Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»)

На правах рукописи

ТУХФАТУЛЛОВ МАРСЕЛЬ ЗАВДАТОВИЧ

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АПИФИТОПРЕПАРАТА «ВИТА-ФОРЦЕ М»

06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук,
профессор
Низамов Рамзи Низамович

Казань - 2019

СОДЕРЖАНИЕ

		стр.
	ВВЕДЕНИЕ…….	4
1	**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**…….....	11
1.1	Кормовые добавки как неспецифические средства коррекции полифакторных экопатологий…….....	11
1.2	Использование биологически активных веществ естественного происхождения в качестве радиозащитных средств……..	26
2	**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**…….....	37
2.1	Материалы и методы исследований……..	37
2.2	Результаты собственных исследований…….	41
2.2.1	Обоснование необходимости оптимизации состава натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце»……	41
2.2.2	Определение оптимального состава компонентов и добавки и конструирование биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М»……..	47
2.2.3	Доклинические исследования апифитопрепарата «Вита-Форце М»…..	55
2.2.3.1	Острая токсичность апифитопрепарата «Вита-Форце М» при пероральном применении……...	55
2.2.3.2	Субхроническая токсичность «Вита-Форце М»……..	57
2.2.3.3	Хроническая токсичность «Вита-Форце М»……	57
2.2.3.4	Местно-раздражающее и аллергизирующее действие «Вита-Форце М»……	61
2.2.3.5	Изучение эмбриотоксичного и тератогенного действия кормовой добавки «Вита-Форце М»……	63
2.3	Влияние апифитопрепарата «Вита-Форце М» на организм лабораторных животных	64
2.3.1	Изучение влияния длительного поступления апифитопрепарата на организм……	68
2.3.2	Вляиние «Вита-Форце М» на неспецифическую резистентность организма……	71

2.3.3	Влияние «Вита-Форце М» на иммунологическе показатели животных……	73
2.3.4	Изучение адаптогенного действия апифитопрепарата «Вита-Форце М» на организм…….	75
2.4	Оценка радиозащитной активности кормовой добавки «Вита-Форце М» на лабораторных животных……	81
2.4.1	Изучение формирования радиорезистентности у белых мышей, получавших в рационе кормовую добавку «Вита-Форце М»……	82
2.4.2	Изучение формирования радиорезистентности у белых крыс на фоне различных способов применения кормовой добавки «Вита-Форце М»	86
2.5	Изучение радиомодифицирующего действия кормовой добавки «Вита-Форце М» на сельскохозяйственных животных…….	91
3	**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**……..	102
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..……	104
	ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ…….	105
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ……	106
	ПРИЛОЖЕНИЯ…….	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время, в связи с ухудшением экологической ситуации, вызванной влиянием на животных антропогенных факторов, наблюдается резкое увеличение заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, изменениями со стороны нервной, эндокринной, иммунной и прооксидантно-антиоксидантной систем [75, 199].

Использование химических средств на этом фоне не только не приносит положительного результата, но и наоборот - ухудшает состояние организма, поскольку любое химическое вещество, вводимое в организм, способно оказывать побочные воздействия, непосредственно влияющие на его состояние [216, 16, 169].

Для стимулирования центральной нервной, иммуногемопоэтической систем, улучшения обмена веществ, а также в условиях пребывания людей и животных в экстремальных условиях, применяют биологически активные пищевые и кормовые добавки [108, 109, 106, 107, 203, 163, 241].

Биологически активные препараты отличаются от химических более мягким и продолжительным действием, безвредностью, эффективностью на фоне воздействия на организм стресс-факторов [81, 206, 106, 204, 205, 33, 147, 230].

Традиционно широко в нашей стране использование продуктов пчеловодства, а также продуктов комплексной природы, содержащих как растительные компоненты, так и продукты пчеловодства [18, 27, 62, 69, 194]. Хотя данные препараты и обладают комплексом биологически ценных качеств, все же они недостаточно адаптогенны - имеют слабовыраженные антиоксидантные свойства.

С учетом изложенного, сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» были проведены исследования, в результате которых была разработана технология получения натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце» на основе продуктов пчеловодства (мед, прополис, перга, обножка,

пчелиный яд, пчелиный расплод, маточное молочко, воск и восковая моль, пчелиный подмор) и растениеводства (травяная мука) [72, 73, 74].

Несмотря на то, что препарат обладает комплексом ценных качеств (общеукрепляющий, детоксицирующий, иммуностимулирующий, иммуномодулирующий, антиоксидантный, метаболизмстимулирующий и радиозащитный эффекты), однако, он далек от оптимального по составу - содержит весьма ценные и дорогостоящие пищевые (мед) и лекарственные (пчелиный яд, маточное молочко) вещества, что усложняет технологию получения и удорожает себестоимость конечного продукта.

Поэтому, на наш взгляд актуальным является оптимизация состава натуральной биологической кормовой добавки с сохранением преимуществ комплекса «Вита-Форце».

Степень разработанности темы. Теоретической базой и предпосылкой для исследования по разработке биологически активных добавок на основе продуктов пчеловодства послужили труды ряда авторов [53, 156, 226, 127, 129, 132, 62], показавших высокую биологическую активность отдельных продуктов пчеловодства и их композиций.

В настоящее время достаточно широкое применение нашли продукты комплексной природы, содержащие как растительные компоненты, так и продукты пчеловодства, а также определенное количество жизненно важных витаминов, микроэлементов. В частности, разработан натуральный поливитаминный комплекс «Астентон» [193], содержащий цветочную пыльцу, левзею сафлоровидную, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол, прополис, стеарат кальция, тальк и лактозу.

Для реабилитации облученных лиц разработан базовый комплекс биологически активных пищевых добавок, включающих мед, прополис, животный жир, настой растительных адаптогенов и поливитаминных растений: настой осиновой коры, гриба чаги, морс калины, рябины, витаминный травный чай [27].

На основе перги и мервы создана кормовая добавка, обеспечивающая более интенсивный рост цыплят-бройлеров и повышение сохранности поголовья птиц [62].

Учитывая, что при воздействии на организм экологических стресс-факторов физической, химической и биологической природы эффективными являются применение биогенных стимуляторов и адаптогенов растительного происхождения, сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» была разработана биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце», содержащая мед, прополис, пергу, обножку, пчелиный яд, пчелиный расплод в разных стадиях развития, маточное молочко, восковую моль и её личинки, пчелиный подмор и травяную муку [73].

Данная кормовая добавка стимулирует обмен веществ, усиливает реактивность организма к действию неблагоприятных факторов, обладает иммуностимулирующей, детоксицирующей, адаптогенной, антиоксидантной и радиозащитной эффективностью.

Ввиду многокомпонентности состава кормовой добавки «Вита-Форце» и использования в технологии получения препаратов дорогостоящих пищевых ингредиентов и лекарственного сырья, нами проведены настоящие исследования по усовершенствованию технологии изготовления и оптимизации состава кормовой добавки при одновременном усилении противорадиационного (лечебно-декорпорирующего) эффекта и сохранении преимуществ кормовой добавки, которому присвоено условное название «Вита-Форце М».

Цель и задачи исследований. Целью работы является провести фармако-токсикологическую оценку апифитопрепарата «Вита-Форце М».

Исходя из цели, на решение были поставлены задачи:

- теоретически обосновать оптимальный состав кормовой добавки «Вита-Форце М»;
- определить параметры острой, субхронической токсичности, кожно-резорбтивного и аллергизирующего действия апифитопрепарата «Вита-Форце М»;

- изучить эмбриотоксическое и тератогенное действие апифитопрепарата «Вита-Форце М»;

- изучить влияние «Вита-Форце М» на неспецифическую резистентность, иммуногематологические показатели и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы;

- провести оценку радиозащитного действия препарата на пораженных ионизирующей радиацией лабораторных и с.-х. животных.

Научная новизна. На основе сравнительного анализа механизма биологического действия апипродуктов установлена возможность исключения из состава известной кормовой добавки «Вита-Форце» ценных пищевых и лекарственных средств с заменой их менее ценными, но не менее активными компонентами; на основе более доступных апи-, фито-, зоопродуктов и природного минерала (бентонита) сконструирована натуральная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце М», сохранившая преимущества апифитопрепарата с одновременным расширением спектра его фармакологического (лечебно-декорпорирующего) действия. Показано, что формирование резистентности организма к стресс-факторам на фоне применения препарата реализуется путем развития адаптационных реакций в кроветворной, иммунной и прооксидантно-антиоксидантной системах.

Научная новизна исследований подтверждена 5 Патентами РФ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные результаты указывают на фундаментальное значение концептуального базиса современной радиационной фармакологии - возможность конструирования композиционных препаратов на основе веществ фитогенного, зоогенного и микробного происхождения, которые обладают полифункциональным лечебно-профилактическим потенциалом на фоне действия на организм стресс-факторов.

Практическая значимость работы определена тем, что в результате проведенных исследований обоснована и разработана инновационная кормо-

вая добавка «Вита-Форце М», которая предложена для ветеринарной медицины, способствующая стимуляции обмена веществ, иммунной, антиоксидантной и центральной нервной систем, повышению усвояемости кормов, роста и развития молодняка, сопротивляемости организма в условиях воздействия на организм стрессоров физической (облучение), химической (экотоксиканты) и биологической (патогенная и условно-патогенная микрофлора) природы, доказана её безвредность и биологическая эффективность.

Получение и применение препарата регламентируется разработанными «Методическими рекомендациями по применению натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М» для повышения общей резистентности организма к стресс-факторам», утв. ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 30 июля 2018 г.».

Методология и методы исследований.

Методологические подходы в решении задач диссертационного исследования основаны на литературном поиске, посвященном обоснованию актуальности, цели и задач исследований, анализе отечественных и зарубежных публикаций по тематике исследования; конструированию и изучению новой кормовой добавки «Вита-Форце М».

Для достижения основной цели диссертационной работы – провести фармако-токсикологическую оценку апифитопрепарата «Вита-Форце М», использована совокупность адекватных методологических приемов, доступные и сертифицированные методы исследований:

- токсикологические – определение параметров острой и хронической токсичности «Вита-Форце М» согласно «Руководству по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ» (183);

- фармакологические – определение оптимальной дозы устанавливали экспериментальным путем;

- клинические – внешний осмотр животных, оценка состояния волосяного покрова, кожи и слизистых оболочек, поведенческих реакций, опреде-

ление массы телы, абсолютного, относительного и среднесуточного прироста по результатам взвешиваний;

- морфо-биохимические – получение крови от подопытных животных после предварительной деправации: у мышей и крыс методом декапитации, у кроликов – из ушной вены, у овец – из яремной вены. Морфологические исследования крови проводили общепринятыми в гематологии методами. Активность каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) определяли на биохимических анализаторах «Microlab 200» и «Brochem – SA».

- иммунологические – определяли концентрацию иммуноглобулинов, бласттрансформированных лимфоцитов, Т- и Б- клеток, т-хелперов и Т-супрессоров, согласно методическим рекомендациям Д.К.Новикова (150);

- радиобиологические – моделирование радиогенного стресса путем облучения животных гамма-лучами ^{60}Co и ^{137}Cs на установках «Пума» и «Исследователь», течение и исход острой лучевой болезни на фоне применения «Вита-Форце»;

- математические – обработки цифрового материала, полученного в ходе экспериментов на персональном компьтютере, оценка достоверности результатов с использованием программного пакета «Microsoft Exel XP».

Основные положения, выносимые на защиту:

- Оптимизация состава кормовой добавки «Вита-Форце»;

- Фармако-токсикологические свойства кормовой добавки «Вита-Форце М»;

- Влияние кормовой добавки «Вита-Форце М» на показатели неспецифической резистентности, иммуногематологические показатели и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы.

Степень достоверности и апробация результатов.

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на заседаниях ученого совета

ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», а также на Международных научно-практических конференциях.

Степень достоверности исследований подтверждена использованием современных методов и оборудования, методологически правильной постановкой опытов, статистически значимого количества животных. Достоверность выводов основывается на значительном объеме полученных экспериментальных данных. Статистическую обработку результатов экспериментов проводили общепринятым методом. Расчеты осуществляли с помощью программы программы «Microsoft Office Excel 2013», входящий в пакет программ «Microsoft Office 2013».

Публикации. Основные результаты исследований опубликованы в 12 научных работах, в том числе 4 - в изданиях, включенных в Перечень изданий ВАК Минобрнауки РФ, 5 Патентов РФ, 1 методическая рекомендация, 3- в материалах Международных научно-практических конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты экспериментов, заключение, практические предложения, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Работа содержит 24 таблицы. Список литературы включает 300 источников, из которых 243 отечественных и 57 зарубежных авторов.

Благодарности. Автор выражает благодарность зам. директора ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» К.Х.Папуниди, доктору ветеринарных наук, профессору Р.Н. Низамову, доктору биологических наук, профессору Г.В. Конюхову.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Кормовые добавки как неспецифические средства коррекции полифакторных экопатологий

В последние годы, в условиях интенсивного техногенеза (загрязнения окружающей среды ксенобиотиками, радионуклидами), наблюдается снижение продуктивности и резистентности животных, обуславливая рост заболеваемости их токсикозами, желудочно-кишечными и инфекционными заболеваниями, связанными с воздействиями на животных экологических агентов, которые часто являются иммунодепрессантами, аллергенами, оксидантами [215, 158, 211, 223].

Повышение естественной резистентности животных и её адаптационного потенциала является одной из важнейших задач в современных условиях ведения животноводства [200]. В этих условиях одним из перспективных и актуальных путей решения проблемы естественной резистентности животных является поиск новых эффективных и кормовых добавок и препаратов на основе веществ растительного и животного происхождения [251].

Существующие препараты не всегда удовлетворяют всем требованиям по эффективности и безопасности для животных и человека. Поэтому для коррекции экопатологий целесообразным является применение комплекса неспецифических средств и воздействий, направленных на улучшение общего состояния организма, обмена веществ и иммунной системы.

Несмотря на чрезвычайное многообразие и различие экологических агентов химической, биологической и физической природы, их объединяет одно фундаментальное свойство – иммунотоксичность, т.е. поражение иммунной системы организма, сопровождающееся апоптической гибелью стволовых клеток костного мозга и лимфоидных органов (тимуса, селезенки и пейеровых бляшек) [291].

Коррекция иммунодефицитов и иммунной системы в условиях техногенеза получила название «Экстраиммунной терапии» [215].

Согласно определению авторов эстраиммунная терапия, т.е. использование неиммунотропных средств, оказывающих опосредственное влияние на иммунную систему, при экопатологиях предполагает: 1) снижение антигенной нагрузки на организм, включающий гипоаллергенную диету; 2) выведение антигенов (аллергенов) из организма с помощью сорбентов (активированный уголь, бентониты, цеолиты и другие энтеросорбенты); продукты, богатые пектиновыми веществами: фрукты, овощи, настои трав, витамины группы А, В, С, Е; 3) лечение хронических очагов инфекции: антибиотикотерапия с одновременным использованием лакто- и бифидумбактерина и средств специфической иммунотерапии (стафилакокковый анатоксин, антифагин и др.); 4) проведение специфической десенсибилизации (специфическая иммунотерапия препаратами γ-глобулина, гистоглобулина, пентоксила; 5) применение витаминов и микроэлементов: комплексные препараты витаминов, поливитаминов и микроэлементов, являющихся активаторами различных биохимических реакций в клетках; 6) применение биогенных стимуляторов и адаптогенов.

К 6-й группе относятся вещества, способные повышать общую сопротивляемость организма при физических и эмоциональных нагрузках, высоких и низких температурах. Они представляют собой продукты растительного, животного и аписогенного происхождения: политабс - препарат из ферментированной пыльцы растений, содержит белки, жиры, углеводы, гормоны роста, комплекс витаминов, ферментов; цериплтон - экстракт сухой пыльцы, содержит 21 аминокислоту, все известные витамины, 13 микроэлементов; маточное молочко - биологически активный апипродукт, содержит белки, жиры, сахар, ферменты, витамины, микроэлементы, гормональные вещества, выводит радиоизотопы, обладает бактериальным и противовирусным и радиозащитным эффектом; прополис - пчелиный клей, состоит из смол, воска,

флавонидов, белков, пыльцы, витаминов А, Е, С, В, является сильнейшим антибиотиком - антимикробная активность которого выявлена более чем к 100 видам бактерий, грибов и вирусов, стимулирует лейкопоэз, фагоцитоз, антителогенез, стимулирует иммунную систему [103, 115, 7].

К растительным адаптогенам относятся экстракты левзеи, радиолы, элеутерококка, настойки заманихи с аралией, стеркулина, лимонника китайского, корня женьшеня. Данные препараты стимулируют обмен веществ, повышают резистентность организма к действию неблагоприятных факторов, обладают антитоксическим и радиорезистентным эффектом [204, 205].

К адаптогенам животного происхождения относят пантокрин - 50 % ный спиртовый экстракт из неокостенелых рогов оленя, изюбра. Оказывает эффекты, подобные растительным [117]. Благодаря разработанной безотходной технологии переработки продуктов пантового оленеводства, сотрудниками Всероссийского НИИ пантового оленеводства созданы 8 запатентованных субстанций (пищевые, кормовые добавки, лекарственные средства), обладающие метаболизмстимулирующим, ранозаживляющим, дистоническим свойствами [242, 11, 116, 117, 118, 145, 146]. Данные препараты являются антиоксидантами. Механизм их антиоксидантного эффекта связан с подавлением перекисного окисления жирных кислот, а также ингибированием образования супероксидных радикалов [266]. Эти препараты показаны при ожогах, воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, обладают метаболизм-, иммуностимулирующим, антитоксическим и радиозащитным эффектом [154].

Таким образом, биологически активные вещества (БАВ), обладающие способностью повышать резистентность организма к неблагоприятным экологическим факторам, в настоящее время делятся на препараты растительного (фитопрепараты), животного (зоопрепараты), микробного (пробиотики), аписогенного (продукты пчеловодства) и минерального (озерный ил, цеоли-

ты, бентониты и т.д.) происхождения, а также биополимеры (хитозан, апизан) [104, 237, 232, 10, 17].

Среди биологически активных средств, используемых в качестве пищевых добавок и лекарственных средств, фитопрепараты занимают особое место, составляя основу нового научного направления в медицине и ветеринарии - фитотерапию (траволечение) [159, 175].

Многие растения синтезируют вещества, которые полезны для поддержания здоровья людей и животных. К ним относятся: алкалоиды - азотсодержащие органические вещества природного происхождения; флавоноиды - гетероциклические кислородсодержащие соединения желтого цвета, плохо растворимые в воде; гликозиды - сложные безазотистые соединения, состоящие из сахаристой (глюкоза и другие сахара) и несахаристой частей; дубильные веществ - сложные вещества, производные многоатомных фенолов; витамины - органические соединения различной химической структуры, которые необходимы для нормального функционирования практически всех процессов в организме; эфирные масла - смесь летучих безазотистых веществ, обладающих сильным характерным запахом; жирные масла - сложные эфиры глицерина и высокомолекулярных жирных кислот. В медицинской практике их используют как основу для приготовления различных мазей и получения масляных экстрактов из растительного сырья; микроэлементы (марганец, цинк, медь, йод и др.) - вещества, которые совместно с витаминами участвуют в жизненно важных процессах, происходящих в организме, оказывая при этом терапевтический эффект при многих патологических процессах [201, 35].

Согласно перечню лекарственных растений по лечебному действию и их применению в ветеринарной медицине, они разделены на 16 групп [175]. Наиболее близким из них к рассматриваемой нами проблеме являются фитопрепараты, обладающие свойством коррегировать заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также витаминные препараты, кото-

рые запатентованы и широко применяются в качестве стимуляторов роста, развития молодняка и повышение сопротивляемости организма к стресс-факторам.

Для повышения резистентности и продуктивности сельскохозяйственных животных и птицы, на основе душицы и бентонита [57], муки семян расторопши пятнистой, порошка скорлупы кедровых орехов и антидиарина [67], биомассы сине-зеленых водорослей [68], иван-чая узколистного, вейника Лангодорфа, мятлика лугового, крестовника резедолистного [77], хвойного экстракта древесной зелени сосны [98], пектина [23, 139, 94], крупки морских водорослей Systoseria [233, 234], отходов зернопроизводства (отруби пшеницы, риса) и витаминов группы В [39], зерносмеси и личинок синантропных мух [202], муки соевых бобов, тимьяна, корней солодки и левзеи [208], сухого сапропеля, поваренной соли и монокальцийфосфата [228] были разработаны кормовые и пищевые добавки и витаминно-минеральные концентраты в виде премиксов, обладающие широким спектром биологического действия.

При этом, согласно данным вышеуказанных разработчиков кормовых добавок, установлено, что эфирные масла и флавоноиды душицы, расторопши, скорлупы кедровых орехов, иван-чая, мятлика, бурых морских водорослей, пектинов, зерносмеси из пшеничных отрубей, соевых бобов, кумаринов, лигнины и лигнаны левзеи и тимьяна, а также их смеси с синантропными мухами, которые входят в различных соотношениях в разработанные кормовые и пищевые добавки: обеспечивают иммуномодулирующее, адаптогенное действие, положительно влияют на пищеварительные ферменты, улучшают обмен веществ, повышают защитные функции организма, снижают клеточную проницаемость для токсинов, повышают качество кормов и их поедаемость, выводят тяжелые металлы и радионуклиды из организма, оптимизируют функцию желудочно-кишечного тракта тем самым предупреждая заболевание рахитом у птицы и повышают ее продуктивность, предотвращают

развитие кетоза, обогащают рационы макро- и микроэлементами, обладают инсектицидными, антигрибковыми и антимикробными свойствами.

Анализируя состав комплексной биологически активной кормовой добавки, состоящей из травяной муки из смеси традиционных дикорастущих растений, муки из бурых морских водорослей и кедровых шишек Л.С. Игнатович [77], обнаружил, что компоненты предложенной кормовой добавки содержат огромный спектр витаминов (А, С, Е, В, К) и минеральных веществ (железо, калий, марганец, медь, фосфор, цинк, йод). При этом автор указывает, что витамин А способствует росту, развитию, высокой продуктивности животного и птиц, витамин С - катализирует процессы окисления, влияет на обмен серы, инактивирует токсины, повышает резистентность организма к инфекциям и стрессам, обладает антиоксидантным действием, витамин Е (токоферол) - обладает антиоксидантным действием, оказывает разностороннее действие на метаболизм, способствует выработке напряженного иммунитета, витамины группы В влияют на физиологическое развитие и продуктивность, витамин К - обуславливает нормальную свертываемость крови.

Содержащиеся в составе предложенной [77] комплексной биологически активной кормовой добавки, минеральные вещества способствуют образованию гемоглобина (железа), регулируют водно-солевой баланс в организме (калий), предупреждают метеоризм кишечника (магний), активизируют окислительные процессы (марганец), усиливают синтез некоторых гормонов (медь), предупреждают нарушения обмена кальция, возникновение рахита и остеопороза (фосфор), стимулирует рост, развитие и воспроизводительную функцию (цинк), обеспечивает синтез гормонов щитовидной железы (йод).

Лечебное и стимулирующее действие комплекса биологически активных добавок, содержащих вышесказанные компоненты (фитопрепараты) связаны с наличием в них биологически активных веществ (БАВ) разнообразия состава, относящихся к различным классам химических соединений: алкалоидам, дубильным веществам, кумаринам, слизям, сапонинам, флавонидам,

пектинам, терпеноидам, органическим кислотам, гликозидам [77]. Алкалоиды - сложные азотсодержащие вещества, использующиеся для лечения и профилактики заболеваний внутренних органов и нервной системы; дубильные вещества (таниды) - вяжущее и противовоспалительное действие которых основано на образовании пленки на слизистых оболочках, как кровоостанавливающее средство, а также как противоядие при отравлении тяжелыми металлами или алколоидами; кумарины - обладающие сосудорасширяющим и противоопухолевым действием; слизи - обволакивающим, улучшающим усвоение питательных веществ; сапонины - оказывают мочегонное и желчегонное действие; флавониды - оказывают антиоксидантное действие, укрепляют стенки кровеносных капилляров, снижая их проницаемость и хрупкость; фитонциды - стимулируют защитные силы организма; пектины – адсорбируют ядовитые вещества и выводят их из организма, связывают радиоизотопы и тяжелые металлы; органические кислоты - оказывают стимулирующее действие на физиологический статус, усиливают выделение пищеварительного сока и перистальтику кишечника; гликозиды - положительно влияют на работу желудочно-кишечного тракта [191, 67, 68, 23].

Среди биологически активных веществ растительного происхождения особое место занимают пектиновые полисахариды. Благодаря природному происхождению и уникальным свойствам, пектин и пектинсодержащие продукты завоевали прочное место в современной технологии пищевой промышленности, биологии и медицины.

Помимо обеспечения экологической безопасности питания, возникает необходимость расширения производства пектина для применения с лечебно-профилактической целью в качестве природного детоксиканта. Пектины обладают способностью выводить из организма животных и человека тяжелые металлы, радиоизотопы цезия, стронция и других радионуклидов [110].

С учетом перспективности использования пектинпродуктов в птицеводстве, в ФГБУН «Институт органической и физической химии им.

А.Е.Арбузова» Казанского научного центра РАН и ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (г. Казань), д.б.н. Выштакалюк А.Б. [40] под руководством профессоров Зобова В.В. и Папуниди К.Х. были проведены исследования по конструированию кормовой добавки «Экстрафит» на основе пектинов из фитомассы растения вида Amarantus cruentus L. [94], разработана технология получения пектинов и кормовых добавок, гидролизатов и экстрактов витаминно-травянной муки амаранта, которые внедрены в производство и применяются в птицеводстве согласно утвержденным Россельхознадзором РФ нормативно-техническим документам.

С целью улучшения клинического статуса, повышения сохранности, продуктовности, иммунитета, эффективности вакцинации и нормализации обменных процессов, разработчики рекомендуют применять: витаминно-травяную муку из амаранта курам-несушкам в количестве 3 % от массы корма, молодняку 5 %; гидролизаты амаранта молодняку и курам-несушкам 2-3 % влажного продукта от массы корма (60-120 мг/кг живой массы экстрактивных веществ); экстракты амаранта 1 % (10-40 мг/кг живой массы экстрактивных веществ).

Для повышения сохранности иммунитета, эффективности вакцинации и нормализации обменных процессов рекомендуется применять пектин молодняку кур в количестве 10-100 мг на кг корма (1,6-16 мг/кг массы тела), курам-несушкам 1 г на кг корма (100 мг/кг массы тела).

Применение витаминно-травянной муки и гидролизатов из амаранта и кормовых добавок молодняку кур яичного направления приводит к повышению массы (максимально на 15 %), снижению падежа, повышению однородности стада и количества кондиционной птицы, улучшению состояния кроветворной и иммунной систем, а также к стимулированию развития репродуктивной системы, проявляющемуся в увеличении количества фолликулов в

яичниках и длине яйцевода, массы яиц на 2-6 %, ускорению наступления яйцекладки, повышению выводимости и оплодотворяемости яиц.

Наибольший эффект проявляется при добавке к корму: витаминно-травяной муки из амаранта в количестве 5 %, гидролизатов - 10-12 % (1-1,2 % по сухому веществу), экстрактов - 3 % (0,2 % по сухому веществу). Пектин как один из действующих компонентов амаранта в исследованных дозировках (10-100 мг/кг корма) оказывает положительное влияние на иммунную и кроветворную системы, нормализует обмен веществ, способствует повышению сохранности поголовья кур. Применение витаминно-травянной муки, кормовых добавок и пектина из амаранта способствует формированию иммунитета при вакцинации к вирусу болезни Ньюкасла: в 1,5-2 раза увеличивается поголовье кур с уровнем титра антител, соответствующим показателям сформированного иммунитета. В качестве средств для профилактики и лечения микроэлементозов рекомендуется применять металлокомплексы пектиновых полисахаридов: с цинком - для повышения иммунитета, с кальцием и железом - для нормализации минерального обмена, медью и кобальтом - для стимулирования эритропоэза [138].

Введение в рацион кур-несушек яичного и мясного направления 2-3 % витаминно-травянной муки из амаранта или 0,12-0,18 % по сухому веществу ее водного гидролизата (кормовой добавки «Экстрафит») способствует повышению интенсивности яйцекладки и ускорению ее восстановления при стрессовых воздействиях (принудительная линька, нарушение режима кормления), снижению эмбриональной и постэмбриональной смертности цыплят, увеличению массы яйца на 3 %, повышению сохранности поголовья кур на 2,6-6,7 %, нормализация морфологических показателей и уровня белка сыворотки крови.

В связи с широким распространением иммунодефицитных состояний у животных на фоне воздействия экологических стресс-факторов, возрастает интерес к иммунотропным препаратам микробного происхождения, исполь-

зование которых для стимуляции естественной резистентности на фоне развития иммунодифицитов является перспективным направлением поиска неспецифических иммуностимуляторов микробного и грибкового происхождения [37].

К числу высокоэффективных лечебно-профилактических средств относятся пробиотики [65]. Считают, что основополагающим принципом при конструировании пробиотиков является использование микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры животных таких как лактобациллы, бифидобактерии, стрептококки [259]. Использование пробиотиков в ветеринарии затрагивает широкий круг проблем, начиная от коррекции кишечного биоценоза, иммунной, гормональной, ферментной систем молодняка животных, а так же при острых кишечных инфекциях и дисбактериозах животных [104].

С учетом актуальности проблемы и перспективности разработок данного направления, радом исследователей сконструированы биологически активные кормовые добавки и композиции на основе пробиотиков для селективной стимуляции роста и усилений метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника: на основе ферментов биомассы B.subtilis и B.licheniformis [137], биомассы и/или культуральной жидкости Fusarium Sambuctinum ВКПМ № F 867 в смеси с пробиотиком Авилакт-1К [143], стерильных жидкостей пробиотических бактерий Lactobacillus plantarum штамма ВКПМ № В 11007 и B.subtilis штамма М-8, пребиотика - живого стерильного автолизата и сухой биомассы гриба Fusarium Sambucsinum штамма MKF 2001-3 [189], молочной сыворотки, ацидофильных лактобактерий «Биобактон», бифидумбактерий «Бифидумбактерин» и листостебельной массы стевии [207], пробиотика, животного гидролизата, сухих дрожжей, витаминов С, Е, бета-каротина, протеината цинка, марганца, меди, сульфата железа, йодата кальция и селенита натрия [221], лактобактерий и дрожжей, обезжиренного молока, сухой сыворотки, витамин С, отвар клевера [239], биомассы B.subtilis

шт. ВКПМ В-8139, В-2964, В-4099 и B.lichenofomis ВКПМ В-4162, свекловичного жома, ферментолизата кормовых дрожжей Saccharomices cerevisiae, сухих порошков эхинацеи пурпурной и плодов расторопши [173], композиции, содержащей лизинпродуцирующего штамма E. coli «BioR. Polizer-4 L» [240], на основе пробиотика и белка насекомых [210].

Применение на практике вышеуказанных кормовых добавок приводило к повышению продуктивности и естественной резистенции с.-х. животных и птицы, увеличивало плодовитость [227].

С целью повышения адаптогенного действия с одновременным усилением антиоксидантного эффекта предложены натуральные поливалентные комплексы «Невростений» и «Астенотон» [187, 193, 194], содержащие обножку, лимонник китайский, витамин С, витамин Е, прополис, стеарат кальция, тальк и лактозу. В качестве продукта повышенной биологической ценности разработана пищевая добавка [170, 171], содержащая продукт пчеловодства - водно-спиртовый экстракт прополиса и мумие, способствующий повышению активности иммунной и нервной систем организма. Для повышения резистентности организма предложена кормовая добавка из личинок трутней и подмора пчел [120, 121], в качестве аллергопротектора - пищевая добавка на основе цветочной пыльцы [50], для повышения специфической резистентности организма при паразитозах - кормовая добавка из личинок трутней, перги, воска и меда [121].

В Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, на основе перги и мервы, разработана кормовая добавка, обеспечивающая более интенсивный рост цыплят-бройлеров, повышение сохранности поголовья, перевариваемости компонентов корма и увеличение протеина в мясе [62]. С целью повышения сохранности кур, их яйценоскости и качества яиц, а также повышения естественной резистентности организма и специфического иммунитета, Зухрабовой Л.М. [69] разработана кормовая

добавка «Хлорофитовит» на основе вторичных продуктов пчеловодства (перга, восковая крошка) и биомассы хлореллы.

Осуществляя целенаправленный поиск биологически активных фармакологических средств, сотрудниками КГВАМ им. Баумана д.б.н. Медетхановым Ф.А. и др. [134] разработано комплексное средство «Нормотрофин» на основе 10 видов растительного сырья, содержащего в своем составе алколоиды, дубильные вещества кумарины, соединения терпенового ряда, фурфурол, метил- и этил производные фенола, а также 19 макро- и микроэлементов.

Применение комплексного биологически активного фитопрепарата на лабораторных, сельскохозяйственных животных и птице показало, что он обладает широким спектром фармакологического действия, обеспечивает получение здорового приплода норок, ускорение роста поросят, профилактику болезней органов дыхания и пищеварения телят, повышение сохранности цыплят, повышение яйценоскости и массы яиц у кур, ускорение процессов регенерации поврежденных тканей при термических ожогах.

Значительные исследования по применению апипродуктов в ветеринарии и медицине проведены в последнее время и за рубежом, которые обобщены в работе Bogdanv S. et.al. [246, 247]. При этом установлено, что апипродукты обладают весьма широким спектром действия, оказывая на организм антиоксидантное [245, 254, 257, 258, 261, 288], антибактериальное [247, 256, 272, 255, 273, 286, 298], антиинфекционное [252] и противовоспалительное [269, 287] действие. Антиоксидантное действие пчелопродуктов, в частности перги, авторы связывают с наличием в ее составе аминокислот и флавонидов [263, 265, 267, 277, 299, 300]. Продукты пчеловодства нашли применение при диабете [244], панкреатите [248], а применение пищевых добавок на основе продуктов пчеловодства оказывало коррегирующее действие на кишечный биоценоз [278, 275] при желудочно-кишечных заболеваниях [276].

В последнее время большие перспективы для применения в животноводстве представляют препараты на основе хитина [58]. Эти природные по-

лимеры имеют ряд интереснейших свойств: обладают высокой биологической активностью, совместимостью к тканям животных, оказывают иммуностимулирующее, противоопухолевое, бактериостатическое, ранозаживляющее, радиопротекторное действие. Среди производных хитина содержится биологически активное вещество - хитозан, основное сырье, для получения которого используют панцири промысловых ракообразных [30, 3, 4]. Однако из-за малодоступности источников панцирного сырья ведутся поиски новых источников получения хитина и хитозана. Согласно данным Немцова С.В. и др. [144], одним из перспективных сырьевых поставщиков служит медоносная пчела, которая может обеспечить заготовку большой массы хитинсодержащего сырья, поскольку оно обеспечивает получение хитозан-меланинового комплекса, обладающего лечебно-профилактическими, ранозаживляющими, радиопротекторными, антибактериальными, иммуностимулирующими, рост- и метаболизмстимулирующими, нормализующими клеточный биоценоз свойствами [162, 218].

Проблема иммунной неполноценности у молодняка с.-х. животных выходит на первое место, особенно при переводе на промышленную основу и создания комплексов с большой концентрацией поголовья животных на малой территории. Это способствует тому, что у животных создается недостаточный иммунный фон и снижает напряженность иммунитета. Болезни органов пищеварения у молодняка, как правило, протекают на фоне пониженной резистентности организма. Поэтому разработка новых препаратов и для лечения желудочно-кишечных заболеваний, и повышения неспецифического иммунитета у молодняка, является перспективным направлением [104, 217].

Учитывая, что хитозан способен образовывать гели, может создавать пленку на коже раневых поверхностей, а также на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, обладает высокой адсорбционной емкостью, способен выводить токсические вещества, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет [3, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133]. Эти свойства хитозана могут

быть использованы для создания средств лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний с.-х. животных, приносящих большой экономический ущерб.

С учетом изложенного, Крыжановской Е.В. [104] проведены исследования по активации хитозана и составлены композиции на его основе и фитосбора, которые использованы автором в качестве биопротектора для профилактики и лечения инфекционных и неинфекционных болезней животных животных. Продолжая исследования в этом направлении, Селионовой С.М. и Погарской Н.В. [195] разработан способ получения хитозан-меланинового комплекса из подмора пчел, который используется в ветеринарной практике для профилактики и лечения кишечно-инфекционных заболеваний различного происхождения, заживления ран, радиозащиты организма, нормализации желудочно-кишечного биоценоза, активации иммунной системы, стимулируя рост и развитие молодняка. Присутствие в предложенных кормовых добавках сорбентов обеспечивает снижение содержания ртути, кадмия, свинца и цинка.

В последнее время сотрудниками Башкирского государственного университета под руководством проф. Маннаповой Р.Т. проведены широкомасштабные исследования по изучению влияния продуктов пчеловодства на иммунный статус и естественный микробиоценоз кишечника [127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 225, 226], созданию новых экологически чистых противосальмонеллезных и противоколибактериозных вакцин с прополисным адъювантом [156], коррекции иммунного статуса и естественного микробиоценоза кишечника при инфекционных, инвазионных и ассоциативных заболеваниях [225]; профилактики иммунодефицитов и дисбактериозов кишечника разными композиционными формами продуктов пчеловодства и кумыса [13]; коррекции иммунного статуса птиц и лошадей прополисом, цеолитами и пробиотиками [236, 237, 225]; повышению продуктивности пушных зверей, обеспечению сохранности молодняка, повышению усвояемости кормов,

нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта, увеличению прироста живой массы, стимуляции иммунной системы [102].

При интоксикациях от воздействия ксенобиотиков, кумулятивных ядов, радионуклидов актуальное значение имеет поиск методов неспецифической детоксикации на основе сорбционных технологий. К таким методам относится и энтеросорбция, основанная на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта эндо- и экзогенных токсических веществ. С этой целью применяют энтеросорбенты, среди которых биополимеры из морепродуктов и продуктов пчеловодства занимают особое место и обладают антимикробным, иммуностимулирующим, иммуномодулирующим, антиоксидантным и радиозащитным свойствами [212, 213, 214, 3, 4, 9, 31, 32].

В условиях ведения животноводства на фоне контаминации кормов, воды, для снижения перехода радионуклидов цезия в продукцию животноводства, в корм для животных вносят сорбенты (ферроцины, бентониты, цеолиты), что обеспечивает снижение содержания радионуклидов, тяжелых металлов и токсичных соединений в органах и тканях животных и получаемой от них продукции. Для этих целей были предложены кормовые добавки, содержащие в качестве антидота вицинальные тиогликоли [63, 64], минеральные добавки [229], сорбент - опал-кристобалитовую породу [113, 155, 156], адсорбент «Бажедин» [95], в сочетании с биостимуляторами организма при стрессовых ситуациях: душицу, зверобой, мать-мачеху, тысячелистник, пижму, чистотел, донник, полынь горькую, тысячелистник, ромашку аптечную, крапиву двудомную.

Сбалансированный состав трав кормовой добавки содержит горечи, эфирные масла, флавоноиды, хлорофилл, витамины, ферменты, органические кислоты, полисахариды, алкалоиды, смолы, инулин, обладающие в совокупности противовоспалительным, ранозаживляющим, бактерицидным, глистогонным, антимикотоксическим, иммуномодулирующим, иммуностимули-

рующим, кровоочистительным и антиоксидантным действием, обеспечивая стимуляцию всех систем организма при стрессовых ситуациях.

Использование в биотехнологии питательной среды, содержащей биостимулятор роста клеток дрожжей: сульфит натрия, гибереллиновую кислоту и водорастворимый хитин, обеспечивало увеличение биомассы дрожжей на 40 % (на 33 т/сут) [123].

Таким образом, с целью повышения естественной резистентности животных в условиях интенсивного техногенеза, в настоящее время ведутся интенсивные поиски методов и средств, на основе веществ растительного, микробного, животного и минерального происхождения. Результаты анализа технологии приготовления кормовых и пищевых добавок свидетельствуют о том, что наиболее высокой биологической активностью обладают композиционные препараты, включающие как растительные, так и животные, микробные и минеральные компоненты, которые обладают наиболее высоким адаптационным потенциалом.

1.2 Использование биологически активных веществ естественного происхождения в качестве радиозащитных средств

Ухудшение радиоэкологической ситуации в стране вследствие глобальных выпадений радионуклидов в результате испытаний ядерного и термоядерного оружия, аварийного выброса Чернобыльской АЭС, огромная территория страны оказалась загрязненной радионуклидами, которые, попадая в организм животных и человека, вызывают острую и хроническую лучевую болезнь [176]. В этой ситуации снижение дозовых нагрузок на животных и человека зависит от эффективности защитных мер, среди которых применение радиозащитных средств (биостимуляторов, радиосорбентов) и оптимизация кормления с.-х. животных приобретают приоритетное значение [83, 84].

В литературе имеются многочисленные подтверждения целесообразности использования биологически активных веществ (БАВ) в качестве лечебно-профилактических кормовых добавок в рационах облученных животных и птиц [108, 109, 164, 15, 196, 281, 282, 283, 284, 285, 264].

Основную роль при использовании кормовых добавок на фоне радиационного поражения играют содержащиеся в их составе естественные антиоксиданты: каротин, ретинол, токоферолы, витамины группы К, Д, С, Р, В, рутин, кверцетины, дегидрокверцетины [157, 197, 35], которые в совокупности оказывают антиоксидантное действие путем прерывания реакции окисления липидов, переводя продуктов ПОЛ в нейтральные соединения [153, 10, 149], перехватывая и вымывая свободные радикалы, выступая в качестве ловушек этих радиомодифицированных оксидативных макромолекул [89, 289, 290].

Применение фитопрепаратов из листьев и семян эхинацеи пурпурной, травы зверобоя продырявленного и плодов расторопши пятнистой, подавляет образование АФК и ПОЛ в модельных системах, проявляя АОА. В то же время они усиливают генерацию активных форм кислорода фагоцитирующими клетками крови, с которыми связана их микробицидность [142].

На примере флавоноидов показано многообразие защитных реакций, определяющих полифункциональную активность природных антиоксидантов: они являются активными акцепторами радикальных и ион-радикальных частиц, комплексообразователями и декорпораторами тяжелых металлов, радионуклидов [46, 10, 36, 140, 56, 107].

Накопление продуктов ПОЛ и других радиотоксических веществ, обладающих мутагенным и летальным эффектом, обосновывает применение антиоксидантов в качестве радиопротекторов (лечебно-защитных средств). При этом весьма существенным или менее всего разработанным в области радиобиологии считают вопрос об использовании природных биоантиокис-

лителей (БАО) в целях коррекции биохимических изменений организма при острой и хронической лучевой болезни [109, 141].

Имеются сообщения об успешном применении биогенных аминов, аминотиолов, витаминов, фито- и зоопрепаратов, дегидрокверцетина, каротиноидов, убихинонов, антацианов, цитохромов при лучевой болезни [185, 152, 60, 8, 87, 2, 182, 55], которые подтверждают справедливость мнения о том, что природные биоантиоксиданты (БАО) являются мощным неспецифическими факторами повышения радиорезистентности организма [47, 48, 49]. Вместе с тем, использование в качестве «адаптогенов» флавоноидов - полифенольных соединений растительного происхождения, также оказалось эффективным при терапии лучевой болезни [28].

Результаты обследования сывороток крови животных после аварии на ЧАЭС показали достоверное увеличение продуктов ПОЛ, снижение активности антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы [87, 182, 55]. В качестве параметра, характеризующего функционирование антиоксидантных ферментов как единой системы АОЗ, рассматривали соотношение активности СОД/ГП, увеличение которого может приводить к прооксидантному состоянию. Применение комплекса АКВ (каротина и витаминов А, Е, С, токоферола) [185], препарата «Фламикар» (экстракт из ягод рябины) [8], дегидрокверцетина, рутина [60], аскорбиновой кислоты, пероксидазы, каталазы и каротиноидов [2], способствует переходу АОС из прооксидантного состояния, индуцированного облучением (СОД/ГП=3,7-2,5), в сторону более сбалансированного (СОД/ГП=1,2-0,5), нормализации состава эритроидной и миелоидной популяции клеток костного мозга, что сопровождается увеличением выживаемости летально облученных животных (7 Гр) до 80 % при введение препаратов за 24 часа до и после облучения [185].

Одним из механизмов радиозащитного действия фитопрепаратов является предотвращение свободно-радикального и перекисного окисления липи-

дов, ограничение образования радиотоксических продуктов реакции, мобилизация структурно-функционального состояния биомембран и клеточного метаболизма, что имеет место при введении веществ, обладающих антирадикальной и антиокислительной активностью, в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, каротиноидов, флавоноидов и т.д., которые контролируют и коррегируют свободнорадикальные процессы путем блокирования реактивных молекул кислорода и водорода [2] При этом представляется целесообразным применение не чистых ферментов или витаминов, а качестве биокомпонентов из водных, эфирных или этаноловых экстрактов фитогенного и зоофитогенного происхождения [2].

На большом экспериментальном материале (крысы, мыши) при различных видах радиационного воздействия показано, что лечебно-профилактические курсы применения пчелопида, интерлейкина-2 и β-каротина [86], витаминно-антиоксидантных смесей (ВАС), содержащих β-каротин, α-токоферол, аскорбиновую кислоту, рутин, микроэлементы (цинк и селен) [190], препаратов «Лекар» (3 %-ный β-каротин и 3 %-ный витамин С), «Ветерон» (2 %-ный β-каротин, 0,67 %-ный витамин С и 0,67 %-ный витамин Е) или циклодекстринового комплекса «Циклокар» (6 %-ный β-каротин, 18 %-ный витамин С) [186], пищевого витаминного препарата «Аммивит», содержащего 12 витаминов группы В [66, 41], витаминного комплекса (С, B_1, B_2, B_{12}, PP, A, E, пантотеновая кислота, β-каротин), фиточая из цейлонской травы «Эрва», препарата «Кламин», содержащего витамины, полиненасыщенные жирные кислоты, каротиноиды, микроэлементы [43], поливитаминной смеси (B_1, B_2, B_6, B_{12}, С, β-каротин, фолиевая кислота) и аминокислот (α-аргинин, α-глицин, α-гистидин, α-лизин) [119], комплекса витаминов (А, С, Е) или их продуктов [1], витамина Е, селена и растительного препарата «Фитагор» [181], препарата ПАБК (парааминобензойная кислота, относящаяся к витаминам группы В) [178], витаминного комплекса (β-каротин и фолиевая кислота, витамины С, Е, фолиевая кислота и селен, витамины С, Е, фолиевая

кислота и цинк, витамин Е, фолиевая кислота и селен, витамины С, Е, фолиевая кислота, β-каротин и медь, витамины С, Е, фолиевая кислота и α-гистидин) [172], витаминного комплекса (β-каротин с селен-α-метионином) [235], комплекса витаминов (А, С, Е) и водно-спиртовых экстрактов из плодов шиповника, корней моркови, зародышей проросших семян пшеницы [188], витамина U [155], водно-спиртовых экстрактов из плодов боярышника и из листьев зеленого чая [34] обусловили более раннее и полное восстановление показателей гуморального и клеточного иммунитета кроветворения, уменьшение распада хроматина в тимоцитах, повышение эффективности репарации ДНК, увеличение выживаемости животных и средней продолжительности жизни погибших животных в 2,0-2,9 раза.

Дальнейшие исследования по поиску потенциальных радиозащитных средств растительного происхождения показали, особенно широк спектр биологического действия у препаратов из облепихи (масло, сок), которые, наряду с эпителизирующей, ранозаживляющей, болеутоляющей, антиаллергической активностью, повышали устойчивость организма к облучению и способствовали ликвидации последствий лучевой терапии [184, 136, 108, 109, 135, 14, 91, 92, 93].

Результаты широкомасштабных исследований, проведенных Курило А.И. [108, 109] показали, что пролонгированное скармливание БАД в виде хлорофилл-каротиновой пасты (ХКП) и провитаминного концентрата (ПК) из зелени ели и сосны в количестве 0,2 мг/кг массы тела, оказывало радиозащитный эффект, обеспечивая выживаемость 60 % летально облученных животных. Формирование радиорезистентности организма на фоне применения препаратов осуществлялось путем стимуляции системы иммуногемопоэза, факторов неспецифической защиты, синтеза белков и нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), тушения синглетного кислорода [109].

Исследованиями Иванова Л.А. и др. [76]; Костеша Н.Я. и др. [100]; Пономарева Т.В. и др. [169]; Chitosan,… [249]; Struqzczyk H. [297]; Moresh G.

[279]; Rinaudo M. [293]; Muzzarelly R. A. [281, 282, 283, 284, 285]; Hyatsu H. [270] показано, что БАД из хвои, обладая иммуностимулирующим, гемостимулирующим, антиканцерогенным эффектом, оказывала радиомодифицирующее действие на облученный организм, повышая его радиорезистентность. Использование биоактивных продуктов природного происхождения, в частности, проростков пшеницы [180], биополимера - спирулина [6], облученных семян пшеницы и лука-батуна [12], полиэкстракта из ягод рябины [8], экстрактов чеснока [61], грецкого ореха [126] и плодов киви [2], оказывало генозащитное, антирадикальное действие путем блокирования радиомодифицированных макромолекул, коррекции мутагенеза и стимулируя системы репарации, репликации и рекомбинации, способствуя, тем самым, защите клеток от гамма-радиации.

Учитывая, что многие нутриенты и микронутрицевтики (пищевые добавки) уже сегодня могут и должны использоваться широко и длительно, особенно в радиоэкологических зонах (ЧАЭС, южный Урал), был проведен ряд исследований по изучению лечебно-профилактических свойств радиозащитных препаратов, полученных из микроводорослей: хлорина [24], цистозиры [148], хлореллы [88], фикоцианина [85], бадана толстолистного, серпухи венценосной, лапчатки кустарниковой, лапчатки гусиной, лихниса воледушки золотистой и пихты сибирской, показали, что экстракты лапчатки кустарниковой, лапчатки гусиной, бадана и пихты сибирской, зверобоя, подорожника, шалфея, ромашки, которые увеличивали выживаемость облученных в летальных дозах (7,0 и 8,0 Гр) животных в 2-27 раза соответственно [100, 140].

Применение серпистена, в дозе 50 мг/кг в течение 10 дней после прекращения пролонгированного облучения, оказывало терапевтическое действие, нормализуя индуцированные облучением патологические изменения [233, 234], а лечение фитопрепаратом «Трис Нобати» на фоне лучевой терапии больных раком, способствовало улучшению физиологического статуса

[220]. Пероральное введение экдистерогена из растений в дозе 0,5 мг/кг в течение 10 дней после облучения, повышало выживаемость животных на 45 % [54]; стимулировало регенеративные процессы в период пострадиационного воздействия [52]. Введение порошка плодов расторопши пятнистой в дозе 0,25 мг/кг, оказывало детоксицирующий, антиоксидантный, мембраностабилизирующий и гепатопротекторный эффект [209]. Использование растительного сырья (продукты переработки рапса, цветочной пыльцы) и пищевой добавки «Витарон-К» показало, что при остром облучении наиболее высокое радиозащитное действие оказывали вторичные продукты обработки рапса, а при пролонгированном облучении - цветочной пыльцы и пищевой добавки «Витарон-К» [177].

Осуществляя поиск лечебных препаратов природного происхождения, Сунагатуллиным Ф.А. и др. [203] были разработаны способы получения фитопрепаратов «Эраконд» и «Эра-Н» на основе люцерны и подсолнуха. Ивановым А.В. и др. [72, 73, 74] были проведены исследования по изучению радиозащитных свойств указанных препаратов. Установлено, что однократное подкожное применение препаратов через 24 часа после облучения оказывало противолучевое действие, обеспечивая 60-65 %-ную защиту животных от радиационной гибели. Полифункциональные свойства фитопрепаратов, включая и радиозащитные, исследователи считают, что широкий спектр биологического действия препаратов этого класса связаны с содержанием в их составе природных флавоноидов (кверцетина, лютионина, салифозида, дегидрокверцетина, флакозида, ситоциана, танидов, каротиноидов, пектинов, хлорофиллов, солей оксикислот, аминокислот, микроэлементов, витаминов, антиоксидантных ферментов: каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы) [91, 92, 93].

Наряду с лечебно-профилактическим, радиозащитным действием у фитопрепаратов выявлены и декорпорирующие свойства, способствующие усилению выведения радионуклидов из организма. Так, пероральное введение

фитокрипов чаги, радиолы розовой, душицы и крапивы в виде этаноловых экстрактов или водного настоя, вызывало достоверное снижение содержания стронция-90 в костной ткани [179]. Использование БАД на основе растительного сырья ускоряло выведение радиоцезия из организма коров путем повышения обмена радионуклида в организме [19]. Результаты изучения более 20 различных биологических активных веществ, продуктов питания и пищевых композиций растительного и животного происхождения показали, что солод и микролизат сои, концентрат люпинового белка, черный пищевой альбумин, молочно-дрожжевая композиция, овощно-зерновая смесь, применяемые с продуктами пчеловодства, оказывали декорпорирующий эффект, снижая содержание радиоцезия-137 на 30-40 % [224]. Аналогичный декорпорирующий эффект по отношению к радиоцезию-137 был выявлен у фитопрепарата «Трис Нобати», который ускорял выведение изотопа из организма в 2 раза [220]. Высокий декорпорирующий эффект был выявлен у пищевых волокон из люцерны и модифицированных препаратов на ее основе [96], которые существенно влияли на кинетику обмена радиоцезия в организме, снижая накопление цезия-137 в 1,6 раза и ускоряя выведение его на 32,2 %.

Результаты многолетних экспериментальных исследований и неспецифической профилактики отдаленных последствий, вызванных инкорпорированным облучением наиболее опасных радионуклидов (^{131}I, ^{238}Pu, ^{137}Cs, окись трития и т.д.) показали, что витамины, растительные волокна, пектины, иммуноглобулины повышают радиорезистентность и иммунореактивность, уменьшают резорбцию из желудочно-кишечного тракта трансурановых радионуклидов и ^{137}Cs при длительном поступлении в организм [82].

Из 20 фармсредств, изучаемых в постчернобыльский период, наилучшими оказались: сукцинат натрия, лапчатки прямостоячая, малат натрия, β-каротин и подорожник большой, а также мидийный гидролизат МИГИ-К и сбор трав «карпатский чай», которые значительно уменьшали ранние послед-

ствия облучения, смягчали радиационную лейкопению, торможение радиационного канцерогенеза и ускоряли декорпорацию цезия-137 [125].

В условиях внешнего пролонгированного (0,5 и 1,0 Гр) и внутреннего (^{137}Cs, 320 кБк) гамма-облучения применение энтеросорбента «Ваулен», витамина Е и селена, растительного препарата «Фитагор», бактериального препарата «Бронхомунал» способствовало улучшению адапционно-компенсаторных процессов, предотвращало транслокацию хромосом в сперматозоидах, оказывая, тем самым, лечебно-декорпорирующий эффект [181].

Изучение сорбционной активности химических и фитосорбентов показали, что наиболее высокой активностью обладали: ферроцин, фитосорбент, бентонит [243, 26]. При этом следует отметить, что химические сорбенты (препараты ферроцина), обладая высокой декорпорирующей активностью, одновременно они высокотоксичны, что является серьезным недостатком таких соединений. Между тем, в последние время привлекают пристальное внимание природные сорбенты: сбор трав (фитосорбенты), зоосорбенты (мидийный гидролизат МИГИ-К), которые, в отличие от химических сорбентов, наряду с лечебно-профилактическимим действием, обладают и декорпорирующим свойством [47, 48, 49], что подтверждает перспективность их дальнейшего изучения.

Таким образом, центральное значение биооксидантов в системе защиты организма от облучения обусловлено их способностью инактивировать радиотоксины (продукты перекисного окисления липидов, фенольных и гидроароматических соединений и т.д.) [112]. Для профилактики последствий облучения могут быть использованы как фитопрепараты (витамины, биофлавоноиды), так и препараты зоогенного происхождения, в частности, продукт переработки мидий - МИГИ-К [106, 107, 47, 48, 49, 122, 160].

Одним из важнейших достижений мирового научно-технического прогресса в области изыскания новых перспективных природных веществ, обладающих широким спектром биологического действия, являются биополиме-

ры, в частности, хитин и хитозан [280, 271, 260, 291, 295], получаемые из промысловых ракообразных, кальмаров, каракатиц, насекомых, мицеллярных и высших грибов, а также из хвои [219, 31, 32, 79, 44, 151, 51, 45, 296, 283], которые нашли широкое применение в ветеринарии, медицине [22, 31, 32, 3, 4], а также в сельском хозяйстве [222].

Учитывая широкий спектр биологического действия биополимеров на основе хитин- и хитозансодержащих веществ [250, 292, 268, 262, 283], были проведены исследования по изучению радиомодифицирующих свойств биодобавок и препаратов на основе хитозана. Так, в опытах на мышах, облученных в дозе 8,0 Гр ($ЛД_{100}$), внутримышечное введение хитозана за 30 мин до облучения, повышало выживаемость до 73 % [78, 5, 157]. Пероральное введение экстракта из мяса мидий, облученных в дозе 6,0 Гр мышам, обеспечивало 70-80 %-ную выживаемость против 40 % в контроле облучения [198]. Пероральное введение БАД на основе хряща акулы облученным мышам оказывало коррегирующее действие на вторичный иммунодефицит, обусловленный лучевым поражением [231, 137]. Пероральное введение экстракта пихты сибирской «АБИСИБ» за 30 дней до облучения в дозе 1 мл белым крысам, смягчало течение лучевого поражения у животных [76]. Кормление крыс криопрепаратами чаги через 2-3 минуты после внутривенного введения ^{90}Sr, способствовало снижению депонирования радионуклида в скелете и активно декорпорируя его (на 33-35 %) с мочой, увеличивая одновременно СПЖ до 305 суток против 86 суток в контроле, препятствуя панцитопении и сдерживая проценты ПОЛ [238].

С учетом перспективности применения БАД в ветеринарной медицине, в ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» были проведены исследования по созданию композиционных препаратов на основе веществ фитогенного и зоогенного происхождения. В результате этих исследований была сконструирована натуральная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце» на основе продуктов пчеловодства - мед, прополис, перга, обножка, пчелиный яд, пче-

линый расплод в разных стадиях развития, маточное молочко, восковая моль и их личинки, воск, пчелиный подмор и продукта растениеводства - травяной муки [74], обладающая иммуностимулирующим, детоксицирующим, адаптогенным, антиоксидантным, метаболизмстимулирующим и радиопротекторным эффектами. Однако сложная технология получения отдельных компонентов кормовой добавки является дорогостоящая, малопроизводительная, энергоемкая, что диктует необходимость оптимизации состава и усовершенствования технологии получения целевого продукта, что и является предметом предстоящих исследований.

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы исследований

Исследования выполнены в лаборатории радиационной иммунологии отдела радиобиологии ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», г. Казань).

В проведении ряда комплексных исследований принимала участие кандидат биологических наук, н.с. В.А. Гурьянова и кандидат биологических наук, с.н.с. Р.В. Нефедова, которым выражаем искреннюю благодарность за оказанную помощь и плодотворное сотрудничество.

В экспериментальных исследованиях и комиссионных испытаниях были использованы:

- подопытные животные: 304 белые мыши живой массой 18-20 г; 253 белые крысы живой массой 180-200 г; 14 морских свинок живой массой 300-350 г; 5 кроликов живой массой 2,0-2,5 кг; 26 овец породы «Прекос» средней живой массой 35-38 кг, 18-24-месячного возраста.

- технологическое сырье: в качестве исходного материала для изготовления фитопрепаратов (травяной и хвойной муки) использовали: клевер, люцерну, подсолнечник, ель, кедр, сосну, тую, пихту; в качестве антиоксидантов зоогенного происхождения использовали тромбоцитарно-эритроцитарную массу (ТЭМ) периферической крови овец и лошадей; в качестве апипродуктов (продуктов пчеловодства) - мед, прополис, пергу, обножку, пчелиный яд, пчелиный расплод в разных стадиях развития, маточное молочко, восковую моль и их личинки, воск, пчелиный подмор, трутневый расплод, травяную и кровяную муку; в качестве источников природных биополимеров - хитина и хитозана использовали биомассу мицеллярных низших (Streptomycetis, Streptomyces kurssanovii) и высших (базидиальных) грибов (Juonotus obliquus), а также - пекарские дрожжи, хвою ели, сосны, пихты, хи-

тин-меланиновый и хитозан-меланиновый комплекс из пчелиного подмора. В качестве стандартного фитозооапипрепарата использовали натуральную кормовую добавку «Вита-Форце» (Патент РФ № 2 324 361 С1 А23К 1/00, Авт. А.В. Иванов и др., 2006); в качестве контрольного радиозащитного препарата - противорадиационный лечебно-профилактический иммуноглобулин (ПЛПИ).

- оборудование и реактивы:

Для моделирования лучевой болезни у опытных животных использовали гамма-установку «Пума» с источником излучения ^{137}Cs; для определения активности антиоксидантных ферментов - спектрофотометр «СФ-46» отечественного производства, колориметр фотоэлектрический «ИРФ-16», магнитные мешалки, а также холодильники, термостаты, водяные бани, центрифуги и т.д.

Подготовку и получение технологического сырья из растительных, животных объектов и апипродуктов для приготовления усовершенствованного варианта препарата натуральной биологически активной кормовой добавки, а также приготовления фитозооапипрепарата для профилактики и лечения радиационных поражений организма проводили согласно Патенту РФ № 2338546 С2 А61К 36/00 [74], рекомендациям Государственной Фармакопеи РФ.

Заготовку хитинсодержащего сырья (подмор пчел, хвои пихты, сосны, кедра, ели, низших и высших грибов), химическую обработку (депротениирование - ДП и деминерализацию - ДМ), получение и активацию хитина и хитозана осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями Быковой В.М. [32]. Обобщенная схема получения хитина, независимо от вида хитинсодержащего сырья, предполагала: сушку, измельчение, депротениирование (ДП), промывку, деминерализацию (ДМ), получение хитина, деацитилирование хитина, получение хитозана. В качестве стандартного хи-

тина и хитозана использовали хитин-меланиновый комплекс (ХМК) и хитозан-меланиновый комплекс (ХТЗМК) производства ЗАО «Биопрогресс».

Перед проведением основных опытов по усовершенствованию технологии изготовления кормовой добавки, проводили предварительные опыты по изготовлению натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце» согласно Патенту РФ № 2324361 С1 А23К 1/00 [72], которая использована нами в качестве контрольной (стандартной) кормовой добавки.

С учетом фитохимического состава и совместимости, безвредности для теплокровных животных и биологического действия отдельных компонентов на организм, был составлен многокомпонентный композиционный препарат на основе апи-, фитопродуктов и высокодисперсной фракции бентонита - «Вита-Форце М», который был нами использован в качестве радиозащитного препарата нового поколения.

Для экстренной оценки противолучевой активности полученного препарата и отдельных его компонентов использовали in vitro тест-систему - совместное культивирование облученных (5,0 Гр) лимфоцитов периферической крови и испытуемых препаратов. Критерием противолучевой активности испытуемых средств служило сохранение жизнеспособности культур клеток по сравнению с таковыми контрольного радиотерапевтического препарата - противорадиационного лечебно-профилактического иммуноглобулина (ПЛПИ).

Определение токсичности и безвредности полученного потенциального радиозащитного препарата проводили согласно «Руководству по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ» [183].

Моделирование острой лучевой болезни тяжелой степени (ОЛБ) у лабораторных и с.-х. животных (овец) осуществляли путем облучения их на гамма-установке «Пума» при мощности экспозиционной дозы излучения $3{,}13^{x}10^{-5}$ А/кг в дозах соответственно 7,7 Гр (белые мыши), 9,0 Гр (белые крысы) и 4,2 Гр (овцы).

О лечебной эффективности испытуемых потенциальных радиозащитных средств судили по клинико-гематологическим показателям: содержанию эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лейкоформулы по общепринятым в гематологии методам [59]; об изменении иммунологической реактивности организма на фоне применения испытуемого препарата - по состоянию гуморального (синтез иммуноглобулинов, бласттрансформирующей активности В-лимфоцитов - РБТЛ-тест) и клеточного (Т- и В-лимфоциты) звеньев иммунитета по Новикову Д.Н. [150], факторов неспецифической защиты: фагоцитарной активности нейтрофилов - по Кост С.А. и Стенко М.И. [99], лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки - по Кудрявцевой В.А. и др., [105].

Радиозащитную активность испытуемых препаратов определяли по интегральному показателю - 30-суточной выживаемости облученных в дозе $ЛД_{100/30}$ животных [20]. Радиомодифицирующее действие испытуемого препарата на течение ОЛБ оценивали по содержанию в сыворотке крови хиноидных радиотоксинов в РБФ-тесте по Гайнуллину Р.Р. [42], липидных радиотоксинов - по концентрации ТБК-активных соединений [49], антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы) - по Королюк М.А. и др. [97], состояние цитокиновой системы - по Лобковой Ю.С. и др. [114].

Статистическую обработку полученного в ходе экспериментов цифрового материала осуществляли на компьютере с использованием программ «Microsoft Excel 2013», «Microsoft Word 2013».

В проведении ряда комплексных исследований принимали участие кандидаты биологических наук н.с. Гурьянова В.А., с.н.с. Нефедова Р.В. и с.н.с. Вагин К.Н., которым выражаем искреннюю благодарность за оказанную помощь и плодотворное сотрудничество.

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Обоснование необходимости оптимизации состава натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М»

Для стимулирования центральной нервной и иммунной системы, улучшения обмена веществ, а также в условиях пребывания с.-х. животных в экстремальных условиях, в ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» была разработана натуральная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце», содержащая: мед, прополис, пергу, обножку, пчелиный яд, пчелиный расплод в разных стадиях развития, маточное молочко, восковую моль и их личинки, воск, пчелиный подмор, травяную муку (таблица 1), которая рекомендована к применению в качестве общеукрепляющего, детоксицирующего, антиоксидантного, иммуномодулирующего средства, стимулятора обмена веществ, роста и развития молодняка, а также позволяющего ускорить адаптацию организма в экстремальных условиях (физические нагрузки, перегруппировки, охлаждение, перегрев, облучение, действие экотоксикантов, действие патогенной и условно-патогенной микрофлоры и т.д.).

Хотя данный препарат обладает комплексом биологически ценных качеств, все же далек от оптимального по составу - он содержит в значительном количестве весьма ценные и дорогостоящие продукты: мед (1,5-2,0 %), пергу (30,0-35,0 %), пчелиный яд (0,5-1,0 %), маточное молочко (3,5-4,0 %). Мед является пищевым продуктом, а продукты пчеловодства - перга, пчелиный яд и маточное молочко - лекарственными субстанциями.

Поэтому, в соответствии с поставленными задачами, на первом этапе работы проводили исследования по обоснованию оптимального состава разрабатываемого препарата «Вита-Форце М». Из представленных в таблице видно, что известная кормовая добавка «Вита-Форце» содержит в своем составе дорогостоящие и ценные компоненты (мед, пчелиный яд и маточное молочко).

Таблица 1 - Компоненты известной кормовой добавки «Вита-Форце» и их химический состав

Компоненты масс.%	Химический состав компонентов
Мед 1,5 – 2,0	Белки, углеводы, витамины, аминокислоты, жирные кислоты, микроэлементы, антибактериальные вещества, радиопротектор, антимутаген.
Прополис 2,0 – 2,5	Флавониды, воск, минеральные вещества, витамины, аминокислоты, хиноны углеводы, радиопротектор.
Перга 30,0 – 35,0	Мёд, белки, аминокислоты, витамины, углеводы, прополис, антибактериальные вещества.
Обножка 13,0 - 17,0	Протеины, углеводы, аминокислоты, витамины, рутин, антибиотик, стимулятор роста.
Пчелиный яд 0,5 - 1,0	Пептиды, ферменты, аминокислоты, микроэлементы, ацетилхолин, гистамин.
Пчелиный расплод 5,5 - 6,0	Белки, жиры, углеводы, микроэлементы, антибактериальные вещества, деценовые кислоты.
Маточное молочко 3,5 - 4,0	Белки, жирные кислоты, аминокислоты, витамины, минеральные вещества, противомикробные вещества, радиопротектор, антимутаген (по составу сходно с кровью).
Восковая моль 2,5 - 3,0	Белки, углеводы, жирные кислоты, аминокислоты, микроэлементы.
Воск 5,0 - 7,0	Микро- и макроэлементы, антимикробные вещества, флавониды.
Пчелиный подмор 7,0 - 8,0	Пчелиный яд, хитозан, хитин, апизан, меланин, стероиды, аминокислоты, петиды, углеводы, минеральные вещества, белки, антибиотики, радиопротектор.
Травяная мука (остальное)	Белки, углеводы, витамины, микро- и макроэлементы.

Анализ биохимического состава перги, обножки, пчелиного, трутневого расплода и пчелиного подмора показал, что в их составе уже имеется то количество дорогостоящих и ценных компонентов (меда и пчелиного яда), а по составу и биологическому действию трутневый расплод почти идентичен маточному молочку. Следовательно, увеличивая количество обножки, пчелиного подмора и заменив пчелиный расплод пчел на более богатый по со-

держанию биорлогически активных веществ - трутневый расплод, мы, во-первых, сохраняем баланс биологически активных веществ, содержащихся в известной кормовой добавке за счет трутневого расплода и, во-вторых, заменив пчелиный расплод рабочих пчел на трутневый расплод нерабочих пчел, можно значительно усилить пчелиные семьи за счет сохранения количества рабочих пчел и сэкономить расход ценнейшего лекарственногопрепарата – маточного молочка.

Увеличивая количество пыльцы цветочных растений - обножки до 25,0-30,0 мас.% вместо 15,0-17,0 мас.% (её состав практически идентичен сотаву перги и маточного молочка), мы можем значительно уменьшить расход в «Вита-Форце» кормовой добавке ценнейшего лекарственного вещества - перги в 2 раза (до 15,0-17,0 мас% вместо 30,0-35,0) и изъять маточное молочко, сохраняя одновременно в балансе содержание основных биологически активных веществ (протеинов, углеводов, жиров, ферментов, витаминов и гормонов) в кормовой добавке.

Единственное преимущество и ценность маточного молочка по сравнению с пергой и обножкой - это наличие в его составе альбуминов и глобулинов, которые отсутствуют в цветочной пыльце (обножке) и перге. А потерю этих важнейших компонентов, играющих существенную роль в повышении иммунитета и общей резистентности организма к патологическим агентам, можно восполнить путем дополнительного введения в состав формулы кормовой добавки кровяной муки.

Хотя наличие в составе известной кормовой добавки «Вита-Форце» - травяной муки обеспечивает относительную витаминную потребность, однако она далека от оптимального по содержанию каротина, ретинола и аскорбиновой кислоты, а также цинка и селена, что требует некоторой корректировки. Этот пробел можно восполнить за счет введения в формулу источника поливитаминов - хвойной муки, содержащей максимальное количество витамина А (каротин), аскорбиновой кислоты (витамин С), витамина Е (токофе-

рол) и микроэлементов: марганца, кобальта, цинка, железа и меди, по содержанию которых она значительно превосходит травяную муку. По содержанию витаминов А, Д, Е, хвоя, превосходя травяную муку, приближается к моркови, и содержит в своем составе до 2,18 % эфирных масел, обладающих высокими антибактериальными свойствами. Окисляясь кислородом воздуха, эфирное масло выделяет озон - активный радикал, обладающий мощными антибактериальными характеристиками, который называют «радикал-убийца». Это свойство хвои используют в качестве антиинфекционной защиты. Поэтому, исключая из состава «Вита-Форце» воск и восковую моль, используемых в качестве источника эфирных масел и антибактериального компонента, считаем целесообразным ввести в состав «Вита-Форце М» хвойную муку.

Хотя наличие в составе «Вита-Форце» подмора пчел придает препарату сорбционные свойства, они, тем не менее, весьма незначительны, что диктует необходимость повышения детоксикационно-сорбционных свойств разрабатываемой добавки.

Метод энтеросорбции для дезинтоксикации и декорпорации радинуклидов и токсикантов предполагает использование ряда глинистых минералов, наиболее распространенные из них - бентониты, которые являются эффективным средством повышения продуктивности животных и энтеросорбции токсикантов, радионуклидов и других ксенобиотиков.

Известно, что одним из важнейших компонентов кормов, определяющих их биологическую полноценность - это обеспеченность их витаминами, играющими ключевую роль в повышении сопротивляемости организма к экстремальным факторам (перегрев, переохлаждение, солнечная, ионизирующая радиация, действие токсикантов, стрессовые нагрузки), в синтезе ферментов, нормальном функционировании пищеварения, обмене веществ, ассимиляции, диссимиляции, деятельности центральной нервной системы и системе иммуногемопоэза.

Немаловажный вклад в защиту клетки от токсических радикалов вносят не ферментативные антиоксиданты (витамины группы С, Е, К, триптофан, фенилаланин, убихиноны, каротиноиды, флавоноиды растительных, микробных и животных пигментов), поэтому многие из фенольных антиоксидантов входят в группу облигатных пищевых, которые эффективно ингибируют гидроксирадикалы (OH^-) и индуцируемые ими процессы пероксидации.

Поэтому считаем, что включение в состав разрабатываемой кормовой добавки природного сорбента широкого спектра действия - бентонита, придает известному препарату новое - сорбционно-детоксикационное свойство, усиливая противорадиационную активность хитин-хитозан содержащего продукта пчеловодства - пчелиного подмора с одновременным приобретением кормовой добавкой декорпорационной (радионуклидвыводящей) активности.

Таким образом, в результате детального анализа состава известной кормовой добавки «Вита-Форце» установлено, что в его состав входят компоненты, представляющие собой весьма ценные пищевые (мед) и лекарственные (пчелиный яд, маточное молочко), вещества, что ведет к существенному и необоснованному повышению себестоимости биопрепарата. Сопоставительный анализ биохимического состава перги, обножки, пчелиного, трутневого расплода и пчелиного подмора показал, что в их составе уже имеется то количество дорогостоящих и ценных компонентов (меда и пчелиного яда), а по составу и биологическому действию трутневый расплод почти идентичен таковому маточного молочка. Увеличивая количество обножки (цветочной пыльцы), пчелиного подмора и заменив пчелиный расплод рабочих пчел на более богатый по содержанию биологически активных веществ - трутневый расплод нерабочих пчел, мы, во-первых, сохраняем баланс биологически активных веществ, содержащихся в известной кормовой добавке за счет маточного молочка и, во-вторых, заменив пчелиный расплод рабочих пчел на

трутневый расплод нерабочих, можно значительно усилить пчелиные семьи за счет сохранения количества рабочих пчел и сэкономить расход лекарственного препарата - маточного молочка.

Единственное отличие маточного молочка от трутневого расплода - это отсутствие в последнем белков класса альбуминов и глобулинов, играющих важнейшую роль в создании иммунологической резистентности с.-х. животных к факторам экологического воздействия (физико-химические, биологические агенты). Потерю этих иммунотропных компонентов с изъятием из состава известной кормовой добавки «Вита-Форце» ценнейшего продукта - маточного молочка, можно восполнить за счет кровяной муки, которая имеет в составе не только форменные элементы крови (эритроциты, тромбоциты - источники антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы), но и все белки плазмы - альбумины, глобулины, аминокислоты, ферменты, гормоны и микроэлементы, которые, в сочетании с трутневым расплодом, полностью обеспечивают потенциальную кормовую добавку теми компонентами, которые содержатся в маточном молочке. Сказанное обосновывает логичность и экономическую целесообразность использования трутневого расплода и кровяной муки вместо маточного молочка в известной кормовой добавке.

Дополнительное введение в формулу кормовой добавки бентонита способствует не только пополнению ее микро-макроэлементами, но и придает ей совершенно новое - детоксикационно-сорбционное свойство, обеспечивая связывание экзо- и эндотоксинов патогенных микробов, ксенобиотиков и радионуклидов в желудочно-кишечном тракте, ионообмен, комплексообразование и выведение их из организма. Активная декорпорация (связывание и выведение из организма) радиоизотопов бентонитом способствует повышению радиозащитного действия хитина и хитозана, содержащихся в теле погибших пчел - пчелином подморе, осуществляя, тем самым комбинированное лечебно-декорпорирующее действие кормовой добавки на пораженный ра-

диоизотопами организм в условиях экологического благополучия отдельных регионов страны.

2.2.2 Определение оптимального состава компонентов и конструирование биологической активной кормовой добавки «Вита-Форце М»

На предыдущем этапе работы нами был обоснован состав компонентов разрабатываемой биологически активной композиции, который включает продукты пчеловодства (прополис, пергу, обножку, трутневый расплод разных стадий развития, пчелиный подмор), продукты животного происхождения (кровяную муку), растительного (хвойную и травяную муку) и минерального (бентонит) происхождения.

Задачей настоящего этапа исследований являлась оценка биологической полноценности разрабатываемого средства и сохранение баланса биологически активных соединений вследствие изменения состава известной кормовой добавки. При этом важным является определение оптимального соотношения отобранных компонентов, которое обеспечивало бы сохранение основных свойств известной композиции.

В соответствии с поставленной задачей, на первом этапе исследований проводили опыты по разработке тест-системы, позволяющей определить качество получаемых композиций в зависимости от соотношения в них компонентов.

При разработке тест-системы для оценки качества биологической полноценности кормовой добавки мы исходили из того, что в настоящее время используются всевозможные рецепты сухих и влажных кормов. При этом полнорационные корма включают самые разнообразные ингредиенты: зерно злаковых и бобовых культур, мясо птицы, крупного рогатого скота, кролика, океаническую и речную рыбу, мясокостную, рыбную муку, сухое молоко, сухие овощи, витаминные и минеральные добавки, антибиотики и т.д. Корма и кормовые добавки готовят чаще всего в виде гранул, имеющих различную

форму, размер, цвет и запах. Все корма и кормовые добавки имеют, как правило, высокую себестоимость.

Известны способы определения качества кормов, в частности, комбикормов стандартными методами, предусматривающими мокрое озоление пробы кислотой при определении азота; сухое озоление - при определении серой золы, кальция, фосфора; экстрагирование пробы эфиром - при определении сырого жира и т.д. Эти методы трудоемки по выполнению, поскольку на анализ каждой пробы по полной зоотехнической схеме затрачивается 2-3 дня. Кроме того, требуется использование химических реактивов, химической посуды, дорогостоящих приборов и оборудования. И эти способы не безопасны для исполнителей.

Для определения качества кормов используется метод диффузного отражения проб в ближней инфракрасной области спектра (750-2500 нм) с использованием ИК-анализаторов.

Недостатком указанного способа является то, что разработка градуировочных уравнений, по которым проводится анализ, требует большого объема работ по подбору кормов, подготовке их к анализу и сам анализ стандартными химическими методами. На выполнение этих работ затрачивается от 4 до 12 месяцев.

Известно, что биологическая полноценность корма, в большей степени оценивается по уровню содержания в нем протеина. Кроме того, при составлении рационов для животных, важное значение имеет сбалансированность кормов по сахару и протеину - отношение, которое выражается показателем количества ферментируемых сахаров на 1 г протеина. Протеин рационов используется лучше в кормах, где сахарно-протеиновое отношение составляет - 1,0:1,5.

Поэтому при разработке этого способа определения качества кормов используют метод лабораторного моделирования ключевых процессов пре-

вращения белка, как на рубцовом, так и на пострубцовом участках пищеварительного тракта у животных.

С учетом вышеизложенного разработан способ оценки биологической полноценности кормов в условиях in vitro с использованием аппарата «искуственный рубец», обеспечивающий сохранение количества внесенной в аппарат рубцовой микрофлоры и учет образовавшегося в результате расщепления белка аммиака.

Однако, модель in vitro весьма далека от оптимальной модели in vivo поскольку этот способ не обеспечивает получения информации об истинной биологической полноценности испытуемого корма - нет информации о получаемой продукции, а именно о прибавке живой массы и, кроме того, отсутствует количественная оценка синтеза биологически активных веществ.

Технический результат, на достижение которого направлено настоящее исследование, состоит в разработке оптимальной in vivo тест-системы для оценки биологической полноценности кормов и кормовых добавок, упрощении метода анализа кормов и сокращении времени проведения исследований.

Для достижения указанного технического результата, в качестве оценочного критерия использовали увеличение массы микроорганизма - медузомицета (Medusomyces Gisevii Lindau), представляющего собой консорциум уксусно-кислых бактерий (Acetobacter xiliuum) и дрожжеподобных грибов (Saccharomyces cerevisiae) при совместном культивировании тест штамма и испытуемых образцов (проб) потенциальных кормовых добавок. Оценку качества испытуемых образцов кормовых добавок осуществляли в in vivo тест-системе путем инкубирования микроорганизма в растворе чая с сахаром и внесением в культуральную среду образцов (проб) исследуемых кормовых добавок.

Для этого отобранные пробы измельчали, помещали в марлевые мешочки по 4-5 г, мешочки завязывали нитками и вносили в инкубационную среду. Через 12-14 суток полученную биомассу в опытной и контрольной ем-

костях взвешивали и по отношению биомассы гриба в опыте (г) к массе контрольной пробы (г) определяли качество корма или кормовой добавки, выраженное в интегральном показателе - коэффициенте эффективности (КЭ). Вышеуказанный способ по сравнению с известными упрощает отбор, подготовку и проведение анализа кормов, биодобавок и их компонентов, сокращает время проведения исследований в 15-30 раз.

Способ осуществляется следующим образом. На первом этапе готовили пробы каждого из исследуемых образцов кормовых добавок с различными соотношениями компонентов.

Испытания проводили с пробами массой 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10 г, которые помещали в марлевые мешочки, завязывали нитками, оставляя свободный конец длиной 10-15 см (в зависимости от условий выращивания и высоты инкубационных банок).

Моделирование in vivo тест-системы осуществляли путем инкубирования микроорганизма штамма Medusomyces Gisevii Lindau. Для выращивания чайного гриба использовали 3-литровые банки с широким горлышком, которые закрывали несколькими слоями марли. Для роста и развития гриба использовали слабый раствор чая (1,5-2,0 л) с растворенным в нем сахаром из расчета 100-120 г сахара на 1 литр кипяченой воды комнатной температуры.

В параллельных опытных банках гриб выращивали в присутствии исследуемых проб. Для этого предварительно на дно банок помещали пробы кормов, кормовых добавок или их компоненты (приготавливают как описано выше) массой от 1 до 10 г их заливали инкубационной жидкостью (раствор чая с сахаром) и инкубировали в идентичных, как и контрольные банки, условиях.

Контрольные и опытные банки выдерживали при 23-25°С в течение 12-14 суток. По истечение указанной экспозиции проводили взвешивание образовавшейся биомассы гриба, предварительно проведя его обезвоживание; для этого гриб внимали из банки на 3-5 минут на дно сита, просушивали фильт-

ровальной бумагой, помещали на лабораторные весы и производили взвешивание образовавшейся биомассы гриба из контрольной и опытной банок.

Результаты опытов показали, что низкому качеству исследуемых кормов соответствует коэффициент эффективности 1,1-1,6; коэффициент эффективности равный 1,7-2,5 соответствует среднему качеству; КЭ=2,6-3,0 - хорошему качеству и КЭ=3,1-4,0 - высокому качеству или полноценности кормов, рациона, кормовых добавок или их компонентов, а также кормовых смесей, составленных в производственных или в экспериментальных условиях.

Для сравнительной оценки эффективности и полноценности предлагаемых рационов, кормов, кормосмесей и комбинированных кормов, в качестве эталона в предлагаемой тест-системе использовали полнорационные комбинированные корма для выращивания бройлеров 1-го периода - ПККпт (тестирование рационов птиц) и полноценные комбинированные корма для крупного рогатого скота ПККкрс (тестирование кормов для крупного рогатого скота).

Перед проведением основных опытов по оценке полноценности испытуемых образцов разрабатываемой кормовой добавки изучали влияние эталонного рациона (корма) - ПККкрс на накопление биомассы гриба Medusomyces Gisevii Lindau. Опыт проводили параллельно в двух 3-литровых банках, первая из которых служила опытом, вторая - контролем. На дно опытной банки помещали пробу (4-5 г) эталонного корма ПККкрс в марлевом мешочке, завязанном ниткой, свободный конец которой выносили наружу и фиксировали на горлышке банки. От материнского гриба отделяли нижние слои, помещали их в обе банки, наливали раствор чая с сахаром по 1,5-2,0 л, помещали в теплое место при 23-25°С и инкубировали в течение 12-14 суток (время максимального накопления биомассы гриба). По истечении указанной экспозиции полученную биомассу извлекали из опытной и контрольной банок, помещали на дно сита, выдерживали 3-5 минут до полного стекания жидкости, высушивали фильтровальной бумагой, помещали на

чашки лабораторных весов и проводили взвешивание биомассы гриба. Результаты взвешивания биомассы гриба показали, что кратность увеличения биомассы гриба при выращивании его в присутствии исследуемого корма (ППКкрс) по сравнению с контролем (КЭ) составляла 3,58 раза при значениях биомассы гриба в опыте - 405,0 и биомассы контрольной пробы - 113,0 г.

В следующей серии опытов изучали зависимость прироста биомассы гриба от количественного содержания пробы испытуемого корма.

При сохранении условий предыдущего опыта, получали биомассу чайного гриба с размещением в культуральной среде различного количества испытуемых проб (от 1 до 10 г). Результаты взвешивания показали, что максимальное увеличение биомассы гриба в опыте происходило при внесении в культуральную среду исследуемой пробы в количестве 4-5 г. Дальнейшее увеличение количества вносимой пробы к приросту биомассы не приводило, избыточное количество внесенного субстрата микроорганизмом не усваивалось и оставалось на дне банки.

В дальнейшем изучали зависимость прироста биомассы гриба от времени культивирования.

Сохраняя вышеописанные условия, получали биомассу чайного гриба путем выращивания микроорганизма в течение 3-14 суток. Результаты взвешивания биомассы показали, что максимальный рост гриба в опыте был зарегистрирован на 12 суток, биомасса составляла - 401,9 г при значении показателя в контроле - 107,1 г; кратность (КЭ) составляла - 3,75 раза. Дальнейшее увеличение времени культивирования гриба к значимому увеличению биомассы не приводило. На 14 суток биомасса в опытной банке составляла - 404,9 г при 113,1 г в контроле (КЭ=3,58).

Таким образом, в результате проведенных исследований, нами разработана in vivo тест-система, обеспечивающая объективную экспресс-оценку качества и полноценности кормов, кормосмесей, биодобавок и их компонен-

тов (Патент RU №2580762, МПК G 01 N 33/02 опубли. 10.04.2016. Бюл. № 10).

С учетом изложенного, на следующем этапе работы проводили опыты по определению оптимального соотношения компонентов разрабатываемой кормовой добавки. При этом был составлен 51 вариант композиций следующего состава (мас.%):

Прополис - 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0.

Перга - 10,0; 12,0; 15,0; 17,0; 19,0; 21.

Обножка - 16,0; 19,0; 23,0; 26,0; 28,0; 30,0; 31,0.

Пчелиный подмор - 16,0; 17,0; 18,0; 19,0; 20,0; 21,0; 22,0.

Трутневый расплод - 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5.

Кровяная мука - 1,5; 2,0; 2,5; 2,7; 2,9; 3,1.

Хвойная мука - 1,5; 1,9; 2,3; 2,6; 2,8; 3,0; 3,2.

Бентонит - 1,5; 2,0; 3,0; 3,5.

Травяная мука - остальное.

Результаты проведенных исследований показали, что из исследованного 51 образца кормовых добавок на основе продуктов пчеловодства, фитопродуктов и природного минерала (бентонита) с различным содержание компонентов, оптимальной является композиция, содержащая, мас.%: прополис (2,5-3,0), пергу (17,0-19,0), обножку (26,0-28,0), пчелиный подмор (17,0-18,0), трутневый расплод (6,5-7,0), кровяную муку (2,5-2,7), хвойную муку (2,6-2,8), бентонит (2,5-3,0), травяную муку (остальное).

Установлено, что внесение в культуральную среду кормовой добавки с вышеприведенным соотношением компонентов, обеспечивало наиболее эффективный прирост массы гриба - 465,3 г против 113,5 г в контроле, что соответствовало КЭ=4,1.

Испытания показали, что изменение вышеприведенных соотношений компонентов в сторону уменьшения приводит к ослаблению биологической активности - снижению коэффициента эффективности (прироста массы гри-

ба), а увеличение компонента - к их перерасходу, и только использование компонентов в указанных соотношениях обеспечивает получение наилучших результатов.

Из сопоставительного анализа состава известной и предлагаемой кормовых добавок явствует, что в усовершенствованном варианте отсутствует мед, пчелиный яд, маточное молочко, пчелиный расплод, воск, восковая моль и ее личинки. В целях сохранения баланса биологически активных веществ, в состав усовершенствованного варианта кормовой добавки включены хвойная мука, кровяная мука и бентонит, а пчелиный расплод рабочих пчел заменен трутневым расплодом нерабочих пчел.

Изменение состава известной кормовой добавки «Вита-Форце» с исключением из ее состава меда, пчелиного яда и маточного молочка, а также воска и восковой моли, не отражается на ее биологической полноценности, поскольку за счет увеличения содержания в предлагаемом препарате пчелиного подмора и цветочной пыльцы (обножки), замены пчелиного расплода на трутневый расплод, включения в состав препарата новых легкодоступных и недорогих компонентов - кровяной, хвойной муки и природного минерала - бентонита (энтеросорбента), позволяет не только сохранить баланс биологически активных соединений в кормовой добавке, но и придает ей совершенно новое - декорпорирующее (выведение радионуклидов и ксенобиотиков) свойство, обеспечивающее не только связывание и выведение радионуклидов из организма, но и радиопротекторное действие за счет синергического действия хитина и хитозана, содержащихся в пчелином подморе, и детоксикационно-сорбционного компонента - бентонита.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработана натуральная кормовая добавка «Вита-Форце М» включающая, мас.%: прополис (2,5-3,0), пергу (17,0-19,0), обножку (26,0-28,0), пчелиный подмор (17,0-19,0), трутневый расплод (6,5-7,0), кровяную муку (2,5-3,0), хвойную муку (2,7-3,2), бентонит (2,5-3,0) и травяную муку (остальное).

2.2.3 Доклинические исследования апифитопрепарата «Вита-Форце М»

Для изучения биологического действия «Вита-Форце М» на организм животных готовили порошковую и жидкую формы.

Порошковую форму препарата готовили согласно вышеописанному соотношению компонентов. Жидкую форму препарата готовили путем водной и этаноловой экстракции порошковой добавки в день или накануне перед применением. Для этой цели брали 4-5 столовых ложек порошка «Вита-Форце М», заливали кипятком до 1 литра, остужали и фильтровали через бумажный или ватно-марлевый фильтр. Полученный экстракт разливали во флаконы и использовали для выпойки экспериментальным животным, заменяя им обычную воду. Инъекционную форму препарата готовили путем 21-суточного экстрагирования порошка «Вита-Форце М» на 70 %-ном этаноле.

2.2.3.1 Острая токсичность апифитопрепарата «Вита-Форце М» при пероральном применении

В 1-й серии опытов изучали влияние препарата при однократном пероральном поступлении в организм. Опыты проводили на 100 белых мышах, живой массой 18-20 г, обоего пола, разделенных на 10 групп по 10 животных в каждой. Мышам 1-й группы препарат вводили перорально в дозе 1000 мг/кг (0,1 мл 10 %-ного водного экстракта препарата), 2-й - 1500 мг/кг (0,15 мл), 3-й - 2000 мг/кг (0,2 мл); 4-й - 2500 мг/кг (0,25 мл); 5-й - 3000 мг/кг (0,30 мл); 6-й - 3500 мг/кг (0,35 мл); 7-й - 4000 мг/кг (0,40 мл); 8-й - 4500 (0,45 мл); 9-й - 5000 мг/кг (0,50 мл) и 10-й 5500 мг/кг (0,55 мл).

Результаты токсических исследований представлены в таблице 2.

Из представленных в таблице данных видно, что в первых 5 группах гибель животных не наблюдалась, а в группе мышей, получавших препарат в дозе 3500 мг/кг пала 1 мышь, 4000 мг/кг - 2 мыши, 4500 мг/кг - 4, 5000 мг/кг -

8 и 5500 мг/кг - 10 животных из 10 использованных в опыте. Расчеты, проведенные по Першину Г.Н. (1973) показали, что $ЛД_{50}$ для белых мышей при пероральном поступлении составила 4500 мг/кг, что позволяют отнести «Вита-

Таблица 2 - Острая токсичность препарата «Вита-Форце М» для белых мышей при пероральном поступлении его в организм

n=10

Доза в мг/кг	Число павших / Общее кол-во животных	Смертность, %
1000	0/10	0
1500	0/10	0
2000	0/10	0
2500	0/10	0
3000	0/10	0
3500	1/10	10
4000	2/10	20
4500	4/10	40
5000	8/10	80
5500	10/10	100

$$ЛД_{50}=\frac{\quad}{\quad}=4500мг,$$

(3000+3500)*(10-0)=65000

(3500+400)*(20-10)=75000

(4000+4500)*(40-20)=170000

(4500+5000)*(80-40)=380000

(5000+5500)*(100-80)=210000

$$\sum=900000$$

$$ЛД_{50}=\frac{\quad}{\quad}=4500$$

Форце М» в соответствии с ГОСТ 12.1.007.76. по степени токсичности к IV классу опасности веществ - малоопасные.

2.2.3.2 Субхроническая токсичность «Вита-Форце М»

Исследования проводили на 60 белых мышах, живой массой 18-20 г, разделенных на 3 группы. Жидкую форму этаноловый экстракт препарата вводили первой опытной группе внутримышечно, второй - подкожно. Данные методы введения использовали как путь, предполагаемый для клинического изучения. Животным третьей группы (контрольной) аналогично вводили воду для инъекций. За исходную была взята доза препарата, составляющая 1/10 от максимально использованной в острых опытах, что соответствовало 0,055 мл на одно животное. После получения белыми мышами препарата в указанной дозе первые 4 суток, дозу увеличивали в 1,5 раза в каждые последующие 4 сутки до завершения опыта. За животными вели клиническое наблюдение в течение всего срока назначения испытуемого средства.

Первые клинические отравления были зарегистрированы на 24 сутки в группе с подкожным введением препарата в суммарной дозе 0,69 мл. Животные забивались в угол, становились менее подвижными, отказывались принимать корм. К концу 24 суток отмечали восстановление поведенческих реакций животных. Поэтому на 24 сутки опыт прекращали, так как объем вводимой жидкости на следующий день превысил бы предельно допустимую разовую дозу при внутримышечном и подкожном применении для данного вида животных.

2.2.3.3 Хроническая токсичность «Вита-Форце М»

Для определения хронической токсичности препарата «Вита-Форце М» были проведены опыты на 30 белых крысах живой массой 200-220 г, разделенных на 3 группы по 10 животных в каждой.

Первой группе внутрижелудочно вводили водный экстракт препарат в дозе 1/10, второй 1/20 максимально вводимой дозы, третья группа служила контролем.

За животными вели наблюдение в течение всего срока назначения испытуемого средства. Крысы охотно поедали корм, при внешнем осмотре все крысы выглядели клинически здоровыми.

Результаты исследований представлены в таблице 3.

При взвешивании на 20 сут живая масса крыс первой и второй групп увеличилась на 16 и 21 %, по сравнению с контрольной группой 5,3%. К 60 сут опыта живая масса крыс первой и второй групп увеличилась на 49,7 и 51,8% против 11,8% в контрольной группе.

Среднесуточный привес крыс за 60 сут первой группы составил 1,61 г, второй – 1,65 г, контрольной всего 0,33 г.

Таблица 3- Динамика роста живой массы крыс, г

Группа животных	Срок исследования, сут			
	1	20	40	60
1	195±11,3	226±10,2	263±12,1	292±11,8
2	191±9,7	231±11,7	242±10,3	290±10,5
3	169±10,9	178±15,1	185±11,6	189±12,3

Результаты гематологических исследований представлены в таблице 4.

У животных первой группы установлено повышение количества эритроцитов на 20, 40 и 60 сут на 12,6; 9,3 и 10,3%, второй – 12,3; 4,8 и 14,2%, по сравнению с контрольной группой.

Количество лейкоцитов было незначительно меньше: в первой группе на 20,40 и 60 сут – на 5,2;5,8 и 2,6%, второй – на 4,6;2,3 и 1,3%, по сравнению с контрольной группой.

Концентрация гемоглабина на 20,40 и 60 сут в первой группе колебалась на 0,2; 4,7 и 8,2%, во второй – на 9, 10,4 и 8% по сравнению с контрольной группой животных.

Скорость оседания эритроцитов изменялась незначительно: в первой группе животных на 20, 40 и 60 сут она уменьшилась на 4,8; 13,9 и 9,2%, во второй – на 9,3; 9,5 и 9% по сравнению с контрольной группой, что указывает на недостоверное изменение.

Таблица 4- Морфологические показатели крови крыс

Показатели	Группа животных и срок исследования, сут								
	1			2			3		
	20	40	60	20	40	60	20	40	60
Эритроциты, $X10^{12/}$л	7,52± 0,33	8,01± 0,38	7,59± 0,34	7,67± 0,43	7,49± 0,55	8,01± 0,47	6,68± 0,63	7,25± 0,55	6,89± 0,39
Лейкоциты, $X10^{9/}$л	11,75± 0,54	10,97± 0,39	12,21± 0,57	12,29± 0,71	11,91± 0,50	12,31± 0,59	13,01± 0,48	11,69± 0,45	12,31± 0,71
Гемоглобин, г/л	143,21± 5,64	154,9± 7,01	1,49± 0,01	163,13± 6,79	159,7± 6,95	160,13± 0,47	151,09± 7,25	149,05± 5,35	148,1± 6,69
СОЭ	1,57± 0,09	1,59± 0,05	1,51± 0,03	1,53± 0,05	1,65± 0,07	1,47± 0,09	1,67± 0,03	1,78± 0,07	1,67± 0,03

Результаты биохимических исследований представлены в таблице 5.

В первой группе подопытных крыс общий белок изменялся незначительно: на 20 и 40 сут его колебания составили 5,8 и 6,5; во второй – 1,7 и 3,4 по сравнению с контрольной группой животных.

Количество альбуминов в первой и второй опытной группах крыс на 20 сут повысилось на 4,4 и 14,7%; на 40 сут – на 9 и 5,5%, на 60 сут – на 5,8 и 3%.

В обеих опытных группах наблюдалось незначительное повышение α-глобулинов на 20 сут в первой группе на 0,4%, во второй – на 5,3%; на 40 сут – на 12,2 и 10,3%; на 60 сут – на 14 и 10,3%, соответственно.

В первой группе крыс на 20, 40 и 60 сут колебания β- глобулинов составило 14,4; 6,6 и 3%, во второй – 2,9; 10,2 и 16,5% по сравнению с контрольной группой.

Количество γ- глобулинов в первой и во второй опытной группе крыс изменялись на 20 сут – на 10,4 и 13%, на 40 сут – на 11,5 и 5,8%, 60 сут – на 12,3 и 3,4%, соответственно, по сравнению с контрольной группой животных.

Таблица 5 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс

Показатели	Группа животных и срок исследования, сут								
	1			2			3		
	20	40	60	20	40	60	20	40	60
Общий белок, г/л	60,03± 2,08	67,98± 2,14	66,05± 1,93	64,05± 2,37	61,43± 2,61	64,31± 2,33	63,14± 1,79	43,89± 2,31	67,15± 2,97
Альбумины,%	25,95± 3,01	27,03± 1,61	27,98± 0,73	28,05± 2,01	26,07± 0,15	24,37± 1,09	24,15± 1,79	25,01± 1,08	26,39± 1,84
α- глобулинов	30,92± 1,09	34,58± 1,17	35,01± 1,89	32,79± 1,85	34,26± 1,71	33,37± 2,05	31,24± 1,76	29,95± 1,15	31,05± 2,37
β- глобулинов	26,31± 1,03	23,04± 0,91	25,87± 1,71	23,97± 1,09	21,98± 1,79	21,97± 1,17	23,71± 0,93	25,13± 1,07	26,41± 1,09
γ- глобулинов	16,95± 0,37	15,93± 0,55	15,03± 0,59	16,17± 0,78	19,09± 0,65	17,95± 0,35	19,39± 0,17	17,97± 0,39	17,53± 0,49

Исходя из результатов опыта видно, что внутрижелудочное введение в организм животных 1/10 и 1/20 максимально вводимой дозы исследуемого препарата не оказывает достоверных влиянии на гематологические показатели крови. Таким образом, «Вита-Форце М» при многократном использовании не обладает токсическим действием.

2.2.3.4 Местно-раздражающее и аллергизирующее действие «Вита-Форце М»

Местно-раздражающее действие апифитопрепарата определяли методом кожных аппликаций на 10 морских свинках и 5 кроликах светлой масти. Для этого участок кожи 5х5 см за 1 сутки до опыта выстригали на спине слева и справа от позвоночника. «Вита-Форце М» в жидкой форме ватно-марлевым тампоном помещали на выстриженный участок кожи при экспозиции 4 часа; противоположная сторона служила контролем - аналогичным образом делали аппликацию дистиллированной водой. Спустя 4 часа ватно-марлевые тампоны удаляли и регистрировали реакцию кожи, через каждый час в течение первых 5 часов, а в последующем - 1 раз в сутки.

Результаты изучения реакции кожи путем визуального осмотра, пальпации и кутиметрии кожной складки показали, что за период наблюдений нарушений кожи животных не обнаружено.

После нанесения 10%-ного водного экстракта «Вита-Форце М» в объеме 0,1 мл на слизистую глаз кроликов отмечали легкую гиперемию, продолжавшуюся в течение 15 минут и приходившую в норму через 30-60 минут после его применения. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии кожно-раздражающего действия.

Для изучения сенсибилизирующих (аллергизирующих) свойств кормовой добавки «Вита-Форце М», проводили следующую серию опытов на 14 морских свинках, живой массой 300-350 г. Оценку аллергизирующих свойств препарата проводили с использованием гистаминного теста, путем подкожного введения водного раствора гистамина в дозе 5 мг/кг и через 1; 2 и 3 часов после орального введения препарата морским свинкам с последующим введением лечебной дозы (25 мг/кг) испытуемого препарата. Наличие аллергизирующей активности испытуемой кормовой добавки оценивали по проявлению гистаминного шока со смертельным исходом после введения лечебной дозы испытуемого препарата. При этом учитывали время, через которое жи-

вотные погибали после введения тест-препарата. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Аллергизирующие свойства препарата «Вита-Форце М» на морских свинках

Группа животных	Масса тела, г	Терапевтическая доза «Вита-Форце М», мг/кг	Срок введения гистамина после введения испытуемого препарата, ч	Срок гибели животных от гистаминного шока, мин
Опытная	350,3±5,1	25	3	11,49±2,37
Контрольная	351,1±5,1	-	3	11,53±2,45

Для изучения аллергизирующих свойств кормовой добавки «Вита-Форце М», проводили опыты на 14 морских свинках, живой массой 300-350 г. Оценку аллергизирующих свойств препарата проводили с использованием гистаминного теста, путем подкожного введения 0,1 %-ного водного раствора гистамина в дозе 5 мг/кг и через 1, 2 и 3 часа после орального введения 25 мг/кг водного раствора апифитоэкстракта. Наличие аллергизирующей активности испытуемой кормовой добавки оценивали по проявлению гистаминного шока со смертельным исходом после введения лечебной дозы испытуемого препарата.При этом учитывали время, через которое животные погибали после введения тест-препарата.

Установлено, что время наступления шока как в контрольной, так и в опытной группе составляло от 11,49 до 11,53 минут ($P \geq 0,05$), что указывает на отсутствие аллергизирующего действия «Вита-Форце М».

2.2.3.5 Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия кормовой добавки «Вита-Форце М»

Для изучения эмбриотоксического (эмбриолетального и тератогенного) действия препарата на организм, опыты проводили на 20 самках белых крыс, разделенных на 2 группы. Животным 1-й группы вводили препарат внутрижелудочно в течение 15 дней в виде 1 %-ного раствора из расчета 25 мг/кг (терапевтическая доза). Крысам 2-й группы вводили физиологический раствор, и они служили контролем.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Влияние препарата «Вита-Форце М» при ежедневном (в течение 15 суток) поступлении его в организм беременных крыс в дозе 25 мг/кг

Показатель	Группа животных	
	1-я	2-я
Количество желтых тел	12,7±0,1	12,5±0,3
Количество мест имплантации	11,4±0,3	11,3±0,1
Количество живых плодов	10,3±0,5	10,1±0,2
Количество мертвых плодов	1,0±0,4	1,4±0,7
Доимплантационная гибель	9,3±0,5	10,2±0,3
Постимплантационная гибель	8,1±0,7	9,3±0,7
Общая эмбриональная смертность, %	16,9±0,9	18,5±1,0
Выживаемость, %	83,0±1,3	82,0±1,9
Краниоудаленный размер плода, см	3,1±0,1	3,0±0,1
Масса плода, г	2,9±0,3	2,8±0,5
Дефекты развития	нет	нет
Масса матки, г	5,5±0,4	5,3±0,1
Масса плодных оболочек, г	0,9±0,3	0,9±0,1
Объем околоплодных вод, мл	3,8±0,2	3,7±0,2

Эмбриотоксическое действие препарата устанавливали после убоя крыс на 20-й день беременности путем подсчета в матке живых и мертвых

плодов, а в яичнике - желтых тел. Плоды и плаценты взвешивали, осматривали их на наличие кровоизлияний, аномалий, определяли размеры плодов.

Из представленных в таблице 7 данных видно, что ежедневное (в течение 15 сут) поступление препарата «Вита-Форце М» в организм беременных животных отрицательного влияния на эмбриогенез не оказывало. Различия в средней живой массе, доимплантационной и постимплантационной гибели, общая эмбриональная смертность среди животных опытной и контрольной групп были недостоверны.

Таким образом, введение препарата «Вита-Форце М» в течение 15 суток (1 раз в сутки) не оказывало отрицательного влияния на их клиническое состояние и эмбриогенез: дефекты развития плодов, различия в количестве и массе плодов и матки - отсутствовали.

2.3 Влияние апифитопрепарата «Вита-Форце М» на организм лабораторных животных

Отсутствие отрицательного влияния кормовой добавки и богатый биологически активными комплексами состав препарата послужили основой для изучения ее влияния на организм животных.

Перед началом испытаний по оценке влияния препарата на организм интактных животных проводили изучение состава кормовой добавки.

Результаты анализа состава кормовой добавки, проведенного в Химико-аналитической лаборатории испытательного центра ВГНИИЖ РАСХН 9.03.2015 г. (протокол № 152/2), показали, что она содержит 20,27 % влаги, 79,63 % сухого вещества, 131,67 г/кг протеина, 20,70 г/кг жира, 41,59 г/кг клетчатки, 17,12 % углеводов, 32,02 г/кг золы.

Показатели питательной ценности: валовая энергия - 19,16 МДж/кг, обменная энергия - 13,79 МДж/ кг, кормовых единиц - 1,59 в 1 кг, энергетических кормовых единиц - 1,38, переваримого протеина - 165,13 г/кг, кальция - 3,5 г/кг, фосфора - 4,44 г/кг, марганца - 45,3 мг/кг, железа - 135,5 мг/кг, меди

- 0,49 мг/кг, цинка - 39,2 мг/кг, витамина Е=9,17 мг/кг, каратиноидов - 0,013 мг/кг. Результаты изучения аминокислотного и жирнокислотного состава «Вита-Форце М» представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Содержание аминокислот и жирных кислот в кормовой добавке «Вита-Форце М»

n=3

Аминокислоты	г/кг	%	Жирные кислоты	
			Формула	%
1	2	3	4	5
Аспаргинова кислота	26,05	16,7	C_5	0,15
Треонин	9,9	6,4	C_6	0,14
Серин	8,39	5,4	C_7	0,15
Глутаминовая кислота	20,40	13,1	C_8	0,30
Пролин	8,54	5,5	C_{10}	0,07
Глицин	7,3	4,6	C_{11}	0,15
Аланин	9,92	6,4*	C_{12}	0,45
Валин	9,73	6,2	C_{14}	4,02*
Цистин	2,34	1,5	C_{15}	0,30
Метионин	3,61	2,3	C_{16}	30,18*
Изолейцин	5,43	3,5	$C_{16:}$	7,45*
Лейцин	12,84	8,2*	C_{17}	0,22
Тирозин	5,34	3,4	C_{18}	1,79
Фенилаланин	7,32	4,7	$C_{18:1}$	12,59*
Лизин	12,25	7,9*	$C_{18:2}$	14,64*
Гистидин	2,92	1,9	$C_{18:3}$	2.68
Аргинин	3.58	2.3	C_{19}	0,29
∑ аминокислот	155,98	100,0	$C_{20:0}$	0,15
Общий азот	-	3,93	$C_{20:4}$	11,92*
			$C_{20:5}$	0,59
			C_{22}	11,7*
			Общие липиды	20,61

Примечание: данные таблицы касаются только образцов, подвергнутых исследованию

Из данных таблицы видно, что аминокислотный состав кормовой добавки разнообразен, в нем представлены как заменимые, так и незаменимые аминокислоты, среди которых наибольшее процентное содержание у аспарагиновой (16,7 %), глутаминовой (13,1%) кислот, лейцина (8,2%), лизина (7,9

%), аланина и треонина (6,2 %). Содержание других аминокислот составляло в пределах от 1,5 % до 5,5 %.

Состав жирных кислот также весьма разнообразен и представлен различным количеством углеродных атомов - C_5 до C_{22}. При этом в жирнокислотном составе преобладают насыщенные жирные кислоты: пальмитиновая C_{16} - 30,18 %), олеиновая ($C_{18:1}$ - 12,59 %), линолевая ($C_{18:2}$ - 14,64 %), арахидоновая ($C_{20:4}$ - 11,92 %). Содержание ненасыщенных жирных кислот в составе предлагаемой кормовой добавки колеблется в пределах 0,15-0,67 %, содержание общих липидов составляет 20,61%.

Таким образом, предлагаемая кормовая добавка содержит комплекс биологически активных веществ - она богата белками, жирами, углеводами, липидами, заменимыми и незаменимыми аминокислотами, жирными кислотами, макро- и микроэлементами, а также содержит витамин Е, который является важнейшим компонентом антиоксидантной системы, участвующем в формировании радиорезистентности организма в условиях радиационного стресса.

С целью подбора оптимальной дозы предлагаемой кормовой добавки, опыты проводили на 30 растущих белых крысах, живой массой 180-200 г. разделенных на 5 групп по 6 животных в каждой. Животных опытных групп (1 - 4-я) кормили рационом с добавлением кормовой добавки «Вита-Форце М» из расчета 0,05 г/кг (1-я группа), 0,1 г/кг (2-я), 0,15 г/кг (3-я) и 0,20 г/кг (4-я). Животные 5-й группы получали обычный рацион без добавления испытуемого препарата «Вита-Форце М», применяемом ежедневно в течение 10 дней один раз в сут.

Установлено, что из испытанных 4-х вариантов доз, оптимальной оказалось доза 0,1 г/кг (2-я группа), которая оказывала стимулирующее действие на организм. Во 2-й группе крыс масса тела была выше контрольных значений на 8,5 %, среднесуточный прирост - на 16,5 % ($P<0,05$) и относительный прирост - на 8,7 % ($P<0,05$). Как снижение дозы препарата в рационе (0,05

г/кг), так и её увеличение (0,15-0,20) не приводили к существенному изменению изученных показателей.

Поскольку нами была приготовлена и жидкая форма кормовой добавки, параллельно определяли оптимальную дозу инъекционной формы, поскольку, в зависимости от условий опыта, возникала необходимость экстренного подкожного применения предлагаемого средства. Для этой цели готовили 1 %-ный водный экстракт препарата «Вита-Форце М», содержащий 10 мг/мл сухого вещества. Подбор оптимальной дозы препарата осуществляли при подкожном введении, для чего использовали 30 растущих белых крыс, живой массой 100-120 г.Животные были разделены на 6 групп по 5 крыс в каждой.

Крысам 1-й группы однократно подкожно вводили апифитоэкстракт в объеме 0,15 $см^3$ (15 мг/кг), 2-й - 0,20 $см^3$ (20 мг/кг), 3-й - 0,25 $см^3$ (25 мг/кг), 4-й - 0,30 $см^3$ (30 мг/кг), и 5-й - 0,35 $см^3$ (35 мг/кг).

Из-за малого объема вводимых доз, общий объем жидкости доводили до 1 $см^3$ путем введения микроколичеств апифитоэкстракта с использованием микрошприцов. Животным контрольной группы (6-й) в аналогичных условиях вводили стерильную (инъекционную) воду.

За оптимальную терапевтическую дозу принимали ту, которая оказывала стимулирующее действие на рост и развитие растущего организма, а также влияние препарата на гематологические показатели. Результаты опытов показали, что оптимальной дозой является 25 мг/кг (3-я группа). В указанной группе крыс масса тела была выше контрольных значений на 8,7 %, среднесуточный прирост - на 15,9 %. Изменение дозы вводимого препарата, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения снижало эффективность препарата.

При изучении гематологических показателей установлено, что в 3-й группе, наравне с увеличением прироста массы тела, наблюдается повышениесодержания эритроцитов в крови на 6,9 % и уровня глобулинов - на 7,3 %

по сравнению с контролем. Изменение в лейкоцитарной формуле не отмечено. В 1-й, 2-й, 4-й и 5-й группах животных отмечали незначительное уменьшение числа эритроцитов, гемоглобина при одновременном увеличении количества эозинофилов и незрелых форм нейтрофилов. Таким образом, оптимальной дозой инъекционной формы препарата является 25 мг/кг живой массы при подкожном его введении.

2.3.1 Изучение влияния длительного поступления апифитопрепарата на организм

Опыты проводили на 30 крысятах-отъемышах, исходной живой массой 43±2 г. Животные были распределены на 2 группы по 15 особей в каждой. Крысята 1-й группы получали обычный рацион, 2-й - рацион с добавлением разработанной кормовой добавки «Вита-Форце М» из расчета 0,1 г/кг корма. Скармливание апифитопрепарата продолжалось в течение 30 сут.

Результаты опытов показали, что крысята опытной группы с охотой принимали кормовую добавку, проявляли повышенный аппетит, были более активными, имели более опрятный внешний вид, темпы роста у подопытных крысят были выше, чем у контрольных.

Таблица 9 - Динамика изменения массы тела крысят, получавших в составе рациона кормовую добавку «Вита-Форце М»

Срок исследования, сут	Группа			
	опытная		контрольная	
	масса, г	привесы, г	масса, г	привесы, г
Исход	45,5±0,29	-	45,7±0,36	-
3	58,7±2,1	12,9	58,3±0,47	12,1
7	77,1±1,5	30,9	76,9±1,3	31,1
10	97,9±2,3^{x}	54,1	91,9±1,1	45,9
14	114,9±1,7	68,1	111,3±1,4	65,7
21	160,1±2,3^{x}	109,5	145,8±2,3	101,1
30	181,0±3,3^{x}	139,1	168,9±3,9	119,3

^{X} – $P < 0,05$

Результаты изучения росто-весовых показателей подопытных и контрольных животных представлены в таблицах 9 и 10.

Из данных таблицы видно, что скармливая кормовую добавку «Вита-Форце М» крысятам в течение 30 суток, наблюдали увеличение общей массы на 11,2 %, привесов - на 11,7 % по сравнению с контролем.

Росто-весовые показатели крысят, получавших кормовую добавку «Вита-Форце М», представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Росто-весовые показатели крысят, получавших препарат «Вита-Форце М»

Группа животных	Возраст, неделя	Параметры роста		
		масса тела, г	длина тела, мм	коэффициент массы сердца, мг/100 г
Опытная	I	77,1±1,7	65,9±1,3	6,3±0,45
	II	114,9±1,2	86,0±1,1	6,1±0,2
	III^{x}	160,1±2,2^{x}	110,1±1,9	5,0±0,5
	IV^{xx}	181,0±3,3^{xx}	128,1±2,1	3,9±0,3
Контрольная	I	60,1±0,5	64,1±1,5	6,3±0,6
	II	111,9±1,4	84,3±1,7	5,9±0,3
	III	145,9±2,2^{x}	105,1±1,1	4,3±0,5
	IV	158,5±3,1^{xx}	123,9±1,5	3,3±0,2

^{x} P<0,05; ^{xx} P<0,01

Из представленных в таблице 10 данных видно, что длительное (в течение 30 суток) скармливание растущим крысятам испытуемой кормовой добавки, оказывало положительное влияние на рост и развитие животных.

Установлено, что уже на 3-ю неделю опыта последовало достоверное увеличение массы тела крысят опытной группы, которое превышало таковой контрольных сверстников в 1,09 раза, а длина тела крысят опытной группы составляла 110,1 мм против 105,1 мм в контроле.

К концу 4-й недели изменения параметров роста были еще более существенными, когда масса тела у получавших испытуемую кормовую добавку превышала контрольные значения в 1,14 раза (P<0,01) при коэффициенте массы тела 3,0±0,3 против 3,3±0,2 в контрольной группе.

Продолжение изучения биологического действия предложенной кормовой добавки на организм животных, в следующей серии проводили опыты по изучению влияния препарата на гематологические показатели крысят, определение у них количества гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов. Результаты исследований представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Влияние «Вита-Форце М» на состояние периферической крови крысят

Показатель	Группа	
	1-я (опытная)	2-я (контрольная)
Гемоглобин, г/%	14,5±0,3	14,3±0,5
Эритроциты, 10^{12}/л	7,3±0,1	6,9±0,3
Лейкоциты, 10^{9}/л	13,5±0,2	12,3±0,1

Из представленных в таблице 11 материалов видно, что скармливание крысятам кормовой добавки «Вита-Форце М» в течение 30 суток отрицательного влияния на гематологические показатели не оказывало - количество гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов у крысят опытной и контрольной групп были почти одинаковыми, хотя при этом просматривалась тенденция к незначительному увеличению исследованных показателей. Следовательно, скармливание животным разрабатываемой кормовой добавки оказывало стимулирующее влияние на систему гемопоэза, увеличивая содержание клеток как эритроидного (в 1,05 раза), так и лейкобластического (1,09 раза) ряда.

По окончании опытов животные опытной и контрольной групп были убиты для изучения влияния препарата на состояние и развитие внутренних органов, с определением тимусного, селезеночного и надпочечного индексов.

Результаты исследований показали, что длительное поступление в организм растущих крысят испытуемой кормовой добавки патоморфологических изменений не вызывало. Параллельное определение тимусного, селезеночного и надпочечного индексов показало (табл. 12), что многократное и длительное поступление кормовой добавки в составе рациона оказывало положительное влияние на развитие внутренних органов.

Таблица 12 - Влияние кормовой добавки «Вита-Форце М» на развитие внутренних органов крысят после длительного (30 суток) поступления препарата в организм

Показатель	Группа животных	
	опытная	контрольная
Живая масса, г	209,3±1,7^{xx}	175,1±1,5
Тимус, мг	334,1±3,1^{xx}	282,9±4,5
Селезенка, мг	193,9±6,1^{xx}	124,3±2,9
Надпочечник, мг	57,1±2,9^{xx}	38,9±1,5
Тимусный индекс, ТИ	1,87±0,07^{x}	1,60±0,03
Селезеночный индекс, СИ	5,1±0,03^{x}	4,2±0,09
Надпочечный индекс, НПИ	0,26±0,01^{x}	0,21±0,05

^{x} P<0,05; ^{xx} P<0,01

Из данных таблицы 12 видно, что 30-сутки кормление растущих животных с добавлением к рациону испытуемой кормовой добавки, оказывало положительное влияние как на прирост живой массы, так и на развитие внутренних органов крысят. Установлено, что достоверное увеличение живой массы подопытных животных на фоне кормления их кормами, содержащими испытуемый препарат, сопровождалось существенным увеличением коэффициента внутренних органов. При этом тимусный индекс (ТИ) у крысят подопытной группы превышал таковой контрольных в 1,17 раза (P<0,05), селезеночный индекс (СИ) - 1,21 и надпочечный индекс (НПИ) - в 1,24 раза (P<0,01).

2.3.2 Влияние «Вита-Форце М» на неспецифическую резистентность организма

Учитывая, что в условиях экологического воздействия на животных происходит значительное снижение показателей неспецифической резистентности организма (НРО), лечебно- профилактические средства и биоло-

гические добавки должны быть оценены на способность повышения показателей НРО.

Для оценки влияния испытуемого препарата на неспецифическую резистентность организма, проводили опыты на 30 белых крысах, живой массой 180-200 г, разделенных на 2 группы по 10 животных в контрольной и 20 - в опытной группах.

Крысам опытной группы инъекционную форму препарата вводили в объеме 0,25 см^3 в дозе 25 мг/кг, животным контрольной группы в том же объеме - стерильный физиологический раствор.

Таблица 13 - Влияние апифитопрепарата «Вита-Форце М» на показатели неспецифической резистентности организма белых крыс

Показатель	Срок исследования, сут					
	10		20		30	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Общий белок, г/л	5,9^x	5,3	6,1^x	5,5	6,3^x	5,5
	0,03	0,01	0,01	0,02	0,01	0,03
Альбумины, г/л	2,3^x	2,1	2,4^x	2,3	2,4^x	2,3
	0,01	0,03	0,05	0,01	0,02	0,01
α-глобулины, г/л	1,7	1,5	1,6	1,5	1,7	1,5
	0,02	0,01	0,03	0,01	0,05	0,03
β-глобулины, г/л	1,2	1,0	1,2	1,1	1,3	1,0
	0,01	0,03	0,05	0,05	0,03	0,05
γ-глобулины, г/л	1,0	0,9	1,1	0,9	1,1	0,9
	0,03	0,01	0,03	0,01	0,03	0,01
БАСК, %	51,0	49,0	50,9	48,1	52,0	49,0
	1,1	0,5	1,5	0,9	1,4	0,9
ЛАСК, %	15,1	14,5	16,0	15,1	15,9	14,9
	0,9	1,1	1,1	1,3	1,9	0,9
ФАН, %	61,0	59,1	60,1	61,1	60,0	59,9
	0,5	0,3	0,5	0,9	0,7	0,5
ФЧ, ед.	2,3	2,2	2,3	2,1	2,3	2,2
	0,01	0,03	0,07	0,03	0,05	0,01
ФИ, ед.	3,8	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7
	0,03	0,01	0,05	0,03	0,05	0,01

X - P<0,05; числитель - M; знаменатель - m

У животных обеих групп в динамике (через 10; 20 и 30 суток после введения препарата) тотально брали пробы крови и изучали функциональную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов, лизоцимную и общую бактерицидную активность сыворотки крови, а также определяли содержание общего белка, альбуминов, α-, β- и γ-глобулинов.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 13.

Из представленных в таблице 13 данных видно, что однократное подкожное введение препарата «Вита-Форце М» оказывало стимулирующее действие на факторы неспецифической защиты, увеличивая содержание общего белка на 0,42 %, α- и β-глобулинов - на 0,22 %, γ-глобулинов - на 0,12 %, БАСК - на 2 %, ЛАСК - на 0,2 %, ФАН, ФЧ и ФИ - на 0,1 % по сравнению с контролем соответственно.

2.3.3 Влияние «Вита-Форце М» на иммуногематологические показатели животных

Для изучения влияния испытуемого апифитопрепарата на иммуногематологические показатели были проведены опыты на 18 крысятах-отъемышах, разделенных на 2 группы по 9 животных в каждой. Крысята 1-й группы ежедневно в течение 10 дней внутрижелудочно получали жидкую (перорально) форму «Вита-Форце М» в дозе 25 мг/кг в объеме 1 см^3. Животные 2-й группы апифитопрепарат не получали, а в качестве контроля в тех же условиях - физиологический раствор в объеме 1 см^3.

У животных в динамике (через 5; 10 дней) для изучения морфологического состава брали пробы крови из хвостовой вены и в ней определяли содержание эритроцитов и лейкоцитов путем подсчета их количества в камере Горяева, и качественной характеристики путем анализа окрашенных по Романовскому-Гимза мазков.

Результаты анализа периферической крови крысят представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Влияние «Вита-Форце М» на гематологические показатели крысят

Показатель	Срок исследования, сут		
	до введения	через 5 дней	через 10 дней
Эритроциты, 10^{12}/л	6,0±0,05	6,03±0,07	6,15±0,01
Гемоглобин, г/л	94,8±0,03	97,1±0,2	105,0±0,5
Цветной показатель	0,73±0,05	0,62±0,08	0,52±0,21
Лейкоциты, 10^9/л	14,1±0,21	15,0±0,3	15,1±0,05
Лимфоциты, %	67,9±0,27	72,0±0,23	74,4±0,08
Палочкоядерные нейтрофилы	5,1±0,81	6,0±1,3	8,1±2,0
Сегментоядерные нейтрофилы	22,1±3,0	19,0±1,1	17,3±1,5
Юные нейтрофилы	1,5±0,1	0,9±0,3	0,7±0,07
Эозинофилы	1,1±0,2	1,0±0,3	0,8±0,09
Базофилы	0,1±0,03	-	-
Моноциты	0,8±0,1	1,1±0,2	1,9±0,3

Из представленных в таблице 14 данных видно, что поступление в организм растущих крысят препарата «Вита-Форце М» оказывало положительное влияние на гематологические показатели животных с тенденцией увеличения содержания эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, с одновременным уменьшением количества юных форм нейтрофилов, эозинофилов и базофилов, которые приближались к таковому у взрослых животных. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии испытуемого средства на систему гемопоэза у растущих животных.

Таблица 15 - Влияние «Вита-Форце М» на состояние клеточного иммунитета у крысят

Показатель	Срок исследования, дни					
	исход	ИИ	5	ИИ	10	ИИ
Т-лимфоциты, %	57,9±3,1		60,5±2,1		63,8±2,5	
T_x($T_{тр}$), %	17,9±1,3		20,8±3,0		24,0±2,1	
T_c (TT_2), %	13,8±2,5	1,29	14,9±2,8	1,39	15,8±1,5	1,51
$T_{акт}$ (ЕА-РОК)	21,9±4,1		22,9±3,3		23,9±1,3	
В-лимфоциты, %	12,1±2,3		14,3±0,8		15,3±0,3	
$T_{абс}$, 10^9/л	5,51±1,1		7,01±1,5		7,6±1,3	
$B_{абс}$, 10^9/л	1,03±0,5		1,8±0,3		2,2±0,8	

ИИ - иммунорегуляторный индекс, (T_x/T_c)

Параллельно в пробах крови, взятых в динамике, изучали влияние испытуемого средства на состояние клеточного иммунитета у крысят. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 15.

Из представленных в таблице 15 материалов видно, что испытуемый препарат оказывал стимулирующее влияние на систему иммунитета, в частности, на состояние клеточного иммунитета. При этом состав циркулирующих в крови лимфоцитов растущих крысят был представлен на 57,9 % Т-лимфоцитами и 12,1 % В-лимфоцитами. При этом Т-лимфоциты, в свою очередь, были представлены 17,9 % Т-хелперами и 13, 8 % Т-супрессорами, составляя соотношение T_x/T_c=1,29.

Результаты исследований показали, что поступление в организм крысят испытуемого препарата оказывало стимулирующее влияние на систему клеточного иммунитета, что выражалось в увеличении иммунорегуляторного индекса (T_x/T_c), который к 10 дню опыта увеличился в 1,17 раза, составляя 1,51 против 1,29 в контроле (исход).

Полученные данные свидетельствуют о стимулирующем и иммуномодулирующем действии препарата «Вита-Форце М» на систему иммунитета, активизируя важнейший показатель иммунитета - иммунорегуляторный индекс (T_x/T_c).

2.3.4 Изучение адаптогенного действия апифитопрепарата «Вита-Форце М» на организм

Известно, что для повышения резистентности организма к стрессорным факторам применяют фармакологические средства - адаптогены синтетического и природного происхождения. В последнее время ввиду токсичности синтетических препаратов, предпочтение отдают природным адаптогенам (женьшень, элеутерококк, родиола розовая, аралия маньчжурская и т.д.). При

этом установлено, что природные адаптогены, наряду с антистрессорными, одновременно обладают и радиозащитными свойствами, что выгодно отличает их от синтетических препаратов. Кроме того, адаптогены природного происхождения, в отличие от синтетических, представляют собой комплекс биологически активных веществ, близких по своей природе эндогенным биорегуляторам, оказывающих адекватное коррегирующее действие на функциональное состояние организма, т.е. обладают широким спектром фармакологической активности.

В связи с тем, что испытуемый препарат представляет собой комплекс биологически активных веществ растительного, животного (аписогенного) и минерального происхождения, на следующем этапе работы проводили исследования по оценке адаптогенной (антистрессорной) активности композиционного препарата на фоне стрессорного воздействия на организм.

Для оценки адаптогенной активности препарата, опыты проводили на 50 белых крысах обоего пола, живой массой 180-200 г с использованием модели иммобилизационного стресса, который воспроизводили путем фиксации животных в положении на спине в течение 12 часов. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили 5 %-ный водный экстракт препарата (пероральная, жидкая форма) в объеме по 0,6 мл (25 мг/кг) в течение 7 дней до иммобилизации. Крысы контрольной группы получали указанный объем дистиллированной воды по аналогичной схеме. В качестве контрольных препаратов использовали раствор элеутерококка и фитоадаптогена «Эраконд» в дозе 25 мг/кг в виде 10 %-ного раствора. На 8-е сутки эксперимента животных всех групп подвергали иммобилизационному стрессу по вышеописанной методике, после чего их декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли степень гипотрофии надпочечников и инволюцию тимуса, а также деструктивных повреждений в слизистой оболочке желудка. В качестве критерия оценки принимали наличие или отсутствие признаков, соответствующих «триаде Селье», т.е. развитие признаков адаптационного синдрома

Селье. Для этого разрезали желудок по большой кривизне и подсчитывали количество деструктивных повреждений (точечные кровоизлияния, эрозии, полосовидные язвы). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА), о состоянии антиоксидантной системы судили по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ).

Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 - Влияние препарата «Вита-Форце М» на степень выраженности параметров «триады Селье» у белых крыс на фоне иммобилизационного стресса

Группа животных	Масса органов, мг/100 г		
	тимуса	надпочечников	селезенки
Интактная (n=10)	153,1±5,77	21,0±1,38	655,1±21,05
Контрольная (стресс+H_2O) (n=10)	102,0±10,01	30,9±1,10	294,0±26,09
Опытная 1(стресс+«Эра-ЖМ») (n=10)	130,6±8,6^x	22,0±1,15	430,3±27,01^x
Опытная 2 (стресс+элеутерококк) (n=10)	119,7±7,13^x	23,1±2,31	428,1±22,15^x
Опытная 3 (стресс+«Эраконд») (n=10)	120,1±7,61^x	22,9±2,35	397,3±15,09

^{x} – $P < 0,05$

Из данных таблицы 16 видно, что у животных, подвергнутых 12-часовому иммобилизационному стрессу, развивался комплекс изменений внутренних органов, характерных для стрессорной реакции: инволюция лимфоидных органов (тимуса, селезенки) с одновременным увеличением (гипертрофии) надпочечников.

Стрессорная реакция организма параллельно сопровождается появлением деструктивных изменений слизистой оболочки желудка, которые выражаются в виде полосовидных кровоизлияний, эрозий и язв.

Как видно из данных таблицы 17, профилактическое применение препарата «Вита-Форце М» оказывало антистрессорное действие, о чем свидетельствует превышение массы тимуса таковому стрессированных животных в 1,27 раза; селезенки - в 1,49 раза и предупреждало гипертрофию надпочечников - в 1,41 раз (P<0,05).

Таблица 17 - Влияние препарата «Вита-Форце М» на степень выраженности повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных 12-часовым иммобилизационным стрессом крыс

Повреждения	Показатель	Группа животных			
		интактная (n=10)	контрольная (стресс+ H_2O) (n=10)	опытная 1 (стресс+«Эра-ЖМ») (n=10)	опытная 2 (стресс+эле утерококк) (n=10)
Полосовидные кровоизлияния	% поражения ж-х	0	82	43	51
	среднее число деструкций на 1 ж-е, %	0	2,7	1,6	1,8
Эрозии	% поражения ж-х	0	100	53	65
	среднее число деструкций на 1 ж-е, %	0	2,1	1,1	1,2
Полосовидные язвы	% поражения ж-х	0	100	0	0
	среднее число деструкций на 1 ж-е, %	0	1,7	0	0

Профилактическое введение испытуемого препарата перед стрессом оказывало гастропротективное действие, ингибируя развитие глубоких деструкций слизистой оболочки желудка белых крыс. Так, у животных, получавших препарата «Вита-Форце М» с профилактической целью, количество эрозий было на 47 % меньше, чем в контрольной (непрофилактированной) группе. При этом среднее число эрозий на 1 животное у профилактированных ис-

пытуемым препаратом было меньше в 1,91 раза (P<0,01) по сравнению с контролем.

Учитывая, что одним из основных механизмов развития стресс-реакции в организме является дезорганизация мембран с генерацией активных форм кислорода в процессе метаболизма и с усилением синтеза продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые ингибируют активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ), параллельно нами были проведены опыты по изучению состояния системы прооксидантно-антиоксидантной защиты (ПЛАЗ) на фоне применения потенциального антистрессора-адаптогена.

Для этой цели в сыворотке периферической крови иммобилизированных и профилактированных испытуемым препаратом белых крыс определяли содержание продуктов окисления липидов и концентрацию антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ).

Результаты биохимического анализа сывороток крови крыс по изменению прооксидантно-антиоксидантной системы (ПОАС) в условиях применения потенциального адаптогена «Вита-Форце М», представлены в таблице 18.

Из приведенных в таблице данных видно, что иммобилизационный стресс у крыс сопровождался значительным нарушением системы прооксидантно-антиоксидантной защиты, которое сопровождалось достоверным повышением концентрации токсических продуктов пероксидации липидов

Таблица 18 - Влияние «Вита-Форце М» на состояние системы прооксидантно-антиоксидантной защиты у крыс в условиях 12-часового иммобилизационного стресса

Показатель	Группа животных			
	интактная (n=10)	контрольная (стресс) (n=10)	опытная 1 (стресс+«Вита-Форце М») (n=10)	опытная 2 (стресс+«Эракоид») (n=10)
Каталаза, мкат/л	1,1±0,13	0,8±0,15	1,3±0,01	1,2±0,05

МДА, мкмоль/л	7,6±0,31	15,0±2,51^{xx}	9,1±1,07	10,1±0,09
СОД, ед./л	15,3±1,0	5,3±0,77^{xxx}	12,9±1,81	10,8±1,61
Восстановленный глутатион, ммоль/л	343,1±31,01	258,1±23,40^{x}	319,6±24,61	289,5±19,85

^{x} – P < 0,05; ^{xx} – P < 0,01; ^{xxx} – P < 0,001

(МДА) с одновременным угнетением содержания антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы), содержание которых у стрессированных животных было ниже контроля в 1,37 и 4,01 раза (P<0,001) соответственно.

Профилактическое введение испытуемого препарата в течение 7 суток до иммобилизационного стресса оказывало стресспротективное действие на организм, что выражалось в ингибировании образования токсических липидных радикалов - малондиальдегида (МДА) с одновременным сохранением уровня антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, содержание которых на фоне применения испытуемого препарата изначально уступало таковому контрольных значений.

Таким образом, в результате проведенных исследований обоснована возможность оптимизации состава известной натуральной кормовой добавки «Вита-Форце» и с учетом механизма действия отдельных компонентов разработана новая композиция - «Вита-Форце М», содержащая оптимальный набор компонентов, подобранных по принципу сочетанного разностороннего действия на организм. При этом базовыми составляющими композиции в отличие от известной («Вита-Форце»), являются наиболее доступные и дешевые продукты пчеловодства (пчелиный подмор, трутневый расплод и обножка), растительного (травяная и хвойная мука), животного (кровяная мука) и минерального (микрочастицы гидросиликата алюминия) происхождения, обладающие иммуномодулирующим, адаптогенным, антибактериальным и сорбционно-детоксикационным свойствами.

Результаты изучения влияния усовершенствованного варианта натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М» на орга-

низм интактных (здоровых) животных показали, что по видовым качествам, поедаемости и усвояемости препарат не уступает известной кормовой добавке. Одно- и многократное поступление композиции в дозах 25-50 мг/кг (по

сухому веществу) живой массы отрицательного влияния на организм теплокровных животных не оказывало. При этом установлено стимулирующее действие композиции на росто-весовые, иммуногематологические показатели, а также стресспротективное (адаптогенное) и антиоксидантное действие на организм.

2.4 Оценка радиозащитной активности кормовой добавки «Вита-Форце М» на лабораторных животных

Учитывая, что известная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце», обладая антиоксидантными свойствами, вместе с тем является относительно слабым радиопротектором и, предполагая, что усиление формулы добавки за счет увеличения содержания в ней антиоксидантного компонента - пчелиного подмора (источника хитозана), хвойной, кровяной муки и сорбционно-детоксикационного компонента - микрочастиц бентонита, повлечет за собой усиление стресспротективного и радиозащитного эффектов, на следующем этапе проводили опыты по оценке радиозащитной активности новой кормовой добавки «Вита-Форце М».

При этом мы исходили из того, что лучевое поражение организма сопровождается генерацией активных форм кислорода с последующей дезорганизацией и повреждением мембран (мембранотоксический эффект), и накоплением липидных и хиноидных радиотоксинов, запускающих в облученном организме радиоиндуцированный апоптоз - интерфазную гибель клеток, приводящую к гибели облученного организма. Концепция о ведущей роли реакций свободнорадикального окисления липидов биологических мембран при лучевом поражении, согласно последним данным, стала распространяться и на другие виды патологии, в том числе и на инфекционную, включая эшерихиозы.Поэтому поиск эффективных, специфически действующих на ту или

иную систему организма in vivo биоантиоксидантов (БАО), как при лучевой, так и инфекционной патологии, является предметом научных исследований.

С учетом изложенного, на следующем этапе работы нами были проведены опыты, целью которых явилось изучение радиозащитной активности вновь полученного препарата - натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М» на пораженных ионизирующим излучением лабораторных и с.-х. животных.

2.4.1 Изучение формирования радиорезистентности у белых мышей, получавших в рационе биологически активную кормовую добавку «Вита-Форце М»

Для изучения возможности повышения радиорезистентности у животных, получавших в составе рациона биологически активную кормовую добавку «Вита-Форце М», были проведены опыты на 204 белых мышах, которые по принципу аналогов были разделены на 17 групп по 12 животных в каждой. Мыши 1-й группы в течение 10 дней до облучения получали кормовой рацион с добавлением препарата «Вита-Форце М» из расчета 0,1 г/кг корма; животные 2-й получали аналогичный рацион в течение 10 дней после облучения; мыши 3-й - в течение 10 дней до и в течение 10 дней после облучения; животные 4-й - в течение 20 дней до облучения; мыши 5-й - в течение 20 дней после облучения; животные 6-й - в течение 20 дней до и в течение 20 дней после облучения; мыши 7-й - в течение 10 дней до облучения получали известную кормовую добавку «Вита-Форце» с добавлением в тех же количествах в рационе; животные 8-й - аналогичный рацион в течение 10 дней после облучения; животные 9-й - в течение 10 дней до и в течение 10 дней после облучения; мыши 10-й - в течение 20 дней до облучения; животные 11-й - в течение 20 дней после облучения; мыши 12-й - в течение 20 дней до и в течение 20 дней после облучения; животные 13-й - в течение 30 дней до облучения; мыши 14-й - в течение 30 дней после облучения; животные 15-й - в течение 30 дней до и в течение 30 дней после облучения; мыши 16-й - до и

после облучения получали обычный рацион без кормовых добавок (контроль облучения), а животные 17-й - не облучались и получали обычный рацион (биологический контроль).

Через 10, 20 и 30 дней после начала кормления рационом с кормовыми добавками, животные 1-16 групп были подвергнуты радиогенному стрессу путем внешнего гамма-облучения на установке «Пума» в дозе, вызывающей тяжелую степень острой лучевой болезни (ОЛБ) - 7,7 Гр. За животными вели наблюдение, учитывая количество павших и выживших животных. Формирование радиорезистентности животных оценивали по интегральному показателю - выживаемости летально облученных животных.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 19.

Из материалов таблицы видно, что оба испытуемых препарата в 15 вариантах опыта оказывали радиозащитный эффект, который, в зависимости от варианта и состава препарата, колебался в пределах от 16,6 - до 75 % при 100 %-ной гибели только облученных животных (контроль облучения).

Сопоставительный анализ радиозащитной активности известного и предлагаемого препаратов показывает, что предлагаемая кормовая добавка по изучаемому показателю значительно превосходит известный препарат как по срокам наступления радиорезистентности к радиогенному стрессу, так и по степени выраженности устойчивости к стресс-фактору.

Как видно из данных таблицы, максимальная радиорезистентность (выживаемость 66,6 %) у мышей наступает при кормлении их в течение 60 сут известным препаратом «Вита-Форце». Аналогичная степень радиозащиты у мышей при кормлении их рационом, содержащим предлагаемый препарат «Вита-Форце М», наступает на 20 дней раньше, т.е. в варианте, предполагающем кормление животных за 20 дней до или в течение 20 дней после облучения, выживаемость составляет 66,6 %. В отличие от известного, предлагаемая кормовая добавка обладает способностью индуцировать радиорези-

стентность за более короткий срок. Так, при кормлении животных рационом, содержащим предлагаемый препарат, в течение 10 дней до облучения, фор-

Таблица 19 - Выживаемость летально (7,7 Гр) облученных мышей в зависимости от схемы применения препаратов «Вита-Форце М» и «Вита-Форце», %

Группа	Условия кормления животных испытуемыми препаратами	Срок наблюдения, сут					
		3	6	10	14	21	30
1	Скармливание порошковой формы препарата «Вита-Форце М» из расчета 0,1 г/кг корма в течение 10 дней до облучения	12/100	12/100	9/75	8/66,6	7/58,3	6/50
2	–"– в течение 10 дней после облучения	12/100	12/100	8/66,6	7/58,3	6/50	5/41,7
3	–"– в течение 10 дней до и в течение 10 дней после облучения	12/100	12/100	9/75	8/66,6	7/58,3	7/58,3
4	–"– в течение 20 дней до облучения	12/100	12/100	9/75	8/66,6	8/66,6	8/66,6
5	–"– в течение 20 дней после облучения	12/100	12/100	9/75	9/75	8/66,6	8/66,6
6	–"– в течение 20 дней до и в течение 20 дней после облучения	12/100	12/100	10/90	10/90	9/75	9/75
7	–"– «Вита-Форце» в течение 10 дней до облучения	12/100	12/100	8/66,6	4/33,3	3/25	3/25
8	–"– в течение 10 дней после облучения	12/100	12/100	8/66,6	3/25	2/16,6	2/16,6
9	–"– в течение 10 дней до и в течение 10 дней после облучения	12/100	12/100	8/66,6	5/41,7	4/33,3	4/33,3
10	–"– в течение 20 дней до облучения	12/100	12/100	8/66,6	6/50	5/41,7	4/33,3
11	–"– в течение 20 дней после облучения	12/100	12/100	9/75	6/50	6/50	3/25
12	–"– в течение 20 дней до и в течение 20 дней после облучения	12/100	12/100	8/66,6	7/58,3	7/58,3	4/33,3
13	–"– в течение 30 дней до облучения	12/100	12/100	8/66,6	7/58,3	5/58,3	4/33,3
14	–"– в течение 30 дней после облучения	12/100	12/100	9/75	7/58,3	5/41,7	4/33,3
15	–"– в течение 30 дней до и в течение 30 дней после облучения	12/100	12/100	9/75	9/75	8/66,6	8/66,6
16	Контроль облучения	12/100	12/100	8/75	3/25	1/8,33	0
17	Биологический контроль	12/100	12/100	12/100	12/100	12/100	12/100

Числитель - количество выживших животных;
Знаменатель - % выживших животных

мируется радиорезистентность у 50 % животных, в то время как при кормлении рационом, содержащим известный препарат «Вита-Форце», только 25 % животных приобретают устойчивость к летальному облучению. Увеличение срока кормления известным препаратом в 2 раза, не приводит к существенному повышению радиорезистентности - выживаемость у мышей, получавших в рационе препарат «Вита-Форце» за 10 дней до и в течение 10 дней после облучения, составляла 33,8 % против 58,3 % у животных, получавших предлагаемый препарат, использованный в аналогичных условиях.

Максимальную радиорезистентность (выживаемость 75 %) животные приобретали при кормлении их рационом, содержащим предлагаемый препарат «Вита-Форце М» в течение 40 суток (20 суток до облучения и в течение 20 дней после облучения).

При кормлении животных рационом, содержащим известную кормовую добавку «Вита-Форце», максимальная резистентность (66,6 % защиты) наступает только за 60 суток период (30 суток до- и в течение 30 суток - после облучения). При этом известный препарат уступал предлагаемому как по уровню выживаемости (в 1,13 раза или на 28,4 %), так и по срокам наступления радиорезистентности (60 суток против 40 у предлагаемого, что в 1,5 раза или на 34,6 % уступает предлагаемому).

Таким образом, сравнительное изучение влияния известной и предлагаемой кормовой добавок на формирование радиорезистентности организма белых мышей на фоне кормления их рационом, содержащим препараты «Вита-Форце» и «Вита-Форце М» из расчета 0,1 г/кг корма показало, что оба препарата обладают способностью повышать радиорезистентность животных. Однако при этом уровень радиорезистентности был различный и зависел от состава кормовой добавки.

Кормление белых мышей рационом, содержащим «Вита-Форце М», в течение 20 суток до и в течение 20 суток после летального (7,7 Гр) облучения, повышало радиорезистентность животных, обеспечивая их выживае-

мость в 75 % случаев. Использование известной кормовой добавки «Вита-Форце» в идентичных условиях, обеспечивало выживаемость только 25 % летально облученных животных, что уступает предлагаемому препарату в 3 раза (P<0,001).

Для подтверждения полученных данных, на следующем этапе работы проводили изучение влияния кормления другого вида лабораторных животных - белых крыс рационом, содержащим предлагаемую кормовую добавку «Вита-Форце М». Одновременно при этом изучали также возможность ускоренного формирования радиорезистентности с использованием предлагаемой кормовой добавки.

2.4.2 Изучение формирования радиорезистентности у белых крыс на фоне различных способов применения натуральной кормовой добавки «Вита-Форце М»

На следующем этапе работы изучали возможность создания экстренной защиты организма путем перорального и парентерального введения испытуемого препарата.

При этом мы исходили из того, что способ парентерального применения терапевтического средства гораздо более эффективен по сравнению с пероральным и, учитывая положительные результаты предыдущих исследований сотрудников отдела радиобиологии по экстренному формированию радиорезистентности животных путем парентерального применения фитопрепаратов «Эраконд» и «Эра-Н», опыты проводили с использованием различных вариантов и схем применения препарата «Вита-Форце М».

Полученные в предыдущей серии положительные результаты опытов на белых мышах с использованием различных схем применения препарата явились основанием для ограничения вариантов опытов, поскольку это потребовало бы использования большого количества животных. Поэтому при проведении исследований и изучении радиозащитной активности препарата,

в зависимости от схем применения, на данном этапе ограничились повторением только тех схем применения препарата, которые оказались наиболее эффективными на пораженных ионизирующей радиацией белых мышах.

Кроме того, учитывая концептуальное положение фармакотерапии о том, что способ парентерального применения лечебно-профилактических средств гораздо более эффективен по сравнению с пероральным, что достигается за счет ускоренной доставки фармакологических средств в пораженные клетки-мишени организма, в данной серии опытов мы испытывали как пероральный, так и парентеральный способы применения препарата «Вита-Форце М».

В опытах использовали 75 белых крыс, живой массой 180-200 г, разделенных на 5 групп по 15 животных в каждой. Крысам 1-й группы за 15 суток до и в течение 15 суток после облучения скармливали рацион, содержащий порошковую форму испытуемого препарата из расчета 0,1 г/кг корма; животные 2-й - в течение 15 суток до облучения получали вышеназванный рацион и за 24 часа до облучения им однократно подкожно вводили инъекционную форму препарата в дозе 25 мг/кг живой массы; 3-й - через 24 часа после облучения вводили однократно подкожно инъекционную форму препарата и в течение 15 суток после облучения скармливали вышеназванный рацион; 4-й - в течение 15 суток до облучения и в течение 15 суток после облучения скармливали вышеназванный рацион с дополнительной подкожной инъекцией жидкой формы препарата за 24 часа до облучения; облученным животным 5-й - препараты не вводили, и они служили контролем облучения.

Облучение животных проводили на гамма-установке «Пума» в дозе 9,0 Гр. Препарат «Вита-Форце М» начинали задавать за 15 дней до и в течение 2-х недель после облучения. При этом облученным животным вначале скармливали только 1/4 всего рациона со всем количеством «Вита-Форце М», а затем, когда в кормушках ничего не оставалось, давали остаток. Рацион был

сбалансирован по составу и минимально достаточным (это рассчитывали на 3 группы, поскольку облучение животных уменьшает потребление ими пищи).

Животных контрольной (облученной) группы содержали на обычном рационе. За облученными, получавшими кормовую добавку на фоне облучения, животными вели клиническое наблюдение, регистрируя павших и выживших белых крыс.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Выживаемость летально облученных (9,0 Гр) белых крыс в зависимости от схемы применения препарата «Вита-Форце М»

Групп	Схема применения препарата	Срок наблюдения, сут					
		3	6	10	14	21	30
1	Скармливание порошковой формы препарата в теч-е 15 сут до и 15 сут после облуч-я в дозе 0,1 г/кг корма	15/100	15/100	13/86,6	12/80,0	11/73,3	10/66,6
2	–"– в теч-е 15 сут до облуч-я и з 24 ч до облуч-я однократное п/к введение инъекц-й дозы препарата в дозе 25 мг/кг живой масс	15/100	15/100	14/93,3	13/86,6	12/80	11/73,3
3	Через 24 ч после облуч-я однократное п/к введение инъекц-й формы препарата и скармливание в теч-е 15 сут порошковой формы препарата в указанной дозе	15/100	15/100	14/93,3	13/86,6	12/80	11/73,3
4	Скармливание порошковой формы препарата в теч-е 15 сут до облуч-я, однократное п/к введение инъекц-й формы препарата за 24 ч до или через 24 ч после облуч-я и скармливание в теч-е 15 сут после облуч-я	15/100	15/100	14/93,3	14/93,3	13/86,6	12/80
5	Облученные животных без применения кормовой добавки	15/100	13/86,6	6/40	3/20	1/6,5	0/-

Числитель - количество выживших животных;
Знаменатель - % выживаемости

Из данных таблицы видно, что применение препарата «Вита-Форце М» оказывало радиомодифицирующий эффект, увеличивая выживаемость

летально-облученных животных до 66,6-80,0 % случаев при радиационной гибели всех облученных животных в контрольной 5-й группе. При этом нами были испытаны как порошковая (пероральная), так и жидкая (инъекционная) формы испытуемого препарата.

Сопоставительный анализ данных таблицы 20 показывает, что из 4-х схем применения кормовой добавки наиболее оптимальным является сочетанное перорально-инъекционное применение препарата, предполагающее скармливание его в составе корма в течение 15 суток до и в течение 15 суток после облучения с дополнительным однократным подкожным введением инъекционной формы за 24 часа или через 24 часа после облучения. Указанная схема применения кормовой добавки и ее лекарственной (инъекционной) формы обеспечивала 80 %-ную выживаемость летально облученных животных при 100 %-ной гибели только облученных (контрольных) животных.

Однократная подкожная инъекция лекарственной формы препарата как до, так и после облучения приводила к повышению радиозащитной эффективности с одновременным сокращением расхода кормовой добавки. Так, в группах животных (2-я и 3-я), получавших рацион с добавлением 0,1 г/кг кормовой добавки в течение 15 суток до или в течение 15 суток после облучения на фоне профилактического (за 24 часа до облучения) и лечебного (однократное подкожное введение инъекционной формы) применения препарата, выживаемость летально облученных животных составляла 73,3 %, что уступает оптимальной схеме применения (вариант 4) только в 1,09 раза ($P<0,05$) при значительном (на 50 %) сокращении расхода кормовой добавки, благодаря двукратному уменьшению срока кормления (15 суток вместо 30 суток по варианту 4) рационом, содержащим испытуемую кормовую добавку «Вита-Форце М».

Преимущество испытуемой кормовой добавки перед известной («Вита-Форце») подтверждается еще тем, что скармливание порошковой формы препарата в течение 15 суток до и в течение 15 суток после летального облу-

чения животных, формирует аналогичную же степень радиозащиты (выживаемость 66,6 %), как и при 60-дневном (30 суток до и 30 суток после облучения) кормлении облученных животных известной кормовой добавкой, сокращая, тем самым, как расход препарата, так и продолжительность кормления животных.

Учитывая, что наиболее полной характеристикой эффективности радиомодификатора является величина ФИД (фактор изменения дозы), проводили опыты радиомодифицирующего эффекта препарата «Вита-Форце М» путем облучения контрольных животных (белые мыши) в летальной дозе (7,7 Гр), а получавших в течение 30 суток подряд кормовую добавку - в сверхлетальных (8,5-9,9 Гр) дозах соответственно.

Результаты опытов показали, что гибель контрольных и опытных животных наступала при дозах - 7,7 Гр (контроль) и 9,9 Гр (опытная группа). Отношение равноэффективных доз (9,9 Гр:7,7 Гр) дает величину ФИД=1,28.

Таким образом, на 2-х видах лабораторных животных (белые мыши и белые крысы) показано, что скармливание животным рациона с добавлением испытуемой кормовой добавки «Вита-Форце М» формирует радиорезистентность организма в течение 30 суток (15 суток до и 15 суток после облучения), увеличивая выживаемость летально облученных животных до 66,6 %. Сочетанное перорально-парентеральное применение препарата способствует повышению радиорезистентности до 73,3-80,0 % при существенном сокращении расхода (на 50 %) и срока продолжительности кормления (в 2 раза) по сравнению с известным аналогом («Вита-Форце»).

Предполагая, что наличие в составе кормовой добавки хитозана (пчелиный подмор) и сорбционно-детоксикационного компонента (высокодисперсная фракция бентонита) должно оказывать не только лечебное, но и декорпорирующее действие, в следующей серии исследований изучали радиоизотопсвязывающую активность препарата.

2.5 Изучение радиомодифицирующего действия натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М» на сельскохозяйственных животных

Полученные в предыдущих этапах работы положительные результаты по изучению радиомодифицирующего действия разработанной по новой технологии кормовой добавки «Вита-Форце М» на лабораторных животных (белые мыши и белые крысы) послужили основанием для проверки достоверности этих результатов на с.-х. животных.

В опытах использовали 26 овец, обоего пола, породы «Прекос», 18-24-месячного возраста, со средней живой массой 35±5 кг, которые были разделены на 6 групп по 3 животных в 5-й и 6-й группах и по 5 овец - в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах соответственно. Животных 1-й группы за 30 суток до и в течение 30 суток после облучения содержали на рационе с добавлением известной натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце» из расчета 0,1 г/кг корма; овец 2-й - за 15 суток до и в течение 15 суток после облучения содержали на рационе с добавлением предлагаемой кормовой добавки «Вита-Форце М» из расчета 0,1 г/кг корма; животных 3-й - кормили аналогичным рационом с дополнительным однократным подкожным введением инъекционной формы препарата в дозе 25 мг/кг через 24 часа после облучения; овцам 4-й - трехкратно через 24, 48 и 72 часов после облучения подкожно вводили радиозащитный препарат - противорадиационный лечебно-профилактический иммуноглобулин (ПЛПИ) в суммарной дозе 50 мг/кг живой массы. Облученных животных 5-й - содержали на обычном рационе без добавления препаратов - они служили контролем облучения; овец 6-й - не облучали и кормили обычным рационом - биологический контроль. Животных 1-5-й групп облучали на гамма-установке «Пума» в дозе 4,2 Гр, вызывающей тяжелую степень ОЛБ.

У опытных и интактных животных в динамике изучали клинико-гематологические (общее состояние, температура тела, содержание формен-

ных элементов периферической крови, уровень гемоглобина, гематокрита, общего белка) показатели, состояние гуморального (синтез иммуноглобулинов) и клеточного (Т- и В-лимфоциты и их субпопуляции) звеньев иммунитета, состояние прооксидантно-оксидантной (ПОАС) системы организма. В качестве критерия оценки радиомодифицирующего действия испытуемого препарата использовали восстановление нарушения клинико-гематологических и иммунологических показателей, коррекцию антиоксидантной системы, восстановление уровня антиинфекционной защиты и увеличение интегрального показателя противорадиационной защиты - выживаемости облученных животных.

Результаты динамического наблюдения за облученными (контроль облучения), облученными на фоне применения радиомодификаторов (препараты - «Вита-Форце», «Вита-Форце М» и ПЛПИ) показали, что характер течения лучевой болезни у овец был различен и зависел от использованных в опытах потенциальных модифицирующих агентов.

Лучевая болезнь у облученных в летальной дозе (4,2 Гр) овец протекала в тяжелой форме. При этом период первичных реакций у некоторых животных проявлялся с момента облучения, продолжался до 2-3 суток и характеризовался кратковременным возбуждением и угнетением. Видимые слизистые оболочки были сильно гиперемированы и синюшны.

Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечали резкое ослабление ее деятельности и тонуса сосудов, в течение 1-2 суток после облучения наблюдали кратковременное повышение температуры тела на 0,5-0,7^{o}С. У некоторых овец отмечали усиление перистальтики кишечника, разжижение каловых масс, снижение аппетита. В дальнейшем отмеченные явления прогрессировали, у некоторых животных наблюдалась полная адинамия и отказ от корма, у большинства овец наблюдали полную эпиляцию за исключением лицевой части и нижней части конечностей, множественные кровоизлияния в коже, болезненность.

Видимые слизистые оболочки приобретали синюшность, обнаруживались также и различные кровоизлияния, катаральный ринит, язвенно-некротический стоматит. Пульс у животных был резко учащен, слабого наполнения, на фоне указанных симптомов овцы погибали от острой лучевой болезни на 16-18 сутки после облучения. При патологоанатомическом вскрытии трупов животных обнаруживали характерные для ОЛБ изменения: многочисленные кровоизлияния, изъязвления на слизистой оболочке рта, желудка, кишечника, катаральную бронхопневмонию.

При параллельном изучении клинического статуса на фоне применения радиомодифицирующих агентов («Вита-Форце», «Вита-Форце М» и ПЛПИ) установлено, что течение ОЛБ носило более благоприятный характер: животные были более подвижны, аппетит сохранен, геморрагический синдром менее выражен. По характеру течения ОЛБ в этих группах напоминала таковое средней степени тяжести лучевой болезни.

Изменение характера острой лучевой болезни под воздействием использованных модифицирующих агентов приводило к повышению выживаемости летально облученных животных, что иллюстрируется данными таблицы 21.

Из приведенных в таблице данных видно, что кормление животных рационом, содержащим известную кормовую добавку «Вита-Форце» в течение 60 суток из расчета 0,1 г/кг корма, приводило к повышению радиорезистентности организма, обеспечивая 50 %-ную выживаемость летально облученных животных. Параллельно использование предлагаемой кормовой добавки «Вита-Форце М» в идентичных условиях способствовало повышению выживаемости до 66,6 % летально облученных животных, что соответствовало уровню защиты регламентированного при лучевой болезни противорадиационного лечебно-профилактического иммуноглобулина (ПЛПИ).

Таблица 21 - Выживаемость облученных в дозе 4,2 Гр овец на фоне применения модифицирующих агентов

Группа	Кол-во ж-х	Радиомодификатор и условия его применения	Результат опыта		
			пало	выжило	%
1	5	За 30 суток до и в теч-е 30 суток после облуч-я кормили рационом, содержащим 0,1 г/кг «Вита-Форце»	3	2	40,0
2	5	За 30 суток до и в теч-е 30 суток после облуч-я кормили рационом, содержащим «Вита-Форце М», из расчета 0,1 г/кг корма	2	3	60,0
3	5	За 15 суток до и в теч-е 15 суток после облуч-я, и дополнительно через 24 часа после облуч-я однократно п/к вводили инъекц-ю форму препарата в дозе 25 мг/кг	1	4	80,0
4	5	Трехкратно (через 24, 48 и 72 часов после облуч-я) вводили противорадиационный иммуноглобулин в дозе 50 мг/кг	2	3	60,0
5	3	Облученных ж-х содержали на обычном рационе (контроль облуч-я)	3	-	0
6	3	Необлученных ж-х содержали на обычном рационе	-	3	100,0

Дополнительное однократное подкожное введение инъекционной формы препарата «Вита-Форце М» через 24 часа после облучения на фоне кормления животных рационом, содержащим порошковую Таким образом, использование предлагаемой кормовой добавки «Вита-Форце М» имеет значительное преимущество перед известной как по созданию радиорезистентной эффективности препарата, так и по расходу и срокам формирования радиорезистентности организма, увеличивая выживаемость летально облученных животных в 1,33 раза по сравнению с известной.

Кроме того, сочетание перорально-парентерального применения кормовой добавки, приводит к существенному повышению выживаемости летально облученных животных с одновременным двукратным сокращением расхода кормовой добавки по сравнению с известной, при котором высокая

радиорезистентность (75 %-ная защита) организма формируется за 30 суток (кормление «Вита-Форце М»-содержащим рационом в течение 15 суток до и в течение 15 суток после облучения) вместо 60 суток известной.

Результаты дальнейших гематологических, иммунологических и биохимических исследований показали, что формирование радиорезистентности у животных, получавших в составе рациона предлагаемую кормовую добавку, реализовалось путем индукции гемопротекторного, иммуностимулирующего, иммуномодулирующего и антиоксидантного эффектов.

Изучение состояния системы периферической крови у облученных и получавших испытуемую кормовую добавку животных, проведенное в динамике (3, 7, 10, 14, 21 и 28 суток после облучения) показали (табл. 23), что в процессе формирования радиорезистентности на фоне поступления в организм биологически активного препарата происходили адаптивные изменения в кроветворной системе с активацией основных ростков костномозгового кроветворения: эритроидного, нейтрофильного и лимфоидного.

Хотя нами были проведены гематологические исследования в динамике по всем 6-ти группам овец, с целью сокращения цифрового материала, в таблице 20 мы проводили гематологические исследования только по 3-м группам (1-я - облучение; 2-я - облучения на фоне кормления «Вита-Форце М» и 3-я - контрольная - необлученная) овец.

Из представленных в таблице 22 материалов видно, что облучение животных в летальной дозе оказывало гемотоксический эффект, сопровождающийся эритро-, лейко-, нейтро- и лимфопенией, т.е. угнетением гемопоэза, включая клетки крови как эритроидного, так и лейкоцитарного ряда.

При этом отмечено, что гемотоксический эффект гамма-лучей был более выражен по отношению к клеткам лейкоцитарного ряда и, в особенности, лимфоидного. Учитывая, что основной мишенью радиоиндуцированных токсических продуктов оксидативной модификации макромолекул - супероксидных радикалов, являются иммунокомпетентные клетки - лимфоциты,

принимающие участие в реализации как гуморального (В-клетки), так и клеточного (Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры) иммунитета. Поэтому параллельно нами были проведены исследования по изучению состояния гуморального и клеточного иммунитета в условиях летального облучения и применения модификатора - вновь разработанной кормовой добавки «Вита-Форце М».

Таблица 22 - Развитие адаптационной реакции в кроветворной системе в условиях облучения овец на фоне кормления их препаратом «Вита-Форце М» n=3,4

Группа	Срок исследования, сут	Гематологические показатели (M±m)			
		эритроциты, 10^{12}/г	лейкоциты, 10^{9}/л	нейтрофилы, %	лимфоциты, %
1	10	6,3±0,5	4,9±0,7	31,1±2,9	49,1±2,3
	20	6,5±0,3	4,1±0,5	27,7±3,1	46,3±3,1
	30	6,1±0,7	-	-	-
2	10	5,9±1,5	8,7±0,9	35,5±0,9	54,9±2,5
	20	6,1±0,7	8,9±0,7	36,7±1,1	56,3±3,3
	30	6,0±0,9	9,0±1,1	38,1±0,1	59,1±2,1
3	10	6,5±0,7	9,3±0,5	39,3±0,5	61,3±2,7
	20	6,3±0,5	9,5±0,7	37,9±0,3	59,7±3,1
	30	6,6±0,9	9,4±0,9	39,1±0,7	60,5±2,1

Результаты изучения состояния клеточного и гуморального иммунитета у облученных и получавших на этом фоне радиомодифицирующий препарата «Вита-Форце М» представлены в таблице 23.

Из данных таблицы видно, что летальное облучение животных оказывало иммунотоксический эффект, который сопровождался изменениями как количества, так и функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Количественные изменения иммуноцитов характеризовались существенным изменением соотношения как Т- и В-клеток, так и субпопуляций Т-клеток (Т-хелперов, Т-супрессоров).

При этом наиболее характерным являлось изменение важнейшего показателя состояния иммунитета - соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, которое называется «Иммунорегуляторным индексом». Как видно из данных

таблицы 20, уже на 10-е сут после облучения отмечалось достоверное снижение количества Т-хелперов (в 1,44 раза, P<0,05) при одновременном увеличении Т-супрессоров (в 1,24 раза).

Таблица 23 - Состояние клеточного и гуморального иммунитета у облученных и получавших кормовую добавку «Вита-Форце М» овец

Показатель	Группа	Срок исследования, сут		
		10	20	30
В-лимфоциты, %	1	15,3±0,5^{x}	13,1±0,7^{x}	-
	2	20,3±0,7	21,5±0,9	22,9±0,6
	3	24,3±1,1	24,1±0,7	24,3±0,5
Т-лимфоциты, %	1	48,5±0,9	50,1±0,7	-
	2	43,9±0,5	47,7±1,3	44,5±1,9
	3	42,7±1,7	41,9±1,1	42,1±0,9
Т-хелперы, % (Е-РОК)	1	16,7±1,1^{x}	14,1±1,5^{x}	-
	2	20,1±0,1	22,3±0,5	22,9±1,1
	3	23,9±0,7	24,0±0,9	23,8±0,5
Т-супрессоры, % (Е-РОК)	1	11,7±0,5	13,8±0,5^{x}	-
	2	8,3±0,3	8,7±0,7	8,9±0,3
	3	9,4±1,1	9,3±0,9	9,2±0,9
Соотношение T_h/T_s	1	1,29^{x}	1,21^{x}	-
	2	2,62	2,71	2,69
	3	2,58	2,60	2,61
Содержание иммуноглобулинов класса G, г/л	1	23,1±0,5^{x}	22,5±0,1^{x}	-
	2	25,9±0,3	27,3±0,5	28,7±0,5
	3	29,5±0,2	30,1±0,7	31,0±0,8
Реакция бласттрансформации лимфоцитов, % (РБТЛ)	1	47,5±1,1^{x}	45,3±0,9^{x}	-
	2	51,9±1,5	53,3±0,9	53,9±1,1
	3	55,5±2,9	55,1±3,3	54,9±3,7

^{x} P<0,05

Указанная разнонаправленность тенденции изменения субпопуляционного состава Т-клеток под воздействием патологических агентов является важнейшим показателем функционирования клеточного звена иммунитета и характеризуется как хелперно-супрессорное соотношение (T_h/T_s), которое у летально облученных животных к моменту гибели составляло T_h/T_s=1,21 против 2,60 у необлученных животных, что уступает таковому необлученных в 2,15 раза (P<0,001).

Повышение субпопуляционного состава Т-клеток после облучения является неблагоприятным прогностическим признаком ОЛБ и животные погибали от лучевой болезни.

Наряду с нарушениями состояния Т-клеточного звена при радиационном поражении организма, параллельно происходило изменение функции В-клеточного (гуморального) звена иммунитета. Как видно из данных таблицы 23, у облученных в летальной дозе овец уже на 10-е сут после радиогенного стресса последовало резкое снижение количества В-лимфоцитов (в 1,59 раза, P<0,01), которое в дальнейшем прогрессировало и к моменту гибели животных оно было ниже исходного уровня в 1,84 раза (P<0,01).

Резкое снижение количества В-лимфоцитов у облученных животных сопровождалось снижением их бласттрансформирующей активности - на 10-е сут после облучения у облученных овец реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) была в 1,17 раза ниже, чем у контрольных, которая в дальнейшем прогрессировала и к моменту гибели животных она уступала контролю в 1,27 раза (P<0,05).

Снижение бласттрансформирующей активности В-лимфоцитов нашло отражение на способности синтеза иммуноглобулинов класса G (Ig G). Как видно из таблицы 23, уже к 10-м суткам после облучения содержание иммуноглобулинов у облученных животных снижалось в 1,28 раза (P<0,05), которое в дальнейшем прогрессировало и к моменту радиационной гибели овец содержание их в сыворотке крови уступало контролю в 1,34 раза (P<0,05).

Применение разработанной кормовой добавки на фоне летального облучения овец оказывало как иммуностимулирующий (увеличение синтеза иммуноглобулинов в 1,21 раза по сравнению с таковым у облученных), так и иммуномодулирующий эффекты, сопровождающиеся повышением иммунорегуляторного индекса и увеличением бласттрансформации лимфоцитов.

Учитывая, что адаптация организма к стресс-факторам реализуется путем коррекции системы антиоксидантной защиты, нарушенной вследствие

радиогенного стресса, у облученных и получавших испытуемый фитозоопрепарат - «Вита-Форце М» животных, проводили параллельные биохимические исследования по изучению состояния прооксидантно-антиоксидантной защиты (ПОАС).

С этой целью у животных всех групп, параллельно с гематологическими исследованиями, в сыворотке крови определяли содержание токсических продуктов пероксидации липидов - малондиальдегида (МДА), а также активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты - супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), и глутатионпероксидазы (ГП). Результаты биохимических исследований представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Содержание токсических радиоиндуцированных радикалов (МДА) и антиоксидантных ферментов в сыворотке крови облученных (4,2 Гр) и получавших препарат «Вита-Форце М» овец

Группа	Срок исследования, сут	Показатель			
		МДА, мкмоль/л	КАТ, мкат/л	ГП, мкмоль/мл	СОД, мкмоль/л
1	3	2,3±0,7^{x}	11,9±0,3^{x}	0,6±0,01^{x}	0,9±0,1^{x}
	7	9,1±0,5^{x}	13,6±0,5^{x}	0,5±0,1^{x}	0,8±0,1^{x}
	14	10,3±0,3^{x}	13,9±0,7^{x}	0,4±0,1^{x}	0,7±0,1^{x}
2	3	5,9±0,3	20,9±1,1	1,3±0,3	1,2±0,1
	7	6,1±0,5	21,1±0,5	1,4±0,4	1,3±0,2
	14	6,0±0,4	24,9±0,4	1,3±0,2	1,4±0,1
3	3	4,5±0,1	26,1±1,1	1,9±0,1	1,8±0,2
	7	4,7±0,3	25,9±0,7	1,8±0,2	1,9±0,1
	14	4,6±0,1	26,0±0,9	1,9±0,1	1,8±0,2

^{x} - P<0,05

Из приведенных в таблице 24 данных видно, что облучение животных в летальной дозе (4,2 Гр) вызывало интенсификацию процессов свободнорадикального окисления, которое сопровождалось резким увеличением (в 1,84 раза, P<0,01) концентрации радиотоксина - малондиальдегида (МДА). Уси-

ление образования токсических радикалов (прооксидантный эффект) под воздействием радиогенного стресса приводило к реципрокному подавлению активности ферментов антиоксидантной защиты (КАТ, СОД и ГП).

Кормление пораженных ионизирующими излучениями овец натуральной биологически активной добавкой в течение 15 суток до и в течение 15 суток после облучения, оказывало регулирующее действие на систему ПОАС, ингибируя процесс оксидативной модификации макромолекул (МДА) и препятствуя, тем самым, снижению концентрации антиоксидантных ферментов.

Так, содержание токсических продуктов липопероксидации под воздействием испытуемого препарата у облученных овец снижалось в 1,42 раза ($P<0,01$), при одновременном сохранении активности антиоксидантных ферментов (СОД, КАТ и ГП), содержание которых под воздействием испытуемого препарата недостоверно отличалось от такового контрольных (необлученных) животных.

Таким образом, пероральное и сочетанное перорально-парентеральное применение «Вита-Форце М» способствует формированию резистентности организма к радиогенному стрессу, путем модифицирующего действия на течение острой лучевой болезни, переводя ее из тяжелой степени тяжести в более легкую степень - среднюю, что подтверждается данными по изучению выживаемости облученных и принимавших испытуемую кормовую добавку овец. Адаптация организма к радиогенному стрессу под воздействием испытуемого препарата реализовывалась путем коррекции нарушений системы прооксидантно-антиоксидантной защиты, что в свою очередь, приводит к защите системы иммуногемопоэза, проявляя, тем самым, гемо-, миело- и иммунопротекторный эффекты, которые способствовали повышению выживаемости летально облученных животных.

В результате проведенных исследований разработана натуральная кормовая добавка «Вита-Форце М», обладающая общеукрепляющими, детокси-

цирующими, антиоксидантными, иммуностимулирующими, иммуномодулирующими, метаболизмстимулирующими, адаптогенными, стресспротективными, радиозащитными, декорпорирующими свойствами.

Техническое решение предложенного объекта позволило повысить биологическую активность препарата с одновременным снижением его себестоимости путем исключения из его состава лекарственных субстанций: мёда, пчелиного яда, маточного молочка, а также замены пчелиного расплода на трутневый расплод, и расширить возможность применения при различных формах патологии животных, вызванных агентами физической, химической и биологической природы. В указанном составе препарат проявляет новый эффект - усиление сорбционной и лечебно-декорпорирующей активности за счет синергизма оптимально подобранных его составных компонентов, что доказано лабораторными и клиническими исследованиями в условиях in vitro и in vivo.

Экономический эффект от внедрения препарата в животноводство и ветеринарную медицину складывается из: снижения себестоимости кормовой добавки за счет изъятия из состава кормовой добавки «Вита-Форце М», дорогостоящих компонентов: меда, пчелиного яда и маточного молочка, повышения эффективности кормления, увеличения привеса, сохраненности поголовья молодняка и профилактики болезней инфекционной и неинфекционной природы, а также повышения выживаемости летально облученных животных на 20 % по сравнению с аналогами.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной научно-исследовательской работы были решены все поставленные задачи и достигнута запланированная цель: разработана высокоэффективная - биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце М». Полученные результаты обосновывают следующие выводы:

1. На основе веществ аписогенного, фитогенного, зоогенного и минерального происхождения разработана биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце М», обладающая общеукрепляющим, адаптогенным, иммуностимулирующим, стресспротективным и радиозащитным действиями, способствующим стимуляции роста и развития, а также повышения резистентности и сохранности животных на фоне воздействия на организм стресс-факторов.

2. С использованием разработанной нами in vivo тест-системы (совместное инкубирование компонентов кормовой добавки с индикаторным тест-штаммом - Medusomyces Gisevii Lindau) определены оптимальные соотношения компонентов, которое составляет, мас.%: прополис (2,5-3,0), перга (17,0-19,0), обножка (26,0-28,0), трутневый расплод (6,5-7,0), пчелиный подмор (17,0-19,0), кровяная мука (2,5-3,0), хвойная мука (2,7-3,2), бентонит (2,5-3,0) и травяная мука (остальное).

3. Кормовая добавка «Вита-Форце М» малотоксична для теплокровных животных - при пероральном введении $ЛД_{50}$ составляет 4500 мг/кг, не обладает тератогенным, эмбриотоксическим, аллергизирующим и раздражающим действиями.

4. При длительном (в течение 30 суток) скармливании апифитопрепарата в дозе 0,1 г/кг корма у растущих животных наблюдается увеличение массы тела на 12,7 %, привесов - на 16, 1 %, гемоглобина - на 4,7 %, общего белка - на 8,7 %, лейкоцитов - на 4,3 %, эритроцитов - на 3,9 %, нейтрофилов - на 2,9 %, иммунорегуляторного индекса (T_h/Ts) - в 1,15 раза.

5. Профилактическое пероральное применение препарата «Вита-Форце М» в дозе 25 мг/кг на фоне 12-часового иммобилизационного стресса оказывает выраженное стресспротективное действие, уменьшая выраженность дегенеративных изменений во внутренних органах белых крыс, снижая концентрацию токсических продуктов оксидативной модификации макромолекул (МДА) на 18 % при одновременном повышении активности антирадикальных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГП) на 17-21 % соответственно.

6. Скармливание овцам рациона, содержащего 0,1 г/кг корма препарата «Вита-Форце М» в течение 15 суток до и в течение 15 суток после летального облучения, формирует радиорезистентность у 66,6 % животных; однократное подкожное введение инъекционной формы препарата в дозе 25 мг/кг через 24 часа после облучения и скармливание порошковой формы в течение 15 суток после облучения, обеспечивает 73,3 %-ную радиозащиту, а сочетанное пероральное (в течение 15 суток до и в течение 15 суток после облучения) и парентеральное (однократное подкожное введение инъекционной формы препарата), обеспечивает 80 %-ную защиту животных от радиационной гибели.

7. Механизм формирования радиорезистентности у получавших кормовую добавку «Вита-Форце М» животных реализовывался путем гемостимулирующего, иммуностимулирующего (увеличение синтеза IgG в 1,22 раза), иммуномодулирующего (усиление бласттрансформирующей активности В-клеток в 1,18 раза, коррекции дисбаланса иммунорегуляторного индекса в 2,23 раза) действия, а также коррекции дисбаланса системы прооксидантно - (снижение концентрации радиотоксинов - МДА в 1,42 раза) - антиоксидантной (повышение активности ферментов: СОД - в 1,55; КАТ - в 1,29 и ГП - в 2,1 раза) защиты организма, ведущих к повышению выживаемости летально облученных животных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДР	- адаптивная реакция
АДС	- адаптационный синдром
АПП	- апипродукты
АОЗ	- антиоксидантная защита
АОЗП	- антиоксидант зоогенного происхождения
АФК	- активные формы кислорода
БАО	- биоантиокислители
ВИТА-ФОРЦЕ	- натуральная биологическая кормовая добавка
ВИТА-ФОРЦЕ М	- усовершенствованный (модернизированный) вариант препарата «Вита-Форце»
ВФП	- вещества фитогенной природы
ГП	- глутатионпероксидаза
ГФРФ	- Государственная Фармакопея Российской Федерации
ГТЛ	- гомогенат трутневых личинок
ДМ	- деминерализация
ДП	- депротеинирование
ИММС	- иммобилизационный стресс
КАТ	- каталаза
ЛРТ	- липидные радиотоксины
МДА	- малондиальдегид
НРО	- неспецифическая резистентность организма
ОЛБ	- острая лучевая болезнь
ОММ	- оксидативная модификация макромолекул
ОС	- окислительный стресс
ПЛПИ	- противорадиационный лечебно-профилактический иммуноглобулин
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
РЗЭ	- радиозащитный эффект
РТ	- радиотоксины
СОД	- супероксиддисмутаза
СРО	- свободнорадикальное окисление
ТЭМ	- тромбоцитарно-эритроцитарная масса
ФГБНУ	- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
ФЦТРБ	- Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности
ХМК	- хитин-меланиновый комплекс
ХТЗ МК	- хитозан-меланиновый комплекс

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для стимуляции роста и развития молодняка, повышения общей резистентности организма, включая и радиорезистентность, для внедрения в ветеринарную практику предложена натуральная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце М», которую рекомендуется применять перорально в дозе 0,1 г/кг корма.

Изготовление и применение апифитопрепарата регламентируется разработанной нормативной документацией - «Методические рекомендации по применению натуральной биологически активно кормовой добавки «Вита-Форце М», утвержденной зам. директора по науке К.Х. Папуниди ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 30 июля 2018 г.».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айдогду, И.Ю. Синергизм радиоадаптивного ответа облученных малыми дозами мышей с воздействием биоантиоксидантов / И.Ю. Айдогду, Г.К. Рагимова, А.А. Алиев // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 471.

2. Акперова, Г.А. Модификация эффекта гамма-облучения экстрактом из плодов киви / Г.А. Акперова // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл. - М.: 2006. - Т. 2. - С. 23.

3. Албулов, А.И. Различные виды хитозана для ветеринарии и животноводства / А.И. Албулов, А.Я. Самуйленко, С.М. Шинкарев и др. // Аграрная Россия. - 2004. - № 5. - С. 8-11.

4. Албулов, А.И. Результаты применения хитозана в ветеринарной практике и животноводстве / А.И. Албулов, М.А. Фролова, А.Я. Смуйленко и др. // Матер. Междун. научно-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения академика Я.Р. Коваленко 16-17 мая 2006 г. - М.: Изд. «Изографъ», 2006. - С. 142-144.

5. Александрова, В.А. Эффективные антимутагенные системы на основе ряда синтетических и природных поликатионов / В.А. Александрова, Е.Б. Котлярова и др. // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 1 - С. 24.

6. Алексина, М.Ю. Предупреждение развитие радиационно-обусловленных нарушений у экспериментальных животных / М.Ю. Алексина, Н.П. Архипов, В.И. Рясенко // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 242-243.

7. Ален, Кайяс. Пыльца - чудо-продукт и лечебное средство / Кайяс Ален. - М., 1998. - 71 с.

8. Алехина, С.М. Изучение биопротекторного действия природных органических соединений для коррекции метаболических расстройств у лик-

видаторов аварии на ЧАЭС / С.М. Алехина, О.Н. Атаманенко // Тез. докл 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 1. - С. 175.

9. Артемьева, О.А. Применение хитозана и циолита в сочетании с цинком и медью в качестве протекторов кишечной микрофлоры при кадмиевой нагрузке организма козликов / О.А Артемьева, Ю.П. Фомычев, Р.Т. Шайдуллина и др. // Матер. Межд. Научн.-практ. конф., посв. 35-летию инст-та, 26-27 мая 2005 г. - Щелково, 2005. - С. 466-473.

10. Афанасьева, Ю.Г. О механизме взаимодействия некоторых флавоноидов с фосфатидилхолином клеточных мембран / Ю.Г. Афанасьева, Е.Р. Фахретдинова, Л.В. Стирихин и др. // Хим.-фарм. ж-л. - 2007. - Т. 41. - № 7. - С. 12-14.

11. Ахременко, А.К. Лечебно-профилактические средства из органов северных животных / А.К. Ахременко, В.Ф. Ядрихинский, Н.Н. Находкин и др.: практ. реком. - Якутск: ЯФ Изд-ва СО РАН, 2003. - 124 с.

12. Бабаев, М.Ш. Зависимость антимутагенного действия антиоксидантов от времени обработки гамма-облученных семян растений / М.Ш. Бабаев, И.С. Морозова // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 160.

13. Бакиров, А.А. Влияние различных композиционных форм с продуктами пчеловодства на колонизационную резистентность кишечника животных / А.А. Бакиров, Р.Т. Маннапова // Матер. II Междунар. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 251-261.

14. Балева, Л.С. К вопросу алиментарной профилактики радиационного поражения / Л.С. Балева, Е.Б. Лаврентьева, А.Е. Сипягина // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - С. 235.

15. Банникова, Г.Е. Получение некоторых солей хитозана, исследования их радиозащитного эффекта / Г.Е. Банникова, В.П. Варламов, Н.Е. Андрианова, В.А. Глушков // Матер. конф., Казань, 13-17 июля 2006 г. - М.: Изд-во ВНИРО, 2006. - С. 16-164.

16. Барабой, В.А. Стресс в развитии радиационного поражения. Роль регуляторных механизмов / В.А. Барабой, С.А. Олейник // Рад. биол. Радиоэкол. - 1999. - Т. 39. - № 4. - С. 431-443.

17. Баранов, А.Е. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике / А.Е. Баранов, Л.М. Рождественский // Рад. биол. Радиоэкол. - 2008. - Т. 48. - № 3. - С. 287-302.

18. Барсков, А.А. Чувствительность микроорганизмов, выделенных при маститах у коров, к антибиотикам и прополису / А.А. Барсков, Р.Г. Госманов // Матер. 2-й Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 85-90.

19. Белов, А.Д. Радиобиология / А.Д. Белов, В.А. Киршин, Н.П. Лысенко и др. // Под редакцией А.Д. Белова. - М.: Колос, 1999. - 384 с.

20. Белоусова, О.И. Радиация и система крови / О.И. Белоусова, П.Ф. Горизонтова, М.И. Федотова. - М.: Атомиздат, 1979. - 128 с.

21. Бисенбина, Г.Ж. Влияние лечебно-профилактической иммунокоррекции на динамику иммунологических нарушений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Г.Ж. Бисенбина, С.Б. Калимолдаева // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - С. 275.

22. Большакова, И.Н. Хитин и хитозан в медицине / И.Н. Большакова, С.М. Насибов, Е.Ю. Куклин и др. // Хитин и хитозан / Под ред. К.Г. Скрябина и др. - М.: Наука, 2002. - С. 280-315.

23. Бондарева, И.А. Биологически активная кормовая добавка для с.-х. животных и птиц / И.А. Бондарева, А.А. Стекольников, В.Н. Бишметов, А.А. Суханин // Патент RU № 2326346, ПК 23К 1/16. - Опубл. 20.06.2008.

24. Бубнова, О.М. Радиозащитная эффективность соединения природного происхождения // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 164-165.

25. Будникова, Н.В. Биологически активные соединения в трутневом расплоде // Пчеловодство. – 2009. - № 6. – С. 31-33.

26. Бударков, В.А. Механизм сорбционной активности процнссов фероциамидных сорбентов // Матер. научно-практ. конф. посв. 90-летию со дня рождения проф. В.А.Киршина. – Казань, 2018. – С. 31-35.

27. Бураев, М.Э. Базовый комплекс биологически активных пищевых добавок и способ его применения для реабилитации облученных / М.Э. Бураев // Патент RU № 2004109896/13 A 23 L 1/30, 10.10.2005.

28. Бурлакова, Е.Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты / Е.Б. Бурлакова, Н.Г. Храпова // Усп. химии. - 1985. - Т. 52. - № 9. - С. 1540-1558.

29. Бурмистрова, Л.А. Физико-химический анализ и биохимическая оценка биологически активного трутневого приплода: автореф. дисс… кан. фарм. наук. – Рязань, 1999. – 25 с.

30. Быков, В.П. Разработка технологии получения водорастворимой формы хитозана / В.П. Быков, В.М. Быкова, Л.И. Кривошеина и др. // Тез. докл. 4-й Всерос. конф. - М.: Изд. ВНИРО, 1993. - С. 26.

31. Быкова, В.М. Некоторые аспекты использования хитина и хитозана в качестве флокулянтов / В.М. Быкова, Е.А. Ежова, С.В. Немцев // Аграрная Россия. - 2004. - № 5. - С. 30-35.

32. Быкова, В.М. Получение хитина и хитозана / В.М. Быкова, С.В. Немцов // Хитин и хитозан / Под ред. К.Г. Скрябина и др. - М.: Наука, 2002. - С. 7-78.

33. Вагин, К.Н. Создание радиозащитных препаратов – приоритетное направление радиационной безопасности / К.Н. Вагин, Г.В. Конюхов, Р.Н. Низамов и др. // Матер. научно-практ. конф. посв. 90-летию со дня рождения проф. В.А.Киршина. – Казань, 2018. – С. 35-38.

34. Валиева, Л.С. Модификация генотоксичности ионизирующей радиации экстрактами из различных органов боярышника, а также из листьев чая с последовательных стадий их технологической обработки / Л.С. Валие-

ва, Р.З. Шаммедов и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 474.

35. Веселов, М.В. Антиоксидантная активность полифенолов из дальневосточного растения Тиса Остроконечного / М.В. Веселов, С.А. Федореев, А.В. Герасименко и др. // Хим.-фарм. ж-л. - 2007. - Т. 41. - № 2. - С. 29-33.

36. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросов. образоват. ж-л. - 2000. - Т. 6. - С. 13-19.

37. Воробьева, Г.И. Производство лечебно-профилактических кормовых белковых добавок - антибиотиков для сельского хозяйства / Г.И. Воробьева, Г.Н. Максимова, Л.А. Неминущая и др. // Матер. Междунар. науч.-практ. конф. по производству ветер. биол. препаратов. - Щелково, 2007. - С. 373-376.

38. Воскресенский, О.Н. Антиоксидантная система, онтогенез и старение / О.Н. Воскресенский, И.А. Жутаев, В.И. Бобырев, Ю.В. Безуглый // Вопр. мед. хим. - 1992. - Т. 28. - В. 1. - С. 15-27.

39. Вышелесский А.Б. Способ получения кормовой белково-витаминной добавки / А.Б. Вышелесский, Б.А. Кривой, А.В. Лукашин, В.Г. Систер // Патент RU № 2290831, МПК А23К 1/80. - Опубл. 10.01.2007.

40. Выштакалюк, А.Б. Фармако-токсикологическая и иммунологическая оценка продуктов комплексной переработки амаранта и влияние их на организм кур / А.Б. Выштакалюк: автореф. дисс. … д-ра биол. наук. - Казань, 2014. - 46 с.

41. Гадилия, Е.П. Модуляция радиоиндуцированных показателей перекисного окисления липидов в лимфоидных клетках селезенки и тимуса крыс витаминным концентратом «Аммивит» / Е.П. Гадилия, О.И. Харченко и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 475.

42. Гайнуллин, Р.Р. Разработка бентонитового диагностикума для индикации радиоиндуцированных токсических соединений / Р.Р. Гайнуллин: автореф. дисс. … канд. биол. наук. - Казань, 2009. - 22 с.

43. Галеев, И.Ш. Использование комплекса биорегуляторов с целью медицинской реабилитации лиц, подвергшихся воздействию экстремальных факторов аварии на Чернобыльской АЭС / И.Ш. Галеев, Л.А. Полохова и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 1. - С. 229.

44. Гамзазаде, А.И. Структурные и физико-химические свойства хитина и хитозана // Хитин и хитозан / Под ред. К.Г. Скрябина и др. - М.: Наука, 2002. - С. 112-140.

45. Гарсия-Авонсо, И. Биоорганическая химия. / И. Гарсия-Авонсо, Д. Овьедо-Вега, Р. Хенрикес // Пер. с испанского. - М.: Мир, 1984. - 255 с.

46. Гесслер, Н.Н. Сравнительное исследование компонентов антиоксидантной защиты в процессе роста мицелия дикого типа Neurospora и мутантов white collar-1 и white collar-2 / Н.Н. Гесслер, О.А. Монович, Я.М. Рабинович, М.Н. Рудченко, Т.А. Белозерская // Прикладная биохим. и микробиол. - 2006. - Т. 42. - № 3. - С. 332-337.

47. Гончаренко, Е.И. Исследование действия радиопротекторов природного происхождения на уровень катехоламинов у облученных крыс / Е.И. Гончаренко, С.В. Антонов // Рад. биол. Радиоэкол. - 1995. - Т. 35. - В. 6. - С. 880-883.

48. Гончаренко, Е.Н. Использование препаратов природного происхождения в условиях радиационного загрязнения на ЧАЭС / Е.Н. Гончаренко, Л.И. Деев, Ю.Б. Кудряшов, И.М. Пархоменко // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 223-224.

49. Гончаренко, М.С. Методика определения малонового диальдегида в сыворотке животных / М.С. Гончаренко, А.М. Латинова / Лаб. дело, 1985. - № 1. - С. 60-61.

50. Горлов, И.Ф. Способ получения пищевой биологически активной добавки / И.Ф. Горлов, Т.В. Каранчина, А.А. Мосолов, М.И. Сложенкина, М.М. Ковалев // Патент RU № 2220616, МПК A23L 1/30. - Опубл. 10.01.2004.

51. Горовой, Л.Ф. Сорбенты, пленки, волокна / Л.Ф. Горовой, В.Н. Косяков // Хитин и хитозан / Под ред. К.Г. Скрябина и др. - М.: Наука, 2002. - С. 217-254.

52. Горчакова, Л.А. Особенности радиопротекторного действия Silybum marianum (L) у крыс с различной естественной резистентностью / Л.А. Горчакова // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 443.

53. Госманов, Р.Г. Вклад ученых Казанского ветеринарного института в изучении прополиса / Р.Г. Госманов, А.А. Барсков, А.И. Ибрагимова // Матер. 2-й Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 81-85.

54. Гулик, Е.С. Противолучевое действие экдистерона /Е.С. Гулик // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 445.

55. Гуревич, С.М. Влияние фенозана на антиоксидантную систему печени мышей при низкоинтенсивном тотальном гамма-облучении / С.М. Гуревич, С.М. Козаченко, Л.Г. Наглер // Тез. докл 5 съезда по рад. иссл. - М.: - 2006. - Т. 2. - С. 35.

56. Дубинин, Е.Е. Роль активных форм кислорода в метаболизме тканей при состоянии стресса / Е.Е. Дубинин // Вопр. мед. хим. - 2001. - Т. 47. - № 6. - С. 561-581.

57. Егишев, С.В. Кормовая добавка для повышения резистентности и продуктивности с.-х. животных и птицы / С.В. Егишев // Патент на изобретение № 2294648, МПК A23K 1/16. - Опубл. 10.03.2007.

58. Ежова, В.М. Некоторые аспекты использования хитина и хитозана в качестве флокулятов / В.М. Ежова, Е.А. Ежова, С.В. Немцев // Аграрная Россия. - 2004. - № 5. - С. 30-31.

59. Жербин, Е.А. Радиационная гематология / Е.А. Жербин, А.Б. Чухловин - М.: Медицина, 1989. - 176 с.

60. Заичкина, С.И. Изучение перекрестного адаптивного ответа у мышей in vivo: разработка подходов к скринингу веществ адаптогенов / С.И. Заичкина, О.М. Розанова, Г.Ф. Аптикаева, А.Х. Ахмадиева, Е.Н. Смирнова, С.П. Романченко, Н.В. Кондакова, В.Е. Балакин // Тез. докл 5 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 2. - 18 с.

61. Засухина, Г.Д. Защита клеток человека от гамма-радиации при действии природного антимутагена - чесночного экстракта и при РАО / Г.Д. Засухина, И.М. Васильева, Г.Н. Львова // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 417.

62. Зеваков, И.В. Разработка экологически чистой кормовой добавки на основе перги для птицеводства / И.В. Зеваков: автореф. дисс. … канд. биол. наук. - Казань, 2017. - 23 с.

63. Зенович, С.М. Физиологически активное средство для животных и птицы / С.М. Зенович, Б.Х. Стрелец // Патент RU № 2158517, МПК А23К 1/00. - Опубл. 10.11.2000.

64. Зенович, С.М. Физиологически активное средство для животных и птиц, кормовая добавка и способ кормления животных и птиц / С.М. Зенович, Б.Х. Стрелец // Патент RU № 2158318, МПК А23К 1/00. - Опубл. 11.12.2000.

65. Зинченко, Е.В. Иммунопробиотики в ветеринарной практике / Е.В. Зинченко, А.И. Панин. - Пущино, 2000. - 160 с.

66. Золотарева, Н.Н. Действие витаминов группы В на выживаемость облученных мышей / Н.Н. Золотарева, Е.В. Ромашко, В.Е. Соколова // Матер. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 180-181.

67. Зоткин, Г.В. Кормовая добавка для кур / Г.В. Зоткин, П.И. Сиягин, З.Я. Косорукова и др. // Патент RU № 2309606, МПК А23К 1/00. - Опубл. 10.11.2007.

68. Зоткин, Г.В. Кормовая добавка для молодняка кур с иммуностимулирующей активностью / Г.В. Зоткин, П.И. Сиягин, З.Я. Косорукова и др. // Патент RU № 2303951, МПК А23К 1/00. - Опубл. 20.09.2007.

69. Зухрабова, Л.М. Фармако-токсикологическая оценка «Хлорофитовый» и обоснование его применения для птиц и кроликов / Л.М. Зухрабова: автореф. дисс. … канд. биол. наук.. - Казань, 2015. - 23 с.

70. Иванов, А.А. Медико-статистический анализ инфекционного синдрома острой лучевой болезни человека / А.А. Иванов, Г.А. Шальнова и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 1. - С. 195.

71. Иванов, А.В. Микотоксикозы (биологические и ветеринарные аспекты) / А.В. Иванов, В.И. Фисинин, М.Я. Тремасов и др. - М.: Колос, 2010. - 39 с.

72. Иванов, А.В. Натуральная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце» / А.В. Иванов, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, Р.Х. Алиев, Л.П. Зарипова, Ю.П. Фомичев, А.В. Коробов, Р.Р. Алиев, А.Р. Алиева-Валиева // Патент RU № 2324361, МПК А23К 1/00. - Опубл. 20.05.2008. Бюл. №14.

73. Иванов, А.В. Противолучевые свойства препаратов растительного происхождения при низкоинтенсивном облучении в малой дозе / А.В. Иванов, Г.В. Конюхов, Р.Н. Низамов // Тез. докл 6 съезда по рад. иссл. - М., 2010. - Т. 1. - С. 90.

74. Иванов, А.В. Способ получения препарата для профилактики или лечения радиационных поражений организма / А.В. Иванов, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов и др. // Патент РФ № 2 338 546, А 61 К 36/00, 3/64, А 61 Р 39/06 Бюлл. № 32 20.11.2008 г.

75. Иванов, А.В. Токсикологическая безопасность – проблемы и пути решения / А.В. Иванов, М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди // Совр. проблемы вет. фармакол. и токсикол. – Казань, 2009. – С. 5-10.

76. Иванова, Л.А. Реакция семенников на облучение при профилактическом применении абисиба / Л.А. Иванова, Н.Я. Костеша // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 476.

77. Игнатович, Л.С. Комплексная биологически активная кормовая добавка для кур-несушек / Л.С. Игнатович // Патент RU № 2541404, МПК А23К 1/18. - Опубл. 10.02.2015.

78. Ильин, Л.А. Лечебно-профилактические свойства низкомолекулярного хитозана при экспериментальном лучевом поражении / Л.А. Ильин, И.Е. Андрианова, В.А. Глушев и др. // Рад. биол. Радиоэкол. - 2004. - Т. 44. - № 5. - С. 547-549.

79. Ильина, А.В. Синтез и биодегидротация. Современные представления о хитине грибов / А.В. Ильина, В.П. Варламов // Хитин и хитозан / Под ред. К.Т. Скрябина и др. - М.: Наука, 2002. - С. 79-91.

80. Исмагилов, А.М. Естественный микробиоциноз кишечника при миелофагозе овец, лечение и иммуностимуляции «Эраконом» и прополисом / А.М. Исмагилов, Р.Т. Маннапова // Матер. II Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 145-152.

81. Истамов, Х.И. Вторичные иммунодефицитные состояния / Х.И. Истамов, А.И. Бережкова, Ю.Ю. Тахтеева // Сб. науч. тр. - Ташкент: ТашГосМИ, 1991. - С. 52-62.

82. Калистратова, В.С. Состояние проблемы профилактики отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными радионуклидами / В.С. Калистратова, Г.В. Калистратов, А.А. Иванов, П.Г. Инсимова // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 442-443.

83. Карпенко, А.Ф. Оптимизация кормления с.-х. животных в условиях радиоактивного загрязнения Белорусского Полесья / А.Ф. Карпенко: автореф. дисс. … д-ра с.-х. наук. - Жодино, 1998. - 35 с.

84. Карпенко, Л.Ю. Состояние антиоксидантной системы при нефропатиях /Л.Ю. Карпенко, А.А. Бахта // Матер. 14 международного московско-

го конгресса по болезням мелких домашних животных, 22-24 апреля 2006. – Москва, 2006. – С. 36.

85. Карпов, Л.М. Пострадиационное применение витаминсодержащих комплексов и экстракта фикоцианина при лучевом поражении крыс / Л.М. Карпов, И.И. Броун, Н.В. Полтавцева и др. // Рад. биол. Радиоэкол. - 2000. - Т. 40. - № 3. - С. 310-314.

86. Кириллова, Е.Н. Минимизация отдаленных последствий хронического радиационного воздействия фармакологическими препаратами / Е.Н. Кириллова, К.Н. Муксинова, Э.Т. Макарова // Матер. 3 съезда по рад. биол. - М., 1997. - С. 250-251.

87. Клевета, Г.Я. Активность ферментов антиоксидантной системы эритрона крыс при низкоинтенсивном рентгеновском облучении / Г.Я. Клевета Л.С. Старикович, Я.И. Вериниковская, Т.В. Выговская, Н.Ю. Пермякова // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 1. - С. 18.

88. Книжникова, В.А. Профилактика отдаленных последствий облучения с помощью пищевых добавок / В.А. Книжникова, Н.К. Шандела, В.А. Комлева // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 184-185.

89. Кожокару, А.Ф. Исследование механизма действия радиации и некоторых радиопротекторов с помощью комплексного биофизического экспресс-метода / А.Ф. Кожокару // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 2. - С. 39.

90. Комлацкий, Р.И. Кормовая добавка для стимулирования роста свиней / Р.И. Комлацкий, В.Н. Буряк // Патент RU № 2386343, МПК А23К 1/00. - Опубл. 20.04.2010.

91. Кондакова, Н.В. S-содержащие радиопротекторы: противолучевые свойства в комплексе биотест-систем in vitro и способность взаимодействовать с радикалами ОН / Н.В. Кондакова, В.В. Сахарова и др. // Тез. докл. по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 452.

92. Кондакова, Н.В. Изучение защитного действия дигидрокверцетина от цитогенетических повреждений у мышей при малых дозах гамма-облучения / Н.В. Кондакова, С.И. Заичкина и др. - М., 2001. - Т. 2. - С. 422.

93. Кондакова, Н.В. Молекулярный многокомпонентный комплекс тест-систем для первичного скрининга потенциальных радиопротекторов / Н.В. Кондакова, Л.Б. Ребров, В.А. Быков // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 423.

94. Коновалов, А.И. Способ получения кормовых добавок из растительного сырья / А.И. Коновалов, Н.А. Соснина, С.Т. Минзанова и др. // Патент RU № 2168908, МПК А23К 1/12. - Опубл. 20.06.2001. - Бюл. № 17.

95. Комлацкий, В.И. Кормовая добавка для стимулирования роста свиней и способ стимулирования роста свиней / В.И. Конхацкий, В.Н. Буряк // Патент RU № 2386343, МПК А23К 1/00 - Опубл. 20.04.2010.

96. Корзун, В.Н. Растительные волокна - блокаторы радиостронция и радиоцезия / В.Н. Корзун, М.С. Дудкин, Л.Ф. Щелкунов // Тез. докл 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 453.

97. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Г. Токарев // Лаб. дело, 1988. - № 1. - С.88-91.

98. Короткий, В.П. Хвойно-глицериновая биологически активная добавка для повышения продуктивности с.-х. животных и птиц / В.П. Короткий, Ю.Н. Пратков, О.Н. Казанцев и др. // Патент RU № 2579494, МПК A23L 10/32. - Опубл. 10.04.2016.

99. Кост, С.А. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов / С.А. Кост, М.И. Стенко // Клиническая гематология животных. - М., 1974. - С. 99-100.

100. Костеша, Н.Я. Противолучевые свойства некоторых растений сибирского региона / Н.Я. Костеша, Л.А. Лицкевич, Е.С. Гулик и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - 2001 б. - Т. 2. - С. 454.

101. Кравцов, Н.И. Продукты пчеловодства и их композиции в апитерапии / Н.И. Кравцов // Матер. всерос. научно-практ. конф. «Апитерапия-21 век». – Рыбное, НИИП, 2004. – С. 3-8.

102. Красько, П.А. Иммунодефициты при респираторных заболеваниях телят и их коррекция продуктами пчеловодства / П.А. Красько, И.А. Красько, В.Е. Иванов, С.М. Усов // Матер. II Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 152-155.

103. Кривцов, Н.И. Получение и использование продуктов пчеловодства / Н.И. Кривцов, В.И. Лебедев. - М.: Нива России, 1993. - 285 с.

104. Крыжановская, Е.В. Биологически активные вещества в ветеринарии / Е.В. Крыжановская: автореф. дисс. … д-ра биол. наук. - Щелково, 2008. - 44 с.

105. Кудрявцева, В.А. Влияние живых B.subtilis на неспецифическую резистентность организма / В.А. Кудрявцева, Л.А. Саеронова, А.И. Осадчан и др. // Микробиоол. ж-л, 1996. - № 2. - С. 46-55.

106. Кудряшов, Ю.Б. Влияние МИГИ-К на общую резистентность организма / Ю.Б. Кудряшов, С.В. Антонова, Е.Н. Гончаренко и др. // Рад. биол. Радиоэкол. - 1995. - Т. 35. - № 3. - С. 418-423.

107. Кудряшов, Ю.Б. Современные проблемы противолучевой химической защиты организмов / Ю.Б. Кудряшов, Е.Н. Гончаренко // Рад. биол. Радиоэкол. - 1999. - Т. 39. - № 2-3. - С. 197-211.

108. Курило, А.И. Ветеринарно-гигиенические основы применения биологически активных веществ растительного происхождения для профилактики лучевых поражений / А.И. Курило // Автореф. на соиск. уч. ст. д.в.н. - Санкт-Петербург. - 1997. - 45 с.

109. Курило, А.И. Влияние провитаминного концентрата на уровень ДНК в печени крыс / А.И. Курило, Ю.В. Конопатов // Матер. науч. конф. профессорско-преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов СПВИ «Актуальные проблемы ветеринарии». - СП б, 1994. - С. 27.

110. Лаптев, С.А. Пектинсодержащие добавки из местного сырья / С.А. Лаптев, А.А. Овчинников, Н.А. Николаев // Наука-агропром. - Казань: Изд-во «ФЭН», 1997. - 191 с.

111. Лебедев, В.В. Заготовка личинок трутней - это выгодно / В.В. Лебедев, М.А. Логович // Пчеловодство, 2003. - № 3. - С. 25-27.

112. Легеза, В.И. Новая классификация профилактических противолучевых средств / В.И. Легеза, В.Г. Владимиров// Рад. биол., радиоэкол. - 1998. - Т. 38. - № 3. - С. 416-425.

113. Липухин, Е.А. Корм для сельскохозяйственных животных и птиц / Е.А. Липухин, Ю.Н. Чернабук., Л.А. Сысоева и др. // Патент RU № 2084178, МПК А23К. - Опубл. 20.07.1997.

114. Лобкова, Ю.С. Цитокиновый профиль как критерий оценки специфической иммунотерапии атопических аллергических заболеваний / Ю.С. Лобкова, Н.М. Калинина, О.С. Лобкова и др. // Иммунология. - 1999. - № 2. - С. 35-38.

115. Лудянский, Э.А. Руководство по апитерапии / Э.А. Лудянский. - М.: Полиграфист, 1994. - 461 с.

116. Луницын, В.Г. Анализ существующих методов консервирования пантов марала на Алтае и их совершенствование / В.Г. Луницын, А.А. Неприятель, М.В. Попова // Современные проблемы и достижения аграрной науки в животноводстве и растениеводстве: сб. статей. - Барнаул: Изд-во Алтайского ГАУ, 2003. - Ч. 7. - С. 284-289.

117. Луницын, В.Г. Безотказная технология продукция пантового оленеводства / В.Г. Луницын, А.А. Неприятель // Сибир. вестн. с.-х. науки. - 2016. - № 5. - С. 83-90.

118. Луницын, В.Г. Второстепенная продукция пантового оленеводства в оздоровительной практике / В.Г. Луницын, Ю.В. Луницына // Проблемы пантового оленеводства и пути их решения: сб. науч. тр. - Барнаул: Азбука, 2013. - Т. 7. - С. 51-57.

119. Луцишин, Я.Б. Влияние аминокислот и витаминов на проницаемость мембран в условиях ионизирующего облучения / Я.Б. Луцишин, В.Р. Гевко // Тез докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 1. - С. 39.

120. Луцук, С.Н. Способ получения кормовой добавки из личинок трутней и подмора пчел / С.Н. Луцук, О.А. Марынич // Патент RU № 2246757, МПК А23К 1/00. - Опубл. 20.02.2009.

121. Луцук, С.Н. Способ приготовления кормовой добавки из личинок трутней для повышения резистентности организма собак при паразитозах / С.Н. Луцук, Ю.В. Дьяченко, Ю.И. Белик // Патент RU № 2402920, МПК А23К 1/00. - Опубл. 10.11.2010.

122. Мажуль, В.М. Радиозащитная эффективность препарата МИГИ-К при облучении животных рентгеновским и гамма-излучением / В.М. Мажуль, И.М. Пархоменко, В.Е. Волыхина и др. // Рад. биол. Радиоэкол. - 1995. - Т. 35. - В. 3. - С. 424-427.

123. Максимова, Г.Н. Способ получения биомассы дрожжей / Г.Н. Максимова, Г.И. Воробьева, Е.В. Максимова и др. / Патент RU № 2384612, МПК C12N 1/18. - Опубл. 20.03.2010.

124. Малков, М.А. Биологически активная добавка к кормам сельскохозяйственных, домашних животных и птиц для улучшения сохранности молодняка, повышения усвояемости кормов, стимуляции роста и плодовитости животных / М.А. Малков, Т.В. Данькова, Л.Е. Львова // Патент RU №2265336, МПК А22К 1/16. - Опубл. 10.12.2005.

125. Малюк, В.И. Наш опыт изучения противолучевых фармакологических средств природного происхождения / В.И. Малюк, М.И. Руднев, А.Г. Репецкая и др. // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 196-197.

126. Мамедли, С.А. Генозащитное действие экстракта зеленых плодов грецкого ореха на хромосомные аберрации в проростках Allium серы / С.А. Мамедли, Э.Н. Шамилов и др. // Тез. докл . 5 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 2. - С. 44.

127. Маннапова, Р.Т. Влияние различных композиционных форм с продуктами пчеловодства на бактерицидную, лизоцимную активность сыворотки крови и фагоцитарной активности лейкоцитов / Р.Т. Маннапова, А.А. Бакиров // Матер. II Междунар. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000.а - С. 237-242.

128. Маннапова, Р.Т. Динамика Т- Е-РОК-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В- ЕАС-лимфоцитов в крови при миелофагозе и иммуностимуляции организма биологически активными препаратами / Р.Т. Маннапова, А.М. Исмагилов // Матер. II Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 138-144.

129. Маннапова, Р.Т. Композиционные формы с продуктами пчеловодства, их влияние на продуктивные свойства и показатели резистентности организма животных / Р.Т. Маннапова, А.Н. Панин, А.А. Бакиров // Матер. II Междунар. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 268-277.

130. Маннапова, Р.Т. Коррекция естественной резистентности протеином на фоне антибиотикотерапии при бронхопневмонии телят / Р.Т Маннапова, Ю.П. Никандрова // Матер. II Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 127-128.

131. Маннапова, Р.Т. Коррекция иммунного статуса лошадей циолитами и прополисом / Р.Т. Маннапова, А.Д. Шагивалеев // Матер. II Междунар. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 266-269.

132. Маннапова, Р.Т. Показатели Т- и В- систем организма животных при стимуляции композиционными формами с продуктами пчеловодства / Р.Т. Маннапова, А.А. Бакиров // Матер. II Междунар. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000.б - С. 243-250.

133. Маннапова. Р.Т. Естественный микробиоциноз кишечника и методы их коррекции при стрептококкозе телят биологически активными продуктами пчеловодства / Р.Т. Маннапова, А.Н. Панин, Р.Б. Шагимухамметов //

Матер. II Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 206-208.

134. Медетханов, Ф.А. Способ приготовления препарата для стимуляции роста животных / Ф.А. Медетханов, И.Г. Галимзянов, Г.Р. Юсупова, Э.К. Папуниди, З.Ф. Медетханова // Патент RU № 2487721. - Опубл. 20.07.2013.

135. Меркушев, Г.Н. Профилактика анемии у облученных животных с помощью пищевых добавок / Г.Н. Меркушев, Е.В. Иванов и др. // Тез. докл. по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 455.

136. Мизина, Т.Ю. Модификация концентратом из сока облепихи отдаленных последствий радиационного воздействия / Т.Ю. Мизина, С.Г. Ситинкова // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 456.

137. Милевич, Т.И. Влияние препаратов, полученных из мицелия и плодовых тел Pleurotus ostreatus на пострадиационные нарушения иммунитета у животных / Т.И. Милевич, Е.Ф. Конопля, В.П. Герасимович и др. // Тез. докл. 6 съезда по рад. иссл. - М., 2010. - Т. 1. - С. 92.

138. Мингазова, С.Т. Пектины из нетрадиционных источников: технология, структура, свойства и биологическая активность./ С.Т. Мингазова, В.Ф. Миронов, А.И. Коновалова и др. – Казань: Изд-во «Печать-Сервис-XXI век», 2011. - 224 с.

139. Миронов, А.В. Получение микросфер на основе хитозана / А.В. Миронов, Н.Р. Кильдеева, В.Г. Бабак и др. // Матер. 8-й Междун. конф., Казань, 13-17 июня 2006 г. - М.: Изд. ВНИРО, 2006. - С. 300-303.

140. Михайлов, В.Ф. Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждение воздействия: участие в реализации радиочувствительности и нестабильности генома / В.М. Михайлов, В.К. Мазурик, Е.Б. Бурлакова // Рад. биол. Радиоэкол. - 2003. - Т. 43. - № 1. - С. 5-18.

141. Морозов, Б.Б. Влияние мексидола на эмоциональный стресс и кроветворную систему после радиационных поражений / Б.Б. Морозов, Ю.Б.

Дешевой, Т.А. Воронина, Г.В. Сукоян, А.В. Лырщикова // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл.. - М., 2004. - Т. 2. - С. 23.

142. Мустафина, М.К. Антиоксидантные свойства некоторых лекарственных растений, входящих в состав чайных напитков фирмы «Травы Башкирии» / М.К. Мустафина, Р.Р. Байматов // Эфферентная терапия. - 2003. - Т. 7. - С. 52-56.

143. Неминущая, Л.А. Кормовая добавка для птицеводства и способ выращивания птицы / Л.А. Неминущая, Э.Ф. Токарик, В.Г. Шоль и др. // Патент RU № 228606, МПК А23К 1/16. - Опубл. 27.10.2006.

144. Немцев, С.В. Получение хитина и хитозана из медоносных пчел / С.В. Немцев, О.Ю. Зуева, М.Р. Хисматуллин, А.И. Албулов, В.П. Варламов // Приклад. биохим. и микробиол. - 2004. - Т. 40. - № 1. - С. 46-50.

145. Неприятель, А.А. Биохимические свойства отходов производства пантогематогена / А.А. Неприятель, В.Г. Луницин // Сиб. вестн. с.-х. науки. - 2010. - № 1. - С. 117-122.

146. Неприятель, А.А. Рациональное использование отходов переработки пантов / А.А. Неприятель // Зоотехния, 2011. - № 6. - С. 27-28.

147. Нефедова, Р.В. Индикация токсических продуктов радиолиза кормов и пищевых продуктов, подвергнутых радиационной стерилизации / Р.В. Нефедова, А.И.Никитин, Р.Н. Низамов // Матер. научно-практ. конф. посв. 90-летию со дня рождения проф. В.А.Киршина. – Казань, 2018. – С. 87-90.

148. Нехорошев, М.В. Радиопротекторные свойства пищевых добавок на основе черноморских водорослей / М.В. Нехорошев, А.А. Ревина // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 234.

149. Николаева, И.Г. Разработка растительного средства, обладающего стресспротективным действием / И.Г. Николаева, Л.Н. Шантанова, Г.Г. Николаева и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41. – С. 42-45.

150. Новиков, Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии / Д.К. Новиков. - Мн.: Беларусь, 1987. - 223 с.

151. Нудьга, Л.А. Производные хитина и хитозана / Л.А. Нудьга // Хитин и хитозан // Под ред. К.Г. Скрябина и др. - М.: Наука, 2002. - С. 141-200.

152. Оганесян, Н.М. Применение антиоксидантных препаратов при лучевых поражениях / Н.М. Оганесян, И. Эмери, А.С. Погосян, А.К. Абрамян, К.В. Асрян // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - Пущино: 1997. - Т. 1. - С. 201.

153. Олениченко, Н.А. Влияние экзогенных фенольных соединений на перекисное окисление липидов пшеницы / Н.А. Олениченко, Е.С. Городкова, Н.В. Загоскина // С.-х. биол. - 2008. - № 3. - С. 58-61.

154. Орадовская, И.В. Иммунологический мониторинг больших групп населения, включая контингент лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / И.В. Орадовская: автореф. дисс. … д-ра биолог. наук. - М., 1991. - 51 с.

155. Павловская, Т.Е. О радиопротекторных свойствах витамина U / Т.Е. Павловская, Н.Н. Гесслер, Л.И. Харченко // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 204-205.

156. Панин, А.Н. Динамика массы тимуса, тимического индекса и Т-лимфоцитов телят, полученных от вакцинированных и стимулированных прополисом коров / А.Н. Панин, Р.Т. Маннапова, Р.К. Данилов, Н.Г. Кутлин // Матер. II Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 90-93.

157. Панфилова, Т.В. Тритерпеноид милиацин снижает индуцируемое стрессом ПОЛ / Т.В. Панфилова, А.А. Штиль, Б.А. Фролов // Бюллетень экспер. биол. и мед. - 2006. - Т. 14. - № 6. - С. 633-635.

158. Папуниди, К.Х. Техногенное загрязнение окружающей среды как фактор заболеваемости животных / К.Х. Папуниди, И.А. Шкуратова // «Вет. врач». - 2000. - № 2. - С. 56-61.

159. Парфёнов, В. Энциклопедия фитоветеринарии: сельскохозяйственные животные / В. Парфенов. - М.: ООО Изд-во АСТ» ООО «Центральный Книжный Двор», 2004. - 319 с.

160. Пархоменко, И.М. Экспресс-метод определения антиокислительной активности радиопротекторов природного происхождения / И.М. Пархоменко, А.Г. Платонов, М.В. Новикова и др. // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 205-206.

161. Платонов, А.Г. Защитные эффекты МИГИ-К при УФ-облучении животных / А.Г. Платонов, М.Я. Ахалая, Л.И. Деев, Ю.Б. Кудряшов // Рад. биол. Радиэкол. – 1999. – Т. 398. - № 2-3. – С 313-317.

162. Погарская, Н.В. Технология получения хитозан-меланинового комплекса из подмора пчел и его применение в ветеринарии и медицине: монография / Н.В. Погарская. - Ставрополь: «Агрус»., 2013 г. - 120 с.

163. Подугольникова, Е.Г. Фармакологическое обоснование применения фитопрепарата «Эра-Н» при акушерских заболеваниях / Е.Г. Подугольникова: автореф. дисс. … канд. биол. наук. - Казань, 2002. - 19 с.

164. Поздеев, А.И. Повышение радиационной устойчивости организма млекопитающих в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды / А.И. Поздеев: автореф. дисс. … д-ра биол. наук. - Казань, 2015. - 46 с.

165. Полянский, М.М. Кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы и животных / М.М. Полянский // Патент RU № 2405374, МПК А23К 1/00. - Опубл. 10.12.2010.

166. Полянский, М.М. Способ получения кормовой добавки для сельскохозяйственной птицы и животных / М.М. Полянский // Патент RU № 2355127, МПК А23К 1/14. - Опубл. 20.05.2009.

167. Полянский, М.М. Кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы и животных, способ применения / М.М. Полянский // Патент RU № 2405372, МПК А23К 1/00. - Опубл. 10.06.2010.

168. Полянский, М.М. Кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы и животных и её стимулирующее действие на организм животных / М.М. Полянский // Патент RU № 2405377, МПК A23K 1/00. - Опубл. 20.12.2010.

169. Пономарева, Т.В. Влияние некоторых синтетических и натуральных антиоксидантов на восстановление лейкоцитов при лучевой болезни / Т.В. Пономарева, С.А. Василенко и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 2. - С. 458.

170. Понравко, С.А. Продукт повышенной биологической ценности / С.А. Понравко // Патент RU № 2106027, МПК A23L 1/076. - Опубл. 28.01.1997.

171. Поправко, С.А. Продукт повышенной биологической ценности / С.А. Поправко // Патент RU 2066963 кл. A 23 L 1/076, 1996.

172. Порохняк-Гановская, Л.А. Протекторные свойства комбинаций витаминов, микроэлементов и аминокислот в условиях воздействия внешнего ионизирующего облучения в малых дозах / Л.А. Порохняк-Гановская, М.И. Руднев и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 429.

173. Правдин, В.П. Способ получения комплексной биологически активной кормовой добавки для с.-х. животных, птицы и рыбы пробиотиками и лекарственными травами / В.П. Правдин, Л.З. Кравцова, Н.А. Ушакова // Патент RU № 20111157, МПК A23K 1/16. - Опубл. 20.01.2013.

174. Прохода, А.И. Получение апидобавок из личинок пчел / И.А. Прохода // Пчеловодство. – 2009. - № 8 – С. 48-50.

175. Рабинович, М.И. Ветеринарная фитотерапия / М.И. Рабинович // 2-е изд., доп. и перераб. - М.: Россельхозпромиздат, 1988. - 174 с.

176. Радиоэкологические аспекты животноводства / Под ред. д.б.н. Р.Г. Ильязова. - Гомель: Полеспечать, 1996. - 179 с.

177. Ракша-Слюсарева, Е.А. Исследование нового растительного сырья с потенциальным радиозащитным эффектом / Е.А. Ракша-Слюсарева,

А.А. Слюсарев, Д.Ю. Кустов и др. // Тез. докл 6 съезда по рад. иссл. - М., 2010. - Т. 1. - С. 210.

178. Рамайя, Л.К. Радиозащитное действие ПАБК у мышей разных линий / Л.К. Рамайя, М.Д. Померанцева // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 460.

179. Расина, Л.Н. Модификация эффектов хронического действия радиации веществами природного происхождения / Л.Н. Расина, Л.П. Ларионов и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 430.

180. Ревин, А.Ф. Исследование антиоксидантной активности в проростках пшеницы, при облучении семян малыми дозами рентгеновского облучения / А.Ф. Ревин, Г.Н. Суркенова // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 1. - С. 161.

181. Рубченя, И.Н. Влияние некоторых биологически активных препаратов на структуру клеток органов потомства в условиях облучения его в период эмбриогенеза / И.Н. Рубченя, Е.Г. Гайдукевич и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 461.

182. Руднева, И.И. Ответные реакции антиоксидантной системы морских гидробионтов на действие гамма-облучение / И.И. Руднева // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл. - М.: 2006. - Т. 2. - С. 141.

183. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией Р.У. Хабриева // 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. - 832 с.

184. Русеев, Л.А. Радиомодифицирующие свойства облепихи / Л.А. Русеев, В.А. Федорович // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 462.

185. Рутковская, Ж.А. Коррекция нарушения антиоксидантной системы организма животных, вызванных введением ^{137}Cs новым комплексом В каротина и витамина А, Е, С (комплекса «АКВ») / Ж.А. Рутковская, Т.С. Мо-

розкина, Е.Ф. Конопля // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - Пущино: 1997. - Т. 1. - С. 236.

186. Рябченко, Н.И. Радиация и ДНК / Н.И. Рябченко. - М., 1979. - 235 с.

187. Сайфулла, Р.Д. Продукт «Витатон» повышенной биологической ценности / Р.Д. Сайфулла, И.И. Кондратьева // Патент RU № 2112401, МПК A23L 1/076. - Опубл. 30.12.1996.

188. Салмакова, С.В. Особенности регуляции радиационного мутагенеза некоторыми биоантиоксидантами и содержащими их продуктами / С.В. Салмакова, А.А. Алиев, М.М. Меджидов // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 484.

189. Самуйленко, А.Я. Биологически активный комплекс на основе биклеточного пробиотика, кормовая композиция его содержащая, и способ кормления молодняка с.-х. животных и птицы / А.Я. Самуйленко, Л.А. Неминущая, О.В. Провоторова и др. // Патент RU № 253816, МПК A23K 1/16. - Опубл. 10.06.2015.

190. Свердлов, А.Г. Химическая защита млекопитающих от нейтронного облучения / А.Г. Свердлов, Грачев С.А. Н.Г. Никанорова // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 241-215.

191. Свиридонов, Г.М. Растение и здоровье: лечебные и пищевые свойства / Г.М. Свиридонов. - М.: Профиздат, 1992. - 272 с.

192. Сейфулла, Р.Д. Натуральный поливитаминный комплекс «Астелотон» / Р.Д. Сейфулла, И.И. Кондратьева // Патент RU № 2149566, МПК A23L 1/076. - Опубл. 27.05.2000.

193. Сейфулла, Р.Д. Натуральный поливитаминный комплекс «Астенотон» / Р.Д. Сейфулла // Патент RU 21495566 кл. A 23 L 1/076, 1997.

194. Сейфулла, Р.Д. Натуральный поливитаминный комплекс «Невростим» / Р.Д. Сейфулла, И.И. Кондратьева // Патент RU № 2144565, МПК A23L 1/076. - Опубл. 27.05.2000.

195. Селионова, М.И. Способ получения хитозан-меланинового комплекса из подмора пчел / М.И. Селионова, Н.В. Погарская // Патент RU № 2382031, МПК CO8B 37/00. - Опубл. 20.02.2010. - Бюл. № 3.

196. Сенюк, О.Ф. Хитозан и меланин-глюкановый комплекс в защите от последствий гамма-облучения / О.Ф. Сенюк, Л.Ф. Горовой, В.П. Варламова // Матер. Международ. конф., Казань, 13-17 июня 2006 г. - М.: изд-во ВНИРО, 2006. - С. 243-248.

197. Сизова, Н.В. Содержание антиоксидантов в экстрактах растительного сырья, полученных методом сверхкритической экстракции / Н.В. Сизова, Ю.И. Попова // Хим.-фарм. ж-л. - 2006. - Т. 40. - С. 29-33.

198. Симонова, Л.И. Позитивный радиомодифицирующий эффект новой биологически активной добавки из черноморских моллюсков / Л.И. Симонова, Л.П. Абрамова и др. // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. – М., 2001. – Т. 2. – С. 463.

199. Смирнов, А.И. Актуальные вопросы ветеринарно-санитарных мероприятий на территориях, загрязненных экотоксикантами / А.И. Смирнов, В.И. Дорожкин, П.Н. Рубченков // Пробл. вет.-сан., гигиены и экон. - 2010. - № 2. - С.7-14.

200. Смирнов, А.М. Ветеринарная санитария и экологическая безопасность продукции животноводства / А.М. Смирнов, В.В. Светличкин // Аграрный вестник Урала. - 2006. - Т. 33. - № 3. - С. 51-55.

201. Соколов, С.Я. Справочник по лекарственным растениям / С.Я. Соколов, И.П. Замотаев. - М.: Медицина, 1985. - 183 с.

202. Сороколетов, О.Н. Биологически активная кормовая добавка / О.Н. Сороколетов, А.В. Богатов, Р.А. Реймер и др. // Патент RU № 2402918, МПК A23K 1/00. - Опубл. 10.11.2010.

203. Сунагатуллин, Ф.А. Фармакотоксикологические свойства Эраконда и его клиническое испытание / Ф.А. Сунагатуллин: автореф. дисс. … д-ра биол. наук. - Казань, 1999. - 32 с.

204. Суркова, О.В. Оценка влияния препаратов растительного и животного происхождения на показатели кроветворения при острой лучевой болезни / О.В. Суркова, В.А. Бударков, В.А. Новиков // Матер. 1 съезда вет. фармакологов России 21-23 июня 2007. - Воронеж, 2007. - С. 582-586.

205. Суркова, О.В. Противолучевые и иммунотропные свойства звездчатки средней (Stellaria Media) и пырея узколистного (Chamaenerion Angustifolium) / О.В. Суркова: автореф. дисс. … канд. биол. наук. - Покров, 2009. - 23 с.

206. Тарасова, Н.Б. Состояние и перспективы развития научных исследований по профилактике радиационных поражений животных / Н.Б. Тарасова, Р.Н. Низамов, А.С. Титов // Матер. науч. конф., посвящ. 50-летию Краснодарской НИВС. - Краснодар. - 1996. - Ч. 1. - 121 с.

207. Тухачев, В.И. Биологически активная кормовая смесь для поросят подсосного периода / В.И. Тухачев, Р.Ф. Сриленко, Г.П. Стародубцева и др. // Патент RU № 239717, МПК А23К 1/08. - Опубл. 10.07.2010.

208. Удинцев, С.Н. Биологически активная добавка к пище на основе растительных элементов для профилактики патологических состояний / С.Н. Удинцев, В.В. Вахрушев // Патент RU № 2197975. - Опубл. 02.10.2003.

209. Ульяниченко, О.В. Протекторное действие порошка из плодов расторопши пятнистой при воздействии малых доз облучения / О.В. Ульяниченко // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 485.

210. Ушакова, Н.А. Способ получения биологической активной добавки для с.-х. животных и птицы с пробиотиком и белком насекомых / Н.А. Ушакова, Д.С. Павлов, В.Г. Правдин и др. // Патент RU № 2576200, МПК А 23К 50/00. - Опубл. 27.02.2016.

211. Фисинин, В.И. Инновационные методы борьбы со стрессами в птицеводстве / В.И. Фисинин // Птицеводство. - 2009. - № 8. - С. 10-14.

212. Фомичев, Ю.П. Сорбционно-детоксикационные технологии (СДТ) в животноводстве и вет. медицине / Ю.П. Фомичев // Аграрная Россия. – 2004. - № 5. – С.3-7.

213. Фомичев, Ю.П. Эффективность применения энтеросорбентов при выращивании молодняка КРС в техногенных зонах России / Ю.П. Фомичев, И.М. Донник, Ю.Н. Федоров и др. // Аграрная Россия. - 2004. - № 5. - С. 12-17.

214. Фомичев, Ю.П. Новое в сорбционно-детоксикационных технологиях в животноводстве и ветеринарной медицине / Ю.П. Фомичев // Аграрная Россия. - 2007. - № 3. - С. 4-8.

215. Хаитов, Р.М. Коррекция нарушений системы / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов // Экол. иммунол. - М.: ВНИРО, 1995. - С. 88-106.

216. Хаитов, Р.М. Экологическая иммунология / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, Х.И. Истамов. - М.: Изд-во ВНИРО, 1995. - 219 с.

217. Хисматуллина, Н.А. Зоонозные инфекции и содержание токсикантов в организме дикой фауны в условиях техногенного загрязнения агросистем в Республике Татарстан / Н.А. Хисматуллина, Р.Г. Ильязов, М.Н. Каримов, В.А. Билюкова, Т.А. Савицкая, Юсупов Р.Х. // Сб. науч. докл. Междун. симпозиума: часть II - Казань: Меддок, 2007. - С. 444-453.

218. Хисматуллина, Н.З. Апитерапия / Н.З. Хисматуллина. - Пермь: Мобиле. - 296 с.

219. Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение // Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. - М.: Наука, 2002. - 368 с.

220. Хоситашвили, В.Л. Результаты апробации фитопрепарата «Ткисновати», оценка физиологического статуса больных раком гортани / В.Л. Хоситашвили, Л.В. Хоситашвили и др. // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 2. - С. 71.

221. Чарнецки-Молден, Гейм. Биологически активная добавка с пробиотиком / Гейм Чарнецки-Молден, Иван Филипп, Кристоф. Кавазини // Патент RU № 2428055, МПК А23К 1/30. - Опубл. 10.09.2011.

222. Чирков, С.Н. Хитозан в сельском хозяйстве, пищевой промышленности и косметике / С.Н. Чирков // Хитин и хитозан / Под ред. К.Г. Скрябина и др. - М.: Наука, 2002. - С. 327-360.

223. Шабунин, С.В. Практическое руководство по обеспечению продуктивного здоровья КРС / С.В. Шабунин: учебное пособие. - Воронеж: «Антарес», 2011. - 220 с.

224. Шабунина, Н.Д. Экспериментальные исследования радиозащитных свойств некоторых продуктов питания / Н.Д. Шабунина, В.И. Доценко, И.И. Карачев и др. // Тез. докл. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 238-239.

225. Шагивалеев, А.Д. Микробиоценоз кишечника лошадей под влиянием прополиса, ционитов и биотрина / А.Д. Шагивалеев, Р.Т. Маннапова // Матер II Междунар. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 230-232.

226. Шагимухамметов, Р.Б. Стимуляция Т- и В-систем иммунитета при стрептококкозе телят биологически активными продуктами пчеловодства / Р.Б. Шагимухамметов, Р.Т Маннапова, А.Н. Панин // Матер. II Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 201-205.

227. Шайхуллов, Р.Р. Иммунный статус птиц - бройлеров и его коррекция прополисом и циталитами / Р.Р. Шайхуллов, Р.Т. Маннапова // Матер. II Междунар. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 443-444.

228. Шакуров, Ш.К. Витаминно-минеральный концентрат «Сапромикс» для с.-х. животных / Ш.К. Шакуров, М.А. Багманов, Р.Н. Файзрахманов и др. // Патент RU № 2512305, МПК А23К 1/16. - Опубл. 10.04.2012.

229. Шамбаев, Ц.С. Использование цеолита при выращивании молодняка кур-несушек / Ц.С. Шамбаев, С.Д. Шамбаева, В.С. Айсуев и др. // Матер. всес. совещания, Новосибирск, 1991. - С. 81-84.

230. Шарифуллина Д.Т. Получение радиозащитных препаратов на основе продуктов метаболизма и природных минералов / Д.Т. Шарифуллина, Р.Н. Низамов, К.Н. Вагин, А.С. Титов // Матер. научно-практ. конф. посв. 90-летию со дня рождения проф. В.А.Киршина. – Казань, 2018. – С. 107-110.

231. Шарецкий, А.Н. Коррекция постлучевой иммуносупрессии с помощью активной пищевой добавки «Супер хрящ акулы» / А.Н. Шарецкий, Н.А. Карпова // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 468.

232. Шатилов, А.В. Роль антиоксидантов в организме в норме и при патологии / А.В. Шатилов, О.Г. Богданова, А.В. Коробов // Вет. патол. - 2007. - № 2. - С. 207-211.

233. Шевченко, В.П. Кормовая добавка для птиц, домашних и с.-х. животных / В.П. Шевченко // Патент RU № 2292160, МПК А23К 1/16. - Опубл. 27.01.2007.

234. Шевченко, О.Г. Противолучевое действие серпистена при пролонгированном низкоинтенсивном гамма-облучении животных / О.Г. Шевченко, А.Г. Кудяшева, Н.Г. Загорская // Тез. докл. 5 съезда по рад. иссл. - М., 2006. - Т. 2. - С. 58.

235. Шестакова, Е.Н. Влияние витаминного комплекса на процессы свободно-радикального окисления в условиях внешнего облучения / Е.Н. Шестакова, Н.Ю.Галинская // Тез. докл. 4 съезда по рад. иссл. - М., 2001. - Т. 2. - С. 438.

236. Шилов, С.О. Иммунологические перестройки в костном мозге цыплят при стимулировании прополисом и бифидумбактерином / С.О. Шилов // Матер. 2-й Междун. научно-практ. конф. 5-6 июня 2000 г. - Уфа, 2000. - С. 229-230.

237. Шилова, И.В. Антиоксидантная активность экстрактов надземной части лабазника вязолистного / И.В. Шилова, Е.А. Краснов, Е.И. Короткова и др. // Хим.-фарм. ж-л. - 2006. - Т. 40. - № 12. - С. 22-23.

238. Шишкина, М.Я. Химические и медико-биологические свойства чаги / М.Я. Шишкина, П.Н. Шишкин, А.В. Сергеев // Хим.-фарм. ж-л. - 2006. - Т. 40. - № 40. - С. 37-43.

239. Шурыгин, А.Я. Биологически активная кормовая добавка для молодняка с.-х. животных и птиц / А.Я. Шурыгин, Л.П. Изуропина, Э.И. Злищева и др. // Патент RU № 2436408. - Опубл. 20.12.2011.

240. Эрнст, Л.К. Штамм E.coli - продуцент лизина, способ получения кормовой добавки, содержащей данный штамм, композиция, полученная этим способом, способ кормления моногастричных животных и птиц / Л.К. Эрист, Е.Э. Школьников, И.И. Чеботарев, А.Я. Самуйленко и др. // Патент RU № 2347807, МПК C12N 1/20. - Опубл. 27.02.2009.

241. Юнусов, И.Р. Изыскание радиозащитных средств из класса природных антиоксидантов / И.Р. Юнусов. - Автореф. … дисс. канд. биол. наук. - Казань, 2009. – 28 с.

242. Ярцев, В.Г. Аминокислотный и минеральный состав отходов производства пантокрина / В.Г. Ярцев // Сиб. вестн. с.-х. науки. - 1988. - № 6. - С. 49-53.

243. Ястребков, Ю.А. Сорбционная активность и устойчивость комплекса сорбент-радиоцезий в зависимости от pH среды / Ю.А. Ястребов, Е.А. Малахов, В.А. Бударков // Матер. 3 съезда по рад. иссл. - М., 1997. - С. 240-241.

244. Al-waili, N.S. Natural honey lowers plasma glucose, Creactive protein, homocesteint, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparision with dextrose and sucrose / N.S. Al-Waili // J. Med. Food. - 2004. – V. 7. – P. 100-107.

245. Bhadauria, M. Propolis protects CYP 2E1 enzymatic activity and oxidative stress induced by carbon tetrachloride / M. Bhadauria, S.K. Nirala, S.Shukla //Molecular and Cellular Biochemistry. - 2007. – V. 302. – N. 1-2. – P. 215-224.

246. Bogdanov, S. Honey for nutrition and health: a review / S. Bogdanov, T. Jurendic, R. Sieber et al. // Am. J. Coll. Nurt. 2008. – V.27. – P. 677-689.

247. Bogdanov, S. Nature and origin of the antibacterial substances in honley / S.Bogdanov // Lebensm-Wiss Technol. - 1995. - V. 30. - P.748-753.

248. Buyukberber, M. The benficial effect of propolis on cerunelin-induced experimental acute pancreatitis in rats / M. Buyukberber, M.C. Sava, C. Badci, M. Koruk, M.T. Gulen, E. Tutar, T. Bilgic, R. Deveci, C. Kucuk // Turk. J. Gastroentol.- 2009.- V.20. - P.122 - 128.

249. Chitosan per os (from dietary supplement to drug carrier) / Ed.: Muzzarelli. - Atec. Italy, 2001. - 334 p.

250. Ciza, L.A. Advances in chitin science, FUCHIS.-99. // L.A. Ciza // Potsdam, 1999. - P. 93-97.

251. Dahiya, J.P. Potential strategus for controlling necrotic cuteritil in broiks chickens in post - antibiotic ora / J.P. Dahiya // Animal feed scicuce and techuology, 2006. - V. 129. - P. 60-88.

252. Duran, N. The protective role of topical propolis on experimental keratitis via nitric oxide levels in rabbits / N. Duran, A. Koc, H. Oksuz, C. Tamer, Y. Akaydin et al. // Molecular and Cellular Biochemistry. - 2006.- V. 281- № 1-2.- P. 153-161.

253. Eliralde, J.C. Ruminal and total tract digestibilitys in steers fed diets containing liquefield or prilled satured fatty acids / J.C.Eliralde, C.G.Fldrich, D.W. La Count, J.K.Drackley // J. Animal Sc. – 1999. - 77(7). – P. 1930-1939.

254. Estevinho, L. Antioxidant and antimicrobal effects of phenolic compounds extracts of Northeast Portugal honey / L. Estevinho, A.P. Pereira, L. Moreira et al. // Food Chem Toxicol. - 2008. - V. 46- P. 3774 -3779.

255. Ferreres, F.A. An HPLC technique for flavonoid anilysis in honey / F. Ferreres, F.A. Tomas-Barberan, M.I. Gil, F. Tomas-Lorente // J. Sci. Food Agric.- 1991.- V. 56. - P. 49 - 56.

256. Fontana, J.D. Profiling propolis flavonoids by means of micellar electrokinetic capillary chromatography, capillary gas chromatography and bactericidal action / J.D. Fontana, M. Passos, M.H.R. dos Santos, C.K. Fontana, B.H. Oliveria, et al. // Chromatographia. - 2000.- V. 52.- № 3-4.- P. 147-151.

257. Frankel, S. Antioxidant capacity and correlated charactiristics of 14 unifloral honeys / S. Frankel, G.E. Robinson, M.R. Berenbaum // J. Apic. Res.- 1998. - V. 37 - P. 27-31.

258. Fuliang, H.U. Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicalsin rats with diabetes mellitus / H.U. Fuliang, H.R. Hepburn, H.Xuan, M. Chen, S. Daya, S.E. Radloff // Pharmacol. Res. - 2005. - V. 51. - P. 147 - 152.

259. Fuller, R. Microbial competention in the mouth an gastrointestinal tract / R. Fuller, H.N. Newmon, G.H. Snayenbos // Natur. antimicrobial system. - Beth University Press, 1996. - P. 11-28.

260. Gamzazade, A.I. Investigation of the hydrodynamic properties of Chitosan solution / A.I. Gamzazade, V. M. Sylivat, A.M. Selyar et al. // Acta polimer. - 1985. - V. 36. - P. 421-424.

261. Gheldof, N. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources / N. Gheldof, X.H. Wang, N.J. Engeseth // J. Agric Food Chem. - 2005.- V. 50.- P. 5870 - 5877.

262. Giraud-Guille, M.M. Chitin in nature and technology / M.M. Giraud-Guille, Y. Bouligent: ed. by R.A.A. Muzzarelli et al. - N.Y.: Plenum Press, 1986. - P. 29-35.

263. Gonzalez-Paramas, A.M. HPLC-fluometric method for analysis of amino acids in products of the hive (honey and bee-pollen) / A.M. Gonzalez-Paramas, J.A. Gomez-Barez, C. Cordon Marcos et al. // Food Chem. - 2007. - V. 95. - P. 148 -156.

264. Gorovoj, L. Chitosan per os from dietary supplement to drug carrier / L. Gorovoj, O. Senionk, N. Becetova et.al. // AtecEdizioni, Italy, 2000. - P. 201-220.

265. Gregorc, A. Toxicological and immunohistochemical testing of honey bees after oxalic acid and rotenone treatments / A. Gregorc M.I. Smodis Skerl // Apidologie. - 2007. - V. 38. - P. 296 - 305.

266. Harman, D. Aging: Minimizing freeradical damage / D. Harman // J. Auty. - Aging Medicine. - 1999. - V. 2. - P. 15-36.

267. Hermosin, I. Free amino acid omposition and botanical origin of honey / I. Hermosin, R. M.Chicon, M. D. Cabezudo // Food Chem. - 2003. - V. 83. - P. 263 - 268.

268. Hood, M.A. Chitin and Chitosan / M.A. Hood. - Boston, 1977. - P. 44-45.

269. Hu, F. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models / F. Hu, H.R. Hepburn, Y. Li, M. Chen, S.E. Radloff, S. Daya // J. Ethnopharmacol. - 2005. - V. 100. - P. 276 - 283.

270. Hyatsu, H. Water-incoluble nucleic acid-chitosan complexes and their preparation // H. Hyatsu. - 1996. - Appl. I. - P. 96.

271. Hyina, A.V. Carbohydrates and Carbohydrate Polgners / A.V. Hyina. - M. Yapani, ed. ATL Press, 1993. - P. 44-51.

272. Ibarguren, C. Enterococcus faecium Isolated from Honey Synthesized Bacteriocin-Like Substances Active against Different Literia monocytogenes Strains /C. Ibarguren, R.R. Raya, M.C. Apella, M.C. Audisio // The Journal of Microbiology. - 2010.- V. 48. - P. 44 - 52.

273. Isla, M.I. Antioxidant activity of Argetine propolis extracts / M.I. Isla, Moreno M.I. Nieva, A.R. Sampietro, M.A. Vattuone // Ethnopharmacol. - 2001. - V. 76.- № 2. - P. 165 - 170.

274. Jenniaux, C. Natural chelating polymers / C. Jenniaux // Adv. In Chitin Science. Jacques Andre Publisher, 1995. - 515 p.

275. Kacaniova, M. Microflora of the Honeybee Gastrointestinal Tract / M. Kacaniova, R. Chlebo, M. Kopernicky A. Trakovicka // Folia Microbiologica. - 2004. - V. - 49. - № 2. - P. 169 - 171.

276. Khalil, M.J. Biological activity of bee propolis in health and disease / M. L. Khalil // Asian. Pac. J. Cancer Prev. - 2006. - V. 7. – P. 22 - 31.

277. Martos, I. Flavonoids in monospecific Eucalyptus honeys from Australia / I. Martos, F. Ferreres, L. Yao et al. // J. Agric. Food Chrem. - 2000. - V. 48. - P. 4744-4748.

278. Miguel, J. A. Contribution of honey in nutrition and human health: a review / J. A. Miguel, S. Tulipani, S. Romandini, E. Bertoli, M. Battino // Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism. - 2010. - V. - 3. - № 1. - P. 15-23.

279. Moresh, G. Chitin and Chitosan / G. Moresh, T. Klansmen, G. Land // Proc. 4 th Inf. conf. - Norway, 1988. - P. 389-395.

280. Murper, R.G. Chitosan-related compositions and methods delivery of nucleic acids into a cell / R.G. Murper. - PCT Int. Appl., 1997.

281. Muzzarelli, R.A.A. Chitosan per os from dietary supplement to drug carrier / R.A.A. Muzzarelli // AtecEdizioni, Italy, 2000. - P. 3-40.

282. Muzzarelly, R.A. Natural chelating polymers / R.A. Muzzarelly. // N.Y.: Pergamon Press, 1973. – 230 p.

283. Muzzarelly, R.A.A. Carbohydrate Polymers / R.A.A. Muzzarelly // Proc. 5 th World Surfactants Congress. - Firenze, Italy, 1995. - P. 27-28.

284. Muzzarelly, R.A.A. Chitin / R.A.A. Muzzarelly. // Oxford: Pergamon Press, 1971. – 309 p.

285. Muzzarelly, R.A.A. Chitosan-Glucan-Complex and Verfahren zu dieser Herstellung / R.A.A. Muzzarelly // Pat. N 2938112, FRG. COS B 37/08, 1971.

286. Olaitan, P. B. Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes / P.B. Olaitan, O.E. Adeleke, I.O. Ola // Afr. Health Sci. - 2007. - V. 7. - № 3. - P. 159-165.

287. Paulino, N. Anti-inflammatory effect of a bioavailable compound, Artepillin C, in Brazilian propolis / N. Paulino, S. R. Abreu, Y. Uto, D. Koyama,

H. Nagasawa, H. Hori, V.M. Dirsch, A M. Vollmar, A. Scremin, W.A. Bretz // Eur. J. Pharmacol. - 2008. - V. 587. - P. 296 - 301.

288. Perez, R. A. Amino acid composition and antioxidant capacity of Spanish honeys / R. A. Perez, M.T. Iglesias, E. Pueyo et al. // J. Agric Food Chem. - 2007. - V. 55. - № 2. - P. 360 - 365.

289. Petkau, A. The cellular response to radio oxidative stress / A. Petkau, W.S. Chelack. // Biochem. biohys. res. acfa. - 1976. - V. 433. - P. 445-456.

290. Petkau, A. The effect of superoxide dismutase on irradiation animals / A. Petkau, W.S. Chelack, S.D. Peeskach et al. // Biochem. biohys. res. comuu. - 1975. - V. 65. - P. 886-893.

291. Petrov, R.V. Supressor B-lymphocytes / R.V. Petrov, R.M. Khaitov, R.I. Ataullakhanov. - London: Harwood Academic Publishers, 1988. - 208 p.

292. Rao, M.S.H. Proceeding parameters in scaling - up of lactobacillus fermentation of shrimp biowastr / M.S.H. Rao // Adv. in chitin science. - Lion, 1997. - P. 88-93.

293. Rinaudo, M. Advands Chitin / Chitosan / M. Rinaudo, Le Dungl Pham, M. Milas // Proc. Int. Cory 5 th , 1995. - P. 516-525.

294. Roberts, G.F.A. Advances in chitin science / G.F.A. Roberts. - Lyon, France, 1997. - P. 22-31.

295. Roberts, G.F.A. Chitin Chemistry / G.F.A. Roberts. - L.: Macmillan Press, 1992. - 352 p.

296. Shima Hara, K. Chitin and Chitosan / K. Shima Hara / Okonshi, M. Ikeda: Ed. S. Hirado, S. Tokura. - The Japanese Society of chitin and Chitosan, 1982. - P. 10-15.

297. Struqzczyk, H. Chitin and Chitosan (Polish-Russian monograph) (ed.: H. Struqzczyk, H. Poshiesny, A. Gamzazade. - 1999. - P. 115-130.

298. Taormina, P.J. Inhibitory activity of honey against food-borne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant

power / P.J. Taormina, B.A. Niemira, L.R. Beuchat // Int. J. Food Microbiol. - 2001. - V. 69. - P. 217 - 225.

299. Truchado, P. Nectar flavonol rhamnosides are markers of acacia (Robinia pseudacacia) honey / P. Truchado, F. Ferreres, L. Bortolotti et al. // J. Food Agric. Chem. - 2008.- V. 56. - P. 8815 - 8824.

300. Vela, L. Antioxidant capacity of Spanish honeys and its correlation with polyphenol content and other physicochemical properties / L. Vela, C. Lorenzo, R.A. Perez // J. Sci/ Food Agric. - 2007. - V. 87. - P.1069 - 1075.

Приложения

Приложение 1

ФГБНУ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ, РАДИАЦИОННОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

УТВЕРЖДАЮ
Зам директора ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»
д.в.н., профессор
_____ К.Х. Папуниди
«30» июля 2018г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по применению натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М» для повышения общей резистентности организма к стресс - факторам

Приложение 1а

Методические рекомендации разработали сотрудники ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань), профессора Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, Н.М. Василевский и соискатель М.З. Тухфатуллов.

Методические рекомендации предназначены для специалистов государственной ветеринарной службы субъектов Российской Федерации, ветеринарных лабораторий, научных сотрудников, специализирующихся в области кормления, экологии, рассмотрены и одобрены научно-методическим советом ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (протокол №11 от 30 июля 2018).

Приложение 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2522339

НАТУРАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ КОРМОВАЯ ДОБАВКА ВИТА-ФОРЦЕ М

Патентообладатель(ли): ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № **2013108131**

Приоритет изобретения **22 февраля 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***19 мая 2014 г.***

Срок действия патента истекает **22 февраля 2033 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов

Приложение 2а

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 522 339 (13) C1

(51) МПК
A23K 1/16 (2006.01)
A23K 1/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2013108131/13, 22.02.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 22.02.2013

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 22.02.2013

(45) Опубликовано: 10.07.2014 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2497376 C2, 10.11.2013. RU 2346457 C1, 20.02.2009. RU 2004103031 A, 10.07.2005. SU 1739952 A1, 15.06.1992

Адрес для переписки:
420075, г.Казань, Научный городок, 2, ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ"

(72) Автор(ы):
Иванов Аркадий Васильевич (RU),
Низамов Рамзи Низамович (RU),
Конюхов Геннадий Владимирович (RU),
Иванов Александр Аркадьевич (RU),
Гайзатуллин Ринат Рауфович (RU),
Тухфатуллов Марсель Завдатович (RU),
Гиндуллин Артур Ильшатович (RU),
Буланова Олеся Геннадьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)

RU 2522339 C1

(54) НАТУРАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ КОРМОВАЯ ДОБАВКА ВИТА-ФОРЦЕ М

(57) Формула изобретения

Натуральная биологически активная кормовая добавка, содержащая прополис, пергу, обножку, пчелиный подмор и травяную муку, отличающаяся тем, что дополнительно содержит трутневый расплод в разных стадиях развития, кровяную муку, хвойную муку и бентонит при следующем содержании компонентов, масс.%:

Прополис	2,5-3,0
Перга	17,0-19,0
Обножка	26,0-28,0
Пчелиный подмор	17,0-18,0
Трутневый расплод в разных стадиях развития	6,5-7,0
Кровяная мука	2,5-2,7
Хвойная мука	2,6-2,8
Бентонит	2,5-3,0
Травяная мука	Остальное

Приложение 3

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2574691

КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ ПТИЦЕВОДСТВА И СПОСОБ ВЫРАЩИВАНИЯ ПТИЦЫ

Патентообладатель(ли): ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № 2014127602

Приоритет изобретения **07 июля 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***13 января 2016 г.***

Срок действия патента истекает **07 июля 2034 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 3а

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2 5 7 4 6 9 1 (13) C1

(51) МПК
A23K 1/16 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2014127602/13, 07.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 07.07.2014

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 07.07.2014

(45) Опубликовано: 10.02.2016 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: N.O. KOZYROVSKA, O.M. REVA, V.B. GOGINYAN, J.-P. DE VERA Kombucha microbiome as a probiotic: a view from the perspective of post-genomics and synthetic ecology.// Biopolymers and cell., Vol. 28, N2, p. 103-113. ТЕМИРАЕВ Р., ГАППОЕВА В., БАЕВА А., ЛЕОНТЬЕВА О. Влияние БАД на продуктивность и процессы пищеварения бройлеров. // Птицеводство, N9, 2009, стр. 39-40. SU 1477364 A1, 07.05.1989.

Адрес для переписки:
420075, г. Казань, Научный городок, 2, ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ", патентный отдел, Степанову В.И.

(72) Автор(ы):
Иванов Аркадий Васильевич (RU),
Низамов Рамзи Низамович (RU),
Конюхов Геннадий Владимирович (RU),
Иванов Александр Аркадьевич (RU),
Шарифуллина Дина Талгатовна (RU),
Тухфатуллов Марсель Завдатович (RU),
Гайзатуллин Ринат Рауфович (RU),
Петрова Екатерина Аркадьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)

RU 2574691 C1

(54) КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ ПТИЦЕВОДСТВА И СПОСОБ ВЫРАЩИВАНИЯ ПТИЦЫ

(57) Формула изобретения

1. Кормовая добавка для птицеводства, содержащая комплекс биологически активных веществ, состоящая из биомасса и/или культуральной жидкости, полученной при культивировании гриба Medusomyces Gisevii Lindau в смеси с пробиотиком "Бифидобактерин", взятым в концентрации 10^6-10^8 КОЕ/мл (г) в хитинсодержащей питательной среде, содержащей в качестве источника хитина порошок подмора пчел.

2. Способ выращивания птицы, включающий введение в рацион молодняку птицы кормовой добавки в корм или питьевую воду, начиная с суточного возраста двумя 7-10-дневными курсами, отличающийся тем, что используют кормовую добавку по п. 1.

Приложение 4

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2579219

КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ

Патентообладатель(ли): ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № **2014145688**

Приоритет изобретения **13 ноября 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***03 марта 2016 г.***

Срок действия патента истекает **13 ноября 2034 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 4а

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 579 219 (13) C1

(51) МПК
A23K 10/10 (2016.01)
A23K 20/28 (2016.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2014145688/13, 13.11.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.11.2014

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 13.11.2014

(45) Опубликовано: 10.04.2016 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2522339 C1, 10.07.2014. RU 2497376 C2, 10.11.2013. RU 2342851 C1, 10.01.2009. RU 2294648 C1, 10.03.2007.

Адрес для переписки:
420075, г. Казань, Научный городок, 2, ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ", патентный отдел, Степанову В.И.

(72) Автор(ы):
Иванов Аркадий Васильевич (RU),
Низамов Рамзи Низамович (RU),
Конюхов Геннадий Владимирович (RU),
Иванов Александр Аркадьевич (RU),
Чернов Альберт Николаевич (RU),
Сычев Константин Владимирович (RU),
Тухфатуллов Марсель Завдатович (RU),
Гайзатуллин Ринат Рауфович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)

(54) КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ

(57) Формула изобретения

Кормовая добавка для селькохозяйственных животных и птицы, содержащая пчелиный подмор, травяную муку и бентонит, отличающаяся тем, что дополнительно содержит биомассу и культуральную жидкость, полученную при культивировании чайного гриба Medusomyces Gisevii Linday, бифидобактерин, экстракт коры сосны и осины и опоку при следующем соотношении компонентов мас. %:

Пчелиный подмор	10,0-12,0
Биомасса и культуральная жидкость, полученная при культивировании чайного гриба M. Gisevii Lindau	18,0-20,0
Бифидумбактерин	0,35-0,40
Экстракт коры сосны и осины	4,5-5,0
Опока	3,0-3,5
Бентонит	3,0-3,5
Травяная мука	Остальное

RU 2579219 C1

RU 2579219 C1

Приложение 5

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2580762

СПОСОБ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА КОРМОВ В IN VIVO ТЕСТ-СИСТЕМЕ

Патентообладатель(ли): ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № **2015114296**

Приоритет изобретения **16 апреля 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***17 марта 2016 г.***

Срок действия патента истекает **16 апреля 2035 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 5а

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) RU (11) 2 580 762 (13) C1

(51) МПК
G01N 33/02 (2006.01)

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2015114296/15, 16.04.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.04.2015

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 16.04.2015

(45) Опубликовано: 10.04.2016 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2019979 C1, 30.09.1994. RU 2198538 C2, 20.02.2003. JP 2008002985 A, 10.01.1980.

Адрес для переписки:
420075, г. Казань, Научный городок, 2, ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ"

(72) Автор(ы):
Иванов Аркадий Васильевич (RU),
Низамов Рамзи Низамович (RU),
Конюхов Геннадий Владимирович (RU),
Ишмухаметов Камиль Талгатович (RU),
Иванов Александр Аркадьевич (RU),
Гайзатуллин Ринат Рауфович (RU),
Тухватуллов Марсель Завдатович (RU),
Бикташев Рафаэль Усманович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)

RU 2580762 C1

(54) СПОСОБ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА КОРМОВ В IN VIVO ТЕСТ-СИСТЕМЕ

(57) Формула изобретения

Способ оценки качества кормов в in-vivo тест-системе заключается в том, что для этого предварительно отбирают пробы исследуемых кормов, измельчают, помещают в марлевые мешки по 3-5 г завязывают нитками; оценку качества осуществляют путем инкубирования в течение 12-14 суток микроорганизма чайного гриба штамма Medusomyces Gisevii Lindau в присутствии исследуемой пробы корма; затем биомассу гриба взвешивают и по кратности значений биомассы гриба в опыте и контроле (г) определяют коэффициент эффективности (КЭ); по коэффициенту эффективности, равному 1,1-1,6, судят о низком качестве кормов; 1,7-2,5 - среднем качестве; 2,6-3,0 - хорошем качестве и 3,1-4,0 - высшем качестве кормов.

Приложение 6

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2641907

Биологически активная кормовая добавка для сельскохозяйственных животных и птицы

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБНУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***

Заявка № **2016129774**
Приоритет изобретения **20 июля 2016 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **23 января 2018 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **20 июля 2036 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 6а

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 641 907 (13) C1

(51) МПК
A23K 10/30 (2016.01)
A23K 10/20 (2016.01)
A23K 20/20 (2016.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(52) СПК
A23K 10/30 (2006.01); A23K 10/20 (2006.01); A23K 20/20 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016129774, 20.07.2016

Дата начала отсчета срока действия патента:
20.07.2016

Дата регистрации:
23.01.2018

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 20.07.2016

(45) Опубликовано: 23.01.2018 Бюл. № 3

Адрес для переписки:
420075, г. Казань, Научный городок, 2,
ФГБНУ"ФЦТРБ-ВНИВИ", Степанову В.И.

(72) Автор(ы):
Никитин Андрей Иванович (RU),
Низамов Рамзи Низамович (RU),
Конюхов Геннадий Владимирович (RU),
Василевский Николай Михайлович (RU),
Тухватулов Марсель Завдатович (RU),
Сычев Константин Владимирович (RU),
Вагин Константин Николаевич (RU),
Титов Александр Семенович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности" (ФГБНУ "ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2497376 C2, 10.11.2013. RU 2338546 C2, 20.11.2008. RU 2525920 C2, 20.08.2014. SU 952260 A, 23.08.1982.

RU 2641907 C1

(54) Биологически активная кормовая добавка для сельскохозяйственных животных и птицы

(57) Формула изобретения

1. Биологически активная кормовая добавка для сельскохозяйственных животных и птицы, содержащая пчелиный подмор, трутневый расплод в разных стадиях развития, травяную муку, отличающаяся тем, что дополнительно содержит активированную фракцию сорбента - опоки и порошок клубней топинамбура при следующем соотношении компонентов, мас.%:

Пчелиный подмор	8-10
Трутневый расплод в разных стадиях развития	2,5-3
Травяная мука	13-15
Активированная опока	2,5-3
Порошок клубней топинамбура	остальное

2. Биологически активная кормовая добавка по п. 1, в которой активированная опока представляет собой опоку, обработанную соляной кислотой с последующим фракционированием и отбором частиц 0,0006-0,0009 мм.