

системы органов, обмен веществ и продуктивность крупного рогатого скота.

Обобщая результаты, можно однозначно сказать, что присутствие микотоксинов в кормах приводит к снижению рентабельности животноводства и производства молока.

Список литературы

1. Антипов В. А. Воздействие сочетанных микотоксикозов на организм крупного рогатого скота / В. А. Антипов, А. Н. Трошин, П. В. Мирошниченко, А. Х. Шантыз // Ветеринария и кормление. – 2016. – № 2. – С. 42-43.

2. Антипов В. А. Диагностика микотоксикозов крупного рогатого скота в Краснодарском крае / В. А. Антипов, А. Х.

Шантыз, И. А. Тер-Аветисьянц, Е. В. Панфилкина. Методическое руководство. – Краснодар 2013. – С. 8-15.

3. Мирошниченко П. В. Контаминация кормов для крупного рогатого скота плесневыми грибами и микотоксинами в Краснодарском крае / П. В. Мирошниченко, А. Х., Шантыз, Е. В. Панфилкина // Сборник Национальной научной конференции «Теория и практика современной аграрной науки», г. Новосибирск. – 2018 г. – С. 403-404.

4. Тремасов М. Я. Проблемы ветеринарной экологии // Материалы международной конференции ветеринарных фармакологов, посвященной 125-летию Н.А. Сохественского. – Казань, 2001. – С. 10-14.

DOI: 10.48612/sbornik-2021-2-22

УДК 619:615.076.9:636.02

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА

Рогалева Евгения Викторовна¹, д-р вет. наук

Абрамов Андрей Андреевич¹, канд. вет. наук

Семенов Марина Петровна¹, д-р вет. наук, доцент

Черных Олег Юрьевич², д-р вет. наук

¹ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,

г. Краснодар, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет»,

г. Краснодар, Российская Федерация

В статье представлены результаты исследований параметров острой и субхронической токсичности комплексного патогенетического средства. На основании проведенных опытов изучения острой токсичности разработанного лекарственного средства не удалось установить LD50 – среднесмертельную дозу, а также дозу, вызывающую симптоматику отравления, что позволило отнести его к 4-му классу опасности. Установлено, что длительное назначение средства трем группам крыс ежедневно перорально в течение 28 дней с основным рационом в дозе 0,71 г/кг, 0,355г/кг и 0,142 г/кг массы тела, не оказывает токсического влияния на клинико-физиологический статус и морфо-биохимические показатели крови, не приводит к патологическим сдвигам в организме подопытных животных.

Ключевые слова: токсичность острая; хроническая; крысы; метаболический дисбаланс

PRE-CLINICAL STUDIES OF TOXICITY PARAMETERS OF A COMPLEX PATHOGENETIC AGENT FOR CORRECTING METABOLIC IMBALANCE IN POULTRY

Rogaleva Evgeniya Viktorovna¹, Dr. Vet. Sci.

Abramov Andrey Andreevich¹, PhD in Vet. Sci.

Semenenko Marina Petrovna¹, Dr. Vet. Sci., associate professor

Chernykh Oleg Yurievich², Dr. Vet. Sci.

¹Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russian Federation

The article presents the results of studies of the parameters of acute and subchronic toxicity of a complex pathogenetic agent. Based on the experiments carried out to study the acute toxicity of the developed drug, it was not possible to establish the LD₅₀ - the average lethal dose, as well as the dose causing the symptoms of poisoning, which made it possible to classify it as the 4th hazard class. It was found that long-term oral administration of the drug to three groups of rats daily for 28 days with the basal diet at a dose of 0.71 g / kg, 0.355 g / kg and 0.142 g / kg body weight does not have a toxic effect on the clinical and physiological status and morpho-biochemical parameters of blood, does not lead to pathological changes in the body of experimental animals.

Keywords: acute toxicity; chronic toxicity; rats; metabolic imbalance

В настоящее время высококонцентратный тип кормления является одним из наиболее прогрессивным для специализированных птицеводческих хозяйств с организацией производства на промышленной основе. При этом, интенсивный тип кормления хоть и позволяет получать высокие приросты, однако скорость усвоения питательных веществ и энергии из комбикормов не соответствует генетически обусловленной интенсивности синтеза белка и липидов и прироста живой массы, что обуславливает развитие метаболического дисбаланса, проявляющегося пониженной общей резистентностью, расклевом, слабостью конечностей, снижением интенсивности яйценоскости и вынужденным сокращением сроков эксплуатации птицы [2, 5]. С другой стороны, кормление недоброкачественными кормами, недостаточное поступление минеральных веществ, корма, содержащие микотоксины, ксенобиотики и другие токсины, даже в количествах, не превышающих максимально допустимые уровни, могут обуславливать развитие нарушений основных метаболических процессов [2, 4, 5].

Таким образом, высококонцентратный тип кормления является базой для проявления различных метаболических нарушений. И печень, как важнейший орган, участвующий в обмене веществ, часто не выдерживает функциональной нагрузки вследствие такого типа кормления, что сопровождается развитием дистрофических процессов [3]. В связи с чем, биологические особенности сельскохозяйственной птицы требуют функциональной поддержки, а чаще даже коррекции различных метаболических нарушений [2, 5].

Перспективными в этом отношении являются комплексные лекарственные средства, разработанные на основе природных бентонитов, в состав которых могут вводиться фармакологические субстанции и растительные компоненты, моделирующие различные звенья патогенетического процесса [1, 3].

Цель исследования – изучение степени повреждающего действия лекарственного средства при его однократном введении (острая токсичность) и оценка безопасности длительного (однократного ежедневного на протяжении 28 суток)

введения (субхроническая токсичность) средства экспериментальным животным.

Методика исследований. Объект исследования – комплексное патогенетическое средство для коррекции метаболического дисбаланса у птицы, разработанное в отделе фармакологии Краснодарского КНИВИ на основе природного бентонита, в состав которого были введены обобщающее лекарственное средство и растительный компонент группы полисахаридов. Механизм действия препарата основывается на их синергирующем и потенцирующем действии, нормализующем гепатопротекторную, антиоксидантную, детоксицирующую функцию и общестимулирующее воздействие на организм.

Разработанное лекарственное средство содержит в своем составе природно-сбалансированный комплекс эссенциальных макро- и микроэлементов, обладает высокой поглотительной и ионообменной способностью, адсорбционной и каталитической активностью.

В опыте были использованы молодые половозрелые белые беспородные крысы, которых перед экспериментом предварительно выдерживали на карантине (14 суток) [7]. Все манипуляции с крысами выполнялись в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными по Европейской Конвенции ETS 123 [8].

С целью установления характера и выраженности повреждающего действия разработанного средства на организм экспериментальных животных и оценки его безопасности, был проведен ряд токсикологических исследований, включающих исследование острой и субхронической токсичности [6]. Острая токсичность лекарственного средства изучалась на белых нелинейных крысах (n=10), со средней массой тела 185-215 г. Согласно алгоритму опыта, начальная токсичная доза средства для лабораторных животных составила 0,42 мг/кг, последующие испытываемые дозы превышали предыдущую в 1½

раза, последняя (восьмая) доза составила 7100 мг/кг массы тела (метод Deichmann & Le Blank, 1943).

Субхроническая токсичность лекарственного средства изучалась на 4 группах нелинейных половозрелых крыс (три опытные, одна контрольная, n=10). Препарат вводился крысам перорально ежедневно 28 дней в 3 дозах, рассчитанных, исходя из дозы, полученной в опытах по изучению острой токсичности при введении максимально возможного 1-кратного объема: 1 опытная – 142 мг/кг массы тела, 2 опытная – 355 мг/кг, 3 опытная – 71 мг/кг в смеси с желтком яйца. Контрольным крысам помимо рациона скармливался только яичный желток. Животным всех групп были созданы одинаковые условия содержания и кормления, согласно требованиям (температура 22±3°C с относительной влажностью 30-70 %, при искусственном освещении последовательность: 12 часов – свет и 12 часов – темнота).

В период проведения опытов (14 дней с момента затравки – острая токсичность, 28 дней – субхроническая токсичность) проводился клинический осмотр всех групп крыс. Критериями оценки параметров токсичности служили: выживаемость, поведенческие реакции, поедаемость корма и потребление воды, данные гравиметрических измерений и клинико-лабораторных исследований. Особое внимание уделялось проявлению возможной интоксикации (характер, тяжесть и обратимость).

После завершения срока наблюдения из каждой группы была проведена эвтаназия крыс (n=5) эфирным наркозом и последующей некропсией.

На основании полученных результатов было установлено, что однократное пероральное введение лекарственного средства в интервале доз от 420 до 7100 мг/кг массы тела не вызывает признаков интоксикации и гибели. Все опытные животные на протяжении периода наблюдений были подвижными, активно потреб-

ляли корм, воду, нарушений функции мочеотделения и пищеварения не выявили.

При патологоанатомическом исследовании видимых макроскопических изменений в органах и тканях обнаружено не было. Объем органов не увеличен, в плевральной и брюшной полостях кровянистой жидкости не выявлено. У крыс отмечалось наличие жира в забрюшинной клетчатке и в околопочечном пространстве. На разрезе слизистая желудка и кишечника серо-розовая, без воспалений и наложений слизи, размеры печени не увеличены, поверхность без очагов некроза и дистрофических изменений, края ровные, дольчатость выражена.

В результате проведенных исследований установить среднесмертельную дозу (LD₅₀) для нового лекарственного средства не удалось, поэтому согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» данное средство может быть отнесено к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Установлено, что длительное ежедневное пероральное введение лекарственного средства во всех изучаемых дозах не вызывало гибели животных и внешних проявлений токсичности, не изменяло поведенческие реакции животных. Крысы активно двигались, угнетение не установлено, аппетит выражен, жажда отсутствовала, выживаемость во всех опытных группах составила 100 %.

Гравиметрические измерения массы тела в начале и конце опыта установили, что среднесуточный прирост опытных крыс был выше контрольных аналогов на 4,5 % (1 опытная), 7,3 % (2 опытная) и на 8,9% (3 опытная), что позволяет судить о позитивном влиянии препарата на процессы усвоения питательных веществ, а также макро- и микроэлементов из кормов.

Морфологическими исследованиями установлено, что разработанное средство во всех изученных дозах не влияло на показатели периферической крови крыс.

Число основных морфологических показателей (лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина, лейкограмма) были в пределах референсных показателей контрольных крыс и не превышали физиологические нормы для данного вида животных.

Анализ результатов биохимических исследований подтвердил положительное влияние лекарственного средства на основные метаболические процессы (таблица 1).

Установлено, что в сыворотке крови опытных крыс лекарственное средство достоверно ($p \leq 0,05$) увеличивало содержание общего белка, превышая показатели контрольных животных по группам на 3,44; 8,0 и 5,6 %, что свидетельствует о стимулирующем воздействии средства на протеинсинтезирующую функцию печени.

Положительная тенденция отмечалась и в отношении печеночных ферментов – аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). Уровень данных ферментов был достоверно ($p \leq 0,05$) ниже контрольных аналогов на 7,2-17,2 % (АсАТ) и на 3,5-10,2 % (АлАТ).

Благоприятное влияние назначения комплексного лекарственного средства сказалось и в отношении углеводного и липидного обмен. У опытных животных было зарегистрировано увеличение уровня глюкозы по сравнению с контрольными значениями на уровне 3,0-4,6 %, холестерина – на 8,9-19,6 %, триглицеридов – на 16,3-19,4 %. Остальные изученные показатели как у контрольных, так и опытных крыс находились в пределах референтных значений.

Таким образом, на основании результатов исследований установлено отсутствие негативных эффектов, которые могли бы быть обусловлены токсическим действием комплексного лекарственного средства.

Таблица 1 – Влияние длительного перорального введения комплексного лекарственного средства на биохимические показатели крови крыс (M±m, n=10)

Показатели	Группы животных			
	Контроль	Опытная 1	Опытная 2	Опытная 3
Общий белок, г/л	78,5±0,72	81,2±0,88	84,8±0,94*	83,1±1,02
АсАТ, ЕД/л	113,7±6,28	105,5±7,24*	99,7±6,11*	94,2±8,32*
АлАТ, ЕД/л	76,4±1,49	73,7±1,31	70,1±1,27	68,6±1,35
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	887,3±27,5	769,3±30,6	724,9±24,8*	681,9±32,6*
Глюкоза, ммоль/л	8,72±0,29	8,98±0,23	9,06±0,24	9,12±0,33*
Мочевина, мм/л	7,96±0,24	8,24±0,18	8,56±0,25	8,74±0,17
Креатинин, мкМ/л	42,8±2,32	35,2±2,09	31,4±1,22	38,6±0,86
Холестерин, мм/л	1,12±0,14	1,22±0,10	1,34±0,09	1,28±0,09
Кальций общий, мм/л	2,44±0,13	2,50±0,12	2,56±0,09	2,64±0,15
Фосфор неорганический, мм/л	2,92±0,17	2,67±0,17	2,50±0,20	2,55±0,11
Триглицериды, мм/л	0,98±0,07	0,93±0,08	1,14±0,08	1,17±0,09
Билирубин общий, мкМ/л	6,96±0,13	6,74±0,14	6,68±0,25	5,78±0,24

Примечание: * – степень достоверности ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

Патоморфологические и гистологические исследования органов и тканей как опытных, так и контрольных животных не выявили патологических изменений.

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что как разовое введение максимально возможной дозы препарата, так и ежедневное его пероральное введение в течение 28 дней в 3 исследованных дозах не вызывает гибели животных и клинических проявлений токсичности, не оказывает негативного влияния на общее состояние и поведенческие реакции грызунов. Назначение средства способствовало нормализации гематологических и биохимических показателей крови, а также активизировало обменные процессы в организме.

Полученные результаты изучения острой и субхронической токсичности на крысах позволяют рекомендовать разработанное лекарственное средство для дальнейшего доклинического испытания.

Список литературы:

1. Голубева О.Ю. Пористые алюмосиликаты со слоистой и каркасной структу-

рой: синтез, свойства и разработка композиционных материалов на их основе для решения задач медицины, экологии и каталитиза: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.04 / Голубева Ольга Юрьевна. – Санкт-Петербург, 2016. – 18–24 с.

2. Рогалева Е.В. Теоретические и экспериментальные аспекты создания комплексных лекарственных средств на основе сырья природного происхождения / Е.В. Рогалева, М.П. Семенов, В.А. Гринь, Е.В. Кузьмина // Сборник научных трудов КНЦЗВ. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 123-127.

3. Семенов М.П. Применение биологически активных веществ для нормализации обменных процессов у животных / М.П. Семенов, Е.В. Кузьмина, Е.В. Тяпкина [и др.] // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2013. – № 11 (109). – С. 80-83.

4. Семенов М.П. Клиническая фармакология препаратов на основе природных алюмосиликатов: / М.П. Семенов, Е.В. Рогалева, А.Г. Коцаев, Е.В. Кузьмина. Краснодар, 2020 – 228 с.

5. Семенов М.П. Профилактика патогенетических изменений гепатобилиарной системы птицы как способ повы-

шения качества печени цыплят-бройлеров / М.П. Семененко, Е.В. Кузьмина, Е.В. Тяпкина // Сборник научных трудов КНЦЗВ. – 2019. – Т. 8. – № 1. – С. 172-177.

6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева – 2 изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005 – 832 с.

7. Шалыпина В.Г. Реактивность гипо-

физарно-адренокортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения / В.Г. Шалыпина, В.В. Ракицкая // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2003.89, № 5. С. 585-590.

8. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academies Press (US). Washington (DC). 2011. DOI: 10.17226/12910.

DOI:

УДК 619:615:616.1/4:636.02

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОБЕТИНА НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Рудь Екатерина Николаевна, аспирант

Кузьмина Елена Васильевна, д-р вет. наук, доцент

Долгов Евгений Петрович, канд. вет. наук

*ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
г. Краснодар, Российская Федерация*

Проблема сезонной гипертермии особенно актуальна для животноводческой отрасли Краснодарского края. Традиционно, в летний период предприятия несут экономические потери из-за снижения производительности и воспроизводства, увеличения смертности поголовья. Понимание механизмов патологических процессов и разработка на этой основе препаратов для увеличения адаптационного потенциала животных – путь минимизации последствий теплового стресса. В статье описан опыт по изучению фармакологической эффективности кормовой добавки флавобетин на лабораторных животных в условиях экспериментальной гипертермии. Проведенное гистологическое исследование легочной и сердечной ткани крыс, которых помещали в климаткамеру на 30 минут при температуре 41°C ежедневно в течение 5 дней, демонстрирует снижение патологических изменений в группе животных, получавших флавобетин.

Ключевые слова: кормовая добавка; флавобетин; тепловой стресс; общая гипертермия; лабораторные животные; гистологическое исследование

INFLUENCE OF FLAVOBETIN ON HISTOLOGICAL CHANGES OF INTERNAL ORGANS IN RATS IN MODELING GENERAL HYPERTHERMIA

Rud Ekaterina Nikolaevna, PhD student

Kuzminova Elena Vasilievna, Dr. Vet. Sci., associate professor

Dolgov Evgeny Petrovich, PhD Vet. Sci.

*Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine,
Krasnodar, Russian Federation*