

ФГБОУ ВО «БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.Я. ГОРИНА»

На правах рукописи

КОЛЕСНИЧЕНКО СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ

**ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРОФЛАВИНА ПРИ
ГЕПАТОЗАХ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ**

06.02.01 – Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и
морфология животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, профессор
Л. В. Резниченко

Белгород - 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
1 Обзор литературы.....	10
1.1. Влияние каротиноидов, витаминов и биофлавоноидов на организм животных.....	10
1.2 Поражения печени сельскохозяйственных животных и их профилактика....	21
1.3 Роль антиоксидантов в восстановлении функции печени.....	26
2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.....	30
2.1 Материал и методы исследования.....	30
2.2 Результаты собственных исследований	36
2.2.1.Определение безвредности карофлавина на лабораторных животных.....	36
2.2.1.1 Острая токсичность.....	36
2.2.1.2 Хроническая токсичность.....	37
2.2.1.3 Местнораздражающее и аллергизирующее действие.....	40
2.2.1.4 Эмбриотоксическое и тератогенное действие.....	42
2.2.2 Определение переносимости карофлавина на цыплятах-бройлерах.....	43
2.2.3 Оценка клинического состояния, морфологических и биохимических показателей крови цыплят-бройлеров в условиях производства.....	48
2.2.4 Установление оптимальных доз карофлавина на цыплятах-бройлерах.....	52
2.2.4.1. Продуктивность и сохранность.....	52
2.2.4.2 Морфологический и биохимический состав крови цыплят.....	54
2.2.4.3 Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров.....	57
2.2.4.4 Физико-химические показатели мяса цыплят-бройлеров.....	59
2.2.5 Сравнительная эффективность действия карофлавина и ларикарвита при гепатозах цыплят-бройлеров.....	62

2.2.5.1 Интенсивность роста и сохранность.....	62
2.2.5.2 Морфологический и биохимический состав крови, содержание витаминов в печени.....	63
2.2.5.3 Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров.....	68
2.2.5.4 Физико-химические показатели мяса	69
2.2.5.5. Гистологические изменения печени цыплят.....	71
2.2.6 Производственные испытания.....	74
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
Практические предложения.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86
Приложение.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Первоочередной задачей при выращивании цыплят-бройлеров является обеспечение нормальной работы пищеварительной системы, т.к. от этого зависит усвоение организмом птицы необходимых для роста питательных веществ. Известно, что нормальное функционирование всех органов в большой степени зависит от функционального состояния печени, которая также является своеобразным фильтром различных веществ, поступающих в организм цыплят-бройлеров. Печень одна из самых крупных желез в организме птицы. Она выделяет желчь, которая поступает в просвет двенадцатиперстной кишки. В печени откладываются гликоген и некоторые витамины. Она выполняет барьерные (защитные) функции, обезвреживает токсические вещества, проникающие в кровь из кишечника и желудка. Клетки печени превращают продукты распада белков в мочевую кислоту. Поэтому для обеспечения нормальной работы этого органа сельскохозяйственной птице применяют препараты из группы так называемых гепатопротекторов [4]. Применение таких препаратов позволяет замедлить, или даже предотвратить развитие жировой дистрофии печени – патологии, которая преследует современное мясное птицеводство [5, 56].

Следует отметить, что печень, выполняя функцию метаболизма, синтеза и обмена ряда гормонов, витаминов, ферментов и микроэлементов, нейтрализации эндогенных и экзогенных токсинов, часто не выдерживает функциональной нагрузки, вследствие чего развиваются дистрофические процессы морфологических структур.

При патологии печени, независимо от этиологии, ведущим патоморфологическим синдромом является цитолиз, обусловленный повышением проницаемости и (или) разрушением мембран гепатоцитов и их органелл с развитием гиперферментемии митохондриального фермента АСТ и цитоплазматического фермента АЛТ [79, 109].

Установлено, что одной из составляющих патогенеза при заболеваниях печени, является высокая интенсивность реакций перекисного окисления липидов и

снижение напряжённости антиоксидантной защиты. В этой связи для лечения и профилактики данных заболеваний целесообразно использование антиоксидантных препаратов [59, 60].

Решение проблемы нормализации обменных процессов в организме и морфофункционального состояния печени с использованием гепатотропных препаратов представляется важным резервом повышения эффективности ведения птицеводства и производства птицеводческой продукции. При этом настоятельно требуется совершенствование методов ранней диагностики нарушений функций печени, расширения арсенала и разработка рациональных способов использования в птицеводстве с лечебно-профилактической целью гепатотропных и других биологически активных веществ [17].

В настоящее время ведется активный поиск средств, повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающих ее обезвреживающие функции путем повышения активности ферментов цитолиза и цитохрома Р-450, способствующих восстановлению функций печени при различных поражениях [66].

Степень разработанности темы. Изучению патогенеза токсического поражения печени посвятили свои работы многие учёные [57, 64, 145]. По их мнению, на фоне недостатка биологически активных веществ под воздействием гепатотоксических факторов возникают глубокие дистрофические изменения в печени [65]. А именно токсические вещества, поступающие с кормом и образующиеся в организме при нарушении пищеварения и межуточного обмена, всасываясь в кровь и попадая в печень, оказывают прямое действие на гепатоциты. В зависимости от количества и длительности их поступления в паренхиму органа, снижается активность окислительных ферментов, резко падает уровень гликогена, развивается жировая инфильтрация, наблюдается распад печеночных клеток, а в дальнейшем их некроз. Избыточное накопление токсинов в организме, неспособность физиологических систем детоксикации обеспечить их эффективное выведение приводит к эндогенной интоксикации организма [40, 91, 90].

По данным С.Б. Матвеева [57], именно среднемолекулярные вещества являются универсальным биохимическим маркером эндогенной интоксикации. Такого рода вещества представлены промежуточными и конечными продуктами нормального и нарушенного белкового и липидного обмена, они накапливаются в организме в количествах, превышающих нормальные концентрации, и являются продуктами свободнорадикального перекисного окисления липидов, промежуточного метаболизма, среднемолекулярными пептидами.

Для коррекции цитолитического синдрома в настоящее время целесообразно включение в современную фармакотерапию хронических поражений печени препаратов, обладающих гепатопротекторным и мембраностабилизирующим действием, что может быть достигнуто активацией антиоксидантных систем, в частности при использовании антиоксидантов [58, 40, 25], к которым относятся каротин, жирорастворимые витамины, биофлавоноиды и др.

Гепатотропные препараты, которые в последние годы находят все более широкое применение в ветеринарной практике нейтрализуют действие токсинов в организме животных, снижают в определенной степени функциональную нагрузку на печень и предупреждают развитие нарушений её морфофункционального состояния [49,50, 99].

В последние годы с этой целью все шире используют кормовые ферменты, комплексы органических кислот, витамины и пробиотики, а также различные препараты на основе естественных продуктов из растений, обладающих ростостимулирующим и антимикробным действием [146].

В связи с этим, возникла необходимость разработки и внедрения в практику птицеводства нового фармакологического средства, обладающего комплексным действием, высокой терапевтической эффективностью при поражении печени птицы и, самое главное, безопасного для здоровья птицы, человека и окружающей среды.

В связи чем нами совместно с учёными-химиками ЗАО «Петрохим» (Белгород) был разработан новый комплексный препарат, в состав которого во-

шли каротин, биофлавоноидный комплекс лиственницы, а также витамины А, Дз и Е, который получил название карофлавин.

Цель и задачи исследований.

Цель настоящей работы состояла в изучении влияния карофлавина на организм цыплят-бройлеров, с тем, чтобы предложить этот препарат в качестве лечебно-профилактического средства при нарушении работы печени сельскохозяйственной птицы.

Для достижения цели на разрешение были поставлены следующие **задачи**:

- определить безвредность карофлавина на лабораторных животных;
- определить переносимость карофлавина на цыплятах-бройлерах;
- оценить клинико-биохимический статус цыплят-бройлеров в промышленных условиях
- обосновать оптимальные дозы карофлавина при гепатозах цыплят-бройлеров
- сравнить эффективность действия карофлавина и ларикарвита на организм цыплят-бройлеров;
- экономически обосновать применение карофлавина в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров.

Научная новизна работы.

Впервые изучено лечебно-профилактическое действие карофлавина при гепатозах цыплят-бройлеров и определена его безвредность на лабораторных животных и цыплятах.

Установлено, что карофлавин нормализует функцию печени, положительно влияет на биохимический состав крови, повышает приросты, сохранность и естественную резистентность птицы, улучшает качество птицеводческой продукции.

Дано обоснование возможности применения карофлавина в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Получены новые данные по влиянию карофлавина на морфологический и биохимический состав крови цыплят-бройлеров, гистохимические изменения в печени, показатели естественной резистентности организма, изучено качество получаемой продукции.

Дано научное и практическое обоснование применения карофлавина для лечения и профилактики гепатозов цыплят-бройлеров, дано экономическое обоснование его использования в птицеводстве.

Методология и методы исследования.

Исследования проводились с использованием следующих методов:

1. **клинических** – проводили клиническое обследование цыплят-бройлеров, осматривали слизистые оболочки и перьевой покров птицы

2. **морфологических и биохимических** – кровь у цыплят-бройлеров брали из подкрыльцовой вены. При оценке биохимического и морфологического состава крови птицы использовали биохимический анализатор «Хитачи».

3. **иммунологических** - бактерицидную активность сыворотки крови определяли фотоколориметрическим методом; активность лизоцима сыворотки крови устанавливали нефелометрическим методом по Дорофейчуку.

4. **зоотехнических** – среднесуточные приросты цыплят-бройлеров определяли при помощи взвешивания птицы в течение всего периода проведения опыта;

5. **ветеринарно-санитарных** – определение качества мяса птицы проводили органолептическими и физико-химическими методами исследования;

6. **гистологических** – анализ гистопрепаратов проведен при использовании программы «Видео-Тест-Мастер-Морфология».

7. **статистических** – обработку экспериментально полученного цифрового материала проводили методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту на персональном компьютере с использованием программного пакета Microsoft Excel, 2007.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты изучения безвредности карофлавина на лабораторных животных и цыплятах-бройлерах;
- обоснование применения карофлавина цыплятам-бройлерам в качестве лечебно-профилактического средства при нарушении работы печени;
- сравнение эффективности действия карофлавина и ларикарвита на организм цыплят-бройлеров при поражении печени.
- практические предложения по применению карофлавина в бройлерном птицеводстве.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Результаты исследований представлены на международных научно-производственных конференциях: Мат-лы XX Международной научно-производственной конференции «Проблемы и перспективы инновационного развития агротехнологий» – Белгородский ГАУ, 2016; Мат-лы международной научно-производственной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора ветеринарных наук, профессора Кабыша А.А. - Южно-уральский ГАУ, 2017; «Проблемы и перспективы инновационного развития агротехнологий – Белгородский ГАУ, 2017.

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в сборниках международных конференций, центральных журналах и отдельных изданиях (из них 3 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в базе - Web of Science).

Объем и структура диссертации. Объём диссертации составляет 108 страниц стандартного компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, основного содержания работы, результатов исследований, заключения, и практических предложений. Библиографический список включает 151 источник, в том числе – 41 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 28 таблицами, 3 рисунками. Имеется приложение.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Влияние каротиноидов, жирорастворимых витаминов и биофлавоноидов на организм животных

В настоящее время убедительно доказано, что каротиноиды обладают ценными специфическими свойствами [146]. В живых организмах они действуют как фотопротекторы и антиоксиданты, на молекулярном и клеточном уровне предотвращают трансформации, индуцированные окислителями, генотоксическими веществами, рентгеновским и УФ-излучением, поддерживают стабильность генома и резистентность организма к мутагенезу и канцерогенезу.

Установлена иммуностимулирующая роль каротиноидов. Они увеличивают цитостатическую активность Т-киллеров, замедляют рост опухоли и ускоряют процессы репарации тканей, способствуют экономному расходованию антиоксидантных витаминов и ферментов, проявляют антистрессорные свойства. Каротиноиды могут косвенно поддерживать водный баланс организма, способствуют работе обонятельных рецепторов и хеморецепторов [26].

Предполагается, что каротин обладает антигистаминными свойствами, стимулирует деятельность половых желез, повышает активность сукцинатдегидрогеназы [128, 130]. Доказано, что каротин понижает риск возникновения сердечно-сосудистых и желудочных заболеваний. Каротиноиды способны предохранять клетку от вредного озона [34, 43].

Накапливается все больше научных данных о том, что бета-каротин выполняет в биологических системах защитные функции от вредного воздействия экзогенных и эндогенных факторов. Предполагается, что одним из механизмов защитного действия каротиноидов является дезактивация высокореакционных свободных радикалов кислорода, перекисных радикалов, которые, как известно, являются причиной ряда патологий: канцерогенеза, мутагенеза, сердечно-сосудистых нарушений, когда организм не способен справиться с их нейтрализацией [148, 74].

Источниками свободных радикалов могут быть компоненты корма, загрязненный воздух, ионизирующее излучение, неуправляемое перекисное окисление липидов при снижении антиоксидантной защитной системы организма. Поэтому важным биологическим свойством бета-каротина следует считать его выраженное антиокислительное действие. Бета-каротин ингибирует окисление липидов и предотвращает повреждение ДНК, вызванное свободными радикалами или синглетным кислородом [114, 131].

В настоящее время находится практическое объяснение действия антиоксидантов типа бета-каротина [124, 125].

В модельной системе *in vitro* было показано, что антиоксидантные свойства бета-каротина особенно ярко проявляются при низком парциальном давлении кислорода, в то время как при более высоком давлении кислорода возникает баланс между анти- и прооксидантным характером молекулы. Таким образом, при низком парциальном давлении кислорода, в тканях млекопитающих бета-каротин даже при низких концентрациях действует как липидо-растворимый и цепь-обрывающий антиоксидант. Действуя, таким образом, он дополняет роль природного антиоксиданта токоферола, который эффективен при высоком давлении кислорода.

В настоящее время наиболее подробно экспериментально, эпидемиологически и, отчасти, клинически изучено антиканцерогенное действие витамина А, его метаболитов и синтетических производных, а также его предшественника бета-каротина. Этот вопрос подробно освещен в ряде обзоров и монографий [68, 142].

Бета-каротин проявляет себя и как «истинный» иммуностимулятор, повышающий иммунный потенциал организма независимо от вида антигенов при первичных и вторичных экспериментальных иммунодефицитах. Описано дозозависимое антианафилактическое действие при местном применении, противоаллергическое и противовоспалительное – при ингаляционном введении. Механизмы фармакологического эффекта могут быть связаны с антипролиферативной и проапоптотической активностью *in vitro* в отношении лимфоцитов и торможением функциональной активности тромбоцитов [101]. Высказывается

предположение, что для бета-каротина, наряду с иммунотропной, характерна и антиатеросклеротическая активность [78].

Антиоксидантный эффект витамина А и особенно бета-каротина позволяет использовать их в качестве средств профилактики и лечения онкологических заболеваний, в частности, препятствуя повторному появлению опухоли после операций.

Был изучен эффект бета-каротина на экспрессию молекул МНС II и на некоторые адгезионные молекулы. В результате обнаружено значительное увеличение уровня бета-каротина в плазме и процент моноцитов, экспрессирующих молекулы МНС II, HLA-DR и адгезионные молекулы ICAM-1 и LFA-3. Эти результаты позволяют предположить, что добавление в корм бета-каротина усиливает клеточно-опосредованный иммунный ответ за достаточно короткий период времени [29].

Иной механизм иммуномодуляции предположительно состоит в том, что в чувствительных к оксидативному стрессу клетках иммунной системы наблюдается уменьшение экспрессии поверхностных рецепторов. Также продукция реактивных форм кислорода фагоцитами может повреждать собственные клетки, если они не защищены антиоксидантами. Поэтому, проявляя выраженные антиоксидантные свойства, бета-каротин может усиливать интеграцию мембранных компонентов и увеличивать экспрессию поверхностных молекул. Кроме того, изменения в продукции эйкозаноидов также могут влиять на экспрессию поверхностных мембранных молекул.

Один из важнейших эйкозаноидов, синтезируемых моноцитами и макрофагами, является простагландин E₂, он обладает ярко выраженными иммуносупрессивными функциями, ингибирует экспрессию МНС II. Поскольку бета-каротин подавляет генерацию продуктов арахидоновой кислоты, он, таким образом, может усиливать иммунный ответ, ингибируя выработку простагландина E₂ [107, 48].

Показатель бета-каротина в крови не может служить критерием обеспеченности организма животных витамином А. В практике нередки случаи

проявления признаков А-витаминной недостаточности при высоком уровне бета-каротина в сыворотке крови и, наоборот, нормальное содержание витамина А при низком содержании бета-каротина в крови [69, 76]. Последнее чаще наблюдается при инъекциях или скармливании животным высоких доз витамина А.

Добавление бета-каротина в корм цыплятам в течение 6 недель из расчёта 0,5 г/кг сопровождалось повышением его уровня в плазме в 4 раза, но основная масса бета-каротина аккумулировалась в печени, особенно в митохондриях [129]. Одновременно обнаружено достоверное повышение в печени уровня витамина Е – в 4 раза и А – в 7 раз, в митохондриях – соответственно в 1,4 и 3,8 раза. В плазме концентрация этих витаминов не изменялась. Интересно, что на фоне низкой концентрации бета-каротина в мембранах, молярное отношение витамин Е: бета-каротин оставалось постоянным – 80:1 – как в контроле, так и в опыте. Нахождение бета-каротина в мембранах клеток и сопутствующее повышение в них витамина Е при кормлении птицы бета-каротином свидетельствует об участии последнего совместно с витамином Е в защите мембран от окислительного повреждения и более экономном расходовании витамина Е, в результате чего его уровень в печени возрастает. Увеличение же концентрации витамина А в печени объясняется превращением или биоконверсией.

Целый ряд исследований, посвященных изучению процессов биоконверсии каротиноидов убедительно показали, что превращение в витамин А принятого с пищей бета-каротина происходит в стенке тонкого кишечника, а не в печени, как считали ранее. При парентеральном введении бета-каротина не происходит его биоконверсии даже у витамин А-дефицитных животных, хотя в печени уровень бета-каротина повышается [133, 138].

Таким образом, анализ публикаций отечественных и зарубежных ученых позволяет сделать вывод о том, что бета-каротин способен оказывать положительное влияние на нормализацию обмена веществ, местного и общего иммунитета. Бета-каротин эффективен как средство лечения и профилактики заболеваний сельскохозяйственных животных и птицы, повышения их продуктивности, воспроизводительной способности, улучшения качества животноводческой продук-

ции. Этому способствует многофункциональность препаратов бета-каротина, отсутствие токсичности и других побочных действий.

Витамин А ускоряет окислительно-восстановительные процессы в организме, принимает активное участие в обмене белков и минеральных веществ, участвует в синтезе половых стероидов, повышает содержание гликогена в мышцах сердца и в печени. Он, обеспечивает нормальное состояние эпителия кожи, дыхательных путей, пищеварительного тракта и половых органов. Полагают, что этот витамин влияет на стабильность и проницаемость клеточных и митохондриальных мембран, синтез нуклеиновых кислот, активацию аминокислот, прямо или косвенно участвует в передаче генетического материала [87].

Одним из основных методов оценки витаминной обеспеченности птицы является определение концентрации витаминов в печени и яйцах. Содержание витамина А в биологически полноценном инкубационном яйце должно быть не менее 6-8 $мкг/г$ [94]. При введении в рацион кур-несушек повышенных доз ретинол-ацетата достоверно повышается его содержание в яйце [53, 120]. Поскольку уменьшение концентрации витамина А в желтке яиц происходит раньше, чем снижение продуктивных параметров несушек, то этот тест может быть использован для контроля за А-витаминным питанием кур-несушек [148].

Доказано, что в печени животных сосредоточено до 90% ретинола, содержащегося в организме [123, 140].

Витамин А также обнаружен в тонком кишечнике [139, 122], селезёнке, щитовидной железе, семенниках [116] и во многих других органах и тканях птицы. Содержание витамина А в печени суточных цыплят должно находиться в пределах 20-30 $мкг/г$, в печени цыплят – 12-81, утят, 26-141, гусят и 40-50 $мкг/г$, индюшат [70, 71]. У вылупившихся цыплят основная часть витамина А находится в остаточном желтке [80].

Дефицитный по витамину А рацион вызывает у животных нарушение зрения, атрофию и дегенерацию эпителиальных (слизистых) покровов и поражение центральной нервной системы. В результате появляются "куриная слепота" (плохая видимость в сумеречном свете), пневмонии, диспепсии, параличи. Карти-

на патологических изменений сопровождается множественными изменениями в ферментативном обмене, в обмене белков, липидов, углеводов и минеральных веществ [14]. Сейчас известно более 50 симптомов витаминной недостаточности [33, 105; 85].

Специфическим проявлением А-витаминной недостаточности у всех животных считается патологическое изменение эпителиальной ткани слизистых оболочек дыхательных путей, пищеварительных органов и системы воспроизводства. Патологические изменения происходят и в коже [31].

Ороговение эпителия слизистых оболочек органов пищеварения сопровождается нарушением деятельности желудка и кишечника. У молодняка раннего возраста возникает диспепсия. Острое течение болезни протекает с резким обезвоживанием организма. При хронической недостаточности витамина А припухают веки, начинается чрезмерное слезотечение (особенно у телят), ксерофтальмия, размягчение и разрушение роговицы и наступает слепота.

На более поздней стадии авитаминоза возникают дегенеративные изменения в клеточных структурах центральной и периферической нервной системы. Повышается спинномозговое давление. У животных нарушаются движения, проявляются судороги, параличи.

Недостаток витамина А у молодняка приводит к задержке их роста и развития. У взрослых животных нарушается функция размножения. У производителей при недостатке каротина нарушается образование половых гормонов, что ведет к снижению их половой активности. Изменяется зародышевый эпителий семенных канальцев и ухудшается качество сперматозоидов.

Дефицит витамина А нарушает врожденный иммунитет и регенерацию барьера слизистой оболочки, поврежденного инфекциями, а также снижает функцию нейтрофилов, макрофагов и естественных киллеров клетки. Витамин А необходим для адаптивного иммунитета и играет важную роль в развитии Т-хелперных клеток и В-клеток. Снижается продукция антител Т-хелперных клеток [151].

А-гиповитаминозное состояние у половозрелых и молодых животных проявляется в разной форме. У маток и производителей нарушается функция размножения. У производителей при недостатке каротина нарушается образование половых гормонов, что ведет к снижению их половой активности. Изменяется сперматогенный эпителий семенных канальцев и ухудшается качество сперматозоидов.

При недостатке витамина А нарушается биосинтез сывороточного альбумина, в сыворотке крови повышается фракция гамма-глобулинов при снижении отношения альбуминов к глобулинам [53].

Витамин А является одним из наиболее нестабильных витаминов. Поэтому следует рекомендовать вводить его в рационы в количествах, превышающих профилактические дозы, или использовать совместное введение антиоксидантов витамина. В больших концентрациях витамин А находится в печени морских рыб, желтке яиц, молоке.

Но, хотя витамин А аккумулируется в печени, введение его больших количеств (больше 100 физиологических доз) может быть токсичным для организма животного. При этом характерными симптомами являются чешуйчатые дерматиты, увеличение объема печени и селезенки, диарея, возможно проявление тератогенного действия [35, 113]. В опытах, проведенных на цыплятах и лабораторных крысах, установлено, что такие превышающие дозы витамина А препятствуют абсорбции витамина Е и поддержанию его нормальной концентрации в крови [115].

Степень обеспеченности организма витаминами определяется по их содержанию в печени, цельной крови, сыворотке или плазме крови. По данным Л.В. Резниченко [83] оптимальный уровень обеспечения дефицитного по каротину рациона составляет 2250-3750 ИЕ витамина А на 1 кг сухого вещества рациона.

Экспериментально установлена взаимодействие витамина А с белками плазмы: 85% витамина А находится в комплексе с альбуминами и гамма-глобулинами, а 15% с бета-глобулином; 75% каротина связано с альбумином и 25% с альфа-

глобулином. Таким образом существует избирательное отношение каротина и витамина А к некоторым белкам.

На величину кальциевых и фосфорных соединений большое влияние в желудочно-кишечном тракте птицы оказывает Витамин Д. Недостаток этого витамина приводит к прекращению усвоения кальция и фосфора, что приводит к заболеваниям животных (птицы) [15, 42, 32].

При недостаточном поступлении витамина Д в организм птицы происходит угнетение синтеза кальцийсвязывающего белка в эпителии кишечника. Существенное снижение уровня этого белка приводит к затруднению всасывания из кишечника в кровь ионов кальция. Таким образом, даже достаточное обеспечение рационов птицы кальцием, не обеспечивает усвоение его организмом в нужных количествах и он проходит транзитом [147, 117].

Установлено, что токоферолы предохраняют целостность витамина А и каротина от окислительного разрушения в органах животных. Действие витамина Е функционально связано с содержанием в организме витамина А и серосодержащих аминокислот. Недостаток токоферола сопровождается ухудшением усвояемости и отложения ретинола в печени, т.е. способствует развитию А-гиповитаминоза.

Витамин Е выполняет в организме птицы функцию, антиоксиданта или регулятора окислительно-восстановительных процессов, участвует в биосинтезе антител, регулирует синтез белка в организме.

Установлено, что запасы витамина Е в организме регулируются путём подавления или стимулирования его всасывания в тонком кишечнике. Например, избыток линолевой кислоты тормозит всасывание витамина Е, повышение её количества в составе вводимой эмульсии до 32% приводит к подавлению всасывания токоферола до 7% [112, 119].

Витамин Е также является антиоксидантом, так как препятствует окислению жирных кислот в мембранах клеток. Многочисленные исследователи доказали прямую связь селена и витамина Е [149, 118].

Недостатке в организме цыплят витамина Е приводит к мышечной дистрофии, эксудативным диатезам и параличам. При этом гибель молодняка может достигать 20% от общего числа заболевшей птицы. В некоторых случаях поражается нервная система цыплят 3-5 недельного возраста.

Флавоноиды представляют собой полифенольные соединения, в основе структуры которых лежит дифенилпропановый углеродный скелет, т.е. соединения $C_3-C_3-C_6$ ряда, имеющие в молекуле два бензольных кольца, соединённых друг с другом трёхуглеродным фрагментом. Большинство из флавоноидов находятся в клетках в виде соединений с сахарами (гликозиды) и органическими кислотами [9, 137, 132].

Другое название флавоноидов - арилбензо[b]пираны. Биогенетическим предшественником этих соединений является халкон (Семёнов А.А., 2000, Белянин М.Л., 2010). Циклизация халкона ведёт к биосинтезу флаванона, который, таким образом является предшественником всех других типов. Они образуются из халкона в результате реакций окисления, восстановления, гидратации, дегидрирования [92, 7].

В зависимости от структуры флавоноиды классифицируют: 1) по количеству ОН-групп в молекуле как полифенолы; 2) по количеству ароматических фрагментов как полиядерные фенолы (Бурлев В.А., 2010). Общепринятая классификация флавоноидов предусматривает их деление на классы, исходя из степени окисленности центрального трёхуглеродного фрагмента (атомы C_2 , C_3 и C_4). Основными классами флавоноидов являются: флаваны, катехины, лейкоантоцианидины, антоцианидины, флаванононы, флавононолы, флавоны, флавонолы. [11].

Флаваны – наиболее восстановленные производные арилбензо[b]пирана - в природе встречаются достаточно редко.

Термин «катехины» происходит от названия тропической акации катеху, из которой эти вещества были впервые выделены. Катехины – бесцветные вещества, находящиеся во многих растительных пищевых продуктах, обладают гепатопрот-

текторным действием, укрепляют стенки кровеносных капилляров, способствуют усвоению аскорбиновой кислоты, участвуют в антиканцерогенной защите [12].

В ряде работ сообщается об обнаружении в коре лиственницы эпиафцелехина, эпикатехина, галлокатехина [73, 54].

Лейкоантоцианидины или флаван-3,4-диолы встречаются в составе очень многих растений. Это весьма неустойчивые соединения и в природе функционируют как предшественники конденсированных танидов [12]. Попытка обнаружения в коре лиственницы лейкоантоцианидинов была безуспешна, вероятнее всего, из-за их высокой реакционной способности, но они являются необходимым звеном в биосинтезе флаван-3-олов.

Антоцианидины образуются из лейкоантоцианидинов путём отщепления молекулы воды и удаления протона окислением. В естественном состоянии антоцианидины находятся в виде гликозидов, которые называются антоцианинами. Как правило, антоцианины не обладают физиологической активностью. Они обуславливают окраску соков и вин, а также выделяются из плодов и ягод для использования в качестве пищевых красителей.

Из флавоноидов, содержащих кетонную группу, наименее окисленный тип – флаваноны. Эти соединения встречаются в большинстве семейств высших растений. Например, они находятся в древесине лиственницы, сосны и других хвойных деревьев. Богатым источником флаванонов служат цитрусовые. В коре лиственницы обнаружен только один представитель флаванонов – нарингенин [38, 39].

Флаванололы, т.е. 3-гидроксифлаваноны, встречаются в природе редко. Однако некоторые из них находятся в значительных количествах в отдельных видах растений. Так, таксифолин (дигидрокверцитин) – основной флавоноидный компонент флавоноидной фракции, извлекаемой из древесины лиственницы [3].

Флавоны, как и их 3-гидроксипроизводные (флаванолы), относятся к наиболее распространённым метаболитам растительного мира. Эти вещества можно найти практически в любом виде растений. Среди растительных метаболитов достаточно часто встречаются димерные производные флавона, называемые

бифлавоноидами. В коре лиственницы идентифицирован ряд флавонолов: кемпферол, кверцетин, мирицетин, изорамнетин, морин [92, 39].

В 1973 г. из коры лиственницы сибирской *Larix sibirica* Л.Т.Пашининой [73] с сотрудниками был выделен биофлавоноид лиственол, уточнённую структуру которого изучили Z.Shen и сотрудники в 1985 г. благодаря использованию более совершенных методов исследования. Авторы назвали изученное вещество лариксинолом (larixinol). Было выяснено, что данное соединение относится к новому классу флавоноидных соединений – спиробифлавоноидов.

К настоящему времени кроме лариксинола из коры лиственницы выделены ещё три спирофлавоноидных соединения: лариксидинол, ларизинол и трифлариксинол [104].

Исследования химического состава полифенольного комплекса коры лиственницы показали, что он является сложной смесью фенольных соединений [39]. С помощью хроматографических методов полифенольный комплекс коры лиственницы можно разделить на фракции: I – фенолокислоты и их эфиры; II – мономерные флавоноиды; III – спирофлавоноиды; IV – олигомерные и полимерные флавоноидные соединения. Содержание фракций составило: I – 7 – 10%, II – 12 – 15%; III – 35 – 40% и IV – 40 – 45% [18].

При проведении исследования в лаборатории фармакологии НИОХ СО РАН (Новосибирск) было выявлено, что полифенольный комплекс коры лиственницы обладает капилляроукрепляющей активностью, превосходящей активность дигидрокверцетина, известного мощного антиоксиданта и капилляропротектора, в 1,2 – 1,4 раза. По величине антиоксидантного эффекта сравним или незначительно уступает, а по гепатопротекторному превосходит дигидрокверцетин, при этом его антихолестазные свойства выражены в среднем в 2 раза сильнее [104].

1.2 Поражения печени сельскохозяйственных животных и их профилактика

Выделяют несколько основных механизмов повреждения печени посредством молекулярных механизмов, относящихся к иммунным реакциям: функционирование киллерных лимфоцитов и клеточных коопераций, образование неоантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокины, оксид азота), активация системы комплимента [1].

Иммуноаллергическая гепатотоксичность: электрофильные метаболиты могут ковалентно связываться с белками и образовывать гаптены. Окислительное повреждение белков в результате образования или транслокации дисульфидных связей, а также окисления радикалов аминокислотных остатков ведет к формированию новых антигенных детерминант. Иммунный ответ возможен против гаптен и неоантигенов. Аутоантитела выявляются при иммуноаллергических гепатитах, вызванных рядом лекарств. Модифицированные белки оказывают 2 эффекта: 1) как антигены инициируют образование циркулирующих антител; 2) запускают лимфоцитоопосредованную цитотоксичность.

Цитотоксичность лимфоцитов занимает видное место в патогенезе различных заболеваний печени. Выделяют, по крайней мере, два основных механизма проявления цитотоксичности лимфоцитов. Во-первых, Т-лимфоциты способны находить антигены клеток-мишеней и активироваться при взаимодействии с ними. При этом выделяются цитотоксические агенты, которые вызывают цитоллиз клеток-мишеней. Во-вторых, высказывается предположение, что лимфоцитопосредованная гибель клеток является процессом, не зависящим от присутствия ионов кальция. Предполагают, что изменению проницаемости плазматической мембраны клеток-мишеней при межклеточном взаимодействии предшествует эндонуклеазный гидролиз.

Образование цитокинов - это важный элемент поддержания гомеостаза организма. Однако если имеется гиперпродукция цитокинов возможно повреждение печени. Большинство цитокинов образуется в печени при действии различ-

ных стимулов. γ -ИФН продуцируется гепатоцитами в процессе вирусной инфекции. ФНО- α синтезируется клетками Купфера при действии целой гаммы гепатотропных повреждающих агентов. Провоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 секретируются клетками Купфера при гепатитах. Этот эффект сопряжен с синтезом белков острой фазы и повышением адгезии нейтрофилов в синусоидах. Эти же цитокины лежат в основе действия многих бактериальных токсинов. Считают, что ФНО- α и ИЛ-1 определяют механизмы некроза и нарушения транспортных систем, ИЛ-6 стимулирует синтез белков острой фазы, ИЛ-8 служит потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов, γ -ИФН и липополисахариды через индукцию NO-синтазы усиливают продукцию оксида азота, токсичного для внутриклеточных патогенных факторов (микобактерии, лейшмании) и опухолевых клеток печени.

Система комплимента состоит из каскада белков плазмы крови. Многие из них синтезируются в печени. Активация системы происходит при связывании C1-компонента с иммунным комплексом. Она сопровождается повышением фагоцитоза опсонизированных микроорганизмов (C3b), активацией клеток Купфера и нейтрофилов и др. Процесс служит для формирования атакующего мембрану комплекса на клеточной поверхности (C5b-C9). Этот механизм реализуется в печени при эндотоксемии, ишемии-реперфузии, действии свободных радикалов кислорода и иммунных реакциях.

Клеточные кооперации. Показано, что клетки Купфера играют важную роль в развитии повреждения печени. Можно описать следующую последовательность событий: повышение концентрации поступившего через портальную вену эндотоксина - активация клеток Купфера и освобождение ими хемоаттрактантов, включая интерлейкины, лейкотриен B₄, C5-компонент комплимента - поступление нейтрофилов из циркуляции - активированные нейтрофилы с рецепторами молекул адгезии прилипают к синусоидальным эндотелиальным клеткам, а молекула адгезии способствуют миграции лейкоцитов в паренхиму печени - активированные нейтрофилы продуцируют свободно-радикальные формы кислорода, которые вызывают разные типы повреждения, например, активацию пере-

кисного окисления мембран - макрофаги печени продуцируют токсические медиаторы и вызывают агрегацию тромбоцитов, что ведет к микротромбозам - развивается локальная гипоксия - появляются лобулярные некротические поражения.

Как отмечают А.Ф.Блюгер и А.Я.Майоре [8] несмотря на большое разнообразие патогенных агентов, вызывающих поражение печени, существует лишь несколько типов ответных реакций клеток. Авторы выделяют следующие патогенетические механизмы поражений печени: 1) перекисное окисление липидов; 2) повреждающее действие ионов кальция; 3) адсорбция белков на мембранах; 4) изменение фазового состояния липидов в мембранах; 5) осмотическое поражение в результате механического растяжения; 6) изменение pH среды.

Особое значение в последнее время придаётся роли перекисного окисления липидов. В процессах перекисного окисления липидов большую роль играют свободные радикалы, причём под этим названием принято понимать молекулу, имеющую неспаренный электрон на молекулярной или внешней валентной орбите [74]. Наличие неспаренных электронов обуславливает высокую химическую активность свободных радикалов, которые, вступая в реакцию, приобретают недостающий электрон [24]. Свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов протекают во всех клетках и тканях живых организмов, в основном в мембранах и липопротеиновых комплексах [13, 102; 89, 106].

Многие жизненно важные метаболические и физиологические процессы, протекающие в организме, тесно связаны со свободнорадикальным окислением. Оно влияет на физико-химические свойства биологических мембран, их проницаемость, структуру, что отражается на функциональной активности клеток и организма в целом. Свободные радикалы являются постоянными продуктами кислородного метаболизма в клетках живых организмов и в норме продуцируются в результате разнообразных процессов, принимающих участие практически при всех физиологических функциях [98].

Перекисное окисление липидов является процессом, необходимым для устранения повреждённых структур, так как целостность организма поддерживается за счёт равновесия между притоком вновь синтезированных молекул и

элиминацией окислительно повреждённых белков и липидов [13]. Свободные радикалы участвуют в аккумуляции и трансформации энергии, обеспечивают защитные функции, в частности, детоксикацию чужеродных соединений, как поступающих извне, так и образующихся в организме, обладают микробоцидными свойствами [103].

Перекисное окисление липидов представляет собой нормальный метаболический процесс, имеющий место практически во всех органах и тканях [82] и представляющий собой процесс непосредственного переноса кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов и других соединений [47, 110]. Реакции перекисного окисления липидов имеют цепной, самоиндуцирующийся характер, в котором выделяют три стадии: зарождение (инициирование) цепей, продолжение (развитие, распространение) цепных реакций, разветвление и обрыв цепей [144]. Активность перекисного окисления поддерживается на необходимом и достаточном уровне, что позволяет говорить о системе перекисного гомеостаза. Однако, следует учитывать, что увеличенное образование свободных радикалов в организме и связанное с этим усиление процессов перекисидации липидов (которое иногда называют оксидативным стрессом) могут происходить не только из-за избытка кислорода, но и большого числа иных причин [55, 111]. В физиологических условиях процесс перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов сдерживается на низком уровне системой ферментативных и неферментативных антиоксидантов, что предохраняет организм от накопления токсичных продуктов в концентрациях, опасных для жизнедеятельности [93].

Принято делить химические соединения и физические воздействия, влияющие на скорость перекисного окисления липидов на прооксиданты (усиливают процессы перекисного окисления) и антиоксиданты (тормозят перекисное окисление липидов). Соотношение прооксидантов и антиоксидантов определяет, разовьётся ли и будут ли прогрессировать оксидативный стресс и в результате свободно-радикальная патология [51]. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов может быть обусловлена как повышением активности проок-

сидантных систем, антиоксидантной недостаточностью, так и сочетанием этих механизмов [108]. К прооксидантам в живой клетке относятся высокие концентрации кислорода (например, при длительной гипербарической оксигенации больного), ферментные системы, генерирующие супероксидные радикалы (например, ксантиноксидаза, ферменты плазматической мембраны фагоцитов и др.), ионы двухвалентного железа. Хотя сам процесс перекисного окисления развивается в виде цепных реакций в липидной фазе мембран и липопротеинов, начальные (а возможно, и промежуточные) стадии этой сложной системы реакций протекают в водной фазе. Часть защитных систем клетки также локализуется в липидной фазе, а часть - в водной фазе. В зависимости от этого можно говорить о водорастворимых и гидрофобных антиоксидантах.

Процессы свободнорадикального окисления липидов носят общебиологический характер и являются при их резкой активации универсальным механизмом повреждения клеток на уровне мембран [141]. Токсическое действие свободных радикалов при оксидативном стрессе также способствует активации звёздчатых клеток печени, что в свою очередь усиливает синтез коллагена и стимулирует процессы фиброгенеза [36].

Наиболее изучены три прямых следствия перекисного окисления липидов:

- 1) перекисное окисление липидов сопровождается окислением тиоловых (сульфгидрильных) групп мембранных белков, что приводит к образованию белковых агрегатов, инактивации ион-транспортных ферментов и появлению дефектов в мембранах клеток и митохондрий.
- 2) продукты перекисного окисления липидов обладают способностью непосредственно увеличивать ионную проницаемость липидного слоя. Это приводит к потере митохондриями способности осуществлять синтез АТФ и клетка оказывается в условиях энергетического голода. Одновременно в цитоплазму выходят ионы кальция, которые повреждают клеточные структуры.
- 3) уменьшение стабильности липидного слоя, что может привести к электрическому пробое мембраны под действием разности электрических потенциалов, которую сама мембрана и создаёт. Элек-

трический пробой приводит к полной потере мембраной её барьерных функций [134, 110].

Широкое участие свободнорадикальных механизмов в развитии патологий, затрагивающих самые разные системы и органы, остро ставит вопрос о коррекции этих нарушений, и прежде всего фармакологическими средствами. Выделяют три типа фармакологических препаратов – ингибиторов свободнорадикального окисления, различающихся механизмом действия [36].

Вещества, блокирующие катализаторы свободнорадикального окисления, прежде всего ионы металлов переменной валентности (а также лимонная кислота, цианистые соединения), за счёт образования комплексов с металлами.

Вопрос о связи антиоксидантных свойств со структурой вещества наиболее полно разработан для флавоноидов, антиоксидантное действие которых обусловлено способностью разрушать радикалы OH и O_2 . По степени антиоксидантной активности сравнение ряда флавоноидов в эксперименте позволило расположить их в следующем порядке: мирицетин > кверцетин > рамнетин > морин > диосметин > нарингенин > апигенин > катехин > 5,7-диокси-3,4,5-триметоксифлавоны > робинин > кемпферол > флавоны [121].

1.3 Роль антиоксидантов в восстановлении функции печени

Антиоксидант – это вещество, способное нейтрализовать свободные радикалы кислорода. Таким образом, они имеют возможность продлевать здоровую жизнь клеток организма. Антиоксиданты – это специфическая группа химических веществ различного химического строения, обладающих одним общим свойством - способностью связывать свободные радикалы (активные формы кислорода) и замедлять окислительно-восстановительные процессы. Исследования показали, что антиоксиданты помогают организму снижать уровень повреждения тканей, ускорять процесс выздоровления и противостоять инфекциям [96, 23].

За последние несколько лет было доказано, что антиоксиданты крайне полезны для организма - они предотвращают развитие сердечно-сосудистых заболеваний, защищают от рака и преждевременного старения, также повышают иммунитет и многое другое. Последнее десятилетие дало множество свидетельств, доказывающих, что свободные радикалы играют определенную роль в развитии многих заболеваний. Если свободные радикалы окисляют липиды, происходит образование опасной формы липидного пероксида. Многие ученые связывают образование липидных пероксидов с раком, болезнями сердца, ускоренным старением и иммунным дефицитом [84, 61].

По природе происхождения антиоксиданты можно разделить на две группы: первая группа антиоксидантов - ферментативные антиоксиданты. Они составляют внутриклеточные системы: супероксиддисмутаза работает в цитоплазме клеток, в митохондриях, плазме; каталаза - в цитоплазме, митохондриях; глутатионпероксидаза - в митохондриях.

вторую группу антиоксидантов составляют антиоксидантные витамины: водорастворимые витамины (С, рутин, аскорутин); жирорастворимые витамины (А, бета-каротин, Е, К); другие соединения - серосодержащие аминокислоты, глутатион, цистеин, метионин, цитохром С, пировиноградная кислота, хелаты, селен. Определенное значение имеют медь, цинк, марганец и железо.

Антиоксиданты-ферменты переводят в биологических реакциях активные формы кислорода в перекись водорода и менее агрессивные радикалы, а затем уже их преобразуют в воду и обычный полезный кислород [143].

Антиоксиданты-витамины блокируют агрессивные радикалы, забирают избыток энергии, тормозят процесс цепной реакции образования новых радикалов, причем лучше они проявляют себя, если применяются совместно, поддерживая друг друга (например, витамин Е с витамином С действует активнее).

Антиоксиданты могут расщеплять поврежденные участки, заменяя старые элементы новыми. Они расщепляют белки-протеазы, жиры-фосфатазы и ферменты, восстанавливающие ДНК [45].

Большинство антиоксидантов организм вырабатывает сам, но не менее важны и антиоксиданты, поступающие с пищей. Они должны поступать в достаточном для человеческого организма количествах, поскольку они замедляют процессы старения клеток. Источниками антиоксидантов служат шпинат, черника, морковь и цитрусовые, а также черный и зеленый чай, какао, красное вино, розмарин. Однако в современных условиях получить все необходимые антиоксиданты в достаточном количестве из продуктов достаточно затруднительно, поэтому врачи советуют употреблять биологически активные добавки и поливитамины, в которых присутствуют антиоксиданты и розмарин [10, 16].

Для защиты кормов и организма птицы от перекисного окисления используют антиоксиданты природного или синтетического происхождения. К ним относятся витамин Е, каротиноиды (более 600 соединений), флавоноиды (более 8000 соединений), аскорбиновая кислота и другие биологически активные компоненты, препятствующие процессу окисления жиров.

Принцип действия многих антиоксидантов (ароматические амины, фенолы, нафтолы и др.) заключается в нейтрализации свободных радикалов путем их встраивания в состав собственной молекулы. Другие антиоксидантные вещества, например диалкилсульфиды, разрушают гидроперекиси, тем самым замедляя скорость образования свободных радикалов. И в том и в другом случае расходуются сами антиоксиданты, после их использования окислительный процесс возобновляется. Замедлить расходование ингибитора увеличением его концентрации невозможно, т.к. высокое его содержание вызывает прооксидантное действие. Повысить защитное действие антиоксиданта можно только путем одновременного добавления синергистов, например лимонной, аскорбиновой, яблочной или винной кислот, аминокислот, полифосфатов, этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Эти соединения восстанавливают антиоксиданты благодаря своему окислительно-восстановительному потенциалу или связывают (блокируют) прооксиданты.

Эндогенные фенольные антиоксиданты представлены токоферолом, убихиноном, полифенолами и флавоноидами, занимают ключевое положение в антиок-

сидантной системе организма. Прежде всего, это связано с тем, что они контролируют целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур, т. е. мембран [100].

Таким образом применение сельскохозяйственным животным антиоксидантов, биофлавоноидов и бета - каротина, приводит к повышению их сохранности и продуктивности [75]. Это сопровождается повышением естественной резистентности и иммунологической реактивности и нормализацией работы печени и других органов организма [127].

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и методы исследования

Работа выполнялась в 2015-2019 гг. на базе ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я. Горина». Производственные опыты проводились в условиях ЗАО «Белая Птица» Белгородской области.

При этом изучали возможность применения карофлавина в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров. Препарат разработан сотрудниками ЗАО «Петрохим».

Препарат представляет собой сыпучую порошкообразную массу желто-оранжевого цвета, содержит в своём составе: бета-каротин – 3,3 мг/г; биофлавоноиды лиственницы – 20 мг/г; витамин А – 500 МЕ/г; витамин Дз – 250 МЕ/г; витамин Е – 0,2 мг/г; витамин F – 0,05 мг/г.

В экспериментальной части работы было использовано 48 белых крыс, 24 кролика, 24 морских свинок, 540 цыплят-бройлеров; в клинических и научно-производственных испытаниях – 30647 цыплят.

Токсикологическое исследования карофлавина проводили в соответствии с Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии», одобренных секцией отделения ветеринарной медицины РАСХН [63], а также с учётом имеющихся по этому вопросу руководств [86, 97].

Определение острой токсичности препарата проводили на белых крысах по методу Г. Кербера (1931). Препарат вводили в желудок крысам однократно из расчёта 25,0 г/кг массы тела. Перед введением препарат предварительно разводили в дистиллированной воде. Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток. Для контрольных крыс использовали дистиллированную воду в тех же объёмах.

Показателями определения острой токсичности служили: внешний вид животных, состояние кожного покрова, поведение (возбуждение или угнетение,

подвижность, изменение походки, реакция на внешние раздражители, выделения из глаз, рта, мышечные подергивания, тремор, судороги, параличи, парезы и т.д.). Во время клинических наблюдений учитывали потребление корма, изменение массы тела, морфологическую и биохимическую картину крови. О токсичности препарата судили по клинической картине, количеству погибших животных и по результатам патологоанатомического вскрытия.

Местнораздражающее действие карофлавина изучали на 10 кроликах породы шиншилла (2 группы по 5 животных). Препарат вводили в конъюнктивальный мешок в разведениях 1:10 и 1:100. За состоянием конъюнктивы наблюдали в течение 6 ч и через сутки. Контролем служил интактный глаз противоположной стороны.

Аллергизирующее действие выявляли на морских свинках массой 340-400 г методом накожных аппликаций препарата в разных разведениях и нативном виде. До сенсibilизации (исходные данные), перед введением разрешающей дозы и после неё учитывали массу тела, ректальную температуру, количество лейкоцитов, реакцию специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ) в цитратной крови по Флексу. Положительной считали пробу, в которой агломерация (склеивание) лейкоцитов превышала контрольные данные не менее чем на 30%.

Хроническую токсичность препарата определяли на белых крысах. Испытуемый препарат применяли крысам внутрижелудочно в течение трёх месяцев.

В течение всего экспериментального периода животные находились под ежедневным наблюдением, во время которого учитывали общее состояние, потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и видимых слизистых оболочек, частоту дыхания и температуру тела, диурез и проявление рефлекса дефекации, динамику прироста массы тела, а после умерщвления – массу внутренних органов.

Переносимость карофлавина изучали по общепринятым методикам на цыплятах-бройлерах. Препарат задавали ежедневно в дозах, превышающих терапевтическую в 3 и 5 раз. При наблюдении учитывали потребление корма, воды, со-

стояние перьевого покрова и слизистых оболочек. Взвешивание птицы и взятие крови проводили в начале и в конце опыта.

Эффективность действия карофлавина на организм цыплят-бройлеров оценивали по клиническим показателям, изменениям в белковом, липидном и углеводном, минеральном и витаминном обменах, общей неспецифической резистентности, интенсивности роста и продуктивности животных.

При диагностике заболеваний печени учитывали клинические признаки болезни принимая во внимание, снижение приростов изменения биохимического состава крови, проводили патолого-анатомическое вскрытие.

Выбор (подбор) лечебно-профилактических терапевтических доз препарата осуществляли на основе патогенетического диагноза, особенностей клинического проявления заболевания.

Опытные и контрольные группы комплектовали по принципу групп-аналогов по породности, возрасту, живой массе, условиям содержания и кормления. В течение экспериментального периода учитывали: сохранность поголовья – путём ежедневного выявления павшей птицы с установлением причин падежа; живую массу цыплят – индивидуальным взвешиванием по периодам их выращивания; затраты корма на единицу продукции. Все опыты имели повторности и завершались производственной проверкой.

Для биохимических исследований кровь брали из подкрыльцовой вены или после декапитации животного. Гематологические показатели определяли общепринятыми методами, при этом использовался биохимический селективный автоматический анализатор Hitachi 902.

Для определения оптимальных доз карофлавина, по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 10-суточного возраста по 50 голов в каждой. Первая группа была контрольной, вторая, третья и четвёртая – опытные. Цыплятам в течение всего периода выращивания применяли корма по принятому в хозяйстве рациону. Опытным группам дополнительно к рациону на протяжении 30 суток добавляли в корм карофлавин из расчёта 0,5, 1,0 и 2,0 г/кг комбикорма.

Для сравнения эффективности действия карофлавина был использован ларикарвит. Препарат представляет собой сыпучую порошкообразную массу оранжево-зелёного цвета, специфического запаха и вкуса хвои, содержит в своём составе: хлорофилл ели – 1,5 мг/г; бета-каротин – 3,3 мг/г; биофлаваноиды лиственницы – 0,02 мг/г; витамин А – 500 МЕ/г; витамин Дз – 250 МЕ/г; витамин Е – 0,2 мг/г.

На основании результатов производственных испытаний проводили расчёты экономической эффективности карофлавина [67].

Активность лизоцима в сыворотке крови устанавливали нефелометрическим методом по Дорофейчуку [28], фагоцитарную активность – путём подсчёта фагоцитирующих нейтрофилов из 100 клеток, бактерицидную активность сыворотки крови – по И.М. Карпуть [41].

После убоя оценивали качество мяса птицы. При этом отбор проб и органолептическое исследование мяса проводили по ГОСТ Р 51944 – 2002 «Мясо птицы. Методы определения органолептических показателей, температуры и массы» и по техническим условиям ГОСТ Р 52702-2006 Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части), физико-химические исследования – по ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований».

Для микроскопии мазков-отпечатков руководствовались ГОСТ Р 53853-2010 «Мясо птицы. Методы гистологического и микроскопического анализа». Послеубойный ветеринарно-санитарный осмотр тушек проводили общепринятым методом, руководствуясь «Правилами ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясопродуктов [81].

Содержание элементов в органах и тканях птицы проводили атомноабсорбционным методом на спектрофотометре «Квант-АФА» с предварительной минерализацией проб.

Таблица 1 – Схема опытов

Группа	количество цыплят	Применяемые препараты	Дозы препаратов, г/кг массы тела
<i>Первый опыт</i> Определение токсикологических свойств карофлавина			
<i>Второй опыт</i> Определение переносимости карофлавина на цыплятах-бройлерах			
1-контрольная	30	Основной рацион (ОР)	-
2-опытная	30	ОР+карофлавин	1,0
3-опытная	30	ОР+ карофлавин	2,0
4-опытная	30	ОР+ карофлавин	5,0
<i>Третий опыт</i> Оценка клинического состояния и биохимических показателей крови цыплят-бройлеров в производственных условиях			
<i>Четвёртый опыт</i> <i>Установление оптимальных доз карофлавина для цыплят-бройлеров</i>			
1-контрольная	50	Основной рацион (ОР)	-
2-опытная	50	ОР+карофлавин	0,5
3-опытная	50	ОР+ карофлавин	1,0
4-опытная	50	ОР+ карофлавин	2,0
<i>Пятый опыт</i> Сравнительная эффективность действия карофлавина и ларикарвита при гепа- тозах цыплят-бройлеров			
1-контрольная	100	Основной рацион (ОР)	-
2-опытная	100	ОР+карофлавин	1,0
3-опытная	100	ОР+ ларикарвит	1,0
<i>Производственная проверка</i>			

Результаты исследований подвергали математической обработке [77] с вычислением средних арифметических (M), их среднестатистических ошибок (m) и критерия достоверности (p); цифровые данные оценивали с применением критерия Фишера-Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Параметрические методы оценки достоверности результатов статистического исследования [62] определяли отношением разности коэффициентов к средней ошибке этой разности. Различия считали достоверными, если разность относительных коэффициентов в 2 и более раз больше средней ошибки разности [6].

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Определение безвредности карофлавина на лабораторных животных

2.2.1.1 Острая токсичность

При изучении острой токсичности карофлавина было сформировано по 4 группы белых крыс (одна контрольная и три опытные) обоего пола массой 180-200 г по 6 гол в каждой. Животным опытных групп карофлавин применяли перорально, из расчёта 11,0, 16,5 и 25,0 г/кг живой массы. Наблюдение проводили в течение 14 суток.

При этом не удалось установить конкретной величины ЛД₅₀, потому, что введение максимального объёма карофлавина в желудок крыс не вызвало каких-либо отклонений в поведении животных и отравлении естественных надобностей (дефекация, диурез). Ни в одной из опытных групп от изучаемых доз препаратов не зарегистрировано гибели животных.

Не отмечалось изменений со стороны шёрстного покрова, слизистых оболочек, состояния ушных раковин. На 14-е сутки животных выводили из эксперимента путём декапитации под эфирным наркозом, проводили оценку относительной массы внутренних органов и их макроскопию. При этом в них не выявлено каких-либо патологических изменений, а их абсолютная и относительная масса мало чем отличалась от таковых показателей в контрольной группе.

Таким образом, карофлавин при пероральном введении в максимально допустимой дозе не опасен для животных и не вызывает патологических изменений в их внутренних органах. По параметрам острой токсичности согласно классификации К. К. Сидорова карофлавин можно отнести к веществам – нетоксичным для животных.

2.2.1.2 Хроническая токсичность

Изучение хронической токсичности карофлавина проводили на четырёх группах белых крыс, по 6 голов в каждой. Первая группа – контрольная, вторая, третья и четвёртая – опытные. Опытным группам препарат вводили перорально в дозах 1,0; 5,0 и 10,0 г/кг массы тела ежедневно в течение 3 месяцев. Животным контрольной группы вводили тем же путём воду в объёме 3 мл.

Установлено, что длительное применение карофлавина не приводит к изменениям в поведении животных. Потребление корма и воды у крыс опытных групп не отличалось от контрольных. Животные всех групп были активны, состояние кожи и волосяного покрова не изменялось. На протяжении всего эксперимента гибели животных ни в одной из групп не наблюдалось. В табл. 2 представлена динамика массы тела подопытных крыс.

Таблица 2 –Динамика массы тела крыс при длительном введении карофлавина, г, n=10 ($M \pm m$)

Сроки исследования	Контрольная группа	Опытные группы доза препарата, г/кг		
		карофлавин		
		1,0	5,0	10,0
Исходные данные	197,2 \pm 3,4	181,9 \pm 5,2	190,3 \pm 4,4	185,2 \pm 5,7
Через 1 мес	189,5 \pm 6,6	194,3 \pm 6,1	197,7 \pm 5,9	199,1 \pm 6,8
Через 2 мес	196,1 \pm 6,5	201,9 \pm 6,8	232,1 \pm 6,7*	225,2 \pm 5,4*
Через 3 мес	212,3 \pm 5,1	224,2 \pm 5,1	240,1 \pm 5,8*	230,2 \pm 5,3*

Примечание: *- $p < 0,05$

Как видно из таблицы, в течение всего времени наблюдения по живой массе крыс между группами были отмечены различия. Так, через месяц от начала применения карофлавина в опытных группах масса животных мало отличалась от контрольной, однако после второго и третьего месяца его применения, живая мас-

са опытных животных была выше контрольной от всех изучаемых доз, хотя эти изменения подтвердились статистически только после применения препарата в дозе 5,0 и 10,0 г/кг живой массы.

Таким образом можно утверждать, что карофлавин положительно влияет на организм лабораторных животных и оказывает ростостимулирующее действие.

На протяжении 3-месячного наблюдения температура тела и частота дыхания у всех животных находились в пределах физиологической нормы.

В течение всего времени наблюдения проводился контроль за составом и свойствами крови крыс (табл. 3). При этом установлено, что применение карофлавина не оказало существенное влияние на биохимический состав крови подопытных животных. Все изучаемые показатели оставались в пределах физиологической нормы.

Что касается морфологического состава крови, то, как видно из таблицы, применение препарата также не оказало на него существенного влияния. Во всех опытных группах ни по каким из изучаемых показателей не выявлено статистически достоверных различий с контролем.

Таблица 3 – Морфологический и биохимический состав крови в конце экспериментального периода после применения карофлавина,
n=10 (M±m)

Показатель, ед. изм.	Контроль	Опыт Доза препарата, г/кг		
		1,0	5,0	10,0
1	2	3	4	5
Гемоглобин, г/л	69,7±2,43	72,7±2,53	73,9±2,39	71,3±2,21
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,6±0,54	7,3±0,52	7,5±0,68	7,8±0,72
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,5±0,97	9,7±0,47	8,8±0,81	9,4±0,17
Лимфоциты, %	65,1±3,22	59,3±3,61	63,1±2,12	64,1±3,21
Нейтрофилы, %	25,8±1,10	32,1±0,32	28,3±0,61	26,9±0,81
Моноциты, %	6,9±0,27	5,7±0,82	6,2±0,52	5,8±0,43

1	2	3	4	5
Эозинофилы, %	2,2±0,60	2,9±0,75	2,4±0,91	3,2±0,68
Биохимические показатели крови крыс				
Общий белок, г/л	66,5±0,33	65,2±4,25	67,0±3,14	68,2±4,32
АлАТ, нмоль/(ч.л)	0,63±0,33	0,62±0,30	0,65±0,57	0,77±0,62
АсАТ, нмоль/(ч.л)	0,79±0,57	0,88±0,65	0,90±0,84	0,86±0,57
Билирубин, ммоль/л	23,4±0,45	22,7±0,58	23,9±0,45	22,5±0,67
Глюкоза, ммоль/л	3,1±0,25	3,0±0,57	3,6±0,40	3,2±0,50

С целью определения влияния препарата на выделительную функцию почек ежемесячно проводили контрольный учет диуреза подопытных крыс и лабораторный анализ мочи.

В результате проведенных исследований не обнаружено каких-либо значимых изменений спонтанного диуреза ни в одной из групп. Значение рН мочи колебалось в пределах физиологической нормы для крыс (6,8-7,4), при этом не обнаружено существенных различий между контрольными и опытными группами. Белок, сахар и ацетон в моче не выявлены.

Таким образом, установлено, что карофлавин в изучаемых дозах не оказывали отрицательного влияния на функцию почек и физико-химические показатели мочи.

После окончания эксперимента крыс декапитировали под эфирным наркозом и определяли абсолютную массу внутренних органов: проводили их визуальное и микроскопическое изучение. При этом установлено, что абсолютная масса внутренних органов крыс, потреблявших различные дозы карофлавина находилась в пределах физиологической нормы и ничем не отличалась от данных контрольной группы. При макроскопическом исследовании не выявлено никаких изменений анатомического строения и топографии внутренних органов.

2.2.1.3 Местнораздражающее и аллергизирующее действие

Исследование местнораздражающего действия проводили на кроликах, при этом было сформировано 3 группы по 8 голов каждой. Первая группа – контрольная, второй и третьей опытным группам карофлавин вносили в конъюнктивальный мешок в разведениях 1:10 и 1:100 (разведение производили физиологическим раствором). Через 6 ч и через сутки проводили осмотр глаза. При осмотре не было обнаружено изменений со стороны конъюнктивы и просвета зрачка ни после применения карофлавина. Следовательно, изучаемый препарат не обладает местнораздражающим действием.

Аллергизирующее карофлавина изучалось на 24 морских свинках путём накожных аппликаций препарата. Животным опытных групп на депилированные участки кожного покрова в течение 20 суток наносили 0,1 мл карофлавина в разведении 1:10 и 1:100. Через 21 сутки на интактный участок противоположной стороны наносили испытуемый препарат в разрешающей дозе.

В ходе опыта животных взвешивали, измеряли температуру тела (табл. 4), определяли степень покраснения кожи, проводили подсчёт форменных элементов крови, выводили лейкограмму, ставили реакцию специфической агломерации лейкоцитов.

Установлено, что при нанесении на кожу всех разведений карофлавина не отмечено её покраснения и все вышеперечисленные показатели находились в пределах физиологической нормы.

Таблица 4 – Температура тела морских свинок, получавших карофлавин, °С, n=8 (M±m)

Время учёта температурной реакции	Контроль	Разведения карофлавина	
		1:10	1:100
Исходные данные	36,8±0,3	36,6±0,4	36,9±0,4
До введения разрешающей дозы	36,7±0,3	36,8±0,4	37,1±0,3
После введения разрешающей дозы	37,1±0,3	37,0±0,2	37,3±0,5

Как видно из приведённых данных, температура тела морских свинок оставалась в стабильных пределах. Её естественные колебания не достигали пределов статистической значимости с исходным состоянием. Результаты проведения РСАЛ представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Реакция специфической агломерации лейкоцитов, %, n=8 (M±m)

Показатель	Контроль	Разведения карофлавина	
		1:10	1:100
Исходные данные	19,1±2,10	18,6±2,24	19,2±1,88
До введения разрешающей дозы	18,9±2,15	18,4±2,03	18,9±2,25
После введения разрешающей дозы	18,7±1,94	18,4±1,78	19,5±1,92

Из данных таблицы видно, что максимальные колебания процента агломерирующих лейкоцитов на фоне применения карофлавина были в пределах 18,4-19,5. Незначительные изменения показателя агломерации являются статистически недостоверными. Как известно, положительной РСАЛ считаются случаи увеличения процента склеившихся лейкоцитов за 1 ч после применения разрешающей дозы на 1/3 и более по сравнению с состоянием до применения этой дозы препарата.

Всё это даёт основание считать, что карофлавин не имеет аллергизирующих свойств и повторное его применение не вызывает каких либо опасений аллергического порядка.

2.2.1.4 Эмбриотоксическое и тератогенное действие

Эмбриотоксическое и тератогенное действие карофлавина изучали на 7-суточных куриных эмбрионах. Куриным эмбрионам 0,1 мл препарата вводили в желточный мешок в разведениях 1:10, 1:100 и 1:1000. Каждую дозу проверяли на 20 эмбрионах. В контроле 20 эмбрионов оставались интактными, им вводили в желточный мешок изотонический раствор натрия хлорида.

На 19-е сут инкубации умерщвлённые эмбрионы взвешивали, измеряли их краниокаудальный размер, динамику грудных и тазовых конечностей (табл. 6). При наружном осмотре не выявлено различий между плодами контрольной и опытных групп. Длина передних и задних конечностей, масса тела также не имели статистически достоверных различий с контролем.

Таблица 6 – Размеры и масса куриных эмбрионов, n=20 ($M \pm m$)

Группа	Грудные конечности <i>мм</i>	Тазовые конечности <i>мм</i>	 <i>размер, мм</i>	Масса тела, <i>г</i>
Интактные	31,9±1,76	65,7±2,58	77,1±3,33	22,9±3,24
После введения изотонического раствора	31,8±1,79	65,1±3,58	76,8±3,22	22,8±4,16
Опытные:				
1:10	31,4±1,25	65,7±2,21	75,1±3,44	23,8±3,19
1:100	31,7±1,63	66,6±3,25	76,0±3,28	23,3±4,11
1:1000	31,4±2,79	65,7±3,26	75,8±4,34	23,5±3,14

При исследовании гортани, носовой полости, глазных яблок, мозга, внутренних органов и скелетной системы эмбрионов на серии параллельных разрезов тела, шеи, и головы, не обнаружено анатомических отклонений в топографии и

морфологии внутренних органов, в скорости оксификации костей скелета и их и пространственной ориентации.

Для изучения действия препарата на потомство в постнатальном периоде оставшиеся в каждой группе яйца инкубировали до момента выведения цыплят. Вылупившийся молодняк выращивали до 40-суточного возраста.

Проведённые исследования показали, что большая выводимость и сохранность была во второй и третьей опытных группах.

Таким образом, карофлавин не только не обладает эмбриотоксическим действием, но стимулирует последующий рост и развитие эмбрионов. Они не оказывают тератогенного влияния, поэтому их можно вводить в рационы племенных животных.

Проведённые исследования показали, что карофлавин является малотоксичным препаратом. Он в изучаемых дозах при длительном применении не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, почек, физико-химические показатели крови и мочи лабораторных животных.

Препарат не обладает местнораздражающим действием, у него нет эмбриотоксических и тератогенных свойств, он лишён алергизирующего влияния, что позволяет применять карофлавин животным на протяжении всего периода выращивания без каких либо ограничений.

2.2.2 Определение переносимости карофлавина на цыплятах-бройлерах

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят 10-суточного возраста по 30 голов в каждой. Первая группа – контрольная. Второй, третьей и четвёртой опытным группам дополнительно к корму применяли карофлавин из расчёта 1,0; 2,0 и 5,0 г/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) в течение 30 суток (табл. 7).

Таблица 7 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группа	Применяемый препарат	Доза, г/кг массы тела
1 – контрольная	-	-
2 – опытная	карофлавин	1,0
3 – опытная	карофлавин	2,0
4 – опытная	карофлавин	5,0

В результате проведённых исследований установлено, что применение препарата благоприятно сказалось на продуктивности птицы. Среднесуточные приросты птицы были на 5,5-7,9% выше контрольных показателей от всех применяемых доз карофлавина (табл. 8).

Таблица 8 – Результаты испытания переносимости карофлавина на цыплятах-бройлерах

Показатель	группа			
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Количество, гол в начале опыта	30	30	30	30
Падёж	1	-	-	-
Сохранность, %	96,6	100	100	100
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,81	1,76	1,77	1,78
Среднесуточный прирост, г	46,4	50,1	49,8	48,9

Что касается затрат корма на единицу продукции, то они находились в пределах зоотехнических нормативов для данного кросса птицы. Однако в опытных группах конверсия корма была выше по сравнению с контролем после применения всех доз (на 1,6-2,8%) по сравнению с показателями контрольной группы.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии карофлавина на сохранность и продуктивность птицы. Влияние препарата на морфологические и биохимические показатели крови представлены в табл. 9 и 10.

Таблица 9 – Морфологические показатели крови цыплят-бройлеров, n=10 (M±m)

Показатель	группа			
	1 – контрольная	2 – опытная	3 – опытная	4 – опытная
Исходные данные				
Эритроциты, млн/мкл	2,87±0,20	2,81±0,15	2,90±0,17	2,85±0,14
Лейкоциты, тыс/мкл	28,9±1,39	28,3±1,25	28,2±1,21	28,4±1,14
Гемоглобин, г/л	94,4±4,12	94,1±4,23	94,9±4,26	94,6±4,22
Лейкограмма, %				
Базофилы	2,7±0,32	2,5±0,28	2,1±0,39	2,4±0,41
Эозинофилы	6,3±0,41	6,4±0,57	6,2±0,61	6,0±0,59
Псевдоэозинофилы	26,1±1,85	26,5±1,29	26,7±1,33	25,4±1,33
Лимфоциты	58,3±0,92	58,4±1,19	58,1±1,15	60,1±1,29
Моноциты	6,6±0,69	6,2±0,55	6,9±0,53	6,1±0,79
После применения препарата				
Эритроциты, млн/мкл	2,98±0,20	3,05±0,14	3,06±0,21	3,05±0,22
Лейкоциты, тыс/мкл	29,9±1,52	29,7±1,51	29,8±1,52	30,2±1,63
Гемоглобин, г/л	94,9±4,31	95,0±4,28	96,4±4,47	96,3±4,42

Лейкограмма, %				
Базофилы	2,8±0,45	2,1±0,41	2,0±0,41	2,1±0,46
Эозинофилы	6,1±1,14	6,8±1,11	6,3±1,10	6,1±1,11
Псевдоэозинофилы	27,0±1,5	28,1±1,2	29,6±1,1	29,8±1,3
Лимфоциты	56,3±1,2	56,5±1,5	56,9±1,2	57,1±1,4
Моноциты	7,8±0,7	6,5±0,6	6,4±0,5	6,2±0,4

Результаты гематологических исследований показали, что содержание эритроцитов и гемоглобина у цыплят 3-й и 4-й опытных групп имело тенденцию к повышению, однако статистически достоверных изменений в морфологических показателях крови подопытных цыплят на протяжении всего периода исследований не наблюдалось.

Анализируя лейкограмму, можно сделать вывод, что после применения препарата она существенно не изменилась, наблюдалась лишь тенденция увеличения псевдоэозинофилов.

Таблица 10 - Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров, n=10 (M±m)

Показатель	Группа			
	1 – контрольная	2- опытная	3 -опытная	4 -опытная
Исходные данные				
Общий белок, г/л	2,32±0,16	2,30±0,11	2,29±0,10	2,30±0,12
Неорганический фосфор, ммоль/л	7,63±0,22	7,61±0,25	7,70±0,20	7,60±0,11
Общий кальций, ммоль/л	10,46±0,24	10,44±0,21	10,38±0,20	10,28±0,33
Витамин А, мкг/мл	0,32±0,026	0,31±0,021	0,33±0,026	0,32±0,024
Каротин, мкг/г	308,2±12,7	307,7±12,9	306,4±11,28	310,7±11,9

АСТ, нмоль/(ч.л)	0,52±0,054	0,51±0,053	0,52±0,059	0,51±0,58
АЛТ, нмоль/(ч.л)	0,23±0,020	0,24±0,019	0,21±0,017	0,23±0,023
После применения препаратов				
Общий белок, г/л	2,37±0,18	2,39±0,15	2,39±0,17	2,38±0,14
Неорганический фосфор, ммоль/л	8,01±0,34	8,11±0,39	8,09±0,31	8,10±0,33
Общий кальций, ммоль/л	12,23±0,31	12,81±0,30	12,91±0,32	12,89±0,31
Витамин А, мкг/мл	0,34±0,030	0,33±0,032	0,34±0,038	0,34±0,039
Каротин, мкг/г	309,3±6,74	340,2±6,11*	347,9±6,13*	350,3±6,27*
АСТ, нмоль/(ч.л)	0,54±0,061	0,53±0,060	0,55±0,059	0,52±0,066
АЛТ, нмоль/(ч.л)	0,25±0,019	0,24±0,030	0,25±0,022	0,24±0,026

Примечание: *— $p < 0,05$

Из представленных в таблице данных видно, что применение карофлавина вызвало достоверное увеличение каротина в сыворотке крови второй третьей и четвёртой опытных групп на 9,9, 12,5 и 13,1% соответственно по сравнению с контрольными показателями (во всех случаях $p < 0,05$). Что касается других биохимических показателей крови, то они не претерпевали существенных изменений и находились в пределах физиологической нормы.

Таким образом, проведённые исследования показали, что карофлавина в изучаемых дозах не вызывает значительных отклонений в естественном ходе метаболических процессов у птицы.

В конце эксперимента проводили убой цыплят опытной и контрольных групп (по 6 голов из каждой группы) и провели макро- и микроскопическое исследование внутренних органов.

Макроскопические исследования всех жизненно-важных органов птицы не выявили каких-либо патологических изменений в них.

На основании проведённых исследований можно сделать вывод, что препарат в изучаемых дозах является нетоксичными для птицы. Длительное (в те-

чение 30 суток) цыплятам в дозе 1,0; 2,0 и 5,0 г/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) не оказывают отрицательного влияния на функцию жизненно важных органов и систем цыплят, физиологические и биохимические показатели крови и не вызывают изменений структуры внутренних органов.

2.2.3 Оценка клинического состояния и биохимических показателей крови цыплят-бройлеров в производственных условиях

Оценку клинического состояния птицы проводили в ЗАО «Белая Птица» Белгородской области. Для проведения исследований было отобрано 2 группы цыплят-бройлеров 10 и 30- суточного возраста по 30 голов в каждой.

Клиническое состояние птицы оценивалось как удовлетворительное. Однако в каждой возрастной группе около 5 % цыплят отставали в росте и развитии, имели плохой аппетит, у них отмечалось взъерошенность перьевого покрова, угнетение. Анализ крови – важное средство диагностики множества различных заболеваний и патологических состояний организма. При изучении морфологического состава крови (табл. 11) не были установлены отклонения от физиологической нормы по всем изучаемым показателям у всех возрастных групп цыплят-бройлеров.

Таблица 11 – Морфологические показатели крови цыплят-бройлеров, n=10 (M±m)

Возраст цыплят, сут.				
Показатели	10	норма	30	норма
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,36±0,27	2,2-2,4	3,48±0,27	3,0-4,0
Лейкоциты, $10^9/л$	38,21±2,54	30,2-33,4	58,44±2,36	32,0-58,0
Гемоглобин	93,6±3,27	92,7 -98,5	108,7±4,52	94,8-120,6

Лейкограмма, %				
Базофилы	2,57±0,9	2,0-4,0	2,78±0,8	2,0-4,0
Эозинофилы	4,92±0,7	1,0-3,0	5,23±0,7	1,0-3,0
Псевдоэозинофилы	26,91±1,9	24,0-30,0	25,12±1,4	24,0-30,0
Лимфоциты	61,40±1,2	52,0-60,0	62,33±1,5	52,0-60,0
Моноциты	4,20±0,27	4,0-10,0	4,54±0,63	4,0-10,0

Из данных таблицы видно, что количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина соответствуют нормам для каждой возрастной группы птицы.

Лейкоцитарная формула позволяет оценивать состояние сопротивляемости организма воздействию различных факторов внешней среды.

Анализируя лейкограмму следует отметить, что уровень эозинофилов у цыплят 10-суточного возраста слегка повышен, у 30-суточного – понижен. Что касается лимфоцитов, то их количество немного превышало норму в крови цыплят обеих возрастных групп.

Уровень базофилов, псевдоэозинофилов и моноцитов находился в пределах нормы. При анализе биохимического состава крови (табл.12) установлено снижение общего белка у цыплят 30-суточного возраста. У 10-суточных цыплят его уровень был в пределах нормы. Картина белкового состояния крови может быть ценным показателем нормального или патологического состояния организма. Концентрация общего белка имеет особое диагностическое значение при диарее, потере веса, заболеваниях печени, почек или при подозрениях на эти заболевания.

Уровень общего билирубина в обеих возрастных группах превышал физиологическую норму почти в 10 раз. Как известно, первостепенная роль в обмене билирубина принадлежит печени. Причины высокого билирубина в крови весьма разнообразны и связаны либо с усиленным его образованием в клетках ре-

тикулоэндотелиальной системы, либо с нарушением в одном или сразу нескольких звеньях обмена в гепато-билиарной системе.

Щелочная фосфатаза была в пределах физиологической нормы. Следует отметить, что у молодой птицы уровень ЩФ может быть выше (в 2–4 раза), чем у взрослой, так как у нее происходит рост костей; некоторые антибиотики и ряд других лекарств способны повышать уровень щелочной фосфатазы.

Таблица 12 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров,
n=10 ($M \pm m$)

Возраст цыплят, сут.				
Показатель	10	норма	30	норма
Общий белок, г/л	28,7±1,29	24 – 35	30,2±1,54	43-59
Общий кальций, ммоль/л	3,85±0,35	2-4	3,44±0,35	2-4
Неорганический фосфор, ммоль/л	3,86±0,52	1-4	3,11±0,28	2-4
Общий билирубин, мг/дл	2,76±0,29	0,1-0,3	2,84±0,32	0,1-0,35
Креатинин, мкмоль/л	29,67±0,35	16-43	36,4±1,54	19-27
Глюкоза, ммоль/л	13,11±0,96	13 -20	15,21±0,78	7 -15
Щелочная фосфатаза, ед/л	624,3±13,21	-	636,5±12,54	1000-4000
Холестерол, ммоль/л	1,23±0,27	1,0-1,4	1,35±0,34	1,0-1,4
Витамин А мкг/мл	0,83±0,09		0,91±0,08	
ЛДГ, ед/л	1367,6±48,21	65-400	1428,2±53,18	203-442
АСТ, ед/л	247,7±5,93	142,5 – 365,5	261,4±6,22	228 – 336
АЛТ, ед/л	221,7±1,22	7-45	228,4±21,48	4-20

У цыплят 30-суточного возраста креатинин в 1,5 раза превышал физиологическую норму. Этот показатель у птицы является дополнительным для оценки функции печени и почек. Увеличение концентрации креатинина в крови пропор-

ционально степени тяжести нарушения фильтрационной способности почек. Этот показатель важен и для коррекции кормления.

Аланинаминотрансфераза не является печеночно-специфичным ферментом у птицы. Хотя она значительно превышала физиологическую норму у цыплят обеих возрастных групп. Аспартатаминотрансфераза также является неспецифичным индикатором патологии гепатоцитов у птицы и используется совместно с мышечно-специфичным индикатором креатинкиназой для дифференциации между поражениями печени и скелетных мышц.

Уровень лактатдегидрогеназы более чем в 3 раза превышал физиологическую норму у цыплят обеих возрастных групп. Увеличение этого фермента происходит при заболеваниях печени и почек. В сыворотке крови птицы отмечен недостаток витамина А. Из каждой возрастной группы было убито по 6 гол цыплят и в печени определено содержание витамина А. Результаты этого анализа представлены в табл. 13.

Таблица 13 – Содержание витамина А в печени цыплят-бройлеров,

n=10 (M±m)

Показатели	Возраст цыплят, сут.			
	10	норма	30	норма
Витамин А, мкг/г	34,26±2,37	40-60	53,75±3,46	100-150

Из данных таблицы видно, что в печени цыплят обеих возрастных групп отмечается недостаток витамина А, его уровень в 1,5-2,0 раза ниже физиологической нормы, что свидетельствует о недостаточном поступлении этого витамина в организм птицы или разрушении его при усвоении.

Таким образом, на основании проведённых исследований можно сделать вывод о поражении печени цыплят-бройлеров, о чём свидетельствует повышение билирубина, креатинина, лактатдегидрогеназы.

Для устранения данных данной патологии, цыплятам необходимо применять гепатозащитные средства, предназначенные для нормализации функции печени при её поражениях и ускорения регенерации функциональной активности гепатоцитов.

Таким препаратом на наш взгляд является карофлавин. В следующих разделах данной работы будет изучено его влияние на организм цыплят-бройлеров.

2.2.4 Установление оптимальных доз карофлавина на цыплятах-бройлерах

2.2.4.1 Продуктивность и сохранность

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 10-суточного возраста по 50 гол в каждой. Птица содержалась в одном помещении, подвергалась производственным стрессам в одинаковой степени и получала корма по принятому в хозяйстве рациону. Первая группа была контрольной. Второй, третьей и четвёртой опытным группам дополнительно к рациону применяли разные дозы карофлавина согласно схеме опыта, представленного в табл. 14. Препарат применяли с кормом в течение 30 суток.

Таблица 14 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группа	Применяемый препарат	Доза, г/кг массы тела
1 - контрольная	Основной рацион (ОР)	-
2 - опытная	ОР+карофлавин	0,5
3 - опытная	ОР+карофлавин	1,0
4 - опытная	ОР+карофлавин	2,0

В результате проведённых исследований (табл. 15) установлено, что наиболее высокие среднесуточные приросты птицы были в третьей и четвёртой опытных группах (на 6,6 и 6,9% выше контроля). Самые низкие затраты корма были также в этих группах (на 3,2 и 3,3% ниже контроля).

Таблица 15 – Результаты испытания карофлавина на цыплятах-бройлерах

Показатель	Группа			
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Количество, гол в начале опыта	50	50	50	540
в конце опыта	48	49	50	50
Падёж	2	1	-	-
Сохранность, %	96,0	98,0	100	100
Среднесуточный прирост, г	48,8	50,2	52,0	52,2
±к контролю, %	-	+2,8	+6,6	+6,9
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,84	1,80	1,78	1,78
±к. контролю, %	-	-2,2	-3,2	-3,3

Самая высокая сохранность птицы была также в третьей и четвёртой опытных группах, где применяли максимальные дозы препарата. В контрольной группе пало два цыплёнка, во второй опытной погиб один цыплёнок. На вскрытии павших цыплят было обнаружено поражение печени и поджелудочной железы.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о положительном влиянии карофлавина на сохранность и продуктивность птицы, при явном преимуществе максимальных доз препарата.

2.2.4.2 Морфологический и биохимический состав крови цыплят

В течение экспериментального периода у цыплят отбирали пробы крови для определения морфологического и биохимического состава (табл. 16 и 17).

Таблица 16 – Морфологические показатели крови цыплят-бройлеров, n=10 (M±m)

Показатель	Группа			
	1– контрольная	2 – опытная	3 – опытная	4 – опытная
		карофлавин		
		0,5 г/кг	1,0 г/кг	2,0 г/кг
Исходные данные				
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,45±0,21	2,21±0,37	2,54±0,29	2,26±0,33
Лейкоциты, $10^9/л$	37,7±1,22	36,5±1,39	35,8±2,12	38,1±2,31
Гемоглобин, г/л	96,2±4,59	97,3±4,45	95,7±5,12	96,9±5,21
Лейкограмма, %				
Базофилы	2,8±0,33	3,0±0,26	2,9±0,33	2,6±0,42
Эозинофилы	5,6±0,42	5,4±0,40	6,0±0,62	6,5±0,54
Псевдоэозинофилы	25,5±1,37	26,3±1,37	26,5±1,37	26,4±1,41
Лимфоциты	59,7±0,91	59,0±1,22	58,5±1,18	57,9±1,23
Моноциты	6,4±0,57	6,3±0,63	6,1±0,54	6,6±0,52
После применения препарата				
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,68±0,32	3,87±0,51	3,73±0,45	3,84±0,49
Лейкоциты, $10^9/л$	53,7±1,56	52,6±1,60	54,5±1,67	55,8±1,58
Гемоглобин, г/л	107,0±4,36	108,6±4,42	108,1±4,30	109,8±4,44
Лейкограмма, %				
Базофилы	2,9±0,43	2,8±0,53	3,0±0,30	2,6±0,40
Эозинофилы	6,3±1,26	6,7±1,22	6,4±1,27	6,5±1,21
Псевдоэозинофилы	27,4±1,54	27,9±1,68	28,0±1,81	29,9±1,28
Лимфоциты	55,6±1,43	55,8±1,57	55,7±1,41	54,7±1,32
Моноциты	7,8±0,62	6,8±0,76	6,9±0,52	6,3±0,57

Из данных таблицы видно, что ни одна из изучаемых доз препарата не вызвала достоверных изменений в морфологическом составе крови птицы.

Отмечалось лишь увеличение количества эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина в крови цыплят всех групп по сравнению с исходным состоянием, что соответствует физиологической норме.

Следует отметить повышение доли псевдоэозинофилов во всех опытных группах по сравнению с контрольной лейкограммой. В целом же небольшие изменения в лейкограмме у цыплят, получавших разные дозы карофлавина, не выходили за рамки физиологической нормы и мало отличались от контрольных показателей.

Таким образом карофлавин во всех изучаемых дозах не вызвал отрицательных изменений в морфологическом составе крови птицы на протяжении всего периода выращивания.

Таблица 17 – Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров, n=10 (M±m)

Показатель	Группа			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		карофлавин		
		0,5 г/кг	1,0 г/кг	2,0 г/кг
Исходные данные				
Общий белок, г/л	28,6±1,22	28,7±1,28	28,4±1,29	28,5±1,47
Общий кальций, ммоль/л	3,92±0,36	3,75±0,15	3,86±0,48	3,85±0,33
Неорганический фосфор, ммоль/л	3,67±0,52	3,54±0,33	3,58±0,47	3,46±0,51
Глюкоза, ммоль/л	13,25±0,87	12,93±0,51	13,34±0,76	13,31±0,62
Витамин А, мкмоль/л	1,34±0,16	1,32±0,08	1,33±0,11	1,32±0,09
Холестерол, ммоль/л	1,49±0,41	1,52±0,46	1,37±0,14	1,38±0,23
Общий билирубин мг/дл	2,76±0,29	2,86±0,32	2,74±0,35	2,81±0,30
ЛДГ, ед/л	1367,6±48,21	1358,6±48,29	1377,6±50,64	1375,8±52,34
АСТ, ед/л	255,4±5,60	257,2±6,32	262,0±6,74	260,6±6,33
АЛТ, ед/л	221,0±5,27	222,4±5,32	2451,3±5,49	232,1±5,32

После применения препарата				
Общий белок, г/л	29,4±1,33	30,1±1,40	31,0±1,30	30,7±1,41
Общий кальций, ммоль/л	3,87±0,28	4,03±0,32	4,26±0,33	4,62±0,33
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,71±0,31	2,72±0,24	2,48±0,36	2,51±0,27
Глюкоза, ммоль/л	15,51±1,11	14,37±0,96	13,85±1,04	13,25±1,10
Витамин А, мкмоль/л	1,33±0,07	1,40±0,06	1,67±0,08*	1,69±0,09*
Холестерол ммоль/л	1,67±0,29	1,48±0,33	1,42±0,29	1,44±0,17
Общий билирубин мг/дл	2,84±0,14	2,72±0,19	2,23±0,13*	2,21±0,15*
ЛДГ, ед/л	1428,2±53,18	1327,0±54,36	1184,0±52,21**	1197,1±53,81**
АСТ, ед/л	240,4±8,22	238,7±8,69	200,8±7,90**	199,5±8,37**
АЛТ, ед/л	222,7±6,65	226,5±6,48	179,8±6,60*	180,5± 6,38*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Из представленных в таблице данных видно, что применение карофлавина оказало положительное влияние на организм цыплят-бройлеров. Так, в конце экспериментального периода в сыворотке крови цыплят третьей и четвертой опытных групп, где применялись максимальные дозы препарата увеличилось содержание витамина А – на 25,6 и 27,1%, уменьшилось количество билирубина на 27,3 и 28,5%, снизилась активность ферментов переаминирования: аспартатаминотрансферазы – на 16,4 и 17,0%, аланинаминотрансферазы – на 19,3 и 18,9%, уменьшилась активность лактатдегидрогеназы – на 17,1 и 16,2% соответственно. Во всех случаях разница с контролем подтвердилась статистически ($p < 0,05-0,01$).

Данные изменения свидетельствуют о положительном влиянии карофлави на восстановление функции печени и насыщение организма витамином А. Таким образом, проведенные исследования говорят о высокой биологической доступности препарата и его положительном влиянии на физиологическое состояние птицы, которое складывается из нормализации обмена веществ и улучшения функции гепатоцитов, что позволяет рекомендовать вводить в рационы цыплят-

бройлеров карофлавин из расчёта 1,0 и 2,0 г/кг массы тела для нормализации функции печени, профилактики А-гиповитаминоза и повышения продуктивности.

Положительное влияние карофлавина на организм цыплят-бройлеров можно объяснить составом изучаемого препарата: Так, витамин Е препятствует развитию в организме свободнорадикальных процессов и их патологическому воздействию на органы и ткани и стимулируют иммунную систему [126].

По данным ряда авторов, каротин проявляет антиоксидантное действие и положительно влияет на подвижность нейтрофилов [27]. В то же время по данным А. И. Свеженцова с соавт [88] каротин повышает резистентность организма новорождённых животных к алиментарным заболеваниям вследствие снижения проницаемости слизистой пищеварительного тракта для токсических веществ.

Следовательно, из всех изучаемых доз оптимальной, оказалась 1,0 г/кг массы тела. Так как более высокая доза (2,0 г/кг) не даёт существенного прироста массы птицы а низкая доза (0,5 г/кг) менее эффективна. Поэтому, оптимальной следует считать 1,0 г/кг массы тела.

2.2.4.3 Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров

Естественная резистентность молодняка во многом зависит от уровня кормления и содержания родительского стада. При нарушении обмена веществ в крови кур накапливаются недоокисленные продукты обмена, приводящие к нарушению регулирующей функции нервной системы, деятельности эндокринных желез, печени, нарушению окислительно-восстановительных процессов.

По данным ряда исследователей [145, 44, 46] алиментарные иммунодефициты у сельскохозяйственных животных отмечаются при истощении, вызванном белково-калорийным голоданием, при хронической печёночной и почечной почечной недостаточности.

Поэтому мы проверили действие карофлавина на некоторые факторы естественной резистентности организма (табл. 18)

Таблица 18 –Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров,
n=10 (M±m)

Показатель	Группа			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		карофлавин		
		0,5 г/кг	1,0 г/кг	2,0 г/кг
Исходные данные				
Бактерицидная активность сыво- ротки крови, %	35,33±2,67	36,21±2,43	34,88±2,71	35,65±3,22
Лизоцимная ак- тивность сыво- ротки крови, %	16,12±1,22	15,94±1,34	16,12±1,43	16,77±1,42
Фагоцитарная активность, %	40,21±1,76	40,23±2,15	39,11±2,43	40,23±3,24
После применения препарата				
Бактерицидная активность сыво- ротки крови, %	37,22±2,35	38,75±2,43	40,14±2,53	40,43±2,36
Лизоцимная ак- тивность сыво- ротки крови %	17,12±1,13	18,21±1,43	19,12±1,45	18,97±2,15
Фагоцитарная ак- тивность, %	40,23±2,34	41,65±3,12	49,51±2,27*	49,19±2,40*

Примечание: * - $p \leq 0,05$;

Из представленных в таблице данных видно, что после применения максимальных доз карофлавина у цыплят третьей и четвертой опытных групп достоверно повысилась фагоцитарная активность псевдоэозинофилов по сравнению с контрольными показателями (на 23,1 и 22,3% соответственно), во всех случаях $p < 0,05$.

Наблюдалась тенденция увеличения бактерицидной активности сыворотки крови у цыплят всех опытных групп (4,1-8,6%), но эти изменения не имели статистического подтверждения с контрольными показателями.

Повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов можно объяснить высокой биологической доступностью и эффективностью ингредиентов препарата, а так же их синергизмом.

Как известно биофлавоноидный комплекс лиственницы, который входит в состав препарата, моделирует иммунитет [52].

Еще одной причиной бактериостатического и даже бактерицидного действия биофлавоноидов может быть способность этих агентов инициировать агрегацию клеток при повреждении мембран. Аналогичное действие было обнаружено также на липосомах из фосфатидилхолина, обработанных EGCG. Другие катехины, обладающие меньшей бактерицидной активностью, не вызывали такого действия на клетки или липосомы [37].

Таким образом, проведённые нами исследования показали, что карофлавин в максимальных дозах (1,0 и 2,0 г/кг массы тела) повышает естественную резистентность организма, увеличивает среднесуточные приросты и сохранность цыплят-бройлеров. Однако, оптимальной следует считать дозу 1,0 г/кг, так как более высокая доза (2,0 г,кг) не даёт существенного прироста массы птицы и повышения иммунного статуса, а низкая доза(0,5 г/кг) менее эффективна.

2.2.4.4 Физико-химические показатели мяса цыплят-бройлеров

Ветеринарно-санитарную оценку мяса проводили общепринятыми методами. Физико-химические показатели мяса представлены в табл. 19.

При проведении ветеринарно-санитарной оценке мяса опытных цыплят установлена его доброкачественность по всем изучаемым показателям.

Из таблицы видно, что Рн мяса цыплят опытных групп соответствует созревшему и доброкачественному, в то время как значение Рн мяса цыплят контрольной группы соответствует значениям больной птицы.

Таблица 19 – Физико-химические показатели мяса цыплят-бройлеров,
n=10 ($M \pm m$)

Показатель	Группа			
	1-контрольн.	2- опытная	3-опытная	3-опытная
Применяемый препарат	-	карофлавин		
		0,5 г/кг	1,0 г/кг	2,0 г/кг
Рн	6,42±0,07	6,04±0,05	5,94±0,06	6,2±0,03
Реакция с бензидином	сомн.	пол.	пол.	пол.
Кислотное число жира, мг КОН	0,92±0,08	0,94±0,07	0,96±0,07	0,92±0,05
Коэффициент кислот- ность-окисляемость	0,36±0,07	0,54±0,08	0,54±0,07	0,56±0,09
Формольная реакция	сомн.	отр.	отр.	отр.

Свежесть и доброкачественность мяса также подтверждаются такими показателями, как коэффициент кислотность-окисляемость и кислотное число жира.

Так, коэффициент кислотность-окисляемость мяса цыплят всех опытных группах был в пределах 0,54-0,56, в то время как эти значения в контрольной группе составляли 0,36.

Реакция с бензидином в мясе опытных групп была положительной, формольная реакция –отрицательной, в то время как в мясе цыплят контрольной группы эти реакции были сомнительные.

Таким, образом, все изучаемые показатели свидетельствуют, что мясо цыплят опытных групп, где применялся карофлавин соответствует созревшему и доброкачественному, в то время как мясо цыплят контрольной группы относится к мясу больной птицы по всем изучаемым показателям.

Наиболее доступным и распространенным методом оценки питательной ценности мяса является определение содержания в нем незаменимой аминокисло-

ты триптофана и заменимой – оксипролина (табл. 20).

Таблица 20 – Биологическая ценность мяса цыплят-бройлеров, n=10 ($M \pm m$)

Показатель	Группа			
	1-контрольн.	2- опытная	3-опытная	3-опытная
	-	карофлавин		
		0,5 г/кг	1,0 г/кг	2,0 г/кг
Оксипролин, %	0,23±0,03	0,22±0,05	0,21±0,04	0,21±0,05
± к контролю, %	-	-4,3	-8,6	-8,6
Триптофан, %	1,20±0,05	1,24±0,09	1,28±0,04	1,29±0,06
± к контролю, %	-	+3,3	+6,7	+7,5
БПК ед	5,2±0,31	5,6±0,28	6,1 ±0,29	6,1 ±0,32
± к контролю, %	-	+7,7	+17,3	+17,7

Это связано с тем, что триптофан в больших количествах содержится во внутриклеточных белках - саркоплазмы и миофибриллах и является положительным показателем качества мяса. Оксипролин обнаруживается, в основном, в соединительной ткани (коллагене, эластине и ретикулине) - до 14% и является показателем низкого качества мяса. Таким образом, по соотношению этих аминокислот принято оценивать биологическую ценность мяса. В зоотехнии это отношение называется белково-качественный показатель (БКП).

Содержание триптофана в грудных мышцах цыплят-бройлеров опытных групп было на 3,3-7,5% выше чем в контроле, а оксипролина соответственно ниже на 4,3-8,6%. Поэтому белковый показатель качества мяса птицы был самый высокий у цыплят опытных групп (на 17,3-17,7%) по сравнению с контрольными показателями.

Таким образом, по всем изучаемым показателям мясо цыплят-бройлеров после применения им карофлавина соответствует созревшему и доброкачественному и имеет высокую биологическую ценность.

2.2.5 Сравнительная эффективность действия карофлавина и ларикарвита при гепатозах цыплят-бройлеров

2.2.5.1 Интенсивность роста и сохранность

Для оценки фармакологического действия карофлавина по принципу аналогов было сформировано 3 групп цыплят-бройлеров 15-суточного возраста по 100 гол в каждой. Первая группа была контрольной, второй применяли карофлавин, третьей – ларикарвит. Препараты применяли с кормом в течение 20 суток согласно схеме опыта, представленной в табл. 21.

Таблица 21 – Схема опыта на цыплятах-бройлерах

Группа	Применяемые препараты	Доза, г/кг
1-контрольная	-	-
2-опытная	карофлавин	1,0
3-опытная	ларикарвит	1,0

В результате проведённых исследований установлено положительное влияние обеих изучаемых препаратов на организм птицы (табл. 22).

Из данных таблицы видно, что применение обоих изучаемых препаратов оказало положительное влияние на приросты и сохранность птицы. Так, после применения карофлавина среднесуточные приросты цыплят-бройлеров превышали контрольные показатели на 5,5%, после скармливания ларикарвита – на 4,9%.

Сохранность в обеих опытных группах составила 98%, в то время как в опытной она была 96%.

Таблица 22 – Влияние карофлавина и ларикарвита на сохранность и прирост цыплят-бройлеров

Показатель	группа		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
Количество, гол в начале опыта	100	100	100
в конце опыта	96	98	98
Сохранность, %	96	98	98
Среднесуточный прирост, г	50,4	53,2	52,9
±к контролю, %	-	+5,5	+4,9
Затраты корма на 1 кг прироста, кг	1,80	1,75	1,76
±к контролю, %	-	-2,7	-2,2

Конверсия кома была также выше у цыплят опытных групп. Во второй группе затраты корма на прирост были ниже контроля на 2,7%, в третьей – на 2,2%. Отмечено также улучшение клинического состояния птицы обеих опытных групп.

2.2.5.2 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНОВ В ПЕЧЕНИ

В начале и в конце проведения опыта у цыплят отбирали пробы крови на определение морфологического и биохимического состава (табл. 23 и 24).

Результаты гематологических исследований показали, что за время проведения опыта в контрольной группе по сравнению с исходным состоянием наблюдалось незначительное увеличение эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, а в лейкограмме – доли эозинофилов и моноцитов, а также незначительное снижение доли базофилов и лимфоцитов. В опытных группах за этот период также отмечалось повышение в крови форменных элементов и

гемоглобина, причём ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

Таблица 23 –Морфологические показатели крови цыплят-бройлеров, n=20 (M±m)

Показатель	группа		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
Исходные данные			
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,73±0,21	2,84±0,15	2,90±0,17
Лейкоциты, $10^9/л$	28,3±1,46	28,1±1,30	28,9±1,25
Гемоглобин, г/л	92,4±4,22	93,9±4,34	94,2±4,56
Лейкограмма, %			
Базофилы	2,4±0,32	2,6±0,33	2,7±0,40
Эозинофилы	6,2±0,47	6,2±0,57	6,4±0,51
Псевдоэозинофилы	26,5±1,92	26,8±1,32	25,3±1,44
Лимфоциты	58,2±1,20	58,5±1,17	59,9±1,22
Моноциты	6,7±0,66	5,9±0,51	5,7±0,90
После применения препаратов			
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,26±0,22	3,35±0,27	3,21±0,26
Лейкоциты, $10^9/л$	29,6±1,45	28,9±1,38	30,1±1,40
Гемоглобин, г/л	93,6±4,18	98,4±4,25	96,8±4,34
Лейкограмма, %			
Базофилы	2,1±0,44	2,4±0,42	2,7±0,55
Эозинофилы	6,7±1,15	6,8±1,19	6,7±1,23
Псевдоэозинофилы	26,5±1,40	27,7±1,3	26,6±1,9
Лимфоциты	56,9±1,52	55,9±1,7	57,1±1,4
Моноциты	7,8±0,47	7,2±0,64	6,9±0,4

В конце экспериментального периода между контрольной и опытной группами не было отмечено статистически достоверной разницы по всем изучаемым показателям.

Таблица 24 –Биохимические показатели крови цыплят-бройлеров, n=20
(M±m)

Показатель	Группа		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
Исходные данные			
Общий белок, г/л	27,3±1,26	28,1±2,32	27,9±1,28
Общий кальций, ммоль/л	3,76±0,28	4,02±0,21	3,87±0,33
Неорганический фосфор, ммоль/л	3,87±0,19	3,78±0,22	3,65±0,21
Глюкоза ммоль/л	12,84 ±0,28	12,61 ±0,25	13,12 ±0,14
Витамин А, мкмоль/л	1,16±0,037	1,14±0,028	1,17±0,023
Каротин, мкг/г	308,1±11,30	310,2±10,22	311,0±10,28
Общий билирубин мг/дл	2,88±0,21	2,75±0,38	2,77±0,46
ЛДГ, ед/л	1381,6±49,35	1376,8±51,32	1391,4±52,74
АСТ, ед/л	256,5±5,63	268,8±6,14	259,2±7,33
АЛТ, ед/л	229,3±6,21	247,6±5,18	251,0±7,22
После применения препаратов			
Общий белок, г/л	33,6 ±1,72	35,4 ±2,13	34,8 ±1,86
Общий кальций, ммоль/л	3,80±0,37	4,46±0,28	4,22±0,42
Неорганический фосфор, ммоль/л	3,21±0,23	3,10±0,26	3,20±0,41
Глюкоза ммоль/л	14,73 ±0,31	13,64 ±0,37	12,82 ±0,29
Витамин А, мкмоль/л	1,14±0,12	1,52±0,10*	1,54±0,11*
Каротин, мкг/г	308,0±5,60	341,3±5,67**	347,4±5,48**
Общий билирубин мг/дл	2,87±0,16	2,20±0,17*	2,21±0,15*
ЛДГ, ед/л	1430,7±55,27	1199,2±55,10*	1187,8±54,46*
АСТ, ед/л	249,3±8,25	211,2±8,37**	223,4±8,12*
АЛТ, ед/л	221,7±6,22	215,6±7,54	208,5±6,16

Примечание: * - p<0,05; **p<0,01

Из данных таблицы видно, что после применения карофлавина и ларикарвита в сыворотке цыплят второй и третьей опытных групп произошло существенное увеличение витамина А (на 33,3 и 35,4% соответственно). При этом разница с контролем подтвердилась статистически ($p < 0,05$).

Применение обоих препаратов вызвало также повышение каротина: после применения карофлавина – на 10,8%, после скармливания ларикарвита – на 12,7%, во всех случаях разница с контролем была статистически достоверной ($p < 0,01$).

Данные изменения свидетельствуют о высокой биологической доступности ингредиентов препарат и их синергизме.

Уменьшение билирубина в сыворотке крови цыплят в конце экспериментального периода составило: после применения карофлавина – 23,3%, после скармливания ларикарвита – 22,9%, (разница с контролем подтвердилась статистически: $p < 0,05$);

В конце экспериментального периода отмечалось также снижение активности аспаратаминотрансферазы: после применения карофлавина – на 15,3%, после скармливания ларикарвита – на 10,4%. Активность лактатдегидрогеназы после применения карофлавина снизилась на 16,2%, после скармливания ларикарвита – на 16,9%. Во всех случаях изменения с контролем были статистически достоверными ($p < 0,05-0,01$).

Снижение активности органоспецифических ферментов и билирубина в сыворотке крови птицы свидетельствует о высоком гепатопротекторном действии карофлавина и ларикарвита.

Положительное влияние препаратов на функцию печени цыплят-бройлеров можно объяснить высокой фармакологической эффективностью карофлавина и ларикарвита и синергизмом ингредиентов препаратов.

Во-первых, существенное влияние на восстановление функции гепатоцитов оказывает антиоксидантное действие биофлавоноидового комплекса лиственницы. Под действием флавоноидов повышается экспрессия таких ферментов как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и др. Таким образом, обна-

руживается одна из наиболее поразительных способностей флавоноидов – нормализовать метаболизм обычных клеток, если он нарушен, но при этом убивать клетки рака путем нарушения их метаболизма. Вероятно, это достигается благодаря активации естественных механизмов защиты организма, выработанных в процессе эволюции.

Кроме того, витамин Е, входящий в состав обоих препаратов – является основной антиоксидантной защитой, защищающий и укрепляющий клеточные мембраны. Будучи своеобразной ловушкой для свободных радикалов, играет существенную роль в функционировании антиоксидантной защиты всего организма.

Все естественные антиоксиданты оказывают свое защитное действие совместно, поэтому снижение содержания одного повлечет нарушение всей антиоксидантной защиты в целом [17, 72].

В конце экспериментального периода был проведён убой цыплят и определено содержание витамина А в печени (табл. 25).

Таблица 25 – Содержание витамина А в печени цыплят-бройлеров, n=10 (M±m)

Показатель	группа		
	1 контрольная	2-опытная	3-опытная
Витамин А, мкг/г	54,72±3,21	70,33±3,32 **	71,21±3,80**

Примечание: ** - $p < 0,01$

После применения карофлавина и ларикарвита отмечалось значительное повышение витамина А в печени птицы. В конце экспериментального периода после убоя птицы уровень витамина А превышал показатели контроля на 28,5 и 30% соответственно (во всех случаях $p < 0,01$)

Таким образом, оба изучаемых препарата обладают высокой биологической доступностью.

2.2.5.3 Показатели естественной резистентности

Особую роль в устойчивости животных играют гуморальные факторы защиты. Известно, что свежеполученная кровь животных обладает способностью задерживать рост (бактериостатическая способность) или вызывать гибель (бактерицидная способность) микроорганизмов многих видов. Эти свойства крови и ее сыворотки обуславливаются содержащимися в ней различными компонентами (лизоцим, комплемент, интерферон и др.). Защитную функцию крови обеспечивают также клеточные факторы. Это, прежде всего, фагоцитоз, проявляющийся способностью клеток крови и лимфы (лейкоциты, ретикулярные клетки селезенки и костного мозга и др.), захватывать проникающие в тело животного инородные частицы, в том числе микроорганизмы, с последующим их перевариванием.

Таблица 26 – Показатели естественной резистентности цыплят-бройлеров.
n=20 ($M \pm m$)

Показатель	группа		
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная
Исходные данные			
Бактерицидная активность сыворотки крови, %	43,2 \pm 2,46	44,6 \pm 2,50	43,8 \pm 3,1
Фагоцитарная активность, %	45,7 \pm 2,4	46,1 \pm 3,7	45,9 \pm 3,1
Лизоцимная активность сыворотки крови, %	13,2 \pm 0,7	14,1 \pm 0,8	12,9 \pm 0,4
После применения препаратов			
Бактерицидная активность сыворотки крови, %	44,4 \pm 2,8	46,8 \pm 2,7	47,5 \pm 2,3
Фагоцитарная активность, %	44,7 \pm 2,4	53,6 \pm 2,5*	54,3 \pm 2,7*
Лизоцимная активность сыворотки крови, %	15,1 \pm 0,5	16,2 \pm 0,7	16,1 \pm 0,8

Мы изучили действие карофлавина и ларикарвита на некоторые показатели естественной резистентности (табл. 26).

Из представленных в таблице данных видно, что оба изучаемых препарата способствовали достоверному повышению фагоцитарной активности псевдоэозинофилов. После применения карофлавина фагоцитарная активность возросла на 19,9%, после скармливания ларикарвита – на 21,5%. Во всех случаях разница с контролем была достоверной ($p < 0,05$).

Следует также отметить тенденцию возрастания бактерицидной и лизоцимной активности после применения обоих изучаемых препаратов. Но эти изменения не имели статистического подтверждения с контрольными.

2.2.5.4 ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЯСА ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ

После применения препаратов провели убой птицы был проанализирован физико-химический состав и органолептические показатели мяса.

В опытных группах отмечено хорошее обескровливание тушек, изменений в тканях и органах не обнаружено.

В контрольной группе обескровливание было удовлетворительное и были изменения в печени: гепатоз.

Мясо имело специфический запах, свойственный свежему мясу птицы, при варке бульон был прозрачный с ароматным запахом.

Исследование комплексных физико-химических показателей мяса (табл. 27) показало, что в мясо цыплят контрольной и опытных групп было созревшим, величина рН не превышала 6,0.

Таблица 27 – Физико-химические показатели мяса цыплят

Показатель	Группа		
	1-контрольная	2- опытная	3-опытная
Рн	5,82	5,94	5,96
Реакция с бензидином	пол.	пол.	пол.
Формольная проба	отр.	отр.	отр.
Реакция с реактивом Несслера на аммиак	отр.	отр.	отр.
Коэффициент кислотность- окисляемость	0,5	0,6	0,5
Амино-аммиачный азот, мг%	1,13	1,16	1,15
реакция с медным купоросом в бульоне	отр	отр	отр

В пределах нормы установлены показатели содержания аминок-аммиачного азота, Проба на продукты первичного распада белков в бульоне была отрицательной в опытных и контрольной группах.

Результаты бензидиновой пробы в мясе всех цыплят были положительными, что свидетельствует о том , что мясо было получено от здоровой птицы.

Таким образом, изучаемые нами препараты не оказывает отрицательного влияния на санитарные качества мяса.

2.2.5.5 Гистологические изменения в печени цыплят

В конце экспериментального периода после убоя цыплят была проведена гистологическая оценка печени. При макроскопическом изучении печени цыплят контрольной группы отмечено увеличение её в объеме, цвет – желто-коричневый, консистенция дряблая, часто с застоем крови и кровоизлияниями, Заметно отложение светло-желтого или оранжевого жира под серозными покровами, особенно под брюшиной, в почках, у основания и на вершине сердца, реже в других органах. Скелетная мускулатура, особенно ног, с признаками атрофии.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят контрольной группы установлены признаки жировой дистрофии (рис. 1).

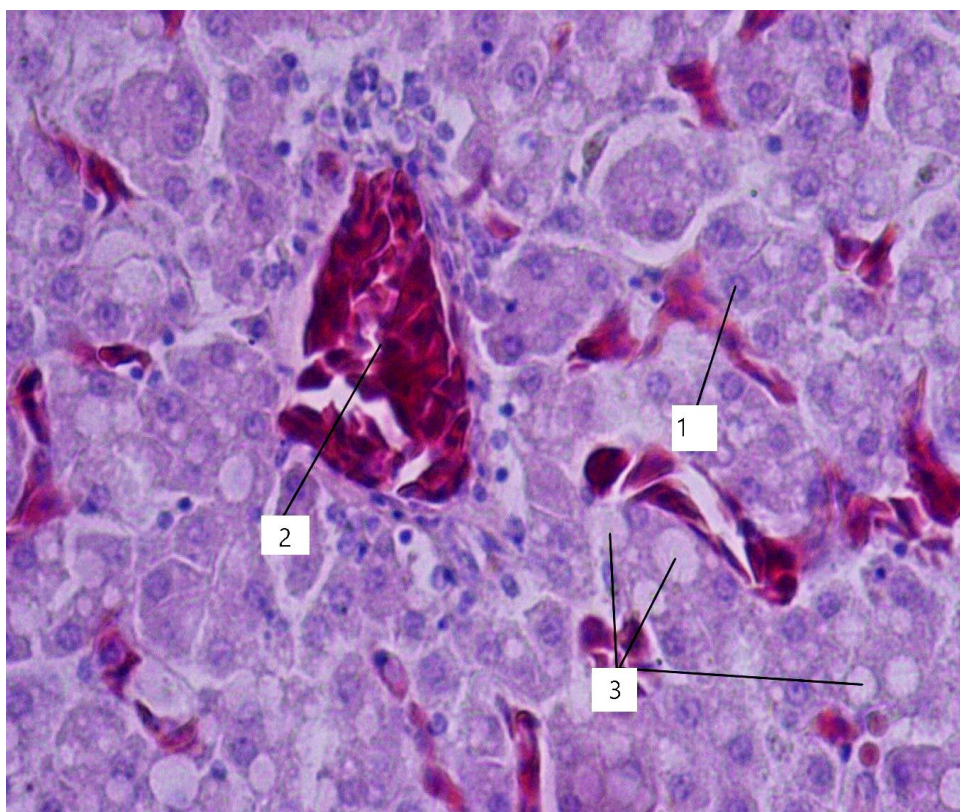


Рисунок 1 – Гистологические изменения в печени цыплят (контрольная группа). Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

1. Гепатоцит; 2. Триада (междольковая артерия, вена и желчный проток);
3. Крупнокапельная жировая дистрофия клеток печени.

Гепатоциты выглядят пустыми (вследствие вымывания жировых капель при окраске), цитоплазма их атрофирована с замещением жировыми каплями, ядро клетки оттеснено к периферии или отсутствует

Цитоплазма большинства гепатоцитов имеет сетчатый вид с крупными пустотами, которые образовались в результате растворения жировых включений (светлые гепатоциты). Наблюдается крупнокапельная жировая дистрофия клеток печени.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят второй и третьей опытных групп после применения карофлавина и ларикавита обнаружен ряд гистоструктурных особенностей по сравнению с контрольной группой (рис. 2,3).

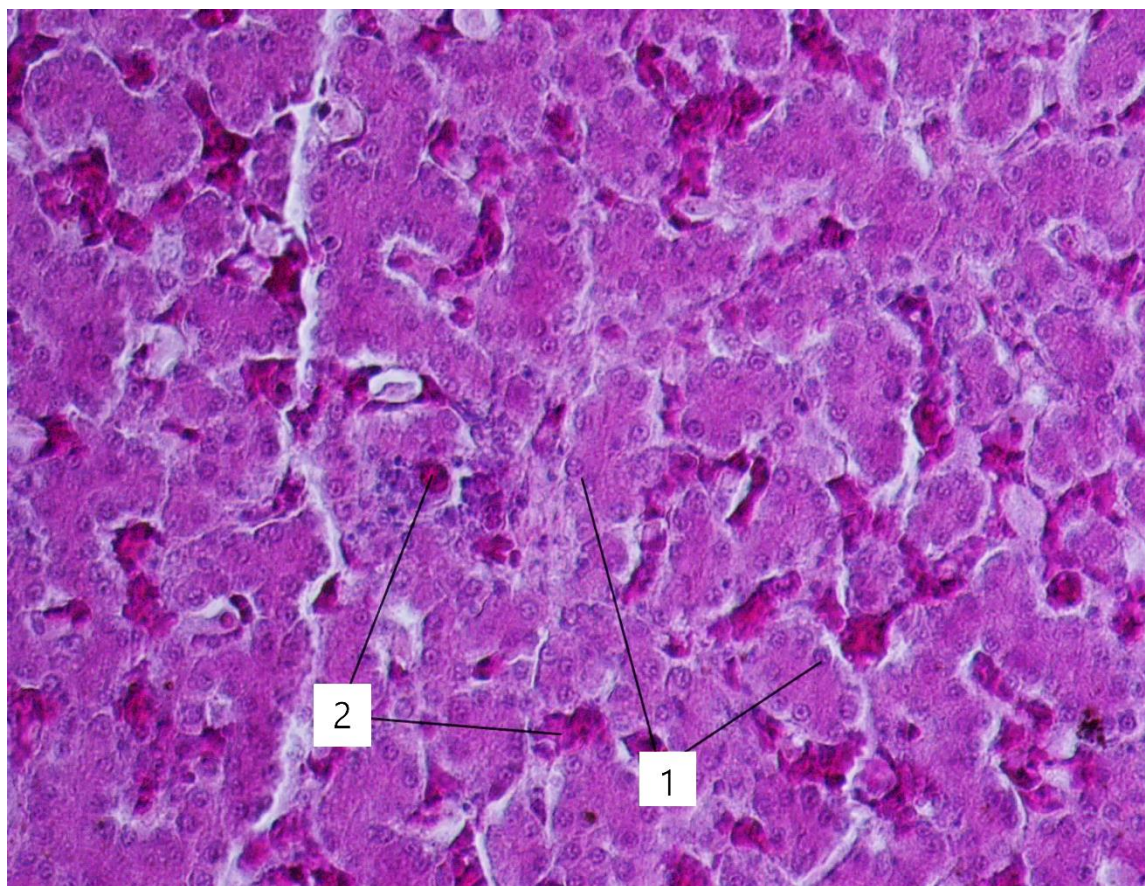


Рисунок 2 – Гистологические изменения в печени цыплят второй опытной группы. Окраска гематокслином и эозином. Ув.400.

1. Гепатоциты, 2. Капилляры

Основная масса паренхимы представлена темными гепатоцитами с оксифильной мелкозернистой цитоплазмой. Ядра, как правило, шаровидные, светлые. Явлений кариопикноза и рексиса не обнаружено. Архитектоника печени не нарушена, балочное строение просматривается.

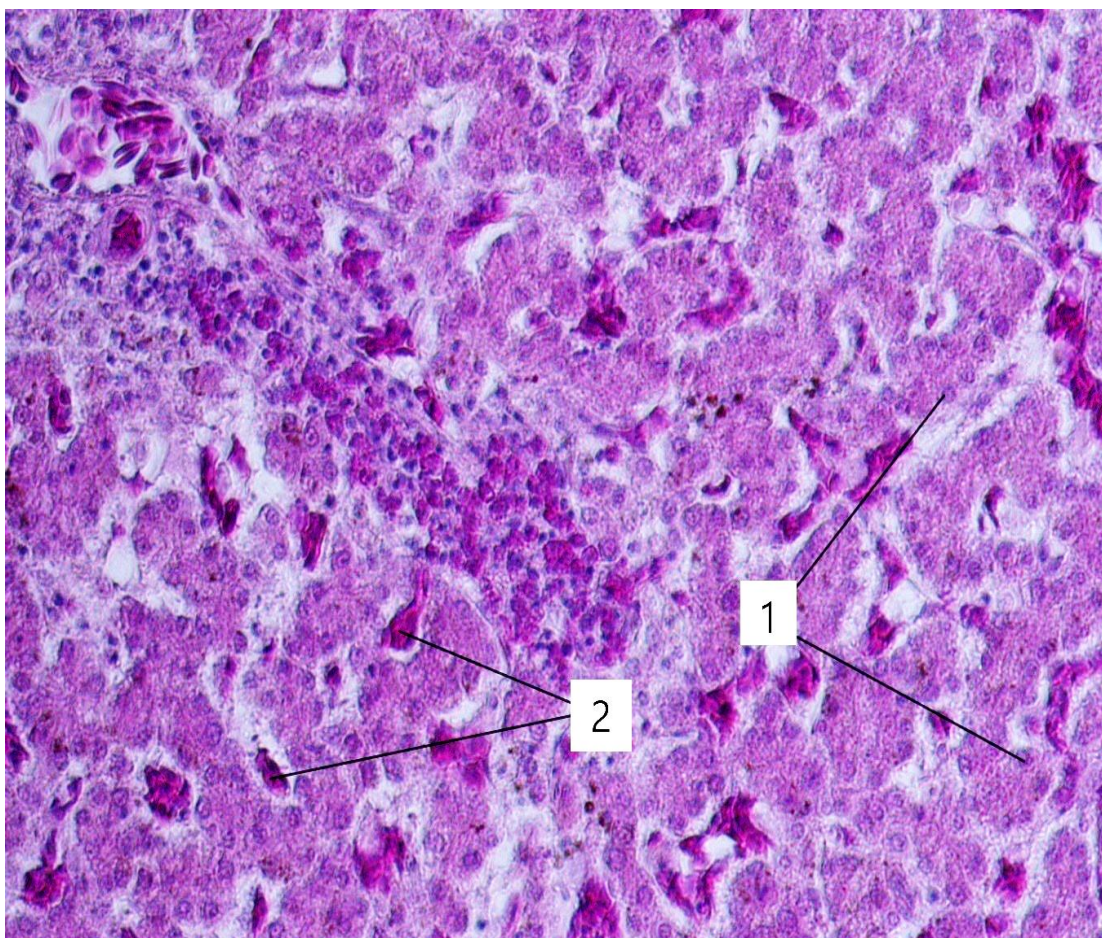


Рисунок 3 – Гистологические изменения в печени цыплят третьей опытной группы. Окраска гематокслином и эозином. Ув.400.

1. Гепатоциты; 2. Капилляры

Паренхима печени пронизана большим количеством кровеносных капилляров, тесно связанных с печёночными балками. Венозные синусоидные капилляры проходят между печёночными балками. Балочно-радиарное строение печёночных долек не нарушено. Между печеночными балками располагаются внутридольковые синусоидные капилляры с умеренным кровенаполнением и с периваскулярным пространством. Небольшие скопления лимфоидных клеток диффузно располагаются в различных участках печени, что является

гистологической особенностью строения печени кур. Таким, образом, проведённые нами исследования свидетельствуют о гепатопротекторном действии карофлавина и ларикарвита и положительном их влиянии на восстановление функции печени.

2.2.6 Производственные испытания

Производственные испытания проводили в хозяйствах Белгородской области. В условиях ЗАО «Белая Птица» Белгородской области начиная с 10 до 30-суточного дополнительно в корм добавляли карофлавин из расчёта 1,0 г/кг массы тела. Параллельно цыплятам с кормом применяли ларикарвит в аналогичной дозе (табл. 28)

Таблица 28 – Экономическая эффективность применения цыплятам карофлавина

Показатель	Группа		
	1-контрольная	2- опытная	3- опытная
Поголовье на начало опыта на конец опыта	10240	10187	10220
	9876	10029	10056
Сохранность, %	96,4	98,5	98,3
Средняя живая масса 1 гол в конце опыта, г	1462	1666	1696
Среднесуточный прирост, г	47,4	55,2	55,4
Расход корма на 1 ц прироста, к. ед	1,78	1,74	1,72
Расход препарата, кг	-	170,8	171,3
Стоимость израсходованного препарата, руб	-	42700,0	51090,0
Экономическая эффективность, руб. на 1 руб. затрат	-	3,4	2,8

В конце экспериментального периода сохранность птицы повысилась 1,9-2,1%, среднесуточные приросты возросли на 16,4-16,9%, затраты корма снизились на 2,7-2,2%.

Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся во 2-м квартале 2017 года.

Таким образом в производственных условиях подтвердилось высокая фармакологическая эффективность карофлавина, что проявлялось увеличением сохранности и приростов птицы, улучшением конверсии корма.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В промышленном птицеводстве при высокой нагрузке на организм птицы, даже незначительные нарушения обменных процессов приводят к стойким, порой необратимым нарушениям функциональной активности клеток печени. Однако симптоматика заболеваний печени проявляется не сразу, а через определенный период времени от момента действительного начала патологического процесса.

Любые погрешности в кормлении птицы в первую очередь отражаются на морфофункциональном состоянии печени. Нарушения функциональной активности печени у птицы могут проявляться при скармливании высококалорийных кормов, которые predispose к отложению жира, повышенном поступлении углеводов, недостаточной обеспеченности рациона витаминами и липотропными аминокислотами, стимулирующими транспорт жиров и фосфолипидов из печени в различные органы. Кроме того, поражения печени могут быть вызваны наличием в кормах микотоксинов [65].

Особенно важно для восстановления работы печени введение в рационы птицы антиоксидантов, к которым относятся биофлавоноиды, каротин, жирорастворимые витамины и аскорбиновая кислота [159, 46].

Флавоноиды, наряду с другими антиоксидантами, поступающими в организм с кормом, являются важными компонентами антиоксидантной системы клетки. В соответствии с общепринятой точкой зрения, антиоксидантные свойства флавоноидов основаны на их способности служить ловушками для свободных радикалов, а также хелатировать ионы металлов, участвующих в перекисном окислении [121, 95]. Полифенольные соединения способны взаимодействовать с гидроксильными и пероксильными радикалами липидов (алькоксилами) благодаря их способности отдавать электрон (или атом водорода). В результате образуются радикалы фенолов – феноксилы, которые не участвуют в распространении

окислительного процесса. Это связано с уникальной структурой их молекулы, в которой происходит стабилизация электронного облака.

Витамин Е, являясь гидрофобным соединением, основное свое антиоксидантное действие оказывает в липидном бислое мембран клеток, препятствуя их разрушению, что способствует сохранению взаимодействия интерферона с клеточными рецепторами, а также нормализует работу функционально активных белков клеточной стенки, восстанавливая работу организма на молекулярном уровне [136].

Вступая в реакцию перекисного окисления липидов альфа-токоферол как вещество с фенольной структурой отдает атом водорода свободному радикалу пероксида липида (ПОЛ), восстанавливая его до гидропероксида и таким образом останавливает развитие ПОЛ. Свободный радикал альфа-токоферола, образовавшийся в результате реакции, стабилен и не способен участвовать в развитии цепи, далее непосредственно взаимодействует с радикалами липидных перекисей, восстанавливая их, а сам превращается в стабильную окисленную форму – токоферолхинон [135].

По данным Ворониной Т.А. и соавт. [17] факт участия антиоксидантов в регуляции клеточного иммунитета не вызывает сомнений. Внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс является регуляторным фактором в процессах Т-клеточной активации, секреции лимфокинов макрофагами, а также клеточной гибели при апоптозе.

Выявлено стимулирующее действие антиоксидантов на фагоцитирующую активность макрофагов. Антиоксиданты защищают Т-клетки от гибели по апоптотическому типу под воздействием фактора некроза опухоли (ФНО). Показано, что антиоксиданты обладают противовирусной активностью *in vitro* и *in vivo*: при их использовании наблюдается торможение развития вирусной инфекции [17].

Одним из мощных антиоксидантов является бета-каротин. Благодаря своим антиоксидантным свойствам, бета-каротин способствует укреплению иммунитета, снижает риск инфекционных заболеваний, смягчает действие вредных факто-

ров окружающей среды. Каротины препятствуют разрушению свободными радикалами ДНК и других клеточных структур, защищая организм от инфекционного воздействия.

Антиоксиданты, как правило, оказывают положительный эффект в больших дозах. С другой стороны, известно, что большинство соединений данной группы характеризуется двухфазным действием, т.е. антиоксидантный эффект при превышении некоторой пороговой величины сменяется прооксидантным.

Для того чтобы антиоксидант эффективно работал, необходимо присутствие восстановителей, которые будут переводить его в активное состояние. Например, витамин С восстанавливает витамин Е, но сам при этом окисляется. Тиоловые соединения (содержащие серу) восстанавливают витамин С, а биофлавоноиды восстанавливают как витамин Е, так и витамин С. Такой же синергизм наблюдается между витамином Е и каротиноидами, а также между витамином Е и селеном [135]. Полагают, что альфа-токоферол предохраняет от окисления селенсодержащие и негемовые железопротеиды и поэтому необходим для поддержания биологической формы селена в активном состоянии. В свою очередь, селен снижает потребность в токофероле и сохраняет его уровень в крови.

Таким образом, функциональный синергизм антиоксидантов позволяет добиваться максимального защитного эффекта и высокой стабильности препарата при меньшей концентрации антиоксидантов. В настоящее время ведутся интенсивные исследования по изучению взаимодействия различных антиоксидантов в организме, которые позволят создавать оптимальные антиоксидантные композиции.

Исходя из этого, нами, совместно с учёными-химиками ЗАО «Петрохим» был разработан новый препарат, обладающий гепатопротекторным действием, в состав которого вошёл каротин, биофлавоноидный комплекс лиственницы и комплекс жирорастворимых витаминов, который получил название карофлавин. При разработке карофлавина, были учтены антиоксидантные свойства ингредиентов и синергизм их действия.

Основная цель настоящей работы состояла в изучении влияния карофлавина на организм цыплят-бройлеров, с тем, чтобы предложить этот препарат в качестве профилактического средства при гепатозах сельскохозяйственной птицы.

В связи с этим мы определили безвредность карофлавина на лабораторных животных, переносимость – на цыплятах-бройлерах, оценили клинико-биохимический статус цыплят-бройлеров в промышленных условиях, обосновали оптимальные дозы карофлавина при гепатозах цыплят-бройлеров, сравнили эффективность действия карофлавина и ларикарвита на организм цыплят-бройлеров, изучили физико-химический состав, биологическую ценность мяса и гистоструктуру печени цыплят; экономически обосновали применение карофлавина в качестве профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров.

В результате проведённых исследований установлено, что по параметрам острой токсичности карофлавин относится к малотоксичным веществам.

При определении хронической токсичности установлено, что даже десятикратное увеличение расчетных терапевтических доз препарата не вызывало токсических проявлений у белых крыс. Интенсивность роста животных, функция сердечно-сосудистой системы, дыхание, пищеварение, свойства и состав крови, диурез, а также макроструктура внутренних органов не выходили за пределы показателей нормального состояния организма.

Препарат не обладает местнораздражающим действием, у него нет эмбриотоксических и тератогенных свойств, он лишён аллергизирующего влияния, что позволяет применять карофлавин животным на протяжении всего периода выращивания без каких либо ограничений.

При определении переносимости карофлавина на цыплятах-бройлерах установлено, что 30-суточное применение препарата в дозах в 2 и 5 раз превышающей терапевтическую не оказывает отрицательного влияния на функцию жизненно важных органов и систем цыплят, физиологические и биохимические показатели крови и не вызывают изменений структуры внутренних органов.

Таким образом, карофлавин можно применять цыплятам-бройлерам без каких-либо ограничений на протяжении всего периода выращивания.

При оценке клинического состояния и биохимических показателей крови сельскохозяйственной птицы в условиях ЗАО «Белая Птица» Белгородской области установлено токсическое поражение печени цыплят-бройлеров 10 и 30-суточного возраста, что подтверждалось результатами патолого-анатомического вскрытия и сопровождалось значительным увеличением в сыворотке крови билирубина (более чем в 10 раз) и креатинина (в 1,5 раза), повышение активности лактатдегидрогеназы (более чем в 3 раза) по сравнению с физиологической нормой.

Изучение гепатотропных свойств карофлавина начали с определения оптимальных доз препарата для цыплят-бройлеров. Изучали три дозы (0,5, 1,0 и 2,0 г/кг массы тела).

В результате проведенных исследований установлено, что после скормливания максимальных доз препарата произошло увеличение среднесуточных приростов птицы (на 6,6 и 6,9% выше контроля) и снижение затрат корма (на 3,2 и 3,3% ниже контрольных показателей) при 100% сохранности.

Исследуемый препарат не оказал существенного влияния на морфологический состав крови, отмечалось лишь физиологическое повышение эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина по сравнению с исходным состоянием.

Однако при изучении биохимического состава сыворотки крови отмечены существенные изменения. После применения цыплятам-бройлерам карофлавина в дозе 1,0 и 2,0 г/кг массы тела отмечалось снижение активности органоспецифических ферментов: лактатдегидрогеназы – на 17,1 и 16,2%, аспартатаминотрансферазы – на 16,4 и 17,0%, аланинаминотрансферазы – на 19,3 и 18,9% соответственно по сравнению с контролем, произошло также уменьшилось количество билирубина на 27,3 и 28,5% и увеличение витамина А на 25,6 и 27,1%.

Следует отметить, что перед проведением опыта в сыворотке крови цыплят как контрольной, так и опытных групп отмечено значительное повышение всех

органоспецифических ферментов, что свидетельствует о токсическом поражении печени, что было подтверждено результатами патологоанатомического вскрытия: увеличение размера органа, консистенция дряблая, окраска неравномерная – от тёмно-жёлтой до светло-коричневой. Края печени были притуплены, на разрезе рисунок сглажен.

Если рассматривать причины развития дистрофических процессов, например зернистой дистрофии, то основными из них являются неполноценное кормление, интоксикации. Механизм патогенеза связан с декомпозицией — нарушением АТФ систем, в результате гипоксии, действия токсических веществ на ферменты окислительного фосфорилирования. Результатом данной патологии является нарушение окислительно-восстановительных процессов и накопления недоокисленных и кислых, реже щелочных продуктов обмена. Всё это приводит к увеличению онкотическо-осмотического давления и проницаемости мембран, расстройству электролитного и водного обмена. Описанные выше процессы приводят к набуханию белков, нарушению дисперсности коллоидных систем, и как следствие активизации гидролитических ферментов лизосом. Гидролазы разрывают внутримолекулярные связи в липопротеидных и гликопротеидных комплексах, освобождая белок, который, находясь в изoeлектрическом состоянии, коагулируют с выпадением в виде зерен. То же происходит с другими освободившимися компонентами (жир, углеводы).

Таким образом, проведённые исследования показали, что карофлавин оказал гепатотропное действие на организм птицы, причём достоверные изменения отмечались от максимальных доз препарата.

При изучении естественной резистентности установлено повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов от максимальных доз препарата (на 23,1 и 22,3% соответственно по сравнению с контролем).

Повышение естественной резистентности птицы можно объяснить составом препарата.

О применении антиоксидантов (преимущественно витаминов) для стимуляции иммунной системы птиц сообщают многие ученые [30, 52].

Витамин Е (токоферол) повышает устойчивость организма к инфекционным болезням [136]. При этом активизируется как клеточный, так и гуморальный иммунитет, а в крови увеличивается количество Т- и В-лимфоцитов за счет стимуляции митотической активности их бластных форм, возрастают количество антителообразующих плазмоцитов и титр антител, особенно IgG, стимулируется активность Т-хелперов, естественных киллерных клеток и фагоцитоз.

При проведении ветеринарно-санитарной экспертизы мяса цыплят-бройлеров установлено, что мясо птицы как контрольной, так и опытных групп, имеет хорошие органолептические показатели, свойственные свежему мясу здоровых цыплят. Однако по физико-химическому составу отмечены различия. Так, Рн мяса опытных групп была в пределах 5,8-6,2, в то время как в контрольной группе отмечался сдвиг Рн в щелочную сторону.

Коэффициент кислотность-окисляемость мяса цыплят всех опытных группах был в пределах 0,54-0,56, в то время как в контрольной группе он был значительно ниже (0,36).

Различия в контрольной и опытных группах были также и по реакции с бензидином и по формольной реакции.

Таким образом, мясо цыплят опытных групп соответствовало созревшему и доброкачественному, в то время как мясо цыплят контрольной группы принадлежало больной птице.

Качество мяса цыплят-бройлеров после применения карофлавина несколько отличалось от контрольных показателей. Белковый показатель качества мяса птицы был самый высокий после применения максимальных доз препарата.

На следующем этапе провели сравнение гепатопротекторного действия карофлавина с ларикарвитом при гепатозах цыплят-бройлеров.

После 20-суточного применения препаратов среднесуточные приросты цыплят второй опытной группы где скармливали карофлавин превышали показатели контроля на 5,5%, после скармливания ларикарвита – на 4,9%.

Анализ биохимического состав крови цыплят-бройлеров в начале экспериментального периода свидетельствовал о токсическом поражении печени: повышение билирубина и органоспецифических ферментов.

Однако, после применения препаратов произошли существенные изменения в биохимическом составе крови цыплят опытных групп.

Произошло уменьшение билирубина в сыворотке крови: после применения карофлавина – 23,3%, после скармливания ларикарвита – 22,9%. Снизилась активность лактатдегидрогеназы: после применения карофлавина – на 16,2%, после скармливания ларикарвита – на 16,9%. Уменьшилась активность аспартатамино-трансферазы: после применения карофлавина – на 15,3%, после скармливания ларикарвита – на 10,4%.

Снижение активности органоспецифических ферментов и билирубина в сыворотке крови птицы свидетельствует о высоком гепатопротекторном действии карофлавина и ларикарвита.

После применения карофлавина и ларикарвита в сыворотке цыплят произошло увеличение витамина А на 33,3 и 35,4% и каротина на 10,8 и 12,7% по сравнению с контрольными показателями, что свидетельствует о высокой биологической доступности препаратов и их синергизме.

Об этом также свидетельствует существенное повышение витамина А в печени: после применения карофлавина – на 28,5, после скармливания ларикарвита – на 30% по сравнению с контролем.

Достоверное фагоцитарной активности псевдоэозинофилов свидетельствует о иммуномодулирующем эффекте препарата. После применения карофлавина этот показатель превышал контроль на 19,9%, после скармливания ларикарвита – на 21,5%.

При проведении ветеринарно-санитарной экспертизы мяса цыплят-бройлеров, установлено, что мясо птицы как контрольной, так и опытных групп, имеет хорошие органолептические показатели, свойственные свежему мясу здоровых цыплят.

Анализ гистосрезов цыплят контрольной и опытных групп свидетельствует о гепатопротекторном действии карофлавина и ларикарвита и положительном их влиянии на восстановление функции печени.

При микроскопическом изучении срезов печени цыплят контрольной группы установлены признаки жировой дистрофии, в то время как гистосрезы печени цыплят второй и третьей опытных групп, где в корм добавляли карофлавин и ларикарвит установлено, что архитектура печени не нарушена, балочное строение просматривается, синусоиды и центральные вены полнокровны, триады без патогистологических изменений, что свидетельствует о гепатотропном действии препаратов.

Производственные испытания подтвердили экспериментальные данные о высоком гепатопротекторном действии карофлавина.

Таким образом карофлавин можно рекомендовать вводить в рационы цыплят-бройлеров для восстановления функции печени, повышения продуктивности и естественной резистентности.

Основные результаты исследований отражены в следующих выводах:

1. В опытах на лабораторных животных установлено, что карофлавин является нетоксичным препаратом, не обладающий местнораздражающим и аллергическим действием.
2. Карофлавин является нетоксичным соединением для цыплят-бройлеров, его длительное применение в дозах 3 и 5 раз превышающих терапевтическую не оказывает отрицательного влияния на физиологическое состояние, морфологический и биохимический состав крови и не вызывает изменений структуры клеток печени.
3. Установлено, что токсическое кормовое поражение печени цыплят-бройлеров, сопровождалось значительным увеличением содержания в сыворотке крови билирубина (более чем в 10 раз) и креатинина (в 1,5 раза), повышение активности лактатдегидрогеназы (более чем в 3 раза) по сравнению с физиологическими показателями.

4. Оптимальной дозой карофлавина при гепатозах цыплят-бройлеров следует считать 1,0 г/кг массы тела. После применения препарата количество билирубина в сыворотке крови уменьшилось на 27,3%, активность лактатдегидрогеназы снизилась на 17,1%, аспартатаминотрансферазы – на 16,4 %, аланинаминотрансферазы – на 19,3%, содержание витамина А увеличилось на 25,6%, повысилась фагоцитарная активность псевдоэозинофилов на 23,1%;
5. Гепатопротекторное действие карофлавина по сравнению с ларикарвитом при гепатозах цыплят-бройлеров проявлялось уменьшением содержания в сыворотке крови билирубина соответственно на 23,3% и 22,9%, снижением активности лактатдегидрогеназы на 16,2 и 16,9%, аспартатаминотрансферазы – на 15,3 и 10,4%, увеличилось количество каротина на 10,8 и 12,7%, произошло повышение фагоцитарной активности псевдоэозинофилов на 19,9% и 21,5%, увеличилось содержание витамина А на 33,3 и 35,4% в сыворотке крови и на 28,5 и 30% в печени.
6. Экономическая эффективность применения цыплятам-бройлерам карофлавина в дозе 1,0 г/кг корма составляет 3,4 руб. на 1 руб. затрат, ларикарвита в аналогичной дозе – 2,8 руб. на 1 руб. затрат.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Карофлавин рекомендуется применять с кормом цыплятам-бройлерам начиная с 7-суточного возраста и до конца выращивания из расчёта 1,0 г/кг массы тела для повышения продуктивности, естественной резистентности и в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах.

Результаты исследований могут быть использованы при создании новых средств, нормализующих функцию печени и повышающих неспецифическую резистентность организма

Материалы диссертации включены в учебный процесс на кафедре незаразной патологии ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, И.Н. Печень и иммунологическая реактивность / И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгина, С.И. Павлович. – Киев.: Наукова Думка. – 1991. – 168 с.
2. Антипов, В.А. Бета-каротин: применение при воспроизводстве животных и птицы / В.А. Антипов, А.Н. Турченко, В.С. Самойлов, Р.В. Казарян, С.П.Кудинова, Е.В.Кузьмина // Информационный обзор. Краснодар, 2002. - 56с.
3. Бабкин, В.А. Трофимова Н.Н., Остроухова Л.А., Иванова С.З., Фёдорова Т.Е., Медведева Е.Н., Неверова Н.А., Иванова Н.В., Малков Ю.А. Полифенолы и полисахариды биомассы лиственницы. Технология выделения и биологическая активность //Химия и технология растительных веществ: Тезисы докладов V Всероссийской научной конференции. – Уфа, 2008. -348с. С.23.
4. Балтина Л.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты и ее производных / Л.А. Балтина [и др.]; актуал. вопр. прикл. биохимии и биотехнологии. - Уфа, 1998.- С. 13-16.
5. Байматов, В.Н. Электрокинетические характеристики печени / В.Н. Байматов // Ветеринария, 1999.- № 7.- С. 39-4.
6. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Л.: Медицина, 1963. – 168 с.
7. Беянин, М.Л. Биологически активные вещества природного происхождения // Издательство Томского политехнического университета, 2010. С. 144.
8. Блюгер, А.Ф., Майоре А.Я. Исследование основных патологических линий поражения печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов. // Успехи гепатологии. - Рига. - 1982. - Вып. 10. - 12-34.

9. Бриттон, Г. Биохимия природных пигментов: Пер. с англ. – М.: Мир, 1986.- 422с.
- 10.Бурков, В.И. Применение антиоксиданта эмицидина в ветеринарии // Ветеринария. 2003. №10. С. 52-53.
- 11.Бурлев, В.А. Флавоноиды: значение антиоксидантных и антиангиогенных свойств в акушерстве и гинекологии (обзор литературы) // Проблемы репродукции, №1, 2010, с. 24 – 31.
- 12.Бутылкина А.И. Превращения флавоноидов коры пихты и лиственницы в антоцианидиновые соединения: Дис. ... канд. хим. наук. Красноярск, 2006.- 103с.
- 13.Валеева, И.Х. Фармакологическая коррекция нарушений перекисного окисления липидов, вызываемых ксенобиотиками: Дис. ... док. биол. наук. Казань, 2004.- 330 с.
- 14.Вальдман, А. Р. Биологические аспекты витаминного питания сельскохозяйственных животных / А. Р. Вальдман, Л. М. Двинская // Изд. Латв. ССР. – 1985. - № 3. – С. 76 – 81.
- 15.Вальдман, А. Р. Витамины в питании животных / А. Р. Вальдман, П. Ф. Сурай, И. А. Ионов. – Харьков, 1993. – 422 с.
- 16.Васильев, А.В. Комплексная оценка качества кормов для с.-х. птицы по степени окисления и гидролиза липидов: Автореф. диссертации канд. биол. наук: 03.00.04. Воронеж, 2007. – С. 33.
- 17.Воронина, Т.А. Перспективы применения антиоксидантов в ветеринарной практике/ Т.А. Воронина, М.Г. Романов, Н.А. Фролова // Ветеринарный доктор. – 2009. - №3. - С. 5.
- 18.Гордиенко, И.И., Фёдорова Т.Е., Иванова С.З., Бабкин В.А. Влияние экстрагента на компонентный состав фенольного комплекса, извлекаемого из коры лиственницы Гмелина // Химия растительного сырья. 2008. №2. С. 35 – 38.
- 19.ГОСТ Р 51944 – 2002 «Мясо птицы. Методы определения органолептических показателей, температуры и массы»

- 20.ГОСТ Р 52702-2006 Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части).
- 21.ГОСТ Р 53853-2010 «Мясо птицы. Методы гистологического и микроскопического анализа».
- 22.ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований».
- 23.Гуськов, А.М. Повышение репродуктивной способности животных методом ингибирования перекисного окисления липидов // Гуськов А.М., Дарий Г.Е. Тез. докл. РАСХН. М., 1993. № 2. С. 71-73
- 24.Додонов, Н.С. Влияние флавоноидов на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных систем при токсическом поражении печени: Дис. ... канд. фарм. наук. Самара, 2007.- 188 с.
- 25.Доркина, Е.Г. Изучение гепатозащитного действия природных флавоноидных соединений / Е. Г, Доркина // Экспериментальная и клиническая фармакология.- Москва 2004. - №6-С. 14.
- 26.Дорожкин, В. Метаболизм бета-каротина / В. Дорожкин, Л. Резниченко // Птицеводство. - 2004. - № 3. - С. 6-7.
- 27.Дорожкин, В.И. Сравнительная фармакологическая эффективность действия каротинсодержащих препаратов на организм кур-несушек / В.И. Дорожкин, Л.В. Резниченко, С.Б. Носков: Мат-лы 3-го съезда фармакологов и токсикологов России, С.-Петербург, 2011. – С. 156-159
- 28.Дорофейчук, В. Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом /В. Г. Дорофейчук //Лабораторное дело. – 1968. - № 1. – С. 28-30.Душейко, А. А. Витамин А, обмен и функции / А. А. Душейко. – К.: Урожай, 1989. – 216 с.
- 29.Доценко, В.А., Литвинова Е.В., Зубцов Ю.Н. Диетическое питание. Справочник.- СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «Олма-Пресс», 2002.- С. 47-48.

- 30.Дранник, Г.Н. Иммуностропные препараты / Г.Н. Дранник, Ю.А. Гриневич, Г.М. Дизик. – Киев: Здоровье. - 1994. – 288 с. [234].
- 31.Душейко А. А. Витамин А, обмен и функции / А. А. Душейко. – К.: Урожай, 1989. – 216 с.
- 32.Езерская, А.В. Обмен витамина Д у птицы / А. В. Езерская, В.С. Мальцев // Ветеринария. – 1995. – № 4.– С. 16-19).
- 33.Емелина, Н. Т. Витамины в кормлении сельскохозяйственных животных и птиц / Н. Т. Емелина, В. С. Крылова, Н. В. Петухова. – М.: Колос, 1970. – 230 с.
- 34.Еремин, Ю.Н., Перспективные продукты питания с бета - каротином / Ю.Н. Ерёмин, В.В. Зырянов // Пищевая промышленность. – 1996. – №6. – С. 27-28).
- 35.Зайцев, С.Ю. Биохимия животных. Фундаментальные и клинические аспекты / С.Ю. Зайцев, Ю.В. Конопатов.- СПб.: Издательство «Лань», 2004.- 384 с.
- 36.Звягинцева, Т.Д. Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? // медицинская газета «Здоровье Украины», тематический номер, сентябрь 2009, с. 32 - 33.
- 37.Иванова, С.З., Федорова Т.Е., Иванова Н.В., Федоров С.В., Остроухова Л.А., Малков Ю.А., Бабкин В.А. Флавоноидные соединения коры лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина // Химия растительного сырья. 2002. №4.- с.5 - 13.
- 38.Иванова, С.З., Федорова Т.Е., Иванова Н.В., Остроухова Л.А., Малков Ю.А., Бабкин В.А. Фенольные соединения коры лиственницы сибирской // Хвойные бореальной зоны.- 2003.- Вып.1.- С. 123 - 128.
- 39.Иванова, С.З., Горшков А.Г., Кузьмин А.В., Гордиенко И.И., Бабкин В.А. Фенольные соединения луба лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина // Химия растительного сырья. 2011. №2.- с.107 - 112.

- 40.Катикова, О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом // Эксперим. и клин. фармакология. - 2002. - Т.65, №5. - 53-56.
- 41.Карпуть, И.М. Иммунология и иммунопатология болезней молодняка / И.М. Карпуть. – Минск: Ураджай, 1993. – 288 с.
- 42.Киселёв, В.В. Обмен кальция у кур-несушек при различном его потреблении / В.В. Киселёв, О.А. Чванова, Е.И. Данилова // Докл. Рос. акад. с.-х. наук. – 1993. – № 4. – С. 63-64;
- 43.Кирсанов, А.Т, Шапошников А. Бета-каротин в животноводстве. / А. Кирсанов и др. // Животноводство России. - 2004. - № 8. - С.47.
- 44.Колесникова, Н.В., Нестерова И.В. Создание экспериментальной модели иммунодефицитного состояния по системе нейтрофильных гранулоцитов с помощью гепарина./ Иммунология.- 1994.-№2.-С.53-55.
- 45.Комаров, А.А. Влияние продуктов окисления и гидролиза липидов корма на цыплят-бройлеров // Тез. докл. 10 Московского Международного ветеринарного конгресса. М.: 2002. С. 280-282.).
- 46.Костюк, В. А., Потапович, А. И. (2004), Биорадикалы и биоантиоксиданты, Минск, БГУ.
- 47.Краснокутская, З.Е Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в патогенетических механизмах некоторых заболеваний: Дис. ... канд. биол. наук. Душанбе, 2003.- 94 с.
- 48.Кузьминова, Е.В. Фармакология и применение каротиноидов в ветеринарии и животноводстве / Е.В. Кузьминова: Автореф. дисс. ... доктора биол. наук. - Краснодар, 2007. - 46 с.
- 49.Кузьминова, Е. В. Применение антиоксидантов в птицеводстве / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Т. И. Ермакова // В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях. Международная научно-практическая конференция, посвященная 60-летию ГНУ Краснодарского НИВИ. 2006. С. 299–302.

50. Кузьминова, Е. В. Перспективы расширения спектра применения гепатопротекторов в ветеринарии / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Е. А. Старикова, Е. В. Тяпкина, А. В. Ферсунин // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета, 2014. № 102. С. 787–797.
51. Кулинский, В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Соросовский образовательный журнал, 1999, №1, с. 2-7.
52. Лазарева, Д.Н. Стимуляторы иммунитета / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин. – М.: Медицина. - 1985. – 256 с.
53. Леутская, З. К. Исследование роли витамина А в иммуногенезе при гельминтозах на примере искусственной иммунизации цыплят к аскаридиям // Тр. ГЕЛАН СССР. 1975. Т. 15. С. 71-90; крови, сердце, роговице.
54. Лейман, З.А. Изучение полифенолов коры лиственницы сибирской: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Алма-Ата, 1974.
55. Мазуренко, О. Гепатотропные препараты: синергия опыта и инноваций // медицинская газета «Здоровье Украины» № 12/1, 2009, с. 47.
56. Малахова, М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение комплексной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6, № 4. С. 3-14).
57. Матвеев, С.Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях / С.Б. Матвеев, Н.Ф. Федорова, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 5. - С. 16-18.
58. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая Волна. - Изд. 14-е. - 2000. - Т. 1. - 539 - Т. 2. – 608.
59. Медведев, Ю.В., Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю.В. Медведев, А.Д. Толстой – М.; ООО «Терра–Календер и Промоушен». - 2000. - 232с.

60. Мельниченко, В.И. Антиоксиданты в ветеринарии: новые возможности / В.И. Мельниченко // Ветеринарная клиника. – 2006. - №7 - С. 2-5.
61. Меньщикова, Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма "Слово", 2006. – 553с.
62. Мерков, А.М. Санитарная статистика / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – Л.: Медицина, 1974. – 383 с.
63. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии», одобренных секцией отделения ветеринарной медицины РАСХН (1998)
64. Мышкин, В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. // Автореф. дисс... докт. мед. наук. - Челябинск. - 1998. -46 С.
65. Нассиф, А., Григорьев Д.Ю. Микотоксикозы в птицеводстве: проблемы и решения [Электронный ресурс] (<http://www.tekro.ua/ru/statti/47-mikotoksikozy-v-pticevodstve.html>).
66. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat http://www.dissercat.com/content/effektivnost-lechebno-profilakticheskogo-deistviya-diproanemina-pri-gepatozakh-tsyplyat-i-ku#ixzz4yQjOsrhr_
67. Никитин, И.Н. Организация ветеринарного дела / И.Н. Никитин. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Лань, 2012. – 288 с.
68. Ноздрин, В.И. Иммуноморфологические аспекты действия витамина А / В.И. Ноздрин, В.М. Земсков, Ю.Т. Волков. - М.: Изд. ЗАОФНПП, «Ретиноиды», 2004. – С. 9.
69. Околелова, Т. М. Витаминно-минеральное питание сельскохозяйственной птицы / Т. М. Околелова, А. В. Кулаков, С. А. Молоскин. – Москва, 2000. – 78 с.
70. Околелова, Т. М. Корма и ферменты / Т. М. Околелова, А. В. Кулаков, С. А. Молоскин. – Сергиев Посад, 2001. – 112 с.

71. Онуфриенко, М.Э. Использование антиоксидантов в кормах животных / М.Э. Онуфриенко // Ветеринарная Практика. – 2000. - №3(10). - С. 17-19.
72. Околелова, Т. М. Использование спирулины в кормлении кур / Т. Околелова, В. Певень // Комбикорма. - 2002. - № 4. - С. 40 - 43.
73. Пашина, Л.Т., Чумбалов Т.К., Лейман З.А. Лиственол – новый флавоноид коры *Larix sibirica* // Химия природных соединений. 1973. №4,5. С. 623-629.
74. Перекисное окисление липидов, его значение в патогенезе болезней животных, пути коррекции: монография/ С. С. Абрамов [и др.].- Витебск: ВГАВМ, 2007.-154 с.
75. Петрушенко, Ю.Н. Биологически активные вещества в рационах молодняка свиней /Ю.Н. Петрушенко. Сб. науч. тр. IV Международной научно-практической конференции по свиноводству «Современные проблемы интенсификации производства свинины» 11-13 июля 2007. Т. 2. - Ульяновск. - 2007. - С. 282-287.
76. Пилипейко, В.Г. Поговорим о витаминах. /В.Г. Пилипейко., Ю.Б.Федорова. // Ветеринарная служба Ставрополя. - 2003. - 6 - С.28-32.
77. Плохинский, Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. – М.: Изд. Московского университета, 1987. – 367 с.
78. Погабало, А. В. Иммунотропная активность природного карнитин-токоферолового комплекса. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000)
79. Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 1998. – 480 с.
80. Позднякова, Н. С. Влияние недостатка витамина А в рационе кур на его содержание в печени, желтке и желточном мешке у суточных цыплят / Н. С. Позднякова // Тезисы докл. XXII конф. мол. учёных и аспирантов по птицеводству. – Загорск, 1982. – С. 66 – 67

- 81.Правила ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясопродуктов. – М., 2000. – 140 с.
- 82.Равилова, Ю.Р. Особенности течения токсического гепатита у крыс при введении биофлавоноидов: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.- 108 с.
- 83.Резниченко, Л.В. Применение в рационах кур бета-каротина разного происхождения / Л.В. Резниченко // Ветеринария сельскохозяйственных животных. - 2006. - № 8. - С. 65.
- 84.Рогинский, В.А. Фенольные антиоксиданты: реакционная способность и эффективность. М.: Наука, 1988. - 247 с
- 85.Ролинский, З. Физиологические и фармакологические аспекты применения в ветеринарном лечении инъекционной формы витаминов А + Дз / З. Ролинский // Новости ветеринарной фармации и медицины (Polfa). – 1986. - № 1. – С. 2-7.
- 86.Саноцкий, И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / И. В. Саноцкий. – М.: Медицина, 1970. – 316 с.
- 87.Савинова, А.А., Семенченко С.В., Фалынскова Н.П. Витамины в животноводстве и ветеринарии //Монография. п. Персиановский, 2015.
- 88.Свеженцов, А. И. Микробиологический каротин в питании животных / А. И. Свеженцов, И. С. Кунщикова, А. А. Тюренок. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2002. – 160 с.
- 89.Свиридов, М.М. Свойства и регуляция активности 6-фосфоглюконатдегидрогеназы в условиях оксидативного стресса при токсическом поражении печени крыс: Дис. ... канд. биол. наук. Воронеж, 2006.- 150 с.
- 90.Святковский, А.А. Влияние митофена на рост симбионтной микрофлоры / А.А. Святковский, Л.А. Дзявго, А.В. Святковский // Мат. междунар. н.-п. конф. «Ветеринарная наука в промышленном птицеводстве» 30-31 октября 2014 г. – СПб: изд-во «Любавич». - 2014. - С.176-178;

- 91.Святковский, А.В. Использование митофена для профилактики микотоксикозов цыплят-бройлеров / А.В. Святковский, П.С. Рябцев, Е.С. Базова, А.А. Слободянюк // Мат. Международ. науч-практ. конференции 7-8 июня 2011 - СПб.. - 2011. – С.139-142.
- 92.Семёнов, А.А. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: Наука. Сибирская издательская фирма РАН, 2000. – 664 с.
- 93.Сергеев, А.В.. Использование антиоксидантов для коррекции вторичных иммунодефицитов / А.В. Сергеев, Б.С. Утешев, О.В. Буклинская и др. // Тез. докл Рос. научн. конф. «Человек и лекарство». - М., 1996. - С. 48.
- 94.Сергеева, А. М. Биологические основы оценки и отбора яиц для инкубации: Сб. науч. тр. Вопросы охраны здоровья с.-х. птицы. ВНИТИП. – 1986. – Т. 49. – С. 9-17.
- 95.Сергеева, Е.О. Влияние флавоноидов на механизмы развития окислительного стресса при токсических поражениях печени: Дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск, 2007.- 202с.
- 96.Сейфулла, Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // Фармакология и токсикология – 1990. – т.53. – № 6. – С.3 – 10.
- 97.Симонян. Г. А. Ветеринарная гематология / Г. А. Симонян, Ф. Ф. Хисамудинов. – М.: Колос, 1995. – 256 с.
- 98.Скворцов, В.В. Оптимизация лечения хронических диффузных заболеваний печени с использованием лазеротерапии: Дис. ... док. мед. наук. Волгоград, 2005.- 230 с.
- 99.Соколов, М. Н. О применении гепатопротекторов в птицеводстве // Молодой ученый. — 2016. — №20. — С. 110-113.
100. Сорокина, И.В. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению. / И. В. Сорокина, А.П. Крысин, Т.Б. Хлебникова. – Новосибирск: Изд-во РАН. – 1997.

101. Утешев, Д. Б. Изучение влияния бета-каротина на некоторые звенья иммунного воспаления в эксперименте. – Автореф. дис. докт. мед. наук. Купавна, 1999.
102. Уткина, Е.А. Зависимость антиоксидантной активности флавоноидов от их физико-химических характеристик в различных системах: Дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2005.- 111 с.
103. Фархутдинов, Р.Р., Загидуллин Ш.З., Абдрашитова Н.Ф., Мирхайдаров А.Р., Тихонов А.В. Биоантиоксиданты и проблемы их применения в клинической практике // Здравоохранение Башкортостана. - 1996. - №1-С. 41 – 47.
104. Федорова, Т.Е., Иванова С.З., Бабкин В.А. Спирофлавоноидные соединения: структура и распространение в природе // Химия растительного сырья. 2009. №4.С.5 - 13.
105. Филипович, Э. Г. Витамины и жизнь животных. / Э. Г. Филипович. – М.: Агропромиздат, 1985. – 206 с.
106. Чернов, В.Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита печени в стареющем организме при экспериментальной интоксикации тетрахлорметаном: Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2008.- 144 с.
107. Чиркин, А. А, Казарян Р. В., Поддубный Н. П. Бета-каротин – активный фактор в борьбе с экопатологией человека: Тез. докл. III национального конгресса "Человек и лекарство". – М, 1996. – С. 295.
108. Шарапов, И.В. Влияние производных бестулина на антиоксидантный гомеостаз и метаболизм ксенобиотиков в печени при экспериментальной полихимиотерапии: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009.- 120 с.
109. Шерлок, Ш. Заболевание печени и желчных пузырей: Практ. руководство: пер. с англ. / Под ред. З.Д Апросиной, Н.А. Мухиной. – М. ГЭОТАР - МЕДИЦИНА, 1999. – 864 с.
110. Шульгин, К.К. Регуляция активности глутатионпероксидазы при токсическом поражении печени крыс и действии веществ-протекторов: Дис. ... канд. биол. наук. Воронеж, 2008.- 173 с.

111. Aher, V.D., Wahi A., Pawdey A.M., Sonawane A. Antioxidants as immunomodulator: an expanding research avenue // International Journal of Pharmaceutical Research, 2010, Vol 3, Issue 1, p. 8-10.
112. Akerib, M., Sterner W. Inhibition of vitamin E absorption by a lipid fraction // Int. Z. Vitaminforsch. – 2001. – Bd. 41, N 1. – P. 42-43.
113. Arnhold, T., Nau H. Hoher Vitamin A-Gehalt in der Leber von Schlachttieren. Risikoabschätzung von Leberverzehr während der Schwangerschaft. Fleischwirtschaft.- 1998.- 78.- S. 332-333
114. Bertram J.S. Report On Second International Conference "Anti-oxidant Vitamins and β -Carotene in Disease Prevention" / J.S. Bertram, (Berlin, 2004).
115. Blakely S.P., Mitchell G.V., Jenkins M.Y., Grundel E., Whittaker P. Canthaxanthin and excess vitamin A alter α -tocopherol Carotenoid and iron status in adult rats // J. Nutrition.- 2001.- 121.- P. 1649-1655.
116. Boot W. D. Vitamin A in testicular tissue of the boar and intersex pig // J. Reprod. Fert. – 1984. – V. 40. – N. 1. –P. 219-222.
117. Braun, J.P., Rico A.G., Benard P. Quelques donnees recentes concernant les vitamines D // Rev. Med. Vet. – 2014. – Vol. 125, N 10. – P. 1245-1258.
118. Cantor, A.H., Button C.D., Johnson T.H. Biological availability of selenodicysteine in chicks // Poultry Sci. – 1983. Vol. 62. – N 12. –P. 2429-2432.
119. Gallo-Torres, H.T. Studies on the intestinal lymphatic absorption tissue distribution and storage of vitamin E // Acta arg. Scand. – 2013. – V. 23, suppl. 19. – P. 97-104.
120. Gerster, H. Anticarcinogenic effect of common carotenoids / H. Gerster // Internal J. Vit. Nutr. Res. - 1993. - W 63. - P. 93-121.
121. Es-Safi, N. E., Ghidouche S., Ducrot P. H. (2007) Flavonoids: hemisynthesis, reactivity, characterization and free radical scavenging activity, Molecules, 12, 2228–2258.

122. Hall M. O., Boc D. Incorporation of H3-vitamin A into rhodopsin in light and dark-adapted frogs // *Exp. Eye Res.* – 1994. – V. 18, V 1. – P. 101-117.
123. Hopper P. Untersuchung über den Vitamin A Gehalt in der Leber von wildtieren. 2. Mitt Vitamin A in der Leber von Anehn (Tetrao urogallus) und Birkhahn (Lirurus tetrix) zur Balzzeit // *Int. J. Vitam. Nutr.* – 1992. – V. 42, N. 1. – P. 98-103.
124. Kramer TR; Bum BJ .Modulated mitogenic proliferative responsiveness of lymphocytes in whole-blood cultures after a low-carotene diet and mixed-carotenoid supplementation in women. // *Am J Clin Nutr.* – 1997. – 65. – N3. – P.871-875;
125. Olson J.A. Vitamin A and carotene as antioxidant in a physiological context / J.A. Olson // *J.Nutr. Sci. Vitaminol*, 2003. - 39. - p. 57-65.
126. Karadas. F. Changes in broiler chick tissue concentrations of lipid-soluble antioxidants immediately post-hatch /F. Karadas. P.F. Surai. N.H. Sparks // *Comp. Biochem. Physiol. Part A: Mol. Integr. Physiol.*. 2011. 160(1): 68 - 71.
127. Kawecka M., Czarnecki R., Delikator B. Effect of B-carotene supplied to young boars on their reproductive utility. *Adv. Agric. Sci.* 2, 49-59, 1993.
128. Krinsky N.I. Effect of carotenoids in cellular and animal systems. // *Am. J. Clin Nutr.* – 1991.- 53 (Suppl). – P. 2385-2465;
129. Krinsky, N.I. Biology and photobiology of singlet oxygen. In: *Oxygen radicals in chemistry and biology*. Bors W., Saran W., Tail D. Berlin, N.Y., Cruyter. – 1984. –P. 453-464.
130. Kohayashi N., Kume S., Amari M. Effect of parity on vitamin A and (3-carotene status of dairy cows around parturition under a hot summer // *Bull. Nat. Inst. Anim. hid., Ibaraki, Japan*. 2006. – N 56. – P.19-26.
131. Mascio, P. Antioxidant defence systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols / P. Mascio, M.E. Murphy // *Am. Clin. Nutr.* - 2001. - 53. - S. 194-2000.

132. Nandave M., Ojha S.K., Arya D.S. Protective role of flavonoids in cardiovascular diseases // *Natural Product Radians*, 2005, Vol. 4 (3), p. 166 – 176.
133. Olson, J.A. Vitamin A and carotene as antioxidant in a physiological context / J.A. Olson // *J.Nutr. Sci. Vitaminol*, 2003. - 39. - p. 57-65. Olson J.A. (1989). *J. Nutr.*, 119, 105-108.
134. Pan X., Hussain F.N., Iqbal J., Feuerman M.H., Hussain M.M. Inhibiting proteasomal degradation of microsomal triglyceride transfer protein prevents CCl₄-induced steatosis // *The journal of biological chemistry*, 2007, Vol.282, No. 23, p. 17078 – 17089.
135. Panda, S.K. Effect of vitaminum E–selenium combination on chickens infected with infectious bursal disease virus / S.K. Panda, A.T. Rao // *Vet. Rec.* – 1994. – Vol. 134. - №10. – P. 242-243.
136. Paramithiotis, E. Bursa-dependent subpopulations of peripheral B lymphocytes in chicken blood // *European Journal of Immunology*.-1993.- Vol. 23. - №1.- P.96-102 259.
137. Pietta P.-G. Flavonoids as Antioxidants // *Journal of Natural Products*, 2000, Vol. 63, No. 7, p. 1035 – 1042.
138. Prinz M., Steinbach G., Henning A. et al. Einfluss der vitamin A-versorgung auf die humorale Immunantwort von Mastputen // *Monatshefte Vet.-Med.* – 2003. – Vol. 38. – N 4. – P. 144-147.
139. Raica N., Scott J., Lowry L. Vitamin A concentration in human tissues collected from five areas in the United States // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – V. 25. – P. 291.
140. Rietz P., Vuilleumier J. P., Weber F. Determination of the vitamin A body-pool of rats by an isotopic dilution method // *Experienta.* – 1993. – V. 29. – N 2. – P. 168-170.
141. Saini R., Saini S., Sharma S. Antioxidants accelerates cellular health. *International Journal of Green Pharmacy* 2010; Vol. 4, Issue 3, P. 212.

142. Schabath M.B., Grossman H.B., Delclos G.L., Hernandez L.M., Day R.S. Dietary carotenoids and Genetic Instability Modify Bladder Cancer Risk // J. Nutrition.- 2004.- 134.- P. 3362-3369.
143. Shahidi, F., Wanasundara P. K. (1992) Phenolic antioxidants, Crit Rev.Food Sci.Nutr., 32, 67–103.
144. Shi Lu-E, Zhang Z-L., Xing L-Y., Yang D-D, Guo Y-P., Guo X-F., Zhao L-M., Tang Z-X. Antioxidants extraction by supercritical CO₂ // Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(3), February, 2011. pp. 300-308.
145. Smith E.M. A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems//Enkephalins and endorphins: Stress and immune system/Ed. N/P/Plotnikoff et al.-New York.-London.- 1986.-P. 119-127.
146. Solomons, N.W. Plant sources of vitamin A and human nutriture: how much is still too little / N.W. Solomons. - Nutr Rev. - 1999. - № 11. - P. 350-353.
147. Spiekers H, Pfeffer E. Umweltschonende Ernährung von Schwein und Rind mit Stickstoff und Phosphor// Übers. Tierernährg. 1991. - N 19. - S. 201-246.
148. Surai, P.F. Carotenoids and embryo development / P.F. Surai, H.C. Sparks //Int. HatcheryPract. -2000. - 15,Nº 1 -P. 17-19.
149. Swarz, K. Role of vitamin E, selenium related factors in experimental nutritional liver diseases // Fed. Proc. – 1985. – Vol. 24. – N 1. – P. 58-67;
150. Terao, J. (2009) Dietary flavonoids as antioxidants, Forum Nutr., 61, 87–94.
151. Zhang, Z.W. Gastric alpha-tocopherol and beta-carotene concentrations in association with Helicobacter pylori infection / Z.W.Zhang, S.E.Patchett, D.Perrett // Eur. J Gastroenterol. Hepatol. - 2000. - 12 (5). - P. 497-503

ПРИЛОЖЕНИЕ

УТВЕРЖДАЮ

Главный ветеринарный врач
ООО «Белая птица - Белгород»
Белгородской области
Пономаренко В.В.
2015 года

АКТ



Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе ветеринарного врача ООО «Белая птица – Белгород» ОП «Полянское» Кураченко А.А., профессора Белгородского ГАУ доктора вет. наук Резниченко Л.В., аспиранта Белгородского ГАУ Колесниченко С.П. составили настоящий акт на предмет того, что в ООО «Белая птица -Белгород» проведены испытания карофлавина.

Для выявления оптимальных доз препарата по принципу аналогов было сформировано 4 группы цыплят-бройлеров 10-суточного возраста по 50 гол в каждой.




Первая группа была контрольной и получала корма по принятому в хозяйстве рациону. Опытным группам дополнительно к рациону применяли карофлавин из расчёта 0,5, 1,0 и 2,0 г/кг корма соответственно. Препарат применяли в течение 30 суток.

В конце экспериментального периода сохранность цыплят в третьей и четвёртой группах составила 100% во второй опытной группе она была 98%, а в контрольной – 96%. Наиболее высокие среднесуточные приросты также были в третьей и четвёртой опытных группах, где применяли максимальные дозы препарата (на 6,6 и 6,9% выше контроля), что касается второй опытной группы, где доза стимулара была минимальной, среднесуточный прирост цыплят составил 50,2 г, что на 2,8% выше контроля.

При проведении патологоанатомического вскрытия павших цыплят было обнаружено токсическое поражение печени.

Применение карофлавина способствовало нормализации работы этого органа. Так, в конце экспериментального периода в сыворотке крови цыплят третьей и четвёртой опытных групп, где применялись максимальные дозы препарата увеличилось содержание витамина А – на 25,6 и 27,1%, уменьшилось количество билирубина на 27,3 и 28,5%, снизилась активность ферментов переаминирования: аспартатаминотрансферазы – на 16,4 и 17,0%, аланинаминотрансферазы – на 19,3 и 18,9%, уменьшилась активность лактатдегидрогеназы – на 17,1 и 16,2% соответственно.

Ветеринарный врач
Профессор Бел ГАУ
Аспирант

 А.А. Кураченко
 Л. В. Резниченко
 С.П. Колесниченко

УТВЕРЖДАЮ
Главный ветеринарный врач
ООО «Белая птица - Белгород»
Белгородской области
Пonomarenko В.В.
2016 года



АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе ветеринарного врача ООО «Белая птица – Белгород» ОП «Полянское» Кураченко А.А., профессора Белгородского ГАУ доктора вет. наук Резниченко Л.В., аспиранта Белгородского ГАУ Колесниченко С.П. составили настоящий акт на предмет того, что в ООО «Белая птица-Белгород» проведены испытания карофлавина.

Для оценки фармакологического действия карофлавина по принципу аналогов было сформировано 3 групп цыплят-бройлеров 15-суточного возраста по 100 гол в каждой. Первая группа была контрольной, второй применяли ларикарвит, третьей – карофлавин. Препараты применяли с кормом из расчёта 1,0 кг/кг в течение 20 суток

В конце экспериментального периода после применения карофлавина среднесуточные приросты цыплят-бройлеров превышали контрольные показатели на 5,5%, после скормливания ларикарвита – на 4,9%.




Сохранность в обеих опытных группах составила 98%, в то время как в опытной она была 96%.

Анализ биохимического состава крови цыплят-бройлеров показал, что после применения карофлавина и ларикарвита в сыворотке цыплят второй и третьей опытных групп произошло существенное увеличение витамина А (на 33,3 и 35,4% соответственно и каротина: после применения карофлавина – на 10,8%, после скормливания ларикарвита – на 12,7%.

Уменьшение билирубина в сыворотке крови цыплят в конце экспериментального периода составило: после применения карофлавина – 23,3%, после скормливания ларикарвита – 22,9%,

Установлено снижение активности аспартатаминотрансферазы: после применения карофлавина – на 15,3%, после скормливания ларикарвита – на 10,4%. Активность лактатдегидрогеназы после применения карофлавина снизилась на 16,2%, после скормливания ларикарвита – на 16,9%.

Ветеринарный врач
Профессор Бел ГАУ
Аспирант

 А.А. Кураченко
 Л. В. Резниченко
 С.П. Колесниченко

УТВЕРЖДАЮ
Главный ветеринарный врач
ООО «Белая птица -Белгород»
Белгородской области
Пономаренко В.В.
2017 года



АКТ

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе ветеринарного врача ООО «Белая птица – Белгород» ОП «Полянское» Кураченко А.А., профессора Белгородского ГАУ доктора вет. наук Резниченко Л.В., аспиранта Белгородского ГАУ Колесниченко С.П. составили настоящий акт на предмет того, что в ООО «Белая птица - Белгород» проведены производственные испытания карофлавина.




В эксперименте использовали 2 птичника по 10 тыс. цыплят в каждом. Цыплятам-бройлерам 10-суточного возраста карофлавин и ларикарвит добавляли в корм из расчёта 1,0, г/кг в течение 20 суток.

В конце экспериментального периода сохранность птицы повысилась 1,9-2,1%, среднесуточные приросты возросли на 16,4-16,9%, затраты корма снизились на 2,7-2,2%.

Препарат способствовал нормализовал обмен веществ птицы, стимулировал рост молодняка, увеличивал естественную резистентность организма.

Проведённые исследования подтвердили возможность использования карофлавина в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах цыплят-бройлеров, повышения продуктивности и естественной резистентности.

Ветеринарный врач
Профессор Бел ГАУ
Аспирант

 А.А. Кураченко
 Л. В. Резниченко
 С.П. Колесниченко

ООО "ШЕБЕКИНСКИЕ КОРМА"

309292, РФ, Белгородская обл., г. Шебекино, ул. Нежегольское шоссе, д.2

УДОСТОВЕРЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИКОРМА ДЛЯ СХ ПТИЦЫ

№ 1916 от 18.03.2018 г.

РЕЦЕПТ КОМБИКОРМА ПК 2-0-52

Для БРОЙЛЕР КОББ 0-10 ДНЕЙ ПРЕДСТАРТОВЫЙ

Дата выработки: 17.03.2018г.

Смена: 1

Партия №: 1270

ГОСТ Р 51581-2001

Регистрационный номер декларации РОСС.RU. ПС05.Д00934

Вид продукции: КРУПКА

Вес, 23,00 тн

Получатель: ООО "Белая Птица-Белгород" ОП «Нежегольское»

Накладная №: _____

Вагон/авто № н202pp

Срок хранения: 1 МЕСЯЦ со дня выработки

Анализ №

Номер приказа: ШК001904

Показатели качества		
Наименование	Единица измерения	Значение
ВЛАЖНОСТЬ	%	11,36
СЫРОЙ ПРОТЕИН	%	21,54
СЫРОЙ ЖИР	%	3,57
СЫРАЯ КЛЕТЧАТКА	%	2,60
СЫРАЯ ЗОЛА	%	5,71
Ca	%	0,96
P	%	0,60
Na	%	0,19

НЕ ТОКСИЧЕН

Влажность: 11,36 %

В рецепт введены:

Ферменты: Фитаза, Ксиланаза. Прочие добавки: ВИТАМИН В4, Антиоксидант.

Лекарственные препараты: цинкбацитрацин, диклазурил.



Продукция подвергнута термической обработке при t 80°C.
Необходимо постоянное наличие свежей воды.





Форма № 43

АО "Белгородский комбинат хлебопродуктов"
308013 г. Белгород ул. Макаренко, 14

ЮВЖД, ст. Белгород

УДОСТОВЕРЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИКОРМА ДЛЯ СХ ПТИЦЫ

от 07.09.2015

РЕЦЕПТ КОМБИКОРМА №К 5-1-18698-346

Для БРОЙЛЕР КОББ 11-15 ДНЕЙ СТАРТОВЫЙ

Дата выработки: 28.08.2015

Смена: 1

ГОСТ Р 51851-2001

Сертификат соответствия: РОСС.RU.ПСО5.Н00421

Вид продукции: КРУПКА

Вес, т: 25,0

Получатель: ООО "П/Ф Н-ЕЗДОЦКАЯ" ОП «Нежегольское»

Накладная №: _____

Вагон/авто № _____

Срок хранения: 2 МЕСЯЦА со дня выработки

Анализ № 682

Номер приказа: 0

Состав рецепта		Дополнительно введено витаминов и микроэлементов в 1 кг комбикорма			Показатели качества		
Наименование	%	Наименование	Ед. изм.	Знач.	Наименование	Ед. изм.	Знач.
КУКУРУЗА	25,00 %	Fe	мг	44,00	ОЗ ПТИЦЫ	ККал/100г	310
ПШЕНИЦА 2014 г. 5 кл.	23,70 %	Cu	мг	15,00	СЫР.ПРОТЕИН	%	20,01
ШРОТ СОЕВЫЙ СП 45% ЮГ	22,70 %	Zn	мг	100,00	СЫРОЙ ЖИР	%	7,23
ПШЕНИЦА ЦЕЛ.	10,00 %	Mn	мг	100,00	СЫР.КЛЕТЧАТ.	%	4,34
ШРОТ ПОДС. СП 36%, СК 17	8,00 %	I	мг	1,30	ЛИНОЛЕВ.КИСЛ	%	3,67
МАСЛО ПОДСОЛ	4,00 %	Se	мг	0,35	СЫРАЯ ЗОЛА	%	5,88
СОЯ ПОЛНОЖИР. ЭКСТР.	1,50 %	ВИТАМИН А	тыс.МЕ	13,00	ВЛАЖНОСТЬ	%	11,21
ИЗВЕСТНЯКОВАЯ МУКА	1,40 %	ВИТАМИН D3	тыс.МЕ	4,00	ЛИЗИН	%	1,27
П 5 СТАРТ-РОСТ Коудайс	1,00 %	ВИТАМИН Е	мг	80,00	МЕТИОНИН	%	0,65
ЖИР ПТИЦЫ	1,00 %	ВИТАМИН В1	мг	2,50	МЕТ.+ЦИСТИН	%	0,96
МОНОКАЛЬЦИЙФОСФАТ	0,97 %	ВИТАМИН В2	мг	5,00	АРГИНИН	%	1,27
СОЛЬ ПОВАРЕННАЯ ЭКСТРА	0,22 %	ВИТАМИН В3	мг	9,00	ТРЕОНИН	%	0,83
СОДА ПИЩЕВАЯ	0,15 %	ВИТАМИН В4	мг	300,00	Р УСВОЯЕМЫЙ	%	0,44
МОНОХЛОРИДРАТ ЛИЗИНА 98	0,11 %	В5	мг	40,00	Са	%	0,87
L-ТРЕОНИН 98%	0,10 %	ВИТАМИН В6	мг	3,00	Р	%	0,60
БЕТАИН ГИДРОХЛОРИД	0,05 %	В12	мг	0,020	К	%	0,77
ВИТАМИН В4 60%	0,05 %	ВИТАМИН Н	мг	0,20	Na	%	0,16
DL-МЕТИОНИН 99%	0,05 %	ВИТАМИН К3	мг	3,00	Cl	%	0,27
		ВИТАМИН Вc	мг	2,00	DEB	мгЭкв/100г	19,33
					ЛИЗИН УП	%	1,15
					МЕТИОНИН УП	%	0,60
					МЕТ.+ЦИСТИН УП	%	0,85
					АРГИНИН УП	%	1,04
					ТРЕОНИН УП	%	0,72

НЕ ТОКСИЧЕН
Влажность: 11,21%

В рецепт введены:

Ферменты: ХОСТАЗИМ Р 5000 0,75 г/т, САНФАЙЗ 5000 0,50 г/т.



Начальник ПТЛ: _____

АО "Белгородский комбинат хлебопродуктов"
308013 г. Белгород ул. Макаренко, 14

Форма № 43

ЮВЖД, ст. Белгород

УДОСТОВЕРЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИКОРМА ДЛЯ СХ ПТИЦЫ

от 22.03.2017

РЕЦЕПТ КОМБИКОРМА №К 5-2-19548-058

Для БРОЙЛЕР КОББ 16-22 ДНЯ РОСТОВЫЙ

Дата выработки: 16.03.2017 Смена: 1

ГОСТ Р 51851-2001

Декларация о соответствии: РОСС.RU.ПСО5.ДОО931

Вид продукции: ГРАНУЛЫ

Вес, 42,000

Получатель: ООО "Белая Птица - Белгород" ОП «Полянское»

Накладная №:

Вагон/автомобиль №

Срок хранения: 1 МЕСЯЦ со дня выработки

Анализ № 844

Номер приказа: 0

Состав рецепта		Дополнительно введено витаминов и микроэлементов в 1 кг комбикорма			Показатели качества		
Наименование	%	Наименование	Ед. изм.	Знач.	Наименование	Ед. изм.	Знач.
ПШЕНИЦА	32,40 %	Fe		40,00	СЫРОЙ ПРОТЕИН	%	20,00
ШРОТ СОЕВЫЙ СОДРУЖ	21,00 %	Cu		15,00	СЫРОЙ ЖИР	%	6,87
КУКУРУЗА	15,00 %	Zn		100,00	СЫРАЯ КЛЕТЧАТКА	%	3,51
ПШЕНИЦА ЦЕЛ.	10,00 %	Mn		120,00	C18:2 ω6	%	3,35
ШРОТ ПОДСОЛНЕЧНЫЙ СП	6,00 %	I		1,30	СЫРАЯ ЗОЛА	%	5,94
СОЯ ПОЛНОЖИРНАЯ СП 34%	5,00 %	Se		0,35	ВЛАЖНОСТЬ	%	10,16
МАСЛО ПОДСОЛНЕЧНОЕ	3,40 %	ВИТАМИН А		12,00	ЛИЗИН	%	1,27
ЖМЫХ ПОДСОЛНЕЧНЫЙ СП	2,00 %	ВИТАМИН D3		5,00	МЕТИОНИН	%	0,63
ИЗВЕСТНЯКОВАЯ МУКА	1,50 %	ВИТАМИН Е		75,00	МЕТИОНИН+ЦИСТИН	%	0,97
МЕГАМИКС РОСТ-ФИНИШ	1,00 %	ВИТАМИН В1		3,00	АРГИНИН	%	1,30
ЖИР КОРМОВОЙ	1,00 %	ВИТАМИН В2		9,00	ТРЕОНИН	%	0,84
МОНОКАЛЬЦИЙФОСФАТ	0,79 %	ВИТАМИН В3		18,00	Р УСВОЯЕМЫЙ	%	0,42
СОЛЬ ПОВАРЕННАЯ ЭКСТРА	0,30 %	ВИТАМИН В4		600,00	Ca	%	0,84
ЛАКТАЦИД	0,15 %	ВИТАМИН В5		60,00	P	%	0,49
СОДА ПИЩЕВАЯ	0,11 %	ВИТАМИН В6		4,00	K	%	0,82
ВИТАМИН В4 60%	0,10 %	В12		0,020	Na	%	0,17
DL-МЕТИОНИН 98,5%	0,09 %	ВИТАМИН Н		0,40	Cl	%	0,30
L-ТРЕОНИН 98%	0,09 %	ВИТАМИН К3		3,00	DEB	мЭкв/100г	19,88
МОНОХЛОРИД ЛИЗИНА	0,07 %	ВИТАМИН Вc		2,50	ОЗ ПТИЦЫ WPSA	ККал/100г	310
					ЛИЗИН УП	%	1,16
					МЕТИОНИН УП	%	0,61
					М+Ц УП	%	0,88
					АРГИНИН УП	%	1,17
					ТРЕОНИН УП	%	0,72

НЕ ТОКСИЧЕН
Влажность: 10,16%

В рецепт введены:

Лекарственные препараты: САЛИНОМИЦИН На 500,00 г/т, ЭНРАМИЦИН 120,00 г/т; Ферменты: ЭКОНАЗА ХТ 25 100,00 г/т, САНФАЙЗ 5000 фитаза 200,00 г/т Прочие добавки: ВИТАМИН В4 60% 1000,00 г/т, ЛАКТАЦИД 1500,00 г/т.



Начальник ПТЛ:

Продукция подвергнута термической обработке (80°C).

АО "Белгородский комбинат хлебопродуктов"
308013 г. Белгород ул. Макаренко, 14

Форма № 43

ЮВЖД, ст. Белгород

УДОСТОВЕРЕНИЕ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ КОМБИКОРМА ДЛЯ СХ ПТИЦЫ

от 08.03.2018

РЕЦЕПТ КОМБИКОРМА №К 6-2-14150-88

Для БРОЙЛЕР КОББ 36-40 ДНЕЙ ФИНИШ 2.

Дата выработки: 07.03.2018

Смена: 1

ГОСТ Р 51851-2001

Декларация о соответствии: РОСС.RU.ПСО5.Н00421

Вид продукции: ГРАНУЛЫ

Вес, 48,000

Получатель: ООО "БП - Белгород" ОП «Нежегольское»

Накладная №: _____

Вагон/авто № _____

Срок хранения: 1МЕСЯЦ со дня выработки

Анализ № 993

Номер приказа: 0

Состав рецепта	Дополнительно введено витаминов и микроэлементов в 1 кг комбикорма			Показатели качества		
	Наименование	Ед. изм.	Знач.	Наименование	Ед. изм.	Знач.
ПШЕНИЦА	Fe		20,00	СЫРОЙ ПРОТЕИН	%	17,50
КУКУРУЗА	Cu		16,00	СЫРОЙ ЖИР	%	5,99
ШРОТ СОЕВЫЙ СП 46%	Zn		100,00	СЫРАЯ КЛЕТЧАТКА	%	4,57
ЖМЫХ ПОДСОЛНЕЧНЫЙ СП 34%, СК 18%	Mn		120,00	C18:2 ω6	%	1,48
ШРОТ ПОДСОЛНЕЧНЫЙ СП 36%, СК 17%	I		1,25	СЫРАЯ ЗОЛА	%	4,11
МУКА МЯСОКОСТНАЯ СП 50%	Se		0,30	ВЛАЖНОСТЬ	%	10,72
ЖИР КОРМОВОЙ	ВИТАМИН А		10,00	ЛИЗИН	%	1,04
СУЛЬФАТ ЛИЗИНА	ВИТАМИН D3		4,00	МЕТИОНИН	%	0,52
ИЗВЕСТНЯКОВАЯ МУКА	ВИТАМИН Е		50,00	МЕТИОНИН+ЦИСТИН	%	0,82
МАСЛО ПОДСОЛНЕЧНОЕ	ВИТАМИН В1		2,00	ТРЕОНИН	%	0,72
СОЛЬ ПОВАРЕННАЯ ЭКСТРА	ВИТАМИН В2		5,00	Р УСВОЯЕМЫЙ	%	0,37
РОСТ-ФИНИШ 2 0,25%	ВИТАМИН В3		40,00	Ca	%	0,70
DL-МЕТИОНИН 98,5%	ВИТАМИН В4		480,00	K	%	0,62
МОНОКАЛЬЦИЙФОСФАТ	ВИТАМИН В5		15,00	Na	%	0,18
L-ТРЕОНИН 98%	ВИТАМИН В6		3,00	Cl	%	0,26
ВИТАМИН В4 60%	В12		0,016	Cu	мг/кг	16,00
СОДА ПИЩЕВАЯ	ВИТАМИН Н		0,10	ОЗ ПТИЦЫ WPSA	ККал/100г	314
	ВИТАМИН К3		2,00	ЛИЗИН УП	%	0,94
	ВИТАМИН Вc		1,50	МЕТИОНИН УП	%	0,49
				М+Ц УП	%	0,73
				ТРЕОНИН УП	%	0,62

НЕ ТОКСИЧЕН
Влажность: 10,72%

В рецепт введены:

Лекарственные препараты: ЦИНКБАЦИТРАЦИН 500,00 г/т; Ферменты: ХОСТАЗИМ Р 10000 100,00 г/т, НАТУГРЕЙН 125,00 г/т Антиоксиданты: АНТИОКСИДАНТ 0,25 г/т Прочие добавки: ВИТАМИН В4 60% 800,00 г/т.



Начальник ПТЛ: _____



Комбикорм подвергнут тепловой обработке 80°C