аграрной науки : сб. материалов Междунар. заочной науч. конф. – 2015. – С. 43-46.

177. Утижев А. З. Научное обоснование и эффективность использования бентонитосодержащей добавки в животноводстве : дис. ... д-ра с.-х. на-

ук : 06.02.08 / Утижев Арсен Зрамукович ; Ставроп. гос. аграр. ун-т. – Нальчик, 2011. – 366 с.

178. Филов В. А. Лигнин: краткий очерк химизма и возможностей медико-биологического использования / В. А. Филов // Опыт доклинического исследования на примере олипифата. – СПб. : Ника, 2002. – С. 250-255.

179. Фисинин В. И. Антистрессовая активность и эффективность применения фармакологического комплекса СПАО курам родительского стада / В. И. Фисинин, А. В. Мифтахутдинов, В. В. Пономаренко, Д. Е. Аносов // Аграрный вестник Урала. – 2015. – № 12. – С. 54-58.

180. Фисинин В. И. Стрессы и стрессовая чувствительность кур в мясном птицеводстве. Диагностика и профилактика / В. И. Фисинин, П. Ф. Сурай, А. И. Кузнецов, А. В. Мифтахутдинов, А. А. Терман. – Троицк: УГАВМ, 2013. – 215 с.

181. Фисинин В. И. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам / В. И. Фисинин, П. Ф. Сурай // Птица и птицепродукты. – 2011. – № 5. – С. 23-26.

182. Фисинин В. И. Эффективность воздействия антиоксиданта на зоотехнические, гематологические показатели выращивания и состояние печени бройлеров / В. И. Фисинин, Р. З. Абдулхаликов, С. Ч. Савхалова, В. В. Малородов // Птица и птицепродукты. – 2021. – № 3. – С. 48-50.

183. Фисинин В. Оптимальные сроки перемещения молодняка и профилактики стресса пересадки / В. Фисинин, Н. Кравченко // Птицеводство. – 1977. – № 7. – С. 29-30.

184. Фролов А. В. Ветеринарно-токсикологическая оценка биологически активной кормовой добавки «Макс Супер Гумат» / А. В. Фролов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 209, № 1. – С. 28-31.

185. Халифаев Д. Р. Создание лекарственных форм на основе бентонитовых глин и эфирных масел: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01 / Халифаев Давлат Рахматович. – Пермь, 2004. – 175 с.

186. Хисамов Р. Р. Влияние препарата «Янтарос плюс» на сохранность и показатели крови цыплят / Р. Р. Хисамов, К. Х. Папуниди // Матер. респ. науч.-произв. конф. по актуальным проблемам ветеринарии и животноводства. – 1999. – С. 241.

187. Хлопин А. А. Использование бентонита в кормлении дойных коров черно-пестрой породы: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.02 / Хлопин Андрей Алексеевич. – Курган, 2002. – 141 с.

188. Хусид С. Б. Разработка кормовой добавки на основе бентонита и отходов переработки риса / С. Б. Хусид, С. А. Волкова, Я. П. Донсков // Молодой ученый. – 2015. – № 1. – С. 135–138.

189. Цуциев А. В. Использование бентонитовой глины для подкормки свиней со свободным доступом: дис. ... канд. с.-х. наук: 06.02.02 / Цуциев Аслан Валериевич; Горс. гос. аграр. ун-т. – Владикавказ, 2008. – 134 с.

190. Черноградская Н. М. Адаптогены в животноводстве Якутии / Н. М. Черноградская, А. Г. Черкашина // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 9. – С. 197-198.

191. Четверикова О. П. Применение бентонита и адаптогена в кормлении кур-несушек / О. П. Четверикова и др. // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2012. – № 1. – С. 73-76.

192. Шабанов П. Д. Адаптогены и антигипоксанты / П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2, № 3. С. 158-164.

193. Шабиев Л. Ф. Фармако-токсикологические свойства соединений на основе янтарной кислоты и их эффективность в пушном звероводстве: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.03 / Шабиев Логман Фирудин оглы; Казан. гос. акад. ветеринар. медицины им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2012. – 120 с.

194. Швиндт В. Использование глумината и глумата натрия при выращивании бычков / В. Швиндт // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. – № 4. – С. 17-18.

195. Шилов А.А. Структурно-функциональное состояние некоторых органов пищеварения и иммуногенеза у норок при применении кормовых добавок природных минералов / А. А. Шилов, В. А. Ковальчук, Ю. Б. Василевская // Ученые записки Казанской гос. Академии вет. медицины им. Н.Э. Баумана. – Том 185. – 2006 – 367-372 с.

196. Эмомов К. Ф. Физико-химические основы кислотного разложения бентонитовых глин: дис. ... канд. техн. наук: 02.00.04 / Эмомов Каримджон Файзидинович. – Душанбе, 2006. – 98 с.

197. Abhay K. Effects of supplementation of betaine hydrochloride on physiological performances of broilers exposed to thermal stress / K. Abhay, K. Tapan // Open Access Animal Physiology. – 2015. – Vol. 7. – P. 111-120.

198. Alp M. Effects of dietary supplementation with organic acids and zinc bacitracin on ideal microflora, pH and performance in broilers / M. Alp et al. // Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. – 1999. – Vol. 23, № 5. – P. 451-456.

199. Altmeyer P. Fumarate zur Behandlung der Psoriasis / P. Altmeyer, C. M. Nüchel // Deutsches Arzteblatt-Koln. – 1996. – Vol. 93. – P. 2489-2491.

200. Angelier, F. Stress, prolactin and parental investment in birds: a review / F. Angelier, O. Chastel // Gen Comp Endocrinol. – 2009. – N 163(1-2). – P. 142-148.

201. Attia Y. A. Recovery from adverse effects of heat stress on slow-growing chicks in the tropics 1: Effect of ascorbic acid and different levels of betaine / Y. A. Attia, R. A. Hassan, E. M. A. Qota // Tropical animal health and production. – 2009. – Vol. 41, № 5. – P. 807-818.

202. Abdelmalek M. F. Betaine a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study / M. F. Abdelmalek et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – № 96. – P. 2711–2717.
203. Barak A. J. Betaine, metabolic by-product or vital methylating agent? / A. J. Barak, D. J. Tuma // *Life Sci.* – 1983. – № 32. – P. 771-774.
204. Barak A. J. Betaine, metabolic by-product or vital methylating agent? / A. J. Barak, D. J. Tuma // *Life Sci.* – 1983. – Vol. 32(7). – P. 624-636.
205. Berghe V. G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process / V. G. Berghe // *Best Practice & Res. Clin. Endocrinol, and Metab.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 405-419.
206. Biggs P. The effects of several organic acids on growth performance, nutrient digestibilities, and cecal microbial populations in young chicks / P. Biggs, C. M. Parsons // *Poultry Science.* – 2008. – Vol. 87, № 12. – P. 2581-2589.
207. Bolduan G. Effect of acid supplementation of feeds for piglets / G. Bolduan // In: Symposium ‘Vitamine und Ergotropika’ und Podiums-diskussion zur Verzehrsregulation. Reinhardsbrunn. – Jena, German Democratic Republic. – Karl-Marx-Universitat. – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 233-238.
208. Bunn H. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia / H. Bunn, R. O. Poyton // *Physiol. Rev.* – 1996. – Vol. 76. – P. 839-885.
209. Chisholm F. Bentonite in industry / F. Chisholm // *Mines Magazine.* – 1990. – P. 30-42.
210. Chkuaseli A. Application of new mycotoxin adsorbent-bentonite clay «Askangel» in poultry feed / A. Chkuaseli, M. Khutsishvili-Maisuradze, A. Chagelishvili, K. Natsvaladze, T. Lashkarashvili, G. Chagelishvili // *Maisuradze Annals of Agrarian Science.* – 2016. – № 14. – P. 295-298.
211. Coates J. Diversity and ubiquity of bacteria capable of utilization humic substances as electron donors for anaerobic respiration / J. Coates. K. Cole, R. Chakraborty // *Applied and environmental microbiology.* – 2002. – № 5. – P. 2445-2452.

212. Costantini D. Oxidative stress in ecology and evolution: lessons from avian studies / D. Costantini // *Ecol Lett.* – 2018. – N. 11(11). – P. 1238-1251.
213. Day C. R. Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease / C. R. Day, S. A. Kempson // *Biochim Biophys Acta.* – 2016. – Vol. 1860 (6). – P. 1098-2006.
214. Dembitsky V. M. Betaine ether-linked glycerolipids: chemistry and biology / V. M. Dembitsky // *Prog Lipid Res.* – 1996. – Vol. 35(1). – P. 1-51.
215. Eidelsburger, U. Effect of organic acids and salts in the feed on fattening performance of broilers / U. Eidelsburger, M. Kirchgessner // *Archiv fuer Gefluegelkunde (Germany).* – 1994. – P. 76-85.
216. Emre S. Review of the use of fumaric acid esters in dermatology / S. Emre // *J. Turk Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 16104r1.
217. Engel C. A. R. Fumaric acid production by fermentation / C. A. R. Engel et al. // *Applied microbiology and biotechnology.* – 2008. – Vol. 78, № 3. – P. 379-389.
218. Ernster L. The mode of action of lipid-soluble antioxidants in biological membranes: relationship between the effects of ubiquinol and vitamin E as inhibitors of lipid peroxidation in submitochondrial particles / L. Ernster, P. Forsmark, K. Nordenbrand // *Biofactors.* – 1992. – Vol. 3, № 4. – P. 241-248.
219. Brzóska F. The effects of lactic acid bacteria and mannan oligosaccharide, with or without fumaric acid, on chicken performance, slaughter yield and digestive tract microflora / F. Brzóska et al. // *Journal of Animal and Feed Sciences.* – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 241-258.
220. Falkowski J. F. Fumaric and citric acid as feed additives in starter pig nutrition / J. F. Falkowski, F. X. Aherne // *Journal of Animal Science.* – 1984. – Vol. 58, № 4. – P. 935-938.
221. Ferguson D. M. Have we underestimated the impact of pre-slaughter stress on meat quality in ruminants? / D. M. Ferguson, R. D. Warner // *Meat science.* – 2008. – Vol. 80, № 1. – P. 12-19.

222. Fernández-Fígares I. Effect of dietary betaine on nutrient utilization and partitioning in the young growing feed-restricted pig / I. Fernández-Fígares, D. Wray-Cahen, N. C. Steele, R. G. Campbell, D. D. Hall, E. Virtanen, T. J. Caperna // *J Anim Sci.* – 2002. – Vol. 80(2). – P. 421-428.

223. Fetterer R. H. The effect of dietary betaine on intestinal and plasma levels of betaine in uninfected and coccidia-infected broiler chicks / R. H. Fetterer et al. // *Parasitology Research.* – 2003. – Vol. 90, № 4. – P. 343-348.

224. Figueroa-Soto C. G. Glycine betaine rather than acting only as an osmolyte also plays a role as regulator in cellular metabolism / C. G. Figueroa-Soto, E. M. Valenzuela-Soto // *Biochimie.* – 2018. – Vol. 147. – P. 89-97.

225. Gabriela Jimenez A. The Same Thing That Makes You Live Can Kill You in the End: Exploring the Effects of Growth Rates and Longevity on Cellular Metabolic Rates and Oxidative Stress in Mammals and Birds / A. Gabriela Jimenez // *Integr Comp Biol.* – 2018. – N 58(3) – P 544-558.

226. Gahl W. A. The effect of oral betaine on vertebral body bone density in pyridoxine-non-responsive homocystinuria / W. A. Gahl et al. // *J. Inherit Metab. Dis.* – 1988. – № 11. – P. 291-298.

227. Gold R. Fumaric acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis with antioxidative mechanism of action / R. Gold, R. A. Linker, M. Stangel // *Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 142(1). – P. 44-8.

228. Hajati H. Application of organic acids in poultry nutrition / H. Hajati // *International Journal of Avian & Wildlife Biology.* – 2018. – Vol. 3(4). – P. 324-329.

229. Hashemi, S. R. Herbal plants as new immunostimulator in poultry industry: A review / S. R. Hashemi, H. Davoodi // *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances.* – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 105-116.

230. Henriksen R. Prenatal stress in birds: pathways, effects, function and perspectives / R. Henriksen, S. Rettenbacher, T. G. Groothuis // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2011. – N 35(7). – P. 1484-1501.

231. Hoffman J. R. Effect of betaine supplementation on power performance and fatigue / J. R. Hoffman, N. A. Ratamess, J. Kang, S. L. Rashti, A. D. Faigenbaum // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* – 2009. – № 6. – P. 7.

232. Honarbakhsh S. Can exogenous betaine be an effective osmolyte in broiler chicks under water salinity stress? / S. Honarbakhsh, M. Zaghari, M. Shivazad // *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences.* – 2007. – Vol. 20, № 11. – P. 1729-1737.

233. Ilica R. A. Fumaric acid: production and separation / R. A. Ilica, L. Kloetzer, A. I. Galaction, D. Caşcaval // *Biotechnol Lett.* – 2019. – Vol. 41(1). – P. 47-57.

234. Islam K. M. S. Fumaric acid in broiler nutrition: a dose titration study and safety aspects / K. M. S. Islam et al. // *International Journal of Poultry Science.* – 2008. – Vol. 7, № 9. – P. 903-907.

235. Kappos L. // Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study / L. Kappos et al. // *The Lancet.* – 2008. – Vol. 372, № 9648. – P. 1463-1472.

236. Kaur G. Fumaric acid protect the cadmium-induced hepatotoxicity in rats: owing to its antioxidant, anti-inflammatory action and aid in recast the liver function / G. Kaur, T. B. Shivanandappa, M. Kumar, A. S. Kushwah // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2020. – Vol. 393(10). – P. 1911-1920.

237. Kettunen H. Dietary betaine accumulates in the liver and intestinal tissue and stabilizes the intestinal epithelial structure in healthy and coccidian-infected broiler chicks / H. Kettunen et al. // *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A: Molecular & Integrative Physiology.* – 2001. – Vol. 130, № 4. – P. 759-769.

238. Kidd M. T. Nutritional and osmoregulatory functions of betaine / M. T. Kidd, P. R. Ferket, J. D. Garlich // *World's Poultry Science Journal.* – 1997. – Vol. 53, № 2. – P. 125-139.

239. Kirchgessner M. The nutritive effect of fumaric acid by varying the protein quality and protein content of the feed on fattening performance of broilers / M. Kirchgessner, F. X. Roth, U. Steinruck // Archiv fuer Gefluegelkunde. – 1991. – P. 224-232.

240. Lin-Holderer J. Fumaric acid esters promote neuronal survival upon ischemic stress through activation of the Nrf2 but not HIF-1 signaling pathway / J. Lin-Holderer et al. // Neuropharmacology. – 2016. – Vol. 105. – P. 228-240.

241. Lokhande P. T. Growth and haematological alterations in broiler chicken during over-crowding stress / P. T. Lokhande et al. // Vet World. – 2009. – Vol. 2, № 11. – P. 432-434.

242. Mahmood M. Betaine addition as a potent ruminal fermentation modulator under hyperthermal and hyperosmotic conditions in vitro / M. Mahmood, R. M. Petri, A. Gavraü, Q. Zebeli, R. Khiaosa-Ard // J Sci Food Agric. – 2020. – Vol. 100(5). – P. 2261-2271.

243. Mareko M. H. D. Effects of pre slaughter stress on carcass/meat quality: Implication for Botswana / M. H. D. Mareko // J. Anim. Vet. Adv. – 2005. – Vol. 4. – P. 761-767.

244. Modabberi S. Characterization of Iranian bentonites to be used as pharmaceutical materials / S. Modabberi et al. // Applied Clay Science. – 2015. – Vol. 116. – P. 193-201.

245. Moosavi M. Bentonite Clay as a Natural Remedy: a brief review / M. Moosavi // Iranian Journal of Public Health. – 2017. – Vol. 46, № 9. – P. 1176.

246. Murakam, T. The recovering effect of betaine on carbon tetrachloride-induced liver injury / T. Murakami, Y. Nagamura, K. Hirano // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 1998. – № 44. – P. 249-255.

247. Panda A. K. Betain plays many roles in broiler diets / A. K. Panda, M. V. L. N. Raju, S. V. Rama Rao // WattAgNet.com [Электронный ресурс]. – Электрон. журн. – 2009. – Режим доступа : <https://www.wattagnet.com/articles/583-betaine-plays-many-roles-in-broiler-diets>.

248. Panossian A. Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress – protective activity / A. Panossian, G. Wikman // *Pharmaceuticals*. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 188-224.
249. Park J. H. Application of montmorillonite in bentonite as a pharmaceutical excipient in drug delivery systems / J. H. Park et al. // *Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2016. – Vol. 46, № 4. – P. 363-375.
250. Partridge, G. Betaine from sugarbeet gives an energy boost / G. Partridge // *Pig international*. – January/February 2002. – Vol. 32. – P. 32.
251. Patten J. D. Use of organic acids in broiler diets / J. D. Patten, P. W. Waldroup // *Poultry Science*. – 1988. – Vol. 67, № 8. – P. 1178-1182.
252. Pitman D. L. Effects of exposure to stressors of varying predictability on adrenal function in rats / D. L. Pitman et al. // *Behavioral neuroscience*. – 1995. – Vol. 109, № 4. – P. 767.
253. Radecki S. V. Effect of dietary fumaric acid on nutrient balance in starter pigs / S. V. Radecki, M. R. Juhl, E. R. Miller // *Research report – Michigan State University, Agricultural Experiment Station (USA)*. – 1987. – P. 56-70.
254. Reichert S. Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A review / S. Reichert, A. Stier // *Biol Lett*. – 2017. – N 13(12). – 0463.
255. Roa Engel C. A. Fumaric acid production by fermentation / C. A. Roa Engel, A. J. Straathof, T. W. Zijlmans, W. M. van Gulik, L. A. van der Wielen // *Appl Microbiol Biotechnol*. – 2008. – Vol. 78(3). – P. 379-89.
256. Saeed M. Heat stress management in poultry farms: A comprehensive overview / M. Saeed, G. Abbas, M. Alagawany, A. A. Kamboh, M. E. Abd El-Hack, A. F. Khafaga, S. Chao // *J Therm Biol*. – 2019. – N 84. – P. 414-425.
257. Sakomura N. K. Effect of dietary betaine supplementation on the performance, carcass yield, and intestinal morphometrics of broilers submitted to heat stress / N. K. Sakomura et al. // *Brazilian Journal of Poultry Science*. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P.105-112.

258. Sauer M. Microbial production of organic acids for use in food / M. Sauer, D. Mattanovich, H. Marx // *Microbial Production of Food Ingredients, Enzymes and Nutraceuticals*. – Woodhead Publishing, 2013. – P. 288-320.

259. Schwab U. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects / U. Schwab, A. Torronen, L. Toppinen, G. Alfthan, M. Saarinen, A. Aro, M. Uusitupa // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – № 76(5). – P. 961-967.

260. Skinner J. T. Research note: Fumaric acid enhances performance of broiler chickens / J. T. Skinner, A. M. Y. L. Izat, P. W. Waldroup // *Poultry Science*. – 1991. – Vol. 70, № 6. – P. 1444-1447.

261. Ueland P. M. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status / P. M. Ueland, P. I. Holm, S. Hustad // *Clin Chem Lab Med*. – 2005. – Vol. 43(10). – P. 1069-75.

262. Vandana G. D. Heat stress and poultry production: impact and amelioration / G. D. Vandana, V. Sejian, A. M. Lees, P. Pragna, M. V. Silpa, S. K. Maloney // *Int J Biometeorol.* – 2021. – Vol. 65(2). – P. 163-179.

263. Virtanen E. Piecing together the betaine puzzle / E. Virtanen // *Feed Mix*. – 1995. – Vol. 3, № 1. – P. 12-17.

264. Wiepkema P. R. Stress and animal welfare / P. R. Wiepkema, J. M. Koolhaas // *Animal welfare*. – 1993. – Vol. 2, № 3. – P. 195-218.

265. Xing T. Stress Effects on Meat Quality: A Mechanistic Perspective / T. Xing et al. // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. 380-401.

266. Yang S. T. Fumaric acid / S. T. Yang et al. // *Comprehensive Biotechnology* / in-Chief : M. Y. Murray (ed.), 2nd edn. Academic Press, Burlington. – 2011. – P. 163-177.

7. ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2705781

**Кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы,
обладающая адаптогенным действием**

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

Авторы: **Кузьминова Елена Васильевна (RU), Семененко Марина
Петровна (RU), Кононенко Сергей Иванович (RU), Жолобова
Инна Сергеевна (RU), Антипова Дарья Валерьевна (RU),
Тяпкина Евгения Викторовна (RU)**

Заявка № 2019110337

Приоритет изобретения 08 апреля 2019 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 11 ноября 2019 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 08 апреля 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



Рассмотрено и одобрено Ученым советом
Краснодарского научно-исследовательского
ветеринарного института – обособленного
структурного подразделения ФГБНУ
«Краснодарский научный центр по зоотех-
нии и ветеринарии»

Протокол № 1 от 14 марта 2019 года
Председатель совета, доктор с.-х. наук
Н. Н. Забашта
14 марта 2019 г.



ИНСТРУКЦИЯ

по применению кормовой добавки АДАПТОГУМИН
(в порядке производственных испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО:

Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособ-
ленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр
по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 АДАПТОГУМИН (ADAPTOGUMIN) представляет собой порошок, со-
держащий: 20 % гуминовых веществ, 3 % бетаина гидрохлорида, 1 % фума-
ровой кислоты и бентонит – остальное.

1.2 По внешнему виду кормовая добавка представляет собой мелкодисперс-
ный порошок, однородный по консистенции, светло-коричневого цвета.

2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1 Адаптогумин выпускают в форме порошка, расфасованного в герметично
закрытые полимерные пакеты или пластиковые емкости по 1 кг или более.

2.2 Емкости маркируют с указанием на русском языке организации-
производителя, ее адреса, названия, назначения, способа применения, номера се-
рии, даты изготовления, срока годности, условий хранения, надписи «Для живот-
ных» и снабжают инструкцией по применению.

2.3 Хранят кормовую добавку в закрытой упаковке в сухом, прохладном,
защищенном от прямых солнечных лучей месте, отдельно от пищевых
продуктов, при температуре от 5°C до 25°C.

2.4 Срок годности кормовой добавки при соблюдении условий хранения – 1,5
года со дня производства. Не использовать кормовую добавку после истече-
ния срока годности.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Адаптогумин – кормовая добавка компоненты, которой обладают синергетическим эффектом и оказывают стресс-протективное и антиоксидантное действие. *Гуминовые вещества* обладают адаптогенными, дезинтоксикационными, антиоксидантными, противовоспалительными и мембранопротективными свойствами, а также являются индукторами микросомальных ферментов, за счет чего позитивно влияют на метаболические процессы. *Бетаин* – антиоксидант и осморегулятор, гепатопротектор и метаболитик. *Фумаровая кислота* является универсальным антистрессовым веществом, которое способствует нормализации обмена веществ, препятствует резкой активации процессов свободно-радикального обмена липидов и стабилизирует показатели антиоксидантной защиты. *Бентонит* является источником минеральных веществ и адсорбентом.

3.2 Адаптогумин относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), не обладает местно-раздражающими, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

3.3 Мясо и продукты убоя, после использования адаптогумина используют без ограничений.

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Адаптогумин назначают птице с кормом при стрессовых состояниях (при пересадке, кормовых, технологических, транспортных стрессах и т.д.), а также с целью повышения показателей сохранности и продуктивности.

Дозы и способ применения:

- для повышения продуктивности и сохранности – 1 % к корму в течение 30-45 дней (после 10-дневного перерыва возможен новый месячный курс);
- в период технологических стрессов (вакцинаций, перегруппировках, молодкам в период разноски, несушкам в период линьки и снижения яйценоскости и др.) – 1 % к корму;
- при микотоксикозах – норма ввода составляет с учетом степени контаминации 2-2,5 % к корму;
- при острых стрессах – за 3-5 дней до и 5 дней после воздействия стресс-факторов из расчета 1 % к корму.

5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 При применении кормовой добавки адаптогумин следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с кормовыми добавками.

5.2 Пустые упаковки из-под кормовой добавки запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана: *Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.*

УТВЕРЖДАЮ:

Глава КФХ Деренченко А.В.

« 11 » 2020 г.



АКТ

по изучению эффективности кормовой добавки АДАПТОГУМИН на птице

Нами, заведующей отделом фармакологии Семененко М.П., ведущим научным сотрудником Кузьминовой Е.В., аспиранткой Антиповой Д.В. и зоотехник Кузьменко Т.А., составлен настоящий акт о том, что в условиях КФХ Деренченко А.В. Ейского района Краснодарского края, (в период март-апрель 2020 г.) проведены исследования по изучению эффективности кормовой добавки адаптогумин на птице.

Для проведения опыта было сформировано 3 группы молодок кросса Хайсекс Браун 100-дневного возраста (по 250 голов в каждой), со средней живой массой $1220,74 \pm 13,46$ г. Содержание птицы – напольное на глубокой подстилке. Молодняк первой – контрольной группы получал приготовленные в хозяйстве сбалансированные рассыпные полнорационные комбикорма (ПК) по периодам выращивания. Аналогам второй группы в течение 45 дней с 100- до 145-дневного возраста в составе ПК скармливали 2 % (по массе) кормовой добавки адаптогумин, а в третьей группе – 2 % кормовой добавки-аналога, содержащей цеолит и гуминовые кислоты. В возрасте 115 дней птицу переводили в цех взрослого стада, что сопровождалось внутримышечным вакцинированием.

На протяжении всего опыта за птицей велось клиническое наблюдение, отслеживалась сохранность поголовья, количество расклевов, один раз в неделю проводился анализ яйценоскости птицы. В завершающую неделю опыта проводилось изучение морфологических показателей качества яиц с оценкой массы яиц и скорлупы, рассчитывалось соотношение белка к желтку, а также измерялась толщина скорлупы. Масса яйца и его составных частей определялась путем взвешивания на электронных весах с точностью до 0,1 г, толщина скорлупы – с помощью прибора ПУД-1.

После двухнедельного применения кормовых добавок и через сутки после стрессорного воздействия (на 115 день) у 5 кур-несушек из каждой группы была взята кровь для определения биохимических показателей, отражающих состояние белкового, липидного, углеводного и минерального обменов, а также функциональное состояние печени. Исследования проводились на биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor».

Результаты исследований

В результате проведенных исследований установлено, что при фармакокоррекции технологического стресса кур-несушек добавки оказали адаптогенное действие на биохимический статус крови птицы: Во 2 опытной группе содержание общего белка в сыворотке крови превышало значения контрольной птицы на 5,2 %, 3 опытной – на 2,2 %, альбуминов – на 8 % ($p \leq 0,05$) и на 2,9 % соответственно.

При изучении активности аминотрансфераз установлено, что содержание АлАТ во 2 опытной группе было на 15,9 % ниже показателя контрольной птицы, а с 3 опытной группой разница составила 8,6 %. В уровне АсАТ изменения были незначительны и максимально составили 2,2 % – во 2 опытной группе. Концентрация глюкозы в крови контрольных кур относительно птицы 2 и 3 опытных групп была выше на 14,5 % и 12,1 % соответственно ($p \leq 0,05$).

В сыворотке крови кур-несушек 2 опытной группы этот показатель был на уровне $2,56 \pm 0,02$ ммоль/л, что превышало значение контроля на 19,6 % ($p \geq 0,001$), а во 3 опытной группе – $2,32 \pm 0,08$ ммоль/л, с соответствующей разницей в 8,4 % ($p \geq 0,01$).

Содержание фосфора в крови птицы 2 опытной группы было на уровне $1,83 \pm 0,04$ ммоль/л, что превысило показатель контрольной птицы на 12,9 % ($p \leq 0,05$), а в 3 опытной группе – $1,72 \pm 0,07$ ммоль/л, с соответствующей разницей в 6,2 %.

Клиническими исследованиями установлено, что птица опытных групп в меньшей степени подвергалась расклеву, так как этот показатель во 2 опытной группе составил 5,2 % и в 3 опытной – 6,4 %, а в контрольной – 7,6 %. Продолжительность расклева в контрольной группе превышала таковую в опытных группах, в среднем, на 5-7 дней. Травмированная птица после соответствующего лечения в дальнейшем также была задействована в эксперименте. Сохранность поголовья за весь период исследований в 1 контрольной группе была на уровне 96,0 %, во 2 опытной группе – 99,2 %, в 3 опытной группе – 98,0 %.

По результатам проведенного эксперимента установлено, что кормовая добавка адаптогумин положительно влияет на яйценоскость кур-несушек. Так, во 2 опытной группе яйценоскость превышала показатели контрольной группы на 23 %, в 3 опытной – на 15,3 %.

При оценке качества яиц отбор проводили на последней неделе экспериментального периода по 20 штук из каждой группы. В результате установлено, что масса желтка у опытных кур превышала показатель в контроле на 6,4 % и 4,8 % соответственно по группам. При этом масса белка во 2 опытной группе была выше значений у контрольной птицы на 3,8 %, а скорлупы – на 1,53 % (табл. 1).

Таблица 1. Морфологические показатели яиц кур-несушек (n=20)

Показатели	Группа		
	1 контрольная	2 опытная	3 опытная
Масса яиц, г	60,8±1,76	62,4±1,95	61,8±1,73
Масса составляющих частей яйца, г			
желток	18,07±0,56	19,22±0,43	18,94±0,27
белок	37,50±0,78	37,87±0,67	37,60±0,48
Отношение белок/желток	2,07±0,06	1,97±0,03	1,98±0,05
скорлупа	5,23±0,42	5,31±0,36	5,26±0,65
толщина скорлупы, мкм	369±1,48	376±1,26	373±1,18

Зарегистрирована разница между группами в толщине скорлупы, что определяет ее прочность и, следовательно, сопротивление механическому разрушению. У кур, получавших адаптогумин, толщина скорлупы была максимальной и составляла в среднем 376±1,26 мкм, у интактной птицы – 369±1,48 мкм, а в группе сравнения – 373±1,18 мкм.

Заключение. Введение кормовой добавки адаптогумин в рацион птицы в период планируемых манипуляций, сопровождающихся развитием технологического стресса, позволяет увеличить адаптационные возможности организма кур-несушек, оптимизировать обменные процессы, а также повысить ее сохранность и продуктивность.

Зав. отд. фармакологии,
доктор вет. наук

Семененко М.П.

В.н.с. отд. фармакологии,
доктор вет. наук

Кузьминова Е.В.

Аспирантка

Антипова Д.В.

Зоотехник КФХ Деренченко А.В.

Кузьменко Т.А.

УТВЕРЖДАЮ:
Врио директора ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»
доктор ветеринарных наук, профессор
И.А. Паршин
« 18 _____ 2021 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Антиповой Дарьи Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологические свойства адаптогумина и его применение в птицеводстве», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по фармакологии и терапии и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии».

Заведующий отделом
экспериментальной фармакологии,
кандидат ветеринарных наук

Е.В. Михайлов