

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

БАЗЕКИН ГЕОРГИЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ИММУНОБИОХИМИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ
И НУКЛЕОСТИМА НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ**

06.02.01 -диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология
и морфология животных

Диссертация

на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук

Научный консультант:

Сковородин Е.Н.

доктор ветеринарных наук, профессор

Уфа – 2021

СОДЕРЖАНИЕ	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Структурно-функциональная организация иммунной системы	16
1.2. Иммунодефицитные состояния у животных	26
1.3. Коррекция иммунологической недостаточности.....	34
1.3.1 Иммуномодуляторы растительного происхождения.....	34
1.3.2 Средства из органов и тканей, стимулирующие иммунные процессы.....	37
1.3.3 Фармакотерапевтическая активность глицирризиновой кислоты и её использование в ветеринарной практике.....	45
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	52
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	71
3.1 Изучение морфо-иммуно-биохимических показателей в условиях экспериментального иммунодефицита и медикаментозной коррекции экспериментальной иммуносупрессии.....	71
3.1.1 Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на состояние естественной резистентности крыс при экспериментальной иммуносупрессии.....	73
3.1.2 Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостимана обмен веществ крыс при иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.....	84
3.2 Лечебно-профилактическая эффективность и иммуностимулирующие свойства глицирризиновой кислоты и нуклеостима.....	91
3.2.1 Неспецифическая резистентность и биохимический статус телят, больных бронхопневмонией, при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима в комплексной терапии.....	91

3.2.2	Экономическая эффективность применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима в комплексной терапии телят, больных бронхопневмонией.....	106
3.2.3	Применение глицирризиновой кислоты для коррекции иммунодефицитных состояний и борьбы с желудочно-кишечными болезнями телят.....	109
3.2.4	Экономическая эффективность применения глицирризиновой кислоты при коррекции иммунодефицитных состояний и борьбы с желудочно-кишечными болезнями телят.....	120
3.2.5	Лечебно-профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты при отравлениях животных.....	122
3.3	Оценка лютеолитического действия синтетического аналога простагландина F2 α , в комплексе с глицирризиновой кислотой, при половом цикле и персистентном желтом теле яичника коров.....	135
3.3.1	Морфология желтого тела при спонтанном половом цикле.....	141
3.3.2	Влияние простагландина F2 α на структуру желтого тела и уровень прогестерона.....	147
3.3.3	Результаты лечения коров с персистентным желтым телом.....	151
3.4	Эффективность применения глицирризиновой кислоты в коневодстве.....	153
3.4.1	Гистологическая и иммуногистохимическая картина миокарда крыс при повреждении.....	153
3.4.2	Лечебно - профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты при миокардиодистрофии лошадей.....	179
3.5	Эффективность применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима в свиноводстве.....	195
3.5.1	Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на иммунный статус и продуктивность свиноматок и их потомство.....	196

3.5.2	Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на формирование мясных качеств свиней после дегельминтизации против аскаридоза.....	212
3.6	Повышение продуктивных качеств и факторов естественной резистентности у цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима.....	217
3.6.1	Влияние нуклеостима на массу тела, сохранность и развитие внутренних органов цыплят-бройлеров.....	218
3.6.2	Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования тимуса цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима.....	221
3.6.3	Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования клоакальной сумки цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима.....	233
3.6.4	Результаты гематологических и иммуно-биохимических показателей крови при применении нуклеостима.....	244
3.6.5	Влияние нуклеостима на качественные показатели мяса цыплят-бройлеров.....	251
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	257
	ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	272
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ.....	273
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	274
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	276
	СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	321
	Приложение 1.....	334
	Приложение 2.....	336
	Приложение 3.....	337
	Приложение 4.....	339
	Приложение 5.....	341
	Приложение 6.....	342

Приложение 7.....	343
Приложение 8.....	348
Приложение 9.....	350
Приложение 10.....	352
Приложение 11.....	354
Приложение 12.....	356
Приложение 13.....	358
Приложение 14.....	360
Приложение 15.....	362
Приложение 16.....	363

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Иммунная система выполняет важную функцию по сохранению постоянства внутренней среды организма, осуществляемую путем распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы.

Проблема иммунокоррекции нарушенного гомеостаза является центральной в клинической практике. Она включает в себя как поиск, так и создание эффективных иммунокорригирующих средств, а также разработку эффективных методов иммунодиагностики и лечения. Актуальность фармакокоррекции иммунологической недостаточности прежде всего обусловлена широким распространением иммунодефицитных состояний у животных, являющихся причиной различных заболеваний, успех лечения которых во многом зависит от выбора адекватных средств и методов иммунокоррекции. Известно, что иммунодепрессивным свойством обладают многие факторы и воздействия: неадекватные условия содержания и кормления животных, стрессы, бактерии и вирусы, токсические вещества, ионизирующая радиация [62, 90, 91, 92, 172]. Стратегия современных научных исследований в данном русле прежде всего направлена на детальное изучение механизмов иммунодепрессии и поиска эффективных средств коррекции нарушенного иммунного гомеостаза [10, 93, 150].

Широкое распространение иммунодефицитов у животных ставит исследователей перед необходимостью разработки обоснованной и доказательной методологии раннего выявления недостаточности иммунной системы с целью профилактики и своевременной ее коррекции [88, 89, 90, 99, 122, 204, 205].

В настоящее время ветеринарный фармацевтический рынок предлагает разнообразные лекарственные средства. Большинство из них являются синтетическими и нередко вызывают осложнения, включая усугубление иммуносупрессивных состояний, загрязняют сырье и продукты питания, окружающую среду [12]. Данное обстоятельство обуславливает необходимость

дальнейшей разработки и внедрения в ветеринарную практику препаратов природного происхождения, которые лишены указанных недостатков, и их можно применять как в отдельности, так и в комплексе с другими средствами. Большинство из этих препаратов имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами: многоплановость влияния на организм, иммуномодулирующее действие, низкая токсичность, активация функций нейроэндокринной системы, стимуляция процессов регенерации, ослабление действия стресс-факторов, повышение иммунного ответа при вакцинации, снижение кратности применения химиотерапевтических средств и повышение их лечебного действия [116, 117, 189].

Большую перспективу в этом плане имеют растительные средства, препараты, полученные из органов и тканей животных, хитинового покрова ракообразных и др. [67, 106, 151, 160, 170, 193, 194, 195, 196, 197, 221].

Несмотря на известную изученность проблемы применения препаратов природного происхождения с иммуностимулирующей активностью, многие аспекты их клинического использования требуют дальнейшей разработки и внедрения в ветеринарную практику. Особенно это касается установления закономерностей развития типовых гисто- и органотипических реакций с позиций оценки динамики регуляции иммунного статуса животных. Данный аспект проблемы к настоящему времени недостаточно изучен, в том числе и в отношении обоснования патогенетической терапии иммунодефицитных состояний.

Степень разработанности темы. Большой вклад в исследовании вопросов этиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики различных заболеваний с применением биологически активных веществ внесли ряд ученых [35, 71, 105, 164, 213, 262], в частности, использования иммуно- и биостимуляторов в животноводстве и птицеводстве [75, 135, 201, 206] и многие другие. В изучение особенностей развития центральных органов иммунитета и их структуры определенный вклад внесли авторы, занимавшиеся исследованием этих вопросов у птиц [93, 184], в том числе, имеются работы, которые посвящены изучению тимуса уток и перепелов в отдельные периоды онтогенеза [186]. Следует отметить,

что касается глицирризиновой кислоты (ГК) и нуклеостима (НС), то эти вопросы рассматривались в работах, где изучались фармакологические свойства и фармакодинамика этих биологически активных веществ [17, 19, 20, 21, 25, 28, 211]. Тем не менее, вопросы иммунобиохимической и клинико-морфологической оценки эффективности применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима с помощью современных методов и комплексных методологических подходов при патологических состояниях и болезнях животных на современном этапе не изучены.

Цель и задачи. Целью работы является клинико-морфологическое и иммунобиохимическое экспериментальное обоснование применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима для профилактики и терапии заболеваний животных.

Для решения указанной цели были поставлены следующие задачи.

1. Определить влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на морфологические и биохимические показатели крови крыс при экспериментальном иммунодефиците.
2. Оценить иммуностимулирующее действие глицирризиновой кислоты и нуклеостима при экспериментальном иммунодефиците у крыс.
3. Научно-практически обосновать применение глицирризиновой кислоты и нуклеостима в комплексе лечебных мероприятий при лечении бронхопневмонии телят.
4. Проанализировать эффективность применения глицирризиновой кислоты в комплексной профилактике желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят с синдромом диареи.
5. Изучить противовоспалительную и антиоксидантную активность глицирризиновой кислоты при хроническом отравлении фосфорорганическими соединениями лабораторных животных, а также молочных коров, с последующей ветеринарно-санитарной оценкой качества молока и мяса.
6. Выяснить степень лютеолитического влияния пониженной дозы синтетического аналога простагландина F₂-альфа в комплексе с глицирризиновой

кислотой при половом цикле коров и наличием персистентного желтого тела в яичниках.

7. Определить морфологические эквиваленты кардиопротекторных свойств глицирризиновой кислоты на экспериментальных моделях с применением гистологических и иммуногистохимических методов.

8. С помощью клинических, электрокардиографических и гематологических исследований оценить лечебно-профилактическую эффективность глицирризиновой кислоты при миокардиодистрофии лошадей.

9. Научно-практически обосновать эффективность применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима для повышения воспроизводительной функции свиноматок, сохранности, роста и развития новорожденных поросят.

10. Установить влияние нуклеостима на иммунобиохимические показатели крови, гистологические и иммуногистохимические изменения в органах иммунитета цыплят-бройлеров в постэмбриональном онтогенезе.

Научная новизна. Впервые проведен анализ влияния новых отечественных препаратов растительного и животного происхождения на иммунный статус и морфофункциональное состояние животных. Наиболее подробно изучены иммуностимулирующая активность глицирризиновой кислоты и нуклеостима при экспериментальной иммуносупрессии у лабораторных животных. Впервые использован комплексный подход, позволяющий повысить иммунологическую реактивность телят, больных острой бронхопневмонией и определена терапевтическая эффективность применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима при лечении этого заболевания. Подробно изучена иммуностимулирующая активность и лечебно-профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты и нуклеостима при иммунодефиците и болезнях телят, сопровождающихся диареей.

На основании экспериментальной модели и производственных опытов впервые установлено, что глицирризиновая кислота обладает высокими антитоксическими и противовоспалительными свойствами при хроническом отравлении фосфорорганическими соединениями, а ее использование коровам

способствует повышению продуктивности и улучшению санитарного качества молока и мяса. Клинико-гинекологически и морфологически доказано, что высокие антитоксические свойства глицирризиновой кислоты обеспечивают достаточный лютеолитический эффект низких доз синтетического аналога простагландина F2-альфа при половом цикле и дисфункции яичников.

С помощью современных клинических, гистологических и иммуногистохимических методов дана комплексная оценка морфофункционального состояния сердца на адреналиновой модели патологии миокарда лабораторных животных и миокардиодистрофии лошадей. Впервые дано научное обоснование технологии использования глицирризиновой кислоты и нуклеостима в промышленном свиноводстве. Установлена высокая эффективность применения нуклеостима для повышения продуктивных качеств и факторов естественной резистентности цыплят-бройлеров.

По результатам исследований получено два патента Российской Федерации [Приложение 2, 16].

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость состоит в том, что в работе были изучены свойства глицирризиновой кислоты и нуклеостима в качестве иммуностимуляторов у лабораторных, сельскохозяйственных животных и цыплят-бройлеров. Полученные достоверные данные о глубине и характере изменения иммунобиохимического статуса животных при различных физиологических и патологических состояниях дают объективное представление о функционировании иммунной системы.

Были рассмотрены механизмы взаимодействия иммуностимуляторов растительного и животного происхождения, как с центральными органами иммунитета, так и с системами организма, обеспечивающими кроветворение и метаболизм, поддерживающими гомеостаз.

Создан комплексный подход применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима при лечении и профилактике острой бронхопневмонии и заболеваний органов пищеварения телят с признаками диареи.

Теоретически и практически установлено, что выраженные антитоксические

свойства глицирризированной кислоты позволяют использовать ее при хроническом отравлении фосфорорганическими соединениями, а также снижать дозу синтетического аналога простагландина F₂-альфа, обладающего токсическим эффектом в высоких дозах.

Практическая значимость работы состоит в том, что для лечения и профилактики болезней сельскохозяйственных животных и цыплят-бройлеров предложены новые иммуностимуляторы животного и растительного происхождения. Эксперименты, проведенные на лабораторных моделях, клинические и морфологические исследования показали целесообразность эффективного использования в ветеринарной медицине глицирризиновой кислоты и нуклеостима. Внедрение их в ветеринарную практику позволит снизить заболеваемость животных за счет нормализации обмена веществ и повышения иммунобиологической реактивности.

Экспериментально показано и клинико-морфологически обоснована целесообразность и эффективность использования в практике животноводства и птицеводства, а также в ветеринарной медицине глицирризиновой кислоты и нуклеостима. Внедрение их в ветеринарную практику позволит снизить заболеваемость животных за счет нормализации обмена веществ и повышения иммунобиологического статуса.

По результатам проведенных исследований была обобщена, доложена и опубликована на международном, российском и регионарном уровнях информация о клинико-морфологических особенностях вторичных иммунодефицитов и коррекции иммунного статуса животных с применением иммуностимуляторов растительного и животного происхождения.

По результатам научно-производственных исследований нами разработаны пять научно-практических рекомендаций: «Применение глицирризиновой кислоты в ветеринарной медицине», утвержденные ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко» (ФГБНУ ВИЭВ), от 15 декабря 2015 года, протокол №10; «Применение глицирризиновой кислоты для снижения отрицательного действия

фосфорорганических соединений и производных карбаминовой кислоты у продуктивных животных и повышения мясных качеств свиней после дегельминтизации», утвержденные ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко» (ФГБНУ ВИЭВ), от 15 декабря 2015 года, протокол №10; «Применение глицирризиновой кислоты в спортивном коневодстве при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы», утвержденные министерством сельского хозяйства Республики Башкортостан, от 13 апреля 2018, протокол №4; «Применение новых инновационных разработок «Нуклеостим», «Спороветин», «Костоправ» в птицеводстве», утвержденные министерством сельского хозяйства Республики Башкортостан, от 2 сентября 2019 года, протокол № 1; «Применение биологического стимулятора Нуклеостим в промышленном птицеводстве», утвержденные НТС Минсельхоза Республики Башкортостан от 08 февраля 2021, протокол №1 [Приложение 3, 4, 7, 8, 9].

Методология и методы исследования. Методологической основой проведенного научного исследования явились научные положения отечественных и зарубежных авторов, оказавшие влияние на развитие учения о структурных и функциональных изменениях в центральных органах иммунитета животных и птиц при применении иммунобиостимуляторов, а также анализ данных научной литературы и собственный опыт по проведению исследований. Объектом исследований являлись подопытные крысы, телята черно-пестрой породы, свиноматки и поросята йоркширской породы, лошади породы русский рысак, орловский рысак, крупный рогатый скот черно-пестрой породы уральского происхождения, цыплята-бройлеры кросса РОСС 308. В ходе работы использовались методы научного поиска, анализ, сравнение, обобщение, методы современной диагностики. Все исследования проводились в сравнительном аспекте с интактной (контрольной) группой животных. Обоснование методологических подходов проводили с учетом актуальности, цели задач исследований, анализа данных отечественной и зарубежной литературы по теме исследований и результатов собственных исследований. Полученные числовые

данные подвергали статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту:

- определено морфофункциональное и иммунобиохимическое состояние организма животных при экспериментальной иммуносупрессии;
- установлена иммуностимулирующая активность и лечебно-профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты и нуклеостима при различных физиологических и патологических состояниях организма животных;
- доказана возможность применения иммуностимуляторов при лечении заболеваний у молодняка;
- проведена оценка эффективности применения глицирризиновой кислоты в свиноводстве;
- предложено применять нуклеостим в критические фазы развития цыплят-бройлеров, с целью повышения продуктивных качеств и факторов естественной резистентности у птицы.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена изучением значительного объема экспериментальных данных. При проведении производственных испытаний применяли методы постановки научного эксперимента, основанные на принципе аналогичных групп: пар-аналогов и метод сбалансированных групп. Модельные опыты осуществляли в 2-3 параллелях.

Пробы биоматериала исследовали в сертифицированных лабораториях, аккредитованных на соответствующие виды аналитической деятельности и имеющих современное оборудование и расходные материалы. Достоверность полученных экспериментальных данных подтверждена применением классических методов статистического анализа, в соответствии с характером и объемом обрабатываемых данных. Для изучения сочетанного влияния негативных факторов среды на организм животных применяли метод многофакторного дисперсионного анализа.

Основные материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на Международных научных конференциях (Уфа 2002, 2010, 2012, 2013, 2015, 2018,

2020, 2021; Москва 2018, 2019; Казань 2003, 2005, 2006, 2007, 2010, 2015, 2018, 2020, 2021; Троицк 2003, 2015; Витебск 2016, 2020; Улан-Удэ 2009; Кинель 2017; Краснодар 2011; Оренбург 2005, 2007, 2010, 2015, 2018); Всероссийских научно-практических конференциях (Уфа 2003, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015, 2017, 2018; Санкт-Петербург 2011; Москва 2011; Екатеринбург 2013); национальных научно-практических конференциях (Уфа 2019, 2020; Москва 2001, 2002, 2003, 2019; Оренбург 2019; Брянск 2020; Кинель 2021); региональных научно-производственных конференциях (Уфа 2001, 2006, 2007, 2009); Международном конкурсе работ студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновации в агрохимии, ветеринарии, сельском хозяйстве и экологии - 2016», Тамбов, 2016; предакселераторе инновационных проектов «Путеводитель по инновациям 2.0», Уфа, 2016; XXIX Международной выставке «Агрокомплекс-2016», Уфа, 2016; Российской агропромышленной выставке «Золотая Осень 2019», Москва 2019, где данный проект «Инновационный стимулятор «Нуклеостим» для сельскохозяйственных животных и птиц» удостоен диплома и золотой медали.

Результаты производственных испытаний глицирризиновой кислоты и нуклеостима внедрены в практическую деятельность сельскохозяйственных предприятий Республики Башкортостан.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе факультетов ветеринарной медицины и биоэкологических факультетов вузов Минсельхоза России по цитологии, гистологии, эмбриологии, физиологии животных и этологии, клинической диагностике с рентгенологией, акушерству, гинекологии и биотехнике размножения, внутренним незаразным болезням животных.

Личный вклад. Научно-исследовательская работа по диссертационной теме выполнялась в рамках плановых научно-исследовательских работ кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ (номер госрегистрации АААА-А17-117011210024-6). Постановка цели и задач, сбор и анализ литературы, планирование, организация и проведение исследований, а также статистическая обработка результатов выполнялись автором

лично. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 90%.

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 81 научная работа (из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 4 в журналах, цитируемых в международных базах Scopus), в том числе 2-е монографии и 2 патента РФ [Приложение 2, 13, 14, 16].

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 369 страницах текста компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы и приложений. Работа содержит 47 таблиц, иллюстрирована 101 рисунками. Список литературы включает 335 источника, в том числе 113 зарубежных авторов.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Структурно-функциональная организация иммунной системы

Иммунная система - одна из важнейших гомеостатических систем организма, которая во многом определяет степень здоровья животных и их адаптивные возможности. Основной функцией иммунной системы является поддержание генетического постоянства организма, элиминации как экзогенных, так и эндогенных антигенов, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации [234, 239].

Система иммунитета организма по аналогии с нервной, эндокринной и другими искусственно вычлененными исследователями системами, объединяющими однородные элементы, нередко рассматривается как самостоятельная морфофункциональная организация со своей специфической функцией защиты генетически детерминированного клеточного состава организма [190].

Выделение самостоятельной иммунной системы является следствием аналитического подхода к деятельности организма, традиционного изучения влияния тех или иных факторов на различные изолированные его функции. Многочисленные работы свидетельствуют о тесных функциональных связях иммунной системы с нервной, эндокринной, кровеносной, медиаторной, пептидной и другими, также искусственно вычлененными системами организма [152]. В нервной и иммунной системах установлено наличие одних и тех же лигандов медиаторной и пептидной природы, а также общие рецепторы [301].

Иммунная система является одной из самых уникальных систем организма, обладающей свойствами саморегуляции и самоуправления, многочисленными анатомо-функциональными связями с другими системами и органами [281, 282]. Она представлена лимфоидной тканью, которая в большем или меньшем количестве присутствует практически во всех органах и тканях, что обуславливает, с одной стороны, ее интегрирующую, а с другой - индикаторную роль,

реализующуюся при воздействии на организм различных неблагоприятных факторов эндогенного и экзогенного характера. Иммунная система является одной из самых динамичных систем организма, которая одна из первых реагирует на изменения в организме; ее регуляция осуществляется в системе прямых и обратных связей посредством набора факторов, механизмов, процессов [172].

Анатомо-функциональный принцип устройства иммунной системы - органно-циркуляторный. Клетки иммунной системы организованы в специализированные структуры, называемые органами иммунной системы. При этом клетки не находятся в них постоянно, а интенсивно циркулируют между лимфоидными органами и нелимфоидными тканями через лимфатические и кровеносные сосуды и кровь, а процесс миграции не носит характер случайного передвижения [185].

Органы иммунной системы подразделяются на первичные (центральные) и вторичные (периферические). К первичным органам относятся вилочковая железа (тимус) и сумка Фабрициуса, которая имеется только у птиц. У млекопитающих роль сумки Фабрициуса выполняет костный мозг, поставляющий стволовые клетки-предшественники лимфоцитов. Оба центральных органа иммунной системы являются местами дифференцировки популяций лимфоцитов. Тимус является источником Т-лимфоцитов (тимусзависимые лимфоциты), в костном мозге образуются В-лимфоциты. К периферическим лимфоидным органам относятся селезенка, лимфатические узлы, миндалины, а также ассоциированная с кишечником и бронхами лимфоидная ткань. К моменту рождения многие из них еще не сформированы, поскольку у плода отсутствует контакт с антигеном. Лимфопозз осуществляется не только при наличии антигенной стимуляции. Следует также подчеркнуть значимость так называемой лимфоидной подсистемы кожи, включающей в себя популяцию внутриэпителиальных лимфоцитов, лимфоузлы и сосуды лимфодренажа. Немаловажная роль отводится и периферической крови как транспортно-коммуникационному компоненту иммунной системы [172, 185].

Тимус (вилочковая железа) является центральным органом иммунной системы, выполняющим ряд важных функций в организме. Это прежде всего орган

дифференцировки Т-лимфоцитов, которые затем заселяют вторичные (периферические) органы лимфопозза. Лимфоциты, прошедшие через тимус, приобретают иммунологическую компетентность. В тимусе, как в железе внутренней секреции, вырабатываются факторы, необходимые для развития лимфоидной ткани и иммунного созревания лимфоидных клеток [80].

Строение тимуса у человека и животных достаточно подробно изучено отечественными и зарубежными исследователями [177, 183].

Тимус состоит из трех долей: грудной, правой шейной и левой шейной. Грудная доля располагается в грудной полости впереди сердца, а шейные справа и слева от трахеи, достигая гортани. Снаружи тимус покрыт соединительнотканной капсулой, от которой внутрь органа отходят перегородки (трабекулы), содержащие коллагеновые и ретикулярные волокна. Трабекулы делят тимус на доли различной величины. Эти доли состоят из темной наружной корковой зоны и светлой внутренней мозговой зоны. Практически все лимфоциты находятся в корковом слое, густо заполняя его, единичные встречаются и в мозговом веществе. Оба слоя пронизаны кровеносными сосудами. Лимфатические сосуды обнаруживаются только в соединительной ткани, в паренхиме их нет. Паренхима состоит из сети эпителиальных клеток, окружающей в корковой зоне области, заселенные лимфоцитами. Часть эпителиальных клеток тимуса имеет морфологические признаки секреторной активности, в частности, в них имеются вакуоли [176, 184].

Секреторные клетки локализуются в субкапсулярной зоне коры, мозговом веществе, кортико-медулярной зоне. Кроме механических контактов между лимфоцитами и эпителиальными клетками устанавливаются другие формы взаимодействия; в частности, в крупных эпителиальных клетках, располагающихся преимущественно в наружной части коры, обнаруживаются жизнеспособные лимфоциты (что дало основание назвать эти клетки клетками-няньками. Контакты эпителиальных клеток с тимоцитами, секреторная активность тимусного эпителия позволяют считать эпителиальные клетки важнейшим компонентом микроокружения, обеспечивающего развитие в тимусе лимфоцитов Т-ряда [177,

183].

К эпителиальным компонентам тимуса относятся также тельца Гассалья-структуры, образованные концентрическими слоями ороговевших эпителиальных клеток. Хотя функция этих телец до конца не выяснена, показана их причастность к синтезу тимусных пептидов, например α 7-тимозина. Локализуются они в мозговом слое тимуса. К эпителиальным элементам относятся также слизистые клетки, участвующие в формировании кист, выстланных мерцательным эпителием и заполненных ШИК-положительной белковой субстанцией.

В зонах, ограничиваемых эпителиальным ретикулулом, т. е. в эпителиальном компартменте, помимо лимфоцитов содержатся макрофаги и дендритные клетки; в связи с тем, что при иммунном ответе они представляют антиген лимфоцитам, выполняя вспомогательную роль, их называют дополнительными, или акцессорными клетками. Они имеют костномозговое происхождение, а их предшественники наряду с предшественниками Т-лимфоцитов (ПТЛ) способны преодолевать гематотимический барьер. По свойствам и назначению эти клетки, вероятно, аналогичны акцессорным клеткам периферических лимфоидных органов, однако в тимусе они участвуют в формировании микроокружения для тимоцитов, способствуя их развитию путем выделения активных цитокинов и прямых контактных воздействий. К элементам микроокружения тимоцитов относят также миоидные клетки - пока слабо охарактеризованные и малочисленные клетки тимуса, обладающие свойствами мышечных клеток (сократительные структуры) и эпителия (десмосомы), которые также секретируют ряд активных субстанций. Большая часть информации о структуре, свойствах, функциях клеток стромы тимуса получена не путем гистологических исследований, а благодаря разработке методов селекции и культивирования различных типов клеток *in vitro*.

Начиная с первого года жизни, тимус млекопитающих постепенно претерпевает изменения, выражающиеся в экспоненциальном уменьшении массы органа за счет коркового и в меньшей степени мозгового слоев с замещением их соединительной и жировой тканью. Имеются данные о том, что замещение

паренхимы тимуса жировой тканью представляет собой непрерывный процесс, достигающий максимума у людей в возрасте около 50 лет и более уже не прогрессирующий. Более того, количество нежировой ткани в тимусе может больше не снижаться после достижения 30-летнего возраста. При этом исчезают тельца Гассала, нарушается правильное расположение эпителиальных клеток, уменьшается общее число лимфоцитов, накапливаются макрофаги, содержащие различные включения и обломки клеток, плазматические и тучные клетки. Методами электронной микроскопии на мышах было показано, что на поздних стадиях (мыши в возрасте 18-20 месяцев) наблюдаются исчезновение органной архитектуры и резкое снижение количества лимфоцитов тимуса. Необратимые изменения клеток тимусной микросферы играют ключевую роль в возрастной дисфункции тимуса [167].

С возрастом изменяется характер и ультраструктура секреторных клеток и лимфоцитов. Падает уровень тимусных гормонов, циркулирующих в крови и оказывающих выраженное влияние на развитие и функционирование Т- и В-лимфоцитов, а также на различные виды иммунологических реакций [300].

У овец процессы инволюции тимуса регистрируются с 4-месячного возраста. В 5-летнем возрасте основная часть тимуса представлена островками лимфоидных элементов среди соединительной и жировой ткани. У крупного рогатого скота инволюция органа начинается с 12-месячного возраста, а к 5-летнему возрасту дольки тимуса располагаются в виде островков среди жировой ткани, которая к этому периоду развития животных составляет более 80% массы тимуса. Изучено изменение массы тимуса у коз оренбургской пуховой породы в связи с их возрастом. Установлено, что у 20-дневных коз масса органа составляет 14,7-19,5 г, к 6-месячному возрасту она увеличивается до 26,3-30,1 г. После восьми месяцев масса тимуса имеет тенденцию к снижению. В 20-месячном возрасте масса органа составляет 16,4-20,2 г, а в 2-летнем - 9,21-12,52 г. Проведенные исследования анатомо-гистологических показателей тимуса у старых оленей свидетельствуют о динамике инволюции этого лимфоэпителиального органа, имеющего особую функциональную значимость для организма [176, 177]. Инволюция вилочковой

железы является, по-видимому, причиной развития иммунодефицита при старении животных, что приводит к учащению иммунопатологических процессов и онкологических заболеваний у них с возрастом.

Костный мозг является одновременно органом кроветворения и иммунной защиты. Выделяют красный костный мозг, имеющий темно-красный цвет и полужидкую консистенцию, и желтый мозг. В костном мозге выделяют две группы клеточных элементов, различающихся по характеру пространственного распределения. К первой группе отнесены клетки эритро- и лимфобластического рядов. Распределены они в виде кластеров, скоплений: во всех случаях эритробластический ряд или в большинстве случаев лимфобластический ряд. Клетки второй группы располагаются без видимой группировки и кластеров не образуют. Развитие клеточных элементов костного мозга начинается от полипотентной стволовой кроветворной клетки, которая дает начало шести росткам дифференцировки: мегакариоцитарному, эритроидному, гранулоцитарному, моноцитарно-макрофагальному, Т-клеточному, В-клеточному [45].

Фабрициева сумка (бурса) у птиц признана центральным лимфопоэтическим органом. В ней из стволовых клеток красного костного мозга созревает и дифференцируется популяция В-лимфоцитов. Этот орган представляет собой полостной дивертикул, связанный посредством протока с клоакой, и имеет внутри продольные складки, содержащие лимфоидные ячейки [183, 184].

У цыплят бурса начинает развиваться на 10-й день инкубации, продолжает увеличиваться в размерах и развиваться до достижения половой зрелости. В момент вывода у цыплят этот орган имеет размеры около 5 мм в длину и массу около 0,05 г, а в 4-месячном возрасте - 3 см длины и около 3 г массы. Затем постепенно бурса подвергается инволюции, и почти исчезает к концу первого года жизни.

После экстирпации сумки Фабрициуса у птиц происходят значительные нарушения в гуморальном иммунитете. У таких цыплят подавляется иммунный ответ на большинство антигенов. После бурсэктомии плазматические клетки в

селезенке и лимфатических фолликулах слепой кишки исчезают или число их резко уменьшается.

Лимфатические узлы являются наиболее многочисленными периферическими органами лимфоидной системы, лежащими на пути следования лимфы. Количество лимфатических узлов у свиней достигает 190, у жвачных - 300, у лошади - 8000.

Лимфоузлы выполняют двойную иммунологическую функцию: защитно-барьерную (неспецифическую) и синтез иммунных глобулинов (специфическую).

Селезенка также относится к периферическим органам иммунной системы, является главным источником антител при внутривенном введении антигена. Именно в селезенке раньше, чем в каком-либо ином органе, в ответ на введение антигенных частиц начинается синтез иммуноглобулина М. В данном органе происходит гемолиз эритроцитов, а освобождающееся при этом железо используется для образования новых эритроцитов в красном костном мозге. Селезенка является мощным кровяным депо: в ней может задерживаться до 16% крови, циркулирующей в сосудах.

Формирование иммунокомпетентных клеток начинается в костном мозге. В нем из полипотентной стволовой клетки формируются все циркулирующие в крови форменные элементы, в том числе четыре основных функциональных клеточных компонента иммунной системы: Т-, В-лимфоциты, моноциты и макрофаги. В крови циркулирует 5 типов лейкоцитов, которые с позиции иммунологии можно разделить на фагоциты и иммуноциты [104].

Основным звеном специфических форм защиты являются лимфоциты, осуществляющие связь и взаимодействие всех органов иммунной системы (тимуса, костного мозга, лимфоузлов, селезенки и др.). Одна часть лимфоцитов, имеющих костномозговое происхождение, под влиянием тимуса приобретает способность участвовать в реакциях клеточного иммунитета. Другая часть костномозговых лимфоцитов (тимуснезависимые) участвует в реакциях гуморального иммунитета. Рядом авторов было сформулировано положение о тимусзависимых и бурсазависимых лимфоцитах, которые выполняют различные функции в процессах реализации клеточного и гуморального иммунного ответа. Выработка

тимусзависимых (Т-лимфоцитов) и бурсазависимых (В-лимфоцитов) клеток является физиологическим процессом, который протекает при отсутствии антигенной стимуляции, но зависит от поступления стволовых клеток из костного мозга, Т- и В-системы лимфоцитов играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма, обеспечении стабильности его антигенных структур, реализации иммунного ответа [185].

Т-лимфоциты разделяют на четыре основные субпопуляции Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры и Т-эффекторы. Все они имеют рецепторы к эритроцитам барана, к иммуноглобулинам, к интерлейкинам, антигенам. Субпопуляции Т-лимфоцитов неоднородны, так, Т-хелперы разделяются на две группы - Т-хелперы-1 и Т-хелперы-2. Т-хелперы-1 являются активаторами клеточного иммунного ответа, а Т-хелперы-2 - гуморального. Т-лимфоциты обеспечивают клеточный, антивирусный, антибактериальный иммунитет, гиперчувствительность замедленного типа.

Начальный этап иммунного ответа - распознавание антигена - осуществляется Т-хелперами. Кроме того, они осуществляют важнейшую роль в гуморальном иммунитете, неся положительный стимулирующий импульс на В-лимфоциты и этим обеспечивая антителогенез. Т-супрессоры выполняют противоположную Т-хелперам функцию в гуморальном иммунитете. Активированные Т-супрессоры, подавляя активность Т-хелперов, тормозят реакцию гуморального иммунного ответа. Т-супрессоры принимают также определяющее участие в формировании естественной и индуцированной антигеном иммунологической толерантности. Нарушение функции Т-супрессоров ведет к формированию аутоаллергических заболеваний.

Т-лимфоциты выполняют эффекторную и регуляторную функции. Эффекторная функция - специфическая цитотоксичность (цитотоксические Т-лимфоциты - киллеры) [104].

Содержание Т-лимфоцитов в крови крупного рогатого скота, по данным разных исследователей, составляет от 10 до 60%. У свиней количество Т-лимфоцитов находится в пределах 40-60%.

В-система лимфоцитов осуществляет реакции гуморального иммунитета и регуляцию иммунных реакций как клеточного, так и гуморального типов. Функционирование этой системы, так же как и других систем иммунокомпетентных клеток, определяется, главным образом, функциональной активностью составляющих ее субпопуляций лимфоцитов В-эффекторов (плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела), В-супрессоров, В-хелперов и осуществляется в тесном взаимодействии с другими клеточными системами организма (Т-лимфоциты, мононуклеарные фагоциты), индуцирующими ее реакции и оказывающими регуляторное влияние на их проявление. Формирование В-системы иммунитета и ее поддержание в процессе онтогенеза в значительной степени зависят от функциональной активности кроветворных стволовых клеток.

Как и в других клеточных системах иммунитета, созревание В-клеток, включение их в иммунные реакции и регуляторные процессы определяются взаимодействиями через мембранные структуры с элементами других клеточных систем организма и продуцируемыми ими медиаторами.

Естественные киллеры (ЕК) представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, происходящих из костномозговых предшественников. Их основная функциональная характеристика способность убивать некоторые опухолевые клетки. ЕК развиваются независимо от Т- и В-лимфоцитов и не несут характерных для Т- и В-лимфоцитов поверхностных маркеров. Данные клетки могут продуцировать и секретировать иммунорегуляторные цитокины. Кроме того, ЕК способны лизировать клетки, инфицированные внутриклеточными возбудителями, и ингибировать размножение микроорганизмов [121, 199, 200].

Огромное значение в развитии полноценного иммунного ответа на антигенное воздействие имеют иммуноглобулины. У млекопитающих известно пять классов иммуноглобулинов.

Любая молекула антитела имеет Y-образную форму и состоит из 2 тяжелых (H) и 2 легких (L) цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками. Каждая молекула антитела имеет 2 одинаковых антигенсвязывающих фрагмента

Fab и один Fc-фрагмент, с помощью которого антитела комплементарно связываются с Fc-рецептором клеточной мембраны.

Из всех иммуноглобулинов IgM организован наиболее сложно. В процессе гуморального иммунного ответа наиболее ранние антитела относятся к IgM классу. Они же первыми появляются в онто- и филогенезе. Наибольшую активность IgM проявляет в антибактериальном иммунитете. Среди всех классов иммуноглобулинов в количественном отношении доминирует IgG. В сыворотке крови он составляет около 75% от общего количества этих белков. Биологическая роль IgG разнообразна. Это и антибактериальная защита через механизм комплементзависимого лизиса микробной клетки, и проникновение через плаценту с той же защитной для развивающегося зародыша функцией.

Доминирующим иммуноглобулином секретов организма (слюны, пищеварительного сока, выделений слизистой оболочки носа и молочной железы) является IgA. В сыворотке крови его содержание незначительно и составляет всего 10-15% от общего количества всех иммуноглобулинов. Функционально Ig A выступает в качестве первой линии защиты на слизистых поверхностях, препятствуя проникновению вирусов в организм. Хотя не связывает комплемент и в силу этого не обладает бактерицидной активностью, он играет важную роль в нейтрализации бактериальных токсинов. Кроме того, у млекопитающих секреторный IgA хорошо представлен в молозиве и обеспечивает, таким образом, специфический иммунитет новорожденных.

Содержание IgE в сыворотке крайне мало, хотя удельный вес этих иммуноглобулинов в аллергических реакциях является доминирующим. IgE связываются со специфическими рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов с высвобождением из этих клеток медиаторов аллергии.

Имуноглобулин D был открыт как необычный миеломный белок. Затем его обнаружили в сыворотке крови в очень небольшом количестве. Вопрос о форме участия IgD в иммунных процессах остается открытым [45, 80].

У крупного рогатого скота установлены классы иммуноглобулинов G, A, M и два подкласса G₁; и G₂, у овец и коз - классы G₁, G₂ и G₃, A, M. В крови лошадей

зарегистрированы три класса иммуноглобулинов. Свиньи также обладают тремя классами: IgA, G, M. У сельскохозяйственной птицы имеется IgG и два макроглобулина M [46, 47].

1.2 Иммунодефицитные состояния у животных

Патология, в развитии которой важное место занимает снижение иммунобиологического статуса, получила название иммунодефицитных состояний, которое определяется как нарушение иммунологической реактивности, обусловленной выпадением одного или нескольких компонентов иммунного аппарата или тесно взаимодействующих с ним неспецифических факторов (система комплемента, система мононуклеарных фагоцитов). Термином «иммунодефицит» обозначают нарушения нормального иммунологического статуса, которые обусловлены дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Такие состояния могут иметь наследственную основу (первичные иммунодефициты), а также формироваться во внутриутробном или постнатальном периодах жизни под влиянием различных неблагоприятных факторов [48, 49].

Первичные иммунодефициты образуются в результате генетических нарушений в развитии и созревании клеток иммунной системы. Клинически они проявляются повышенной чувствительностью к различным инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной или паразитарной природы. Преобладание тех или иных инфекций связано с преимущественной недостаточностью либо клеточного, либо гуморального звеньев иммунной системы, либо их комбинированным поражением. При гуморальном иммунодефиците обычно наблюдается повышенная чувствительность к бактериальным инфекциям. Дефициты в клеточной иммунной системе являются результатом повторных или персистентных грибковых, вирусных и протозойных болезней [50, 104].

У человека установлены следующие первичные иммунодефициты: агаммаглобулинемия, связанная X-хромосомой (болезнь Брутона), гипер-IgM

синдром; синдром Ди Джордже, представляющий собой врождённое отсутствие или гипоплазию вилочковой и паращитовидной желёз [80, 307]; комбинированный иммунодефицит с нормальным содержанием иммуноглобулинов (синдром Незелофа), который проявляется отсутствием реакции Т-клеточного иммунитета; тяжёлая комбинированная иммунологическая недостаточность (ТКИН), которая объединяет группу синдромов с врождёнными или наследственными нарушениями клеточного и гуморального иммунитета; синдром Вискотта-Олдрича, представляющий собой сцепленный с X-хромосомой первичный иммунодефицит, характеризующийся тромбоцитопенией, экземой, нарушениями клеточного и гуморального иммунитета и др.

Первичные иммунодефициты животных также возникают в результате лежащих в их основе дефектов Т- или В-клеток, а также нейтрофилов, влияющих на их абсолютное число и функциональную активность в защитной системе организма. Это сцепленный с X-хромосомой комбинированный иммунодефицит собак породы бассет-хаунд, характеризующийся лимфопенией, поражением Т- и В-клеток, в результате чего не реализуется гуморальный и клеточный иммунодефицит арабских жеребят, при этом наблюдается полное отсутствие зрелых Т- и В-лимфоцитов; агаммаглобулинемия лошадей характеризуется полным отсутствием В-лимфоцитов при нормальном количестве Т-клеток; селективный IgG-дефицит регистрируется у красного датского скота; Т-клеточный дефицит - у чёрно-пёстрого датского скота; болезнь Чедик-Хичаши - аутосомно-рецессивный дефект, при котором поражаются все клетки, содержащие цитоплазматические гранулы, встречается у алеутских норок, кошек, голубых и серебристых лис, китов, герефордского скота; спонтанный аутоиммунный тиреоидит кур [51, 62, 63, 110, 113].

Вторичные иммунодефициты имеют более широкое распространение по сравнению с первичными. Вторичные (приобретённые) иммунодефициты возникают под действием бактерий, вирусов, гельминтов, при воздействии на организм ионизирующей радиации, химических ксенобиотиков, стрессфакторов, являются результатом неполноценного кормления, нарушения условий

содержания животных и т.д. При этом возникают поражения центральных и периферических органов иммунной системы [109, 111].

В промышленном животноводстве создаются благоприятные условия для пассивирования патогенных и условно-патогенных микроорганизмов из-за высокой плотности поголовья, неоднородности его иммунологического статуса, оптимальных условий среды обитания для возбудителей. Это приводит к возникновению инфекционных болезней, сопровождающихся состоянием иммунодефицита [129, 172]. Неоднократно с помощью различных тестов было показано резкое угнетение иммунитета при вирусных инфекциях [106, 221].

В структуре инфекционной патологии крупного рогатого скота одно из первых мест занимает лейкоз [70, 174].

Инфекция ВЛКРС (вируса лейкоза крупного рогатого скота) имеет свои особенности. В отличие от классических вирусов ВЛКРС не обладает цитопатогенным эффектом, передаётся от инфицированного животного интактному только с лимфоцитами. Для реализации лейкозных потенций вируса нужны, как минимум, два условия - наследственная предрасположенность и иммунологическая недостаточность [89, 90, 91].

Первые исследования изменения популяций лимфоидных клеток при энзоотическом лейкозе крупного рогатого скота были проведены в 1973 г. У животных с сублейкемическим уровнем лейкоцитов в реакции ЕАС-розеткообразования было выявлено высокое содержание В-клеток: 17-29% у здоровых, 56-67% - у больных. В этой же работе у больных животных с сублейкемической и алейкемической картиной крови было обнаружено более высокое содержание В-лимфоцитов, чем у здоровых. Однако, по данным этих авторов, содержание В-клеток у здоровых животных было очень низким - 6-11%, а у больных - 14-29% [52].

Позже появился ряд сообщений о преимущественном нарастании при энзоотическом лейкозе крупного рогатого скота популяции лимфоцитов, имеющих маркеры В-клеток.

При исследовании крупного рогатого скота, больного ХЛЛ, было показано,

что в периферической крови животных содержание клеток, имеющих маркеры В-лимфоцитов, возрастает и зависит от стадии заболевания ХЛЛ. Число клеток, имеющих маркеры В-лимфоцитов, увеличивается с развитием заболевания и возрастанием лейкоцитоза.

По данным ряда исследователей, наиболее сильное угнетение иммунитета у больных лейкозом животных наблюдается в условиях техногенного загрязнения внешней среды [88, 89].

Иммунодефицит признан ведущим звеном в патогенезе инфекционной бурсальной болезни в связи с тем, что своё воспроизводство вирус осуществляет в В-лимфоцитах фабрициевой сумки с фатальным феноменом их полноценного разрушения [78, 79]. Доминирующим признаком при данной патологии является глубокая деструкция фабрициевой сумки. Установлено, что большинство антигенпозитивных клеток локализовано в первые дни после заражения в мозговом слое, а при затяжной форме болезни антиген находили в корковой зоне. Одновременно отмечали увеличение апоптозных клеток, в основном в корковомозговом слое фолликулов. Развитие болезни усиливает апоптоз клеток. Характерным признаком апоптоза является сгущение и уплотнение хроматина и его фрагментация. Страдают в первую очередь В-клетки мозгового слоя фолликулов фабрициевой сумки. У здоровых цыплят апоптозные клетки локализуются на границе между корковым и мозговым слоями фолликулов, в то время как у больных птиц - практически во всех частях [178]. Разработана балльная оценка степени поражения организма цыплят при болезни Гамборо и количественную гистологическую оценку вирулентности полевых и вакцинных штаммов вируса. Переболевание инфекционным бурситом заметно влияет на восприимчивость птиц к возбудителям других болезней как вирусной, так и бактериальной этиологии.

В механизме развития вторичных иммунодефицитных состояний значительное место отводится стрессу. На организм сельскохозяйственных животных постоянно воздействуют различные стресс-факторы внешней среды. Такими неблагоприятными факторами могут стать нарушения температурно-

влажностного режима в помещениях, смена рациона и уровня кормления, технологические приёмы, при проведении которых недостаточно учитываются биологические особенности животных, осуществление некоторых ветеринарно-зоотехнических мероприятий (взвешивание, кастрация, мечение, каудотомия, отъём поросят и т. д.)

Стрессорные изменения затрагивают адаптационные системы организма и в первую очередь систему иммунитета. Угнетение иммунитета при стрессе в первую очередь связывается с нарушением Т-клеточного звена системы. Исследованиями ряда авторов показано уменьшение количества Т-лимфоцитов, нарушение нормальных соотношений между Т-, В-лимфоцитами и макрофагами, что сопровождается снижением иммунных потенций организма в целом. В дальнейшем происходят изменения неспецифических защитных реакций, снижается функциональная активность макрофагов. Для длительных и выраженных стрессорных воздействий характерно снижение функциональной активности Т-лимфоцитов. Причем депрессия охватывает все основные субпопуляции этих клеток (Т- киллеры, Т-супрессоры, Т-хелперы). Дальнейшее углубление стрессорных нарушений сопровождается сбоями в деятельности В-лимфоцитов: уменьшается их функциональная активность, снижается интенсивность пролиферативных процессов, уменьшается количество В-клеток в лимфоидных органах и уменьшается уровень иммуноглобулинов в крови, вплоть до полного их исчезновения. Нарушения кооперативных процессов иммунокомпетентных клеток при стрессе могут быть результатом как подавления функциональной активности их, так и эффектом подавления синтеза и секреции цитокинов (интерлейкинов, интерферонов и др.) [106].

У телят под действием стресс-факторов (холод, жара, мигающий свет, звук) снижается количество Т- и В-лимфоцитов, титр специфических антител, изменяется картина крови, подавляются фагоцитарные свойства лейкоцитов.

Стрессы наносят большой экономический урон промышленному птицеводству [169]. Устрессированных цыплят увеличивается масса надпочечников и снижается масса тимуса и фабрициевой бурсы. При

гистологическом исследовании наблюдается гипертрофия надпочечников и атрофия тимуса. В свиноводстве одним из основных негативных факторов является отъёмный стресс поросят. Ранний отъём поросят сопровождается снижением активности факторов иммунитета, как следствие этого происходит дисбаланс в микрoэкологической системе кишечника с преобладанием в ней гемолитических форм кишечной палочки, что приводит к развитию массовых диарей [33].

Проблеме нарушения иммунологического гомеостаза у животных при инвазионных заболеваниях посвящено значительное количество работ [36, 108].

Иммунитет при гельминтозах характеризуется слабой степенью напряжённости, особенно при однократном попадании заразного начала в организм хозяина, относительно коротким сроком действия. Интенсивность иммунного ответа зависит от числа гельминтов, поступающих в организм. При изучении клеточных и гуморальных реакций при гельминтозах ряд авторов отмечали, что на начальных стадиях инвазии происходит небольшое увеличение числа Т- и В-лимфоцитов, преимущественно за счёт Т-супрессоров.

Титр специфических антител нарастает медленнее. Включение супрессорных механизмов мигрирующих личинок гельминтов в организме животных тем самым защищает организм хозяина от нежелательных последствий иммунной реакции. По данным О.О. Муромцевой [153], у лошадей, спонтанно заражённых нематодами желудочно-кишечного тракта, наблюдается снижение числа Т- и В- лимфоцитов.

При ассоциативной стронгилятозно-оксиурозно-параскаридозной инвазии у лошадей регистрируется снижение факторов естественной резистентности, количества Т-хелперов и увеличение числа Т-супрессоров [175]. При смешанном заражении овец желудочно-кишечными стронгилятами и эймериями в организме животных наблюдаются иммунологические сдвиги, характеризующиеся увеличением относительного числа Т- и В-лимфоцитов на начальных этапах инвазии и последующей иммуносупрессией Т- и активацией В-субсистем иммунитета [108].

У инвазированных гельминтами животных наблюдаются глубокие структурные изменения в иммунокомпетентных органах. Так, по данным

С.Е.Ремизовой [175] ассоциативное аскаридиозно-гетеракидозное заболевание кур сопровождается значительными изменениями иммуноморфологических реакций со стороны центральных и периферических органов иммуногенеза. Это проявляется в виде уменьшения площадей Т- и В-зависимых зон в лимфоидных органах, затормаживанием пролиферации клеток зернистого и эритроидного ростков, лимфоидных, плазматических клеток, моноцитов, мегакариоцитов в костном мозге при активации эозинофилов.

В лимфоузлах овец при фасциолезе содержится больше плазмоцитов по сравнению с нормой. В ядрах плазмоцитов имеются вакуоли и бесструктурные зоны, образующиеся в результате кариолизиса. В селезёнке фолликулы имеют слабо выраженные контуры. Значительно снижено количество малых лимфоцитов, в макрофагах много деструктивного материала [176].

От сильно зараженных фасциолами и нематодами коров и нетелей рождаются телята с иммунодефицитами. Наличие иммунодефицита у молодняка находится в прямой зависимости от инвазии матерей. Зараженность крупного рогатого скота гельминтами способствует проявлению ложных туберкулиновых реакций [37]. У птиц, зараженных смешанной инвазией (аскаридиями, ооцистами эймерий, гетеракисами), сроки формирования и напряженность иммунитета после вакцинации против ньюкаслской болезни значительно отличаются от формирования специфического иммунитета у интактной птицы [87, 150].

Развитие животноводства в значительной мере сдерживается распространением акушерско-гинекологических болезней сельскохозяйственных животных [99, 100, 102, 152]. При этом, у больных коров значительно снижаются параметры иммунологической защиты организма. При заболевании коров маститом общий уровень иммуноглобулинов в их молоке повышается, но количество α -лактоглобулинов уменьшается. В молозиве больных коров содержится много антитрипсина, что способствует разрушению иммуноглобулинов в кишечнике телят. По данным Р.Т. Маннаповой [137], субклинические маститы вызывают в организме животных вторичные

иммунодефициты, которые характеризуются снижением Т-хелперов, В-лимфоцитов и активизацией реакции Т-супрессоров. Кроме того, у больных маститом коров снижаются лизоцимная и бактерицидная активность сыворотки крови, фагоцитарные свойства нейтронов [107].

При скрытых эндометритах у коров наблюдается увеличение количества иммуноглобулинов G, M, A классов. После лечения содержание в крови Ig M и A нормализуется, однако уровень IgG остается достаточно высоким. При острых гнойно-катаральных эндометритах у животных наблюдается обратная картина, происходит достоверное снижение иммуноглобулинов основных классов. Кроме того, происходит угнетение факторов естественной резистентности и наблюдается снижение Т- и В-лимфоцитов, увеличение количества Т-супрессоров [4, 5, 6].

Гнойно-катаральный эндометрит сопровождается деструктивными изменениями в лимфоузлах, что проявляется в виде уменьшения площади, занимаемой лимфатическими фолликулами без светлых центров, тканей, паракортикальной зоны. В селезёнке установлены глубокие нарушения в Т- и В-зависимых зонах органа, выразившиеся расширением площади красной пульпы и уменьшением белой пульпы. Наблюдается угнетение выработки костным мозгом клеток зернистого ростка, эритроидного ростка, лимфоидных клеток, моноцитов, мегакариоцитов и плазматических клеток [7].

Желудочно-кишечные и респираторные болезни молодняка сельскохозяйственных животных являются одной из наиболее острых проблем в животноводстве РФ, они имеют широкое распространение, особенно в крупных хозяйствах, и причиняют большой экономический ущерб.

К числу важнейших предрасполагающих и сопутствующих факторов относятся нарушения обмена веществ, низкий уровень естественной резистентности и иммунологической реактивности у коров и свиноматок вследствие дисбаланса питательных веществ в рационах, несоблюдения разработанных нормативов полноценного сбалансированного кормления, содержания животных при неудовлетворительных параметрах микроклимата; нарушения гигиены проведения отелов и опоросов, послеродовая патология и

маститы у маточного поголовья, несвоевременная выпойка молозива новорожденным телятам, гипогалактия у свиноматок, влияние на организм различных токсикантов, бессистемное широкое применение антибактериальных средств и др. [172].

Рядом исследователей изучался иммунный статус больных диспепсией телят. Установлено, что диспепсия телят приводит к развитию глубоких вторичных иммунодефицитных состояний. По данным Р.Т. Маннаповой и др. [138], у больных животных наблюдается снижение естественной резистентности, в частности, понижение бактерицидной активности сыворотки крови в 6,71 и лизоцимной - в 6,11 раза, резко угнетается фагоцитарная активность лейкоцитов. Количество циркулирующих иммунных комплексов также снижается. Уменьшается количество Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и активизируются супрессорные реакции в виде повышения в крови Т-супрессоров [68, 138, 140].

Большинство из представленных иммунодефицитных состояний характеризуется снижением первичного и вторичного иммунного ответа на микробные и вирусные антигены, снижением способности фагоцитов к перевариванию захваченных микробов, угнетением комплементарной, бактерицидной и лизоцимной активностей крови [131, 134].

1.3 Коррекция иммунологической недостаточности

1.3.1 Иммуномодуляторы растительного происхождения

Представители иммуномодуляторов растительного происхождения являются полисахаридами (ПС), содержащимися в бурых водорослях, черноплодной рябине, сабельнике болотном и т.д. Показано, что ПС повышают неспецифические факторы резистентности, влияя на систему комплемента, цитотоксичность макрофагов. Отмечено, что растительные ПС повышают уровень

антителообразующих клеток (АОК), реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) и оказывают противоопухолевое действие. Большинство из ПС являются митогенами, но из-за высокой токсичности применение препаратов затруднено.

Следует отметить, что иммуностимулирующим действием обладают фитоагглютинин, конканавалин А (Кон А) и митоген лаконоса, относящиеся к семейству бобовых и содержащие агглютинации клеток. Так, митоген лаконоса активизирует бета-клетки, а Кон А способствует агрегации мембранных рецепторов лимфоцитов, приводящих к активации клеток, снижают активирующую способность комплемента.

Ряд лектинов стимулирует фагоцитарную активность макрофагов. Плоды и стручки фасоли способствуют продукции эндогенного интерферона. Препарат из фасоли фазеолосаксин активно повышает титр гамма-ИФ.

Растения, содержащие тритерпеновые гликозиды всем хорошо известны. Это элеутерококк, женьшень, аралия маньчжурская, сафара японская. Препараты, полученные из этих растений, приводят к нормализации Т-лимфоцитов, преимущественно Т-супрессоров, В-лимфоцитов, О-клеток. Элеутерококк повышает уровень пептида (ИЛ-2), а также, как и женьшень, ускоряет иммунодепрессивное влияние циклофосфида, поэтому его рекомендуют при онкологических заболеваниях [136, 137, 141].

Потенцирующим действием на иммунную систему обладают сапонины, являющиеся гликозидами. Сапонины оказывают адъювантное действие при совместном введении с антигеном. Выявлено модулирующее действие на функцию Т-клеток. Сапонины являются гликозидами и содержатся в ряде растений, в частности, в корнях солодки. Весьма перспективно изучение растительных стероидов, обладающих эффектами, подобными естественным гормонам. Особенно, большое признание получили гликозиды солодки –глицирризиновая

(ГК) и глицирретовая кислоты (ГЛК) [19, 25]. В корнях солодки содержится до 23% глицирризина, который представляет собой калиевую и кальциевую соль 3-основной ГК, являющейся тритерпеноидным гликозидом.

Солодка - одно из самых древних лекарственных растений. Древняя китайская медицина заложена 3 тыс. лет до н.э. и уже в те времена солодка широко применялась при многих заболеваниях, как обволакивающее средство. Этот корень считали вторым после женьшеня. В последнее время выяснилось, что строение ГК имеет некоторое сходство со структурой кортикоидных гормонов. Впервые дезоксикортикоподобное действие было обнаружено в 1948 г. Реверсом. Кроме глюкокортикоидной активности гликозиды солодки обладают минералокортикоидными действиями. Введение экстракта в больших дозах вызывает нарушение водного и солевого обменов, отмечается ярко выраженная задержка ионов Na^+ и Cl^- , а также воды, и увеличивается выделение ионов K^+ . Гликозиды солодки проявляют синергизм с кортикостероидами, что объясняет снижение активности бета-редуктазы и дельты 4,5-альфа-редукторы, что способствует замедленному выведению кортикостероидов и удлинению их пребывания в организме. Для экстракта корня солодки характерно противовоспалительное действие, антидотный эффект, который обусловлен наличием в молекуле ГК 2-х связанных между собой глюкуроновых кислот; антиаллергическое действие объясняется тем, что ГК является антагонистом ацетилхолина, гистамина и других биологически активных веществ, связанных с аллергическими состояниями. Этот корень обладает и противоопухолевым действием - глицирретовая кислота может использоваться при лечении ряда опухолей. При непосредственном контакте с клетками опухоли Эрлиха "invitro" все вещества, полученные в солодке голой, оказывали некоторое цитотоксическое действие. Так, глициррат натрия в максимально переносимой дозе вызывает переднюю (15%) задержку роста саркомы 45, замедляет развитие асцитной опухоли

Эрлиха. Было выявлено антибиотическое действие по отношению к стрептококковой, стафилококковой и другим инфекциям, а также в отношении ряда простейших. Также, выявлено противотрихомонадное действие глициррината натрия, это же вещество обладает бактериостатическим действием в отношении золотистого стафилококка и микобактерий в концентрации 15-20 мг/мл. Установлено, что при одновременном введении сапонинов с антигеном, последний задерживается в месте введения, и основная его масса концентрируется в селезенке. Было обнаружено усиление синтеза антител, усиление кооперативного взаимодействия Т и В лимфоцитов, увеличение активности естественных киллеров.

Таким образом, для поиска малотоксичных, высокоэффективных растительных иммуностимуляторов перспективным классом являются гликопептиды, поэтому наше внимание было обращено на соединения такого рода.

1.3.2 Средства из органов и тканей, стимулирующие иммунные процессы

В технологии выращивания птицы важную роль играет полноценное и сбалансированное кормление. Особое внимание при этом необходимо обращать на наличие в рационе биологически активных веществ, витаминов, минералов, антиоксидантов, пробиотиков [29, 69, 97, 112, 127, 145, 147, 198, 207, 306]. Коррекция рациона путем введения кормовых добавок с целью обогащения кормов основной способ увеличения мясной продукции, с наименьшими затратами, повышения питательных и потребительских свойств производимой продукции что, снижает или незначительно повышает себестоимость продукции [3, 192].

Изучая действие стимуляторов на организм животных И.Е. Мозгов (1964) делит их на следующие группы: антибиотики, витамины, гормональные, бактериальные, тканевые препараты, препараты серы, разные фармацевтические препараты, специфические сыворотки. Все стимуляторы подразделяют на специфические и неспецифические. Специфические из них стимулируют преимущественно ту или иную систему, а неспецифические - действуют на весь

организм. Все они имеют ряд характерных общих особенностей. После их введения в организм, ускоряется рост, половое созревание, улучшается состояние здоровья, повышается устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды, повышается продуктивность [27, 77, 136, 142, 143, 166].

Тканевые препараты применяются различными способами: подкожно, наружно и внутрь. В соответствии с каждым способом применения готовится определенная форма препарата. Для наружного применения готовят мази, делают аппликации на раны и язвы. Жидкие взвеси тканей паренхиматозных органов используются для инъекций. Сухой биостимулятор добавляют в корм животных. Стимуляторы из растений готовятся в виде экстрактов [64, 65, 73].

Для получения тканевых препаратов по методике В.П. Филатова чаще всего используют селезенку, семенники, плаценту, печень, кровь, кожу, мышцы, надпочечники, яичники, мозг, ткани матки; из растений - алоэ. Заготовленную ткань разрезают на кусочки, закладывают в банки и помещают в холодильник при температуре $+2-4^{\circ}\text{C}$ на 5 - 7 суток. Выдержанную на холоде ткань измельчают в мясорубке, растирают в фарфоровой ступке, разводят изотоническим раствором хлорида натрия, кипятят 1-1,5 часа и настаивают 3 часа при комнатной температуре. Затем фильтруют и стерилизуют в автоклаве в течение часа при температуре 120°C , проверяют на стерильность и безвредность.

Опыт применения биологических стимуляторов в животноводстве и птицеводстве показал, что рост, развитие и продуктивность животных и птиц бывают различными даже у одного и того же вида при одинаковых условиях их кормления и содержания.

Установлено, что хорошо растет и развивается не больше $1/4-1/3$ молодняка, около $1/2$ молодняка растет значительно слабее физиологических возможностей и, наконец, около $1/5-1/4$ молодняка резко отстает в росте.

У хорошо развивающихся животных при неблагоприятных условиях физиологическое состояние нарушается, падает скорость роста, и они переходят по скорости роста во вторую и даже в третью группу. Установлено, что плохо развивающиеся животные в последующем имеют более низкую продуктивность.

Яйценоскость кур в таких условиях почти в два раза ниже.

В этой связи для повышения продуктивности животных используются различные методы. Среди таких методов значительное место занимают стимуляторы роста.

Стимуляторы – это своеобразные умеренные раздражители, в большей части случаев, суммарно или с некоторой избирательностью усиливающие в пределах нормы физиологические процессы. Их применение ведет к активизации преимущественно анаболических процессов (ассимиляторных, синтетических), преобладанию их над катаболическими процессами. Стимуляторы повышают общий тонус животного организма, активизируя деятельность его важнейших физиологических систем, улучшают обмен веществ, повышают энергию роста. В результате их действия у животных повышаются среднесуточные приросты, увеличивается выход мяса, сокращаются затраты корма на единицу продукции. При этом стимуляторы пробуждают к действию потенциальные физиологические резервы, имеющиеся в каждом здоровом животном организме.

В настоящее время учеными разработаны и внедрены в практику различные ферментные, витаминные, антибиотические, бактериальные, тканевые и растительные средства, которые используются в животноводстве и птицеводстве для ускорения роста и сокращения сроков откорма животных всех видов и птицы [158, 159].

О стимулирующем эффекте препарата из селезенки на рост телят в своей работе указывает Р.Р. Гизатуллин [64]. Он предлагает трехкратную инъекцию средства с интервалом в десять дней в дозе 4 мл. Стимуляцию роста и развития телят предлагают путем парентерального введения того же тканевого препарата и Е.П. Дементьев и др. [76]. Наиболее выраженная интенсивность роста у молодняка крупного рогатого скота наблюдается в возрасте 5-10 месяцев. За этот период масса животных увеличилась на 30-35 %, а при применении тканевого препарата из семенников бычков - на 40-50 %. Это происходит, главным образом, за счет роста мышечной ткани и умеренного отложения жира в подкожной

клетчатке, межмышечной ткани и частично в жировых депо. Исходя из полученных данных, они рекомендуют не применять тканевые препараты при низком уровне кормления.

Широкое внедрение стимуляторов роста при выращивании птицы может стать дополнительным источником увеличения производства продуктов птицеводства [38, 39, 133, 209, 214, 215, 216, 218].

Применение многих стимуляторов роста наиболее эффективно при интенсивных условиях выращивания молодняка. Индустриальные методы птицеводства неизбежно усиливают действие на организм птицы таких отрицательных факторов, как стресс, гиподинамия, снижение резистентности, дефицит природных биологически активных веществ в кормах и т. д. Снизить потери от указанных факторов и повысить продуктивность можно с помощью препаратов биогенных стимуляторов. О четко выраженном стимулирующем действии препаратов тканевого происхождения на организм 53-дневных цыплят сообщают Ю.В. Кирилова и Е.П. Дементьев [114].

Физиологическая стимуляция животных основывается на максимальном использовании функциональных возможностей организма и подтверждается исследованиями отечественных и зарубежных ученых на разных видах животных. Изучалось действие на организм как моноорганных, так и полиорганных тканевых препаратов. Применение политканевых препаратов (селезенка + печень, семенники + селезенка и т. д.) позволяет получить на разных возрастных группах животных более устойчивые дополнительные приросты на разных возрастных группах животных на 10,1-17,9 % (у цыплят 15 - 20 %) больше, чем при применении монотканевых. При этом наиболее эффективными оказались препараты, изготовленные из тканей молодых животных. Причем, установлено, что применение стимуляторов более эффективно в молодом возрасте, когда рост животных в большей степени определяется воздействием внешних факторов. Реакция животных на стимуляторы роста проявляется в зависимости от интенсивности роста животных. Быстро растущие организмы реагируют слабее, чем отстающие. При откорме лучше реагируют животные с

более высоким коэффициентом роста.

Стимулирующее действие тканевого препарата на рост и откорм животных тесно связывают и активизацией белково-азотистого обмена, направленного на усиление реакций переаминирования, повышение ретенции азота и синтеза белков в организме. В практике животноводстве важно изучение не только роста организма в целом, но и отдельных частей тела, тканей и органов.

Накоплен значительный опыт в деле изучения изменения роста отдельных частей организма под влиянием ростостимулирующих веществ [114, 146].

Анализ этих данных по этому вопросу показывает, что на различные органы стимуляторы воздействуют неодинаково. Согласно исследованиям, чем больше отклонений в развитии внутренних органов до применения стимуляторов, тем значительнее влияние последних.

Использование в рационах сельскохозяйственной птицы биостимулирующих добавок оказывает положительное действие на состояние естественной резистентности, вызывает улучшение физиологического состояния механизмов неспецифической резистентности, стимулирует иммуногенез, вследствие чего повышается сопротивляемость к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к возбудителям инфекционных заболеваний [95, 103]. Они указывают, что мерилom стабильности части тела или органа может служить коэффициент вариации её размеров. Чем выше коэффициент вариации, тем большим влиянием различных факторов подвержены ткань или орган и тем менее устойчивы данная часть или орган к воздействиям среды, и наоборот.

Таким образом, наибольшим изменениям под действием стимуляторов подвержены, как правило, ткани и органы, имеющие более высокие коэффициенты роста и вариации.

Тканевые препараты действуют на организм как мощные стимуляторы жизненных процессов: повышая общий тонус животного, активизируя деятельность его важнейших физиологических систем, улучшая обмен веществ, повышая устойчивость к неблагоприятным факторам; оказывают стимулирующее действие на продуктивность животных, повышая усвояемость

кормов через ферментные системы и центральную нервную систему.

По данным Е.П. Дементьева и др. [76], при введении стельным коровам тканевого препарата «Биостим» отмечается положительное влияние на течение родов, а также и в послеродовой период. Кроме того, при функциональной гипофункции яичников введение препарата в сочетании с тетравитом также отмечаются положительные результаты.

При изучении эффективности применения тканевых препаратов в животноводстве установлено, что под их влиянием лучше проявляется охота у овец, а у свиноматок, долгое время не приходящих в охоту, нормализуется функция органов размножения.

При изучении влияния биостимуляторов на морфологический состав крови многими учеными установлено, что у животных в пределах физиологической нормы наблюдается увеличение количества эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов вследствие оживления регенеративной функции костного мозга [1, 2, 14, 66]. Об увеличении содержания общего белка в крови животных под влиянием биостимуляторов сообщают в своих работах Р.Р. Гизатуллин [64], Е.П. Дементьев и др. [76], хотя отдельные авторы также отмечают, что существенной разницы по содержанию общего белка и его фракций в крови они не обнаруживают.

Показательны данные по изучению влияния биостимуляторов на естественную резистентность. Л.Ю. Топурия и Г.М. Топурия отмечают, что эти препараты стимулируют иммунобиологическую реактивность организма, которая выражается в активации фагоцитоза [202].

Одним из важнейших показателей улучшения состояния организма под влиянием тканевых препаратов является увеличение протромбина в крови, играющего важную роль как защитный фактор.

Тканевые препараты способствуют усилению тканевого дыхания, что подтверждается повышением активности фермента глюкозофосфат-дегидрогеназы, а также довольно быстрому окислению кетокислот и уменьшению концентрации углеродсодержащих продуктов в моче.

Многие ученые дают высокую оценку действию тканевых препаратов, оказывающих стимулирующее влияние на функции животного организма, секреторную и моторную деятельность желудочно-кишечного тракта.

Препараты консервированных тканей оказывают сложное воздействие на организм. Они обладают выраженной способностью повышать его иммунобиологические свойства, регенеративную способность, сопротивляемость патогенным факторам и его функции защитных механизмов. Значительный интерес представляют наблюдения, показавшие, что тканевые препараты обладают выраженным свойством снимать или значительно ослаблять состояние парабиоза пораженной ткани и способствовать восстановлению её нормальной чувствительности и реактивности. Доказана целесообразность использования тканевых препаратов совместно с антибиотиками, гормональными и др. средствами. Тканевые препараты оказывают благотворное влияние и при инфекционных заболеваниях, облучении. При комплексном применении биологически активных веществ и каждого из них в отдельности у выращиваемого молодняка повышается естественная резистентность, снижается заболеваемость, падеж [74, 75].

Основываясь на данных отечественных и зарубежных ученых, лечебное действие тканевых препаратов объясняется влиянием биогенных стимуляторов на ферментативные процессы нервных и других клеток, усилением обмена веществ и повышением физиологических функций организма. Тканевые препараты оказывают действие и на кору больших полушарий мозга и тем самым изменяют состояние лабильности центральной нервной системы. В зависимости от исходного функционального состояния нервной системы, силы и продолжительности раздражения, вызываемого тканевыми препаратами, может происходить или повышение её, а, следовательно, повышение или же понижение реактивности. Так, например, Н.Н. Даричева и В.А. Ермолаев [73] объясняют лечебное действие тканевых препаратов активизацией нервной системы и их влиянием на ослабленные функции организма, что способствует более быстрому выздоровлению животного. Они отмечают, что тканевые препараты по Филатову

трудно инъецируются, нередко наблюдается появление абсцессов на месте введения средств. Противопоказано применение тканевых препаратов при низком уровне кормления, истощении, при сердечно-сосудистых заболеваниях, ожогах в период острого проявления ожоговой болезни, тяжелых интоксикациях. В связи с этим перед стимуляцией больные животные подлежат тщательному ветеринарному обследованию.

Наконец, говоря о приемах стимуляции животных биологически активными веществами, следует указать, что действие некоторых современных стимуляторов при определенных технологиях выращивания животных изучено ещё недостаточно. Требуется дальнейшего изучения и обоснованность применения той или иной дозы, способы введения препаратов у различных половозрастных групп животных, в том числе и птиц. Наиболее актуально применение биостимуляторов в промышленном птицеводстве, т. к. высокая концентрация птиц на относительно малых площадях, клеточное содержание и гиподинамия, увеличивающие влияние техногенных факторов на организм, приводит к снижению иммунобиологической реактивности и нарушению обмена веществ у птиц [113, 135].

Важным также является разработка новых биостимуляторов, изыскание оптимальных доз и эффективных методов их введения для птиц различного возраста с целью повышения естественной резистентности и продуктивности животных.

В настоящее время в животноводстве имеется значительное количество различных препаратов и кормовых добавок, способствующих интенсификации роста и развития животных, нормализации обмена веществ в организме [43, 118, 119, 128, 155, 191, 210, 245, 259, 313]. Но эти средства довольно дорогие в применении, некоторые из них отличаются токсичностью или не приспособлены для группового скормливания, что не дает возможность в полной мере использовать их в качестве кормовых добавок.

1.3.3 Фармакотерапевтическая активность глицирризиновой кислоты и её использование в ветеринарной практике

Одним из направлений исследований в области новых лекарственных форм является создание комплексов фармакологически активных веществ в целях получения пролонгированных полимерных лекарств или увеличения специфической активности действующего начала.

Глицирризиновая кислота - это основной тритерпеновый гликозид корней солодки, являющийся одним из лидирующих природных соединений.

Химическое название - 20 β -Карбокси-11-оксо-30-норолеан-12-ен-3 β -ил-2-O- β -D-глюкопирануронозил-альфа-D-глюкопиранозидурановая кислота.

Глицирризиновая кислота является действующим веществом лекарственного растения и основным биологически активным компонентом экстракта корней солодки голой и уральской [25].

В настоящее время в клинической практике применяются глицеринин, глицерам, фосфоглив, а также различные медицинские препараты, содержащие производные глицирризиновой кислоты. Солодковый корень является вполне доступным сырьем и используются для лечения язвенных болезней, пародонтита, туберкулеза легких, при заболеваниях мочевого пузыря и дыхательных путей, а также при интоксикациях, связанных с простудными и некоторыми инфекционными заболеваниями. Известно, что гликозиды солодки β -ГК и глицирретовая кислоты и их производные обладают широкой биологической активностью. Глицирризиновая кислота является антагонистом ацетилхолина, гистамина и других биогенных аминов, участвующих в аллергических реакциях [28].

Молекулы глицирризиновой кислоты состоят из агликона и гликозидной цепи. Обилие полярных групп гидрокс- и карбоксильных групп обуславливает способность гликозидов как к самоассоциации в сложные структуры, так и образованию комплексов (клатратов) с органическими молекулами, среди которых основной интерес представляют лекарственные препараты. В результате

клатрирования отмечены случаи усиления у фармаконов вторичных фармакологических свойств, а также появление новых свойств. Наряду с широкой биологической активностью глицирризиновая кислота обладает очень низкой токсичностью и не дает нежелательных побочных эффектов, ее применяют для снижения побочного токсического действия основного препарата и для усиления его фармакологического действия.

Глицирризиновая кислота пролонгирует рекальфикацию плазмы и время свертывания тромбина и фибриногена. Следовательно, она перспективна для применения при патологических процессах в сердце, сопровождающихся воспалительными и некротическими изменениями миокарда [211].

В настоящее время в клинической практике применяются различные медицинские препараты, содержащие производные глицирризиновой кислоты, получаемые из корня солодки [22, 121, 200].

Глицирризиновая кислота является растительным селективным ингибитором тромбина; снижает повышение сывороточного уровня маркерных ферментов (креатинфосфаткиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатамино-трансферазы) в сыворотке крови, препятствует снижению содержания в миокарде гликогена и повышению содержания общих липидов, активации перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантной активности сыворотки крови, улучшает электрокардиографические показатели, перспективна для применения при патологических процессах в сердце, сопровождающихся воспалительными и некротическими изменениями миокарда, в частности, при миокардитах и инфаркте миокарда [123, 157].

Доказана антиаритмическая, противоаллергическая, противовирусная и противовоспалительная активность глицирризиновой кислоты. Глицирризиновая кислота способна подавлять повышение уровня глюкозы крови натощак и инсулина, снижает толерантность к глюкозе. Количество побочных реакций, наблюдаемых при применении глицирризиновой кислоты, невелико. Также, глицирризиновая кислота может прямо влиять на работоспособность сердца и играет роль в защите миокарда и венечных сосудов при кардиоваскулярных

заболеваниях. Следовательно, глицирризиновая кислота является средством, заслуживающим внимания при рассмотрении стратегии лечения заболеваний сердца [22, 200].

Установлен, антиатерогенный эффект у нового комплексного соединения симвастатина с глицирризиновой кислотой - симваглизина. Механизм которого связан с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы.

Исследования глицидипина (комплекса нифедипина с глицирризиновой кислотой в молекулярном составе 1:4), показали его высокую гипотензивную и антиаритмическую активность в сочетании с безвредностью применения [28].

Интерес к производным глицирризиновой кислоты вызван высокой и разнообразной биологической активностью, и низкой токсичностью [25].

Сладковатый вкус солодковому корню придает тритерпеновый гликозид - глицирризиновая кислота, присутствующая в корнях в виде смешанной калиево-кальциево-магниево-соли, состав которой зависит от вида корней и места произрастания. Анализ различных образцов корней показывает, что среднее значение для соли составляет $K_{0,6}Mg_{0,5}Ca_{0,2}$ глицирризиновая кислота. Содержание глицирризина в корнях солодки колеблется от 2 до 24 %. На территории стран СНГ произрастает около 12 видов солодкового корня. Род *Glycyrrhiza* разделяется на 2 секции: солодок настоящих и солодок ложных. К секции настоящих солодок относят 5 видов, к секции ложных - 8 видов. В СНГ произрастают 4 вида настоящих солодок и 3 вида из секции ложных [17].

В качестве основного сырья для получения глицирризиновой кислоты из видов настоящих корней солодок представляют 4 вида: солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.), уральская (*Gl. Uralensis* Fisch.), Коржинского (*Gl. Korshinskyi* Grig.) и шиповатая (шероховатая) (*Gl. Aspera* Pall) семейства бобовых (*Leguminosae*). Официальные источники глицирризиновой кислоты в России и СНГ - корни и корневища солодки голой и солодки уральской. Корни и корневища солодки голой являются основным сырьем, из которого получают глицирризиновую кислоту с 1843 г. Солодка голая (гладкая) - многолетнее травянистое растение высотой до 1-1,5 м из семейства бобовых (*Leguminosae*) порядка *Fabaceae*. Лекарственным

сырьем являются корни.

В дикорастущей солодке глицирризиновая кислота составляет 9,1 - 22,5 %, и ее количество зависит от многих факторов, таких как влажность, солевой состав, степень засоления и механический состав почвы.

Различные органы солодок содержат различные количества глицирризиновой кислоты. Надземная (зеленая) часть солодки голой (листья и стебли) практически не содержит глицирризиновой кислоты, цветках и семенах обнаружены небольшие количества глицирризиновой кислоты (0,097 и 0,3 % соответственно). Максимальное количество глицирризиновой кислоты содержится в основных корнях солодки голой в период созревания плодов. Содержание глицирризиновой кислоты в надземных органах солодки уральской достигает 0,58-1,26%. Содержание глицирризиновой кислоты и других биологически активных веществ в подземных органах солодки носит сезонный характер и зависит от типов почв и места произрастания растения. Содержание глицирризиновой кислоты в корнях солодки уральской колеблется от 9,2 до 10,9% на борových песках и составляет 8,9-10% на солонцах. Условия местообитания также существенно влияют на накопление ценных веществ в солодковом корне. Для медицинских целей заготавливают корни и корневища растения.

Биосинтез глицирризиновой кислоты происходит в надземной части солодки, что было показано с помощью радиоактивных предшественников- ^{14}C -ацетата и ^{14}C -мевалоната. Там же образуется агликон - глицирретовая кислота по общему для тритерпеноидовизопреновому правилу, а также глюкуроновая кислота, входящая в состав углеводной цепи гликозида. Транспорт гликозида из листьев в корни, в которых он накапливается, сопровождается деацетилированием и замена глюкозы и галактозы, обнаруженных в листьях, на глюкуроновую кислоту. На накопление ГК в корнях существенно влияет возраст растений. Так, 1-2х-летние корни солодки уральской содержат 2-3 % ГК, 4-8-ми-летние-4-7,8 %, 10-11-ти-летние-6,9-9,3 %.

Сырьевой базой солодкового корня в СНГ на протяжении последних десятилетий являются заросли солодки в долинах рек Амударьи и Сырдарьи. Здесь

ежегодно заготавливается около 22 тыс. т солодкового корня. Более 70 % сырья производится на территории Туркменистана в долине среднего течения Амударьи. В Казахстане в настоящее время запасы солодкового корня составляют 80,3 тыс. тонн на площади 38 тыс. га [17, 28].

Возможным заменителем двух официальных видов настоящих солодок - солодки голой и солодки уральской является солодка шиповатая (шероховатая) (*Gl. aspera* Pall), распространенная в Дагестане и Восточном Закавказье, в бассейне реки Сырдарьи, восточном Прибалхашье и Монголии, а также Китайской Джунгарии. Корни и корневища с. шиповатой содержат 6,4-7,0% глицирризиновой кислоты. По химическим показателям подземные органы солодки шиповатой отвечают требованиям стандартов, предъявляемым к сырью официального солодкового корня.

Солодка всегда являлась крупнейшим объектом заготовки и потребления в нашей стране и предметом сырьевого экспорта. Из солодкового корня выпускаются: экстракт солодки густой с содержанием глицирризиновой кислоты 18-19%; экстракт солодкового корня в брикетах; экстракт медицинский; экстракт сухой; концентрат глицирризиновой кислоты и кормосмесь в гранулах для кормления крупного рогатого скота.

Предложены различные способы экстракции корня солодки физраствором и сжиженным аммиаком [17, 28]. Первичный водный экстракт корня содержит глицирризин и много других растворимых в воде соединений и подвергается дальнейшей обработке для получения более высокоочищенных продуктов. Наиболее типичной является процедура подкисления водного экстракта кислотой (серной, соляной) до образования осадка сырой глицирризиновой кислоты ($\text{pH}=1-2$), который отделяется и обрабатывается аммиаком для превращения гликозида в триаммонийную, а затем моноаммонийную соли глицирризиновой кислоты. Последняя является товарным продуктом и используется в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности. Высокая степень очистки глицирризиновая кислота (99,7%) была достигнута методом двумерной противоточной экстракции препарата со степенью очистки 53,9% *n*-бутанолом и

фосфатным буфером. Высокоочищенная кристаллическая глицирризиновая кислота (99,5-100%) была получена адсорбцией раствора моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты на порошке полиамида с последующей элюцией водным этанолом и обработкой сильнокислыми катионитами [200, 211].

Препараты глицирризиновой кислоты обладают многосторонней биологической активностью и оказывают противовоспалительное, противовирусное и иммуномодулирующее действие. Противовоспалительное действие заключается в купировании воспалительных реакций, вызываемых гистамином, серотонином и брадикинином. Кислота ингибирует активность фосфолипазы А и образование простагландина Е2 в активированных макрофагах, ускоряет миграцию лейкоцитов в зону воспаления. При этом угнетается как экссудативная, так и пролиферативная фаза воспалительного процесса. Как показали исследования, глицирризиновая кислота обладает также выраженным противовирусным действием. Первое исследование антивирусных свойств глицирризиновой кислоты было проведено в 1979 году, а в 90-е годы было установлено, что она прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях за счет ингибирования киназы Р [266, 310]. В ряде исследований было показано, что мутантные штаммы вирусов, резистентные к ацикловиру, сохраняют чувствительность к глицирризиновой кислоте. При взаимодействии кислоты с вирионами изменяются различные фазы вирусного цикла, что сопровождается необратимой инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном состоянии вне клеток; блокируется внедрение активных вирусных частиц внутрь клетки, нарушается способность вируса к индукции синтеза новых вирусных частиц. Глицирризиновая кислота обладает также выраженным иммуномодулирующим действием. Показана способность глицирризиновой кислоты индуцировать образование ИФН и активировать неспецифические факторы клеточного иммунитета.

Для повышения резистентности и продуктивности животных и птиц разработан препарат нуклеостим, который представляет собой активатор роста, содержит два вида соединений - это натуральные биологически активные вещества

и низкомолекулярные экстрактивные вещества, выделенные по ноу-хау технологии. Первая группа веществ повышает резистентность организма. Вторая группа веществ - повышает секрецию тиреоидных гормонов и гормонов андростанового ряда. В результате естественной активации гормональной системы ускоряется рост молодняка, ускоряется набор массы тела птицы при откорме. Именно это в большинстве случаев не учитывается при применении премиксов для стимуляции веса сельскохозяйственной птицы. Он является нетоксичным соединением, повышает уровень клеточного иммунного ответа организма лабораторных животных.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена на кафедре морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет» в период с 2001 по 2021 гг. в соответствии с планом научно-исследовательских работ университета. Научно-производственные исследования проведены сельскохозяйственных предприятиях Республики Башкортостан.

Объектом экспериментально-гистологических и клинических исследований служили беспородные крысы-самцы, крысы линии WISTAR, крупный рогатый скот черно-пестрой породы уральского отродья различного возраста, свиньи йоркширской породы, лошади породы русский рысак, орловский рысак, цыплята-бройлеры кросса РОСС308. Особенности методик отдельных исследований изложены в соответствующих разделах диссертации. Гистологические исследования проводили на базе кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ и в отделе морфологии ФГБУ министерства здравоохранения РФ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» г. Уфа.

Экспериментальная часть исследований проведена в условиях вивария ветеринарной клиники и иммунобиохимической лаборатории факультета биотехнологий и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ. При проведении экспериментальной части опытов, формировании подопытных групп животных, организации нормативного кормления и содержания лабораторных животных руководствовались методическими положениями и правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных [182].

В ходе работы использовали методические рекомендации, разработанные член-корреспондентом РАМН, профессором И.Н. Тюренковым и доктором биологических наук В.Н. Перфиловой по доклиническому изучению

иммунотропной активности лекарственных средств [203, 208].

Условия проведения экспериментов были идентичны для контрольной и опытных групп, соответствующих требованиям СанПИН № 1045-73 «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», а также ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей практики», соответствующего международным стандартам GLP [171]. Рацион лабораторных животных состоял из сбалансированного по питательности, витаминам и минеральным веществам, отдельно для каждого из видов животных (мышей, крыс), гранулированного корма «ПроКорм», соответствующего ГОСТ Р 50258-92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных». Условия кормления и содержания сельскохозяйственных и домашних животных представлены в соответствующих разделах результатов собственных исследований.

Отбор венозных проб крови проводили натошак, в утреннее время, до физических нагрузок, в вакуумные пробирки «Vacuette»: для гематологических исследований - с двукалиевой солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА-К2); для биохимических исследований сыворотки крови - с активатором свертывания (clotactivator). Отобранные образцы крови, предназначенные для биохимических исследований, подвергали центрифугированию на центрифуге ЕВА 20 (Hettich, Германия) при 3500 об/мин в течение 10 мин.

Гематологические исследования цельной крови проводили с использованием полуавтоматического анализатора Гемоскрин - 18 и автоматического гематологического анализатора Abacus Junior 5 Vet (Diatron Messtechnik GmbH), определяющего 22 гематологических показателей, включая дифференциацию субпопуляций лейкоцитов. Поверка и калибровка гематологического анализатора проводилась в рамках внутри лабораторного контроля с постановкой исследований стандартизированных проб цельной крови с нормативным и патологическим значениями показателей, выпущенных компанией Diatron Messtechnik GmbH.



Рисунок 1 - Общая схема и объем исследований

Таблица 1 – Условия, группы, продолжительность опытов и виды применяемых препаратов

Группа животных	Количество животных	Продолжительность, сут.	Способ и кратность применения
Раздел 3.1 Изучение морфо-иммуно-биохимических показателей в условиях экспериментального иммунодефицита и медикаментозной коррекции экспериментальной иммуносупрессии Опыт №1 (научно-экспериментальный) Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на состояние естественной резистентности крыс при экспериментальной иммуносупрессии			
I контроль -Интактная (здоровые животные)	12	15 суток	-
II опыт -Иммуносупрессия (циклофосфан)	12	15 суток	Циклофосфан 40мкг/кг, однократно внутрибрюшинно
III опыт -Иммуносупрессия + ГК	12	15 суток	Циклофосфан 40мкг/кг, однократно внутрибрюшинно; Глицирризиновая к-та 50 мг/кг внутрижелудочно, 5 дней
IV опыт -Иммуносупрессия + нуклеостим	12	15 суток	Циклофосфан 40мкг/кг, однократно внутрибрюшинно; Нуклеостим 10 г/кг, внутрижелудочно, 5 дней
Раздел 3.2 Лечебно-профилактическая эффективность и иммунокорригирующие свойства глицирризиновой кислоты и нуклеостима Опыт №2 (научно-производственный) Неспецифическая резистентность и биохимический статус телят, больных бронхопневмонией, при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима в комплексной терапии			
I контроль -Интактная (здоровые животные)	20	90 суток	-
II опыт -Больные телята (стандартная схема)	20	90 суток	Бицин, 10 000ЕД/кг в/м 1 раз /3 дня Бисептол 240 мг внутрь 1 раз в день с молоком, в течение 7 дней Настой 100 мл/гол внутрь 1 раз в день, в течение 7 дней

Продолжение Таблицы 1

III опыт -Больные телята (стандартная схема + ГК)	20	90 суток	Бацин, 10 000ЕД/кг в/м 1 раз /3 дня Бисептол 240 мг внутрь 1 раз в день с молоком, в течение 7 дней Настой 100 мл/гол внутрь 1 раз в день, в течение 7 дней Глицирризиновая к-та 50 мг/кг внутрь, 5 дней
IV опыт -Больные телята (стандартная схема + НС)	20	90 суток	Бацин, 10 000ЕД/кг в/м 1 раз /3 дня Бисептол 240 мг внутрь 1 раз в день с молоком, в течение 7 дней Настой 100 мл/гол внутрь 1 раз в день, в течение 7 дней Нуклеостим 5 г/10 кг, внутрижелудочно, 5 дней
Опыт №3 (научно-производственный)			
Применение глицирризиновой кислоты для коррекции иммунодефицитных состояний			
I контроль -Интактная (здоровые животные)	20	30 суток	Основной рацион
II опыт -Телята 10-ти суточного возраста ГК в дозе 50 мг/кг (5 дней)	20	30 суток	Основной рацион + ГК в дозе 50 мг/кг 1 раз в день, внутрь с молоком
III опыт -Телята 10-ти суточного возраста ГК в дозе 50 мг/кг (10 дней)	20	30 суток	Основной рацион + ГК в дозе 50 мг/кг 1 раз в день, внутрь с молоком
Опыт №4 (научно-производственный)			
Изучение лечебной эффективности глицирризиновой кислоты при заболеваниях с диарейным синдромом			
I контроль -Больные телята (стандартная схема)	12	20 суток	Байтрил 5% в дозе 1 мл/20 кг живой массы подкожно 1 раз в день, 5 дней Изотонический раствор хлорида натрия+ 5% раствор глюкозы в дозе 10 мл/кг живой массы внутривенно 1 раз в день в течение 5 дней; отвар коры дуба в дозе 200 мл/гол три раза в сутки; ГК в дозе 50 мг/кг внутрь водный раствор в объеме 100 мл 2 раз в день в теч. 5 дней

Продолжение Таблицы 1

II опыт -Больные телята (стандартная схема + ГК)	12	20 суток	Байтрил 5% в дозе 1 мл/20 кг живой массы подкожно 1 раз в день, 5 дней Изотонический раствор хлорида натрия+ 5% раствор глюкозы в дозе 10 мл/кг живой массы внутривенно 1 раз в день в течение 5 дней; отвар коры дуба в дозе 200 мл/гол три раза в сутки; Глицирризиновая кислота в дозе 50 мг/кг внутрь водный раствор в объеме 100 мл 2 раз в день в течение 5 дней; Глицирризиновая к-та 50 мг/кг внутрь, 5 дней
Опыт №5 (научно-экспериментальный) Исследование острой токсичности высокоочищенной глицирризиновой кислоты			
I опыт -ГК в дозе 2000 мг/кг	6	5 суток	ГК в исследуемой дозе внутрижелудочно однократно
II опыт -ГК в дозе 2500 мг/кг	6	5 суток	ГК в исследуемой дозе внутрижелудочно однократно
III опыт -ГК в дозе 5000 мг/кг	6	5 суток	ГК в исследуемой дозе внутрижелудочно однократно
IV опыт -ГК в дозе 7500 мг/кг	6	5 суток	ГК в исследуемой дозе внутрижелудочно однократно
V опыт -ГК в дозе 10 000 мг/кг	6	5 суток	ГК в исследуемой дозе внутрижелудочно однократно
Опыт №6 (научно-экспериментальный) Исследование противовоспалительной активности (4 вида воспалений) высокоочищенной глицирризиновой кислоты			
I опыт -ГК	24	1 сутки	ГК в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно 4-кратное введение
II опыт -Ортофен	24	1 сутки	Ортофен в дозе 8 мг/кг внутрижелудочно 4-кратное введение
III контроль -Дистиллированная вода	24	1 сутки	Дист. вода в объеме 1 мл внутрижелудочно 4-кратное введение

Продолжение Таблицы 1

Опыт №7 (научно-экспериментальный)			
Исследование острой токсичности глицирризиновой кислоты при отравлении Рогор С			
I контроль -Рогор С (380)	6	10 суток	Рогор С в дозе 380 мг/кг внутрижелудочно однократно
II опыт -Рогор С (760) + ГК	6	10 суток	Рогор С в дозе 760 мг/кг внутрижелудочно однократно + ГК в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно однократно
III опыт -Рогор С (1520) + ГК	6	10 суток	Рогор С в дозе 1520 мг/кг внутрижелудочно однократно + ГК в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно однократно
IV опыт -Рогор С (3040) + ГК	6	10 суток	Рогор С в дозе 3040 мг/кг внутрижелудочно однократно + ГК в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно однократно
V опыт -Рогор С (3800) + ГК	6	10 суток	Рогор С в дозе 3800 мг/кг внутрижелудочно однократно + ГК в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно однократно
Опыт №8 (научно-экспериментальный)			
Изучение ветеринарно-санитарных показателей молока при хроническом отравлении			
I контроль -Рогор - С	7	60 суток	Ежедневно Рогор - С в дозе 1,75 мг/кг внутрь с комбикормом
II опыт -ГК профилактическая доза	7	60 суток	За 3-5 часов до дачи Рогор - С выпаивали ГК в дозе 50 мг/кг
III опыт -ГК лечебная доза	7	60 суток	После дачи Рогор - С через 3-5 часов выпаивали ГК в дозе 50 мг/кг

Продолжение Таблицы 1

Раздел 3.3 Оценка лютеолитического действия синтетического аналога простагландина F_{2α} , в комплексе с глицирризиновой кислотой, при половом цикле и персистентном желтом теле яичника коровы Опыт №9 (научно-экспериментальный) Изучение лютеолитического действия синтетического аналога простагландина F_{2α}			
I опыт- Клатирам	18	12 суток	На 8-12 день Клатирам в дозе 250, 500 и 1000 мкг.
II контроль - Физиологический раствор	18	12 суток	На 8-12 день физиологический раствор в дозе 250, 500 и 1000 м кг
Раздел 3.4 Эффективность применения глицирризиновой кислоты в спортивном коневодстве Опыт №10 (научно-экспериментальный) Изучение кардиопротекторных свойств глицирризиновой кислоты на модели острого повреждения миокарда крыс			
I опыт -ГК	10	60 суток	За 14 дней до однократного введения адреналина применяли ГК в дозе 50 мг/кг внутривенно 1 раз в день
II опыт -Адреналин	10	60 суток	Однократное введение адреналина гидрохлорида 0,1% раствора внутривенно
III контроль -здоровые животные	10	60 суток	Основной рацион
Опыт №11 (научно-экспериментальный) Изучение лечебно - профилактической эффективности глицирризиновой кислоты при миокардиодистрофии спортивных лошадей			
I опыт -Больные животные (стандартная схема + ГК)	12	30 суток	Стандартное лечение в течение 10 дней
II контроль -Больные животные (стандартная схема лечения)	12	30 суток	Стандартное лечение + ГК в дозе 50 мг/кг в течение 10 дней

Раздел 3.5 Эффективность применения иммуномодуляторов природного происхождения свиноводстве Опыт №12 (научно-производственный) Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на иммунный статус и продуктивность свиноматок и их потомство			
I контроль -Интактные животные	5	90 суток	Основной рацион
II опыт -ГК	5	90 суток	Основной рацион + ГК в дозе 50 мг/кг за 60 и 30 дней до опороса внутрь с кормом в течение 5 дней
III опыт -НС	5	90 суток	Основной рацион + НС в дозе 5 г/10 кг за 60 и 30 дней до опороса внутрь с кормом в течение 5 дней
Опыт №13 (научно-производственный) Изучение влияния глицирризиновой кислоты и нуклеостимма для повышения естественной резистентности, воспроизводительной функции свиноматок, роста, развития и сохранности новорожденныхпоросят			
I контроль -интактные животные	31	60 суток	Основной рацион
II опыт -ГК в первые 5 дней жизни	33	60 суток	Основной рацион +ГК внутрь в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день
III опыт -ГК в первые 5 дней жизни и с 30 по 35 дни	32	60 суток	Основной рацион +ГК внутрь в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день
IV опыт -НС в первые 5 дней жизни	32	60 суток	Основной рацион +НС внутрь в дозе 5 г/10 кг ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день
V опыт -ГК в первые 5 дней жизни и с 30 по 35 дни	32	60 суток	Основной рацион +НС внутрь в дозе 5 г/10 кг ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день

Продолжение таблицы 1

<p align="center">Опыт №14 (научно-производственный) Изучение влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на формирование мясных качеств свиней после дегельминтизации против аскаридоза</p>			
И контроль -интактные животные	7	60 суток	Основной рацион
II опыт -ГК	7	60 суток	Основной рацион +ГК внутрь в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день после дегельминтизации
III опыт -НС	7	60 суток	Основной рацион +НС внутрь в дозе 5 г/10 кг ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день после дегельминтизации
<p align="center">Раздел 3.6 Повышение продуктивных качеств и факторов естественной резистентности у цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима Опыт №15 (научно-производственный) Изучение влияния нуклеостима на массу тела, сохранность и развития внутренних органов цыплят-бройлеров</p>			
I контроль -интактные цыплята	50	30 суток	Основной рацион
II опыт -НС	50	30 суток	Основной рацион + НС в дозе 10 г/кг корма ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день
<p align="center">Опыт №16 (научно-производственный) Изучение влияния нуклеостима на иммуно-биохимические показатели крови цыплят-бройлеров</p>			
I контроль -интактные цыплята	14	45 суток	Основной рацион
II опыт -НС	14	45 суток	Основной рацион + НС в дозе 10 г/кг корма ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день
<p align="center">Опыт №17 (научно-экспериментальный) Изучение влияния нуклеостима на центральные органы иммунитета</p>			
I контроль -интактные цыплята	14	45 суток	Основной рацион
II опыт -НС	14	45 суток	Основной рацион + НС в дозе 10 г/кг корма ежедневно в течение 5 дней 1 раз в день

Фагоцитарную активность нейтрофилов у животных определяли по методике И.М. Карпуть и др. (1992). Оценку фагоцитарной активности псевдоэозинофилов цыплят-бройлеров проводили по методике Л.З.Клечикова (1967), при этом определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). Для этого приготовили суспензию частиц латекса размером 1,3-1,5 мкм. Исходную взвесь латекса трижды отмывали физиологическим раствором хлорида натрия центрифугированием при 3000 об/мин в течении 10 минут. Осадок ресуспендировали в среде 199, число частиц подсчитывали в камере Горяева и доводили до концентрации 100000 в 1 мкл. Затем к 0,2 мл крови добавляли 0,2 мл приготовленной суспензии латекса. Инкубацию проводили в термостате при температуре 37° С в течении 30 минут при регулярном встряхивании. Затем в пробирки добавляли 1 каплю 3% глутарового альдегида и центрифугировали при 1000 об/мин в течении 5 минут. Надосадочную жидкость удаляли, осадок суспензировали в 0,1 мл дистиллированной воды и готовили мазки. Мазки фиксировали метанолом, окрашивали азур-эозином. Учет полученных данных проводили под имерсионной системой микроскопа. Подсчитывали 100 клеток и определяли ФЧ и ФИ.

Тест спонтанного и индуцированного латексом восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) ставили в объеме 0,2 мл в центрифужных пробирках. К 0,2 мл крови, помещенной в центрифужные пробирки, добавляли: в первую 0,2 мл фосфатносолевого буферного раствора (ФСБ) и 0,04 мл НСТ; во вторую 0,2 мл подготовленной взвеси латекса и 0,04 мл НСТ. Смеси в пробирках инкубировали 30 минут при температуре 37°С, регулярно встряхивая. Затем центрифугировали при 1000 об/мин 5 минут. Надосадочную жидкость сливали, суспензировали в 0,1 мл ФСБ и готовили мазки. Анализ спонтанного (в первой пробирке) и индуцированного латексом (во второй пробирке) восстановления НСТ проводили под имерсионной системой микроскопа путем подсчета числа активированных, содержащих темно-фиолетовые зерна формазана, псевдоэозинофилов в процентах (Shopf R.F., Mattar J.etal., 1984).

Идентификацию Т- лимфоцитов проводили методом образования розеток с эритроцитами барана (Е-РОК) (Wybran et al., 1972; Jondal, 1984) и В-лимфоцитов по выявлению рецепторов к третьему компоненту комплемента (ЕАС-розетки)(Е.N. Mendes, 1973). Бактерицидную, лизоцимную и комплементарную активность сыворотки крови определяли по методике, описанной П.А. Емельяненко и др. (1980). Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови животных определяли методом простой радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток [139].

Определение активности β -лизинов проводили по методу О.В. Бухарина и др. (1972). Метод основан на способности β -лизинов лизировать *Bacillus subtilis*.

Циркулирующие иммунные комплексы определяли по методу Ю.А. Гриневич и Н.И. Алферова (1981). Метод основан на селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 3,75%-ном растворе полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000, с последующим фотометрическим определением плотности преципитата. Лизосомально-катионные белки у цыплят-бройлеров определяли по В.Н. Чеботкевичу и С.И. Лютинскому (1998).

Биохимические исследования крови проводили с использованием полуавтоматического биохимического анализатора крови StatFax1904+ (AwarenessTechnologyInc,) с применением стандартизированных реактивов VitalDiagnosticsSpb и следующими условиями постановок реакций: билирубин общий - методом Эндрасика-Грофа (инкубация 20 минут при температуре 20°C, $\lambda=545$ нм, длина оптического пути 10 мм, нижняя граница линейности 8 мкмоль/л, верхняя граница линейности 410 мкмоль/л в сравнении с холостой и калиброванной пробой билирубина 171 мкмоль/л); глюкозу - энзиматическим колориметрическим методом (инкубация - 10 минут при температуре 37°C, $\lambda=505$ нм, длина оптического пути - 10 мм, нижняя граница линейности - 1 ммоль/л, верхняя граница линейности - 30 ммоль/л в сравнении

с холостой и калиброванной пробой глюкозы - 10 ммоль/л); общий белок - биуретовым методом (инкубация - 30 минут при температуре 20°C, $\lambda=545$ нм, длина оптического пути - 10 мм, нижняя граница линейности - 0 г/л, верхняя граница линейности - 120 г/л, в сравнении с холостой и калиброванной пробой белка крови - 70 г/л); Аланинаминотрансферазу и аспартатаминотрансферазу - ферментативным кинетическим методом (без инкубации при температуре реакционной смеси 37°C, $\lambda=340$ нм, длина оптического пути - 10 мм, лаг-фаза - 90 с, время считывания - 60 с, фактор -1746, против холостой пробы); холестерин - энзиматическим колориметрическим методом (инкубация - 5 мин. при температуре 20°C, $\lambda=500$ нм, длина оптического пути - 10 мм, нижняя граница линейности - 0,5 ммоль/л, верхняя граница линейности - 25,8 ммоль/л, в сравнении с холостой и калиброванной пробой холестерина сыворотки крови -5,17 ммоль/л); триглицериды - энзиматическим колориметрическим методом (инкубация - 5 минут при температуре 37°C, $\lambda=505$ нм, длина оптического пути - 10 мм, нижняя граница линейности - 0,0 мг/дл, верхняя граница линейности - 700,0 мг/дл, в сравнении с холостой и калиброванной пробой холестерина сыворотки крови - 250,0 мг/дл); альбумин - методом определения концентрации альбумина в сыворотке крови по реакции с бромкрезоловым зеленым (без инкубации при температуре реакционной смеси 37°C, $\lambda=630$ нм, длина оптического пути - 10 мм, нижняя граница линейности - 20 г/л, верхняя граница линейности - 60 г/л, в сравнении с холостой и калибровочной пробой альбумина в сыворотке крови - 60 г/л); креатинин - псевдокинетическим двухточечным методом по реакции Яффе (без инкубации, при температуре реакционной смеси 37°C, $\lambda=505$ нм, длина оптического пути - 10 мм, лаг-фаза - 30 с, время считывания - 60 с, фактор = 2154, нижняя граница линейности - 0 мкмоль/л, верхняя граница линейности - 1000 мкмоль/л, в сравнении с холостой и калибровочной пробой креатинина в сыворотке крови - 177 мкмоль/л); мочевины - уреазным методом (без инкубации, при температуре реакционной смеси 37°C, $\lambda=340$ нм, длина оптического пути - 10 мм, лаг-фаза - 60 с, время считывания - 60 с, нижняя граница линейности - 0 мкмоль/л,

верхняя граница линейности - 200 мкмоль/л, в сравнении с холостой и калибровочной пробой креатинина в сыворотке крови - 80 мкмоль/л).

Калибровка и поверка биохимического анализатора проводилась в рамках внутри лабораторного контроля с постановкой исследований стандартизированных проб искусственной сыворотки крови с нормативным и патологическим значениями показателей, произведенных компанией VitalDiagnosticsSpb [219, 220].

Изучение клинического состояния крупного рогатого скота осуществляли общепринятыми методами (Уша Б.В., Фельдштейн М.А., 1986; Ленец И.А., 1989).

Индексы фабрициевой сумки и тимуса цыплят-бройлеров вычисляли по формуле: $I = m/M \cdot 100$, где - m - масса органа, г; M - масса тела, г [78, 79].

Развитие внутренних органов определяли путем вскрытия цыплят в условиях кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирского ГАУ с дальнейшей оценкой массы и размера внутренних органов. Для изучения формы, размеров и топографии органов использовали анатомо-морфологический метод. Материалом исследования явились центральные и периферические органы иммунитета и миокард. Внутренние органы взвешивали на аналитических весах ВЛКТ-500 с точностью до 30 мг. На основании полученных результатов вычисляли относительную массу органа. Линейные параметры измеряли при помощи штангенциркуля и линейки с ценой деления в 1 мм.

При проведении гистологических и гистохимических исследований ткани фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. Далее, сердца крыс всех исследуемых групп нарезали поперек на 3 сектора одинаковой толщины: верхний (основание сердца), средний и нижний (верхушка сердца). Образцы тканей обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори.

Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения [86, 154].

При иммуногистохимических исследованиях парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли CD 68, PCNA, CASP3, Timp 2 в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиную систему детекции LeicaBOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первых антител. Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения и микроскопа AxioImager Z1, оснащенного фотонасадкой ProgRes C3 и программой анализа изображений Axiovision (C. Zeiss, Германия) с кратными увеличениями объектива и окуляра 4, 10, 20, 40, 63 (масло), 100 (масло), 400 (масло) [274, 277, 279].

Анализ морфометрических данных проводили с использованием метода двухфакторного дисперсионного анализа и применения непараметрических методов-однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу и сравнения некоррелированных данных методом Манна-Уитни в программе Statistica 7.0.

При проведении экспериментальной части опытов на лабораторных животных использовали адреналиновую модель повреждения миокарда. Данная модель повреждения миокарда, аналогична по своей природе со стрессорными повреждениями сердца, которые возникают у спортивных лошадей при несоответствии физических нагрузок и функциональных способностей сердца во время тренинга и соревнований [53, 55, 252].

В качестве основных изучаемых фармакологических веществ использовались основной тритерпеновый гликозид корней солодки – глицирризиновая кислота, полученная в институте химии Уфимского научного центра Российской академии наук доктором химических наук Л. А. Балтиной под руководством академика РАН Г.А. Толстикова и нуклеостим, произведенный научно-внедренческим предприятием ООО «Экохимтех», Россия по адресу: 450029, г. Уфа, ул. Ульяновых, д. 65.

Глицирризиновую кислоту получали путем экстракции глицирризина из корней солодки горячей водой или паром и водных растворов аммиака или метанола. Кристаллическую глицирризиновую кислоту получали из сухого экстракта солодкового корня, очищенного от флавоноидов путем пропускания водного раствора через колонки с катионитами КУ-2-8 с последующей лиофилизацией и кристаллизацией.

Химическое название глицирризиновой кислоты - (20 β -Карбокси-11-оксо-30-норолеан-12-ен-3 β -ил-2-О- β -D-глюкопирануроно-зил-альфа-D-глюкопиранозидуроновая кислота). Брутто формула C₄₂H₆₂O₁₆. Молекулярная масса 823. Максимальный пик поглощения в УФ-спектре 254 нм. ГК представляет собой прозрачные бесцветные кристаллы, легко растворимые в этаноле, ацетоне, растворимые в воде, нерастворимые в эфире, хлороформе. Молекула ГК состоит из гидрофильной части - двух молекул глюкуроновой кислоты и гидрофобной части - сапогенина: глицирретовой кислоты (ГЛК). Глицирризиновая кислота является гликозидом глицирретовой кислоты с двумя молекулами глюкуроновой кислоты. При гидролизе ГК распадается на агликон и парасахарную кислоту. Агликоном ГК является одноосновная глицирретовая кислота с характерной для нее кетогруппой, которая находится в 11 положении. Ее сахаристая часть представляет собой 2 молекулы глюкуроновой кислоты [199, 200].

Препарат нуклеостим представляет собой экстракт из селезенки крупного рогатого скота, содержащий пептиды, нуклеозиды, основания нуклеотидов, диатомит. По внешнему виду представляет собой

водорастворимый порошок от светло-желтого до желтого цвета. Расфасовывают по 100 и 1000 г в пластиковую упаковку [81, 82, 83].

Нуклеостим содержит только натуральные компоненты, оказывающие комплексное воздействие на обменные процессы, регулирующее влияние на гормональный и иммунный статус животного. Препарат повышает секрецию тиреоидных гормонов и гормонов андрогенов в физиологических пределах. Тиреоидные гормоны стимулируют рост и развитие организма, рост и дифференцировку тканей, оказывают анаболическое действие на обмен белков, активируют гормон роста. Низкомолекулярные пептиды в составе препарата обладают регуляторными функциями, что обуславливает терапевтический эффект при лечении хронических и аутоиммунных заболеваний. Нуклеостим повышает резистентность организма за счет активации синтеза медиаторов интерферона, повышает устойчивость клеток печени к действию токсинов и ядов, оказывает положительное влияние на состояние кожно-волосного покрова [72]. При применении нуклеостима отмечается значительное увеличение среднесуточных привесов мышечной массы порядка 12-25%, улучшается конверсия корма, что особенно важно для продуктивных животных, используемых для откорма с последующим убоем. Нуклеостим, может применяться в комплексе с антибактериальными препаратами, витаминно-минеральными комплексами и другими химиотерапевтическими средствами. По степени воздействия на организм теплокровных животных Нуклеостим относится к малоопасным веществам и в рекомендуемых дозах не обладает местнораздражающим, резорбтивно-токсическим и сенсibiliзирующим действием.

Назначают крупному и мелкому рогатому скоту, свиньям и птицам для увеличения массы при откорме и повышения резистентности молодняка. Собакам и кошкам Нуклеостим применяется с целью ускорения роста у молодняка и увеличения мышечной массы у взрослых животных, для восстановления шерстного покрова при кожных заболеваниях и улучшения качества шерсти у здоровых животных, в том числе при подготовке к

выставкам. Цыплятам, утятам, гусятам - 10 г на 1 кг корма ежедневно с кормом в течении 5-7 дней; интервал 10 дней, после чего курс повторяют. Несушкам, уткам, гусям - 10 г на 1 кг корма ежедневно с кормом в течении 5-7 дней.

В очень редких случаях у гиперчувствительных животных возможно развитие аллергической реакции на компоненты нуклеостима. Препарат может обострять течение хронических и скрытых заболеваний, что не является основанием для его отмены.

Не рекомендуется назначать препарат животным в период иммунизации, а также при инфекционных заболеваниях и истощении.

Для изучения кардиопротекторных свойств глицирризиновой кислоты на модели острого повреждения миокарда крыс, применяли введение 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида. Изучение кардиопротекторных свойств глицирризиновой кислоты проводили на крысах линии Wistar, самцах, массой 380-400 г, с использованием адреналиновой модели поражения миокарда, в модификации (Чуваев И. В., Глотова С. В., Кудряшов А. А., Ганкина Ю. В., 2010). Данная модификация, по совокупности факторов, является, на наш взгляд, наиболее оптимальной для изучения кардиопротекторных свойств новых препаратов и может быть использована для скрининговых исследований. Изучали электрокардиограммы здоровых и больных животных с помощью электрокардиографа Heart Screen 60G Vet. Электрокардиографию проводили через 2-3 часа после приема корма. Регистрацию электрокардиограмм проводили в трех стандартных отведениях [262, 283]. При анализе электрокардиограмм обращали внимание на форму, направление и величину зубцов, продолжительность интервалов, положение сегмента S-T по отношению к изоэлектрической линии. Скорость движения ленты - 25 мм/с, чувствительность - 10 мВ [115, 284, 287]. Артериальное давление у лошадей определяли на хвостовой артерии при помощи автоматического тонометра OmronM2 Basic по общепринятой методике [94, 115].

Статистическую обработку и интерпретацию экспериментальных данных проводили биометрическим методом по Г.Ф. Лакину (1990), а также с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и BIOSTATISTICA. Регрессионные модели были получены с помощью пакета программ «STATISTICA 10». Определяли среднее арифметическое, стандартную ошибку среднего арифметического, среднеквадратичное отклонение. Достоверность различий сравниваемых показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне вероятности ошибки $*p \leq 0,05$, $**p \leq 0,01$, $***p \leq 0,001$.

При проведении ряда экспериментов принимали участие: доктор ветеринарных наук, профессор Е.Н. Сковородин, доктор биологических наук, профессор А.Ф. Исмагилова, доктор биологических наук, доцент И.В. Чудов, кандидат ветеринарных наук, доцент Р.Н. Файрушин, кандидат ветеринарных наук И.Р. Гатиятуллин, кандидат ветеринарных наук И.Р. Долинин, за что выражаю им искреннюю благодарность.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном разделе изложены уточненные, расширенные результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях в соавторстве с Гатиятуллиным И.Р. (2013, 2015, 2016, 2017, 2018), Гатиятуллиным И.Р., Чудовым И. В. (2018), Долининым И.Р. (2019,2020), Долининым И.Р., ЧудовымИ.В. (2020), Долининым И.Р.,Сковородиным Е.Н., Чудовым И.В. (2020), Долининым И.Р., Сковородиным Е.Н., ЧудовымИ.В., ШариповымА.Р. (2020), Долининым И.Р., СковородинымЕ.Н., ЧудовымИ.В., ЛебедевойА.И. (2020), ДолининымИ.Р., ГатиятуллинымИ.Р., Кузнецовым С.В. (2020), Долининым И.Р., Сковородиным Е.Н., Лебедевой А.И.(2020).

В соавторстве с Гатиятуллиным И.Р., Зиганшиным А. С. опубликованы научно-практические рекомендации, утвержденные научно-техническим советом Министерства сельского хозяйства Республики Башкортостан 13 апреля 2018, протокол №4 (2018), ДолининымИ.Р., Сковородиным Е.Н., Чудовым И.В. опубликованы две научно-практические рекомендации, утвержденные научно-техническим советом Министерства сельского хозяйства Республики Башкортостан 13 апреля 2018, протокол №4 (2018), 08 февраля 2021, протокол №1.

3.1Изучение морфо-иммуно-биохимических показателей в условиях экспериментального иммунодефицита и медикаментозной коррекции экспериментальной иммуносупрессии

С целью доказательного обоснования возможности клинического использования иммуномодуляторов природного происхождения (с позиций системного подхода, используемого при изучении патологических проявлений жизнедеятельности) нами были проведены экспериментальные морфо-иммуно-биохимические исследования на модели вызванной

иммуносупрессии у лабораторных крыс-самцов [54, 56].

В экспериментальной фармакологии и иммунологии изучение иммунобиологической активности лекарственных средств проводят на лабораторных животных с искусственно вызванным иммунодефицитом. Для этих целей используют различные препараты: азатиоприн, преднизолон, циклофосфан.

В целях воспроизведения экспериментального иммунодефицита нами был использован циклофосфан. Данный препарат широко используется в экспериментальных исследованиях для создания иммуносупрессии у экспериментальных животных [11, 168, 221]. Циклофосфан (циклофосфамид) является алкилирующим цитостатиком, химически близким к азотным аналогам иприта, ингибирует размножение и рост клеток, угнетает функции альвеолярных макрофагов, продукцию лимфокинов, компонентов комплемента, интерферонов, избирательно ингибирует Т-лимфоциты [126].

В наших экспериментальных исследованиях было сформировано четыре группы животных в возрасте двух месяцев. Крысы первой группы служили контролем. У крыс второй, третьей, четвертой групп был смоделирован экспериментальный иммунодефицит путем введения циклофосфана внутрибрюшинно в дозе 40 мкг/кг однократно. Через 5 дней на фоне иммунодефицитного состояния крысам третьей группы вводили в течение 5 дней глицирризиновую кислоту внутрь 1 раз в сутки в дозе 50 мг/кг, животных четвертой группы задавали нуклеостим путем добавления в корм в дозе 10 г/кг в течение 5 дней. Кровь у всех животных забирали через 5, 10, 15 дней после начала введения иммуномодуляторов.

3.1.1 Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на состояние естественной резистентности крыс при экспериментальной иммуносупрессии

Результаты морфологического состава крови крыс при экспериментальной супрессии представлен в таблице 2.

Нами установлено, что иммуносупрессия циклофосфаном вызывала уменьшение количества гемоглобина на 15,65 - 17,74 % ($p < 0,05$).

Таблица 2 - Морфологический состав крови крыс ($n=12$)

Срок исследования, сутки	Группа животных			
	Иконтроль-интактная	II опыт иммуносупрессия (циклофосфан)	III опыт иммуносупрессия + ГК	IV опыт иммуносупрессия + нуклеостим
Гемоглобин, г/л				
5	171,9±10,25	142,4±8,66*	141,5±8,12*	142,6±8,23*
10	169,9±6,96	136,1±8,45**	148,3±6,89*	150,2±4,65*
15	172,0±8,03	139,6±8,08**	166,1±5,12 /^^	165,9±5,42 /^^
Эритроциты, $10^{12}/л$				
5	7,69±0,76	5,08±0,45**	6,01±0,32*	5,82±0,41*
10	7,64±0,35	5,14±0,76**	7,12±0,48 /^	6,63±0,22**
15	7,62±0,74	5,10±0,41**	7,52±0,49 /^^^	7,49±0,86 /^^
Лейкоциты, $10^9/л$				
5	5,16±0,70	4,55±0,95	4,43±0,42	4,82±0,73
10	5,69±0,23	4,49±0,53*	5,02±0,24*	5,09±0,16*
15	5,77±0,75	5,73±0,70	6,01±0,49	5,91±0,61

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; при сравнении III и IV группы со II-й группой ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$ ^^^ - $p < 0,001$

Последующие введения иммуностимуляторов привели к коррекции этого показателя. Так, у крыс, получавших нуклеостим, через 5 дней после начала применения разница количества гемоглобина в пользу интактных

животных составляла 11,02% ($p < 0,05$), через 10 дней - 6,10% ($p < 0,05$). У крыс, которым вводили глицирризиновую кислоту, различия составили 14,54% ($p < 0,05$) и 3,97% соответственно по периодам наблюдений. Количество эритроцитов в крови подопытных животных уменьшалось при иммуносупрессии на 33,40 - 66,84% и удерживалось в течение всего периода наблюдений. При иммуномодуляции нуклеостимом количество эритроцитов повысилось, и разница с интактными крысами составляла на 10-й день 7,99 % ($p < 0,05$), на 15-й день - 1,70%. У крыс, получавших глицирризиновую кислоту, разница была соответственно 6,80% и 1,31%. Количество лейкоцитов значительно уменьшалось при введении иммуносупрессора на 12,82 - 21,14% (Рисунок 2). Введение нуклеостима приводило к увеличению их количества, и разница с интактными значениями была на 10-й день наблюдений 10,54% ($p < 0,05$) и на 15-й день - 2,36%. У крыс, получавших глицирризиновую кислоту, также прослеживалось достоверное увеличение количества лейкоцитов. Разница с интактными значениями составляла на 10-й день 11,77% и на 15-й день - 2,99%.

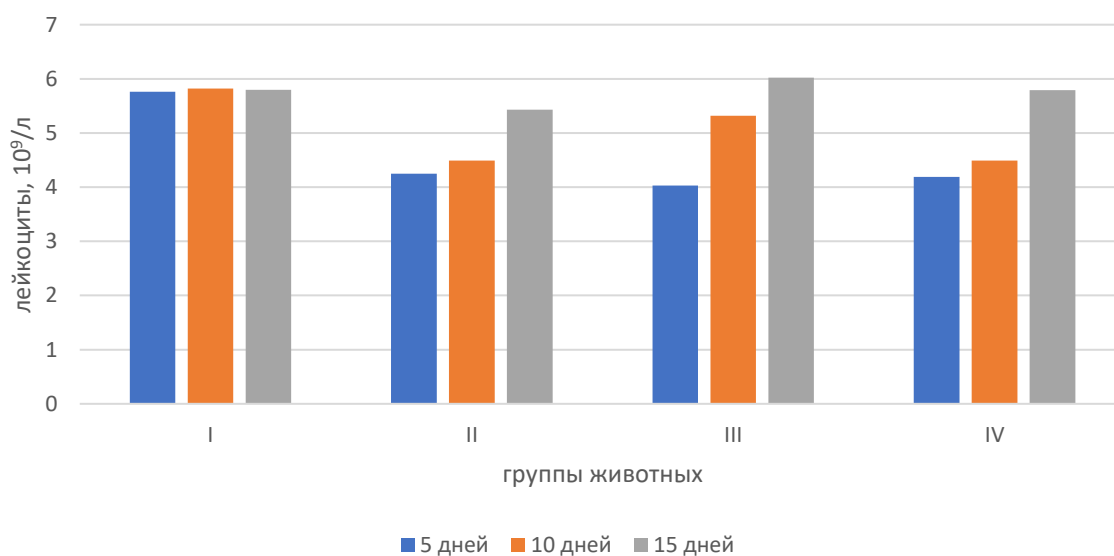


Рисунок 2 - Изменения количества лейкоцитов в крови крыс

Таким образом, введение крысам препаратов с иммуностимулирующей активностью на фоне экспериментальной иммуносупрессии приводит к нормализации морфологических показателей крови.

Несомненно, главное место в иммунной системе животных занимают Т- и В-лимфоциты [57, 289]. Относительное содержание Т- и В-клеточных популяций лимфоцитов крови было также различно у подопытных животных. Отмечено, что относительное содержание Т-лимфоцитов достоверно уменьшалось при иммуносупрессии по сравнению с интактными животными. Значительное уменьшение этого показателя было отмечено на 5-й день после введения крысам циклофосфана на 22,18-22,83% ($p < 0,01$) (Таблица 3).

Таблица 3 - Содержание Т- и В-клеточных популяций лимфоцитов в крови подопытных крыс (n=12)

Сроки исследования, сутки	Группы животных			
	I контроль- Интактная	II опыт Иммуносупрессия (циклофосфан)	III опыт Иммуносупрессия + ГК	IV опыт Иммуносупрессия + нуклеостим
Т-лимфоциты, %				
5	36,80±1,25	28,50±2,15**	27,90±2,66**	28,40±2,61**
10	36,60±2,54	29,60±2,25*	32,50±0,71	34,50±2,13
15	36,20±2,12	34,40±2,16	36,40±1,89	36,60±2,15
В-лимфоциты, %				
5	15,80±1,66	10,80±0,66**	10,40±0,88**	9,80±0,75**
10	16,20±1,14	9,60±0,75***	12,8±0,58** /^^	14,80±0,88/^^^
15	15,60±2,25	10,10±1,02*	16,40±0,55/^^^	16,80±1,02/^^^

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; при сравнении III и IV группы со II-ой группой ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$ ^^^ - $p < 0,001$

Введение крысам нуклеостима на фоне иммуносупрессии привело к увеличению числа Т-лимфоцитов, разница с контрольными показателями

была 11,20% ($p < 0,05$) на 10-й день применения и 0,55% - на 15-й день (Рисунок 3). У крыс, которым вводили глицирризиновую кислоту, количество Т-лимфоцитов было меньше интактных значений на 2,74% (10-й день) и больше, чем у контрольных аналогов, на 2,49% (15-й день).

Проведенный анализ по содержанию В-лимфоцитов показал (Рисунок 4), что содержание этих иммунокомпетентных клеток достоверно снижалось у животных с экспериментальным иммунодефицитом. Относительное количество В-клеточных популяций лимфоцитов крови было меньше, чем в контрольной группе, соответственно на 31,64 %, 34,17%, и 37,97%.

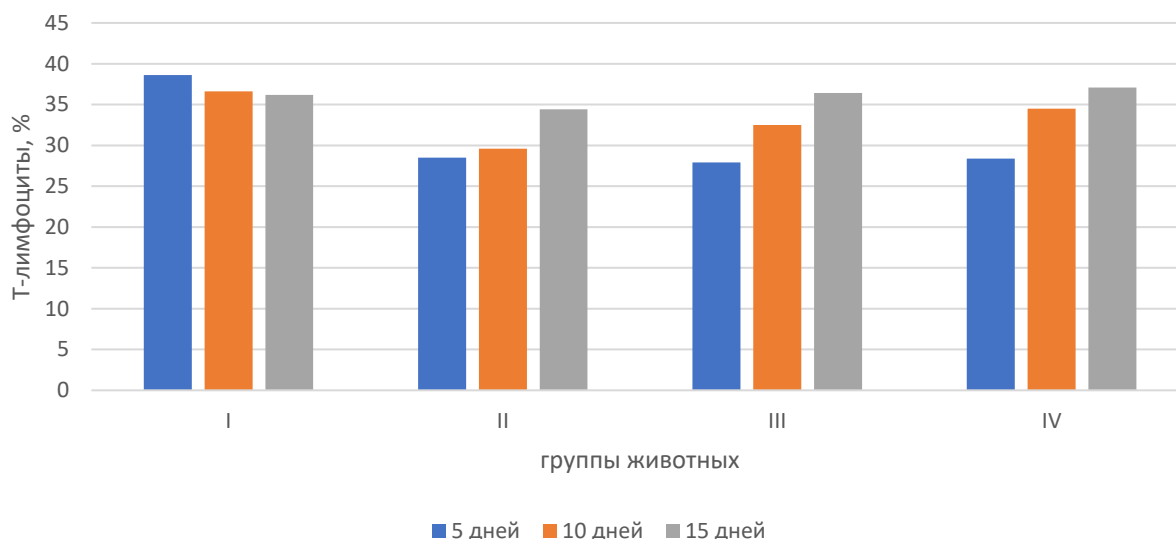


Рисунок 3 - Динамика относительного количества Т-лимфоцитов в крови крыс

Относительное количество В-лимфоцитов крыс всех опытных групп на 10-й день использования иммуностимуляторов оставалось на низком уровне и было меньше интактных значений на 40,74%, 20,99% и 8,64%. К концу эксперимента на 15 день исследований количество В-лимфоцитов у крыс повысилось, и различия составили во второй группе меньше на 35,26%, ($p < 0,05$); в третьей группе больше на 5,13%; в четвертой группе больше на 7,69 % по сравнению с интактными крысами (Рисунок 4).

Таким образом, исследуемые препараты оказывали корректирующее влияние на количество Т- и В-лимфоцитов в крови животных.

Иммуносупрессирующее действие циклофосфана вызывало значительное снижение значений этих показателей. Иммуностимуляторы природного происхождения способствовали устранению образовавшегося дефицита клеток у крыс, подверженных экспериментальной иммуносупрессией.

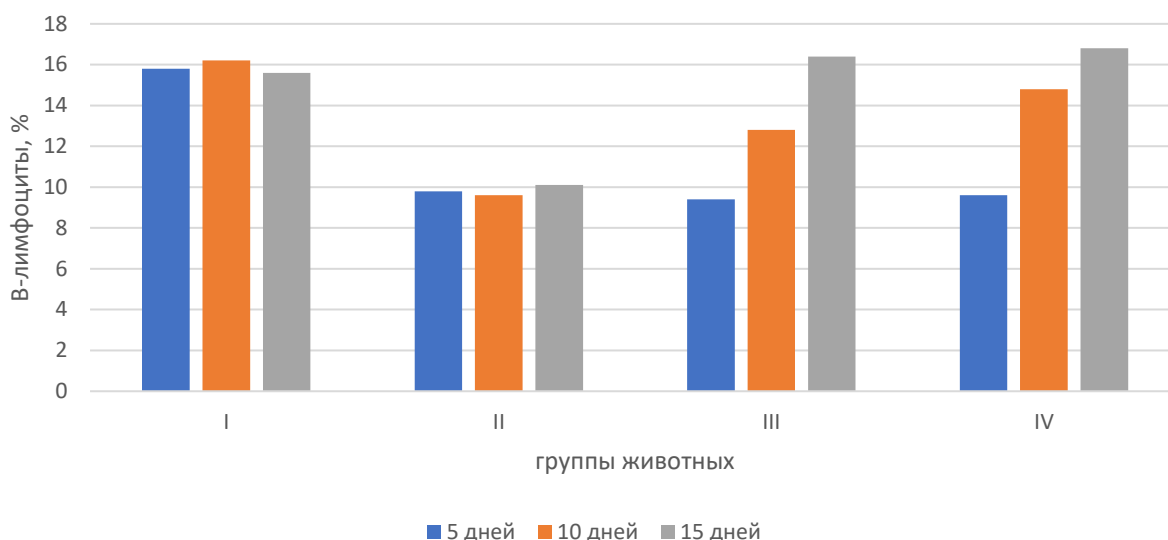


Рисунок 4 - Динамика относительного количества В-лимфоцитов в крови крыс

Известно, что лизоцим (мурамидаза) является лизосомальным ферментом, активность которого проявляется в гидролизе β -1-4-гликозидной связи полиаминосахаров клеточной стенки преимущественно грамотрицательных бактерий. Антимикробное действие лизоцима связано с его способностью расщеплять гликозидные связи в молекуле N-муреина (полимер L-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина), входящего в состав клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В комбинации с комплементом и некоторыми химическими и физическими факторами лизоцим может лизировать и клетки грамотрицательных микроорганизмов. Взаимодействуя с секреторными иммуноглобулинами, лизоцим участвует в формировании местного иммунитета [58, 201].

Наши наблюдения показали (Таблица 4), что количество лизоцима в сыворотке крови крыс достоверно уменьшалось при экспериментальной иммуносупрессии на 34,61-38,46% ($p<0,01$).

Введение крысам нуклеостима увеличивало уровень лизоцима на 10-й день, и разница с интактными животными сокращалась до 18,42% ($p<0,01$), у крыс, получавших глицирризиновую кислоту, эта разница составляла 22,37% ($p<0,01$). На 15-й день исследований разница уровня лизоцима между его значением в интактной и опытных групп соответственно составляла 6,33; 5,06; 15,19% ($p<0,05$) (Рисунок 5).

Бактерицидная активность сыворотки (БАС) крови представляет собой интегральный показатель антимикробной активности всех присутствующих антимикробных веществ, как термолабильных (комплемент, пропердин, нормальные антитела), так и термостабильных (лизоцим, В-лизин) начал.

Бактерицидная активность сыворотки крови крыс изменялась под действием иммуностимуляторов. Следует заметить, что введение циклофосфана привело к уменьшению значения этого показателя на 57,19 - 60,06% (Рисунок 6). Иммунокоррекция препаратами природного происхождения способствовала возрастанию БАС, и на 10-й день наблюдений разница с интактными животными в III группе составила 19,76%; в IV - 10,06% ($p<0,05$). К 15-му дню исследований данный показатель изменился, и если во II группе разница с интактной группой крыс составляла 50,74%, то в группах крыс, получавших иммуностимуляторы, она равнялась 8,38% ($p<0,05$); 7,36% ($p<0,05$) соответственно.

Анализируя данные по содержанию β -лизинов (Таблица 4), нами обнаружено, что воздействие циклофосфана приводило к уменьшению значения этого показателя на 36,57 - 38,23%, по сравнению с крысами интактной группы. Более низкие значения этого показателя отмечались и на 10-й день после введения иммуностимуляторов, по группам на 6,29; 4,91 и 2,66% соответственно.

Таблица 4 - Иммунологические показатели крови крыс (n=12)

Срок исследования, сутки	Группа животных			
	I контроль интактная	II опыт иммуносупрессия (циклофосфан)	III опыт иммуносупрессия + ГК	IV опыт иммуносупрессия + нуклеостим
Лизоцим, мкг/мл				
5	7,80±0,64	4,90±0,61**	5,10±0,49**	4,80±0,67**
10	7,60±0,49	5,60±0,49**	6,20±0,39**	5,90±0,49**
15	7,90±0,51	5,90±0,54**	7,40±0,60	7,50±0,36/^^
БАС, %				
5	96,40±10,41	39,48±6,14***	41,18±5,98***	41,30±6,69***
10	94,90±8,78	41,39±6,86***	76,15±3,49*/^^^	85,40±4,17/^^^
15	97,35±3,86	47,95±3,14***	89,19±2,16*/^^^	90,18±4,12/^^^
β-лизины, %				
5	56,96±2,18	35,16±2,14***	36,11±3,18***	35,97±4,90***
10	57,82±3,14	50,93±3,08	54,18±4,01	54,98±2,60
15	57,34±3,62	56,94±2,84	55,48±2,19	58,17±1,90
Комплимент, ед.				
5	83,50±5,90	22,90±6,12***	23,17±5,43***	23,98±6,30***
10	80,16±4,87	39,48±7,12***	52,16±7,25**	67,28±4,14*/^^
15	82,93±6,05	54,40±6,23**	71,35±5,49*/^	80,12±4,90/^^
ЦИК, ед.				
5	12,03±1,34	8,90±0,68**	9,02±0,65*	8,78±0,89*
10	11,95±1,86	13,25±1,16*	9,93±1,11*/^	10,02±1,43
15	12,16±1,03	16,49±1,70*	10,98±1,16/^^	13,41±1,15
Фагоцитарная активность, %				
5	12,33±0,81	9,24±0,84**	9,28±0,56**	9,41±0,52**

Продолжение таблицы 4

10	12,41±0,52	8,17±0,85***	11,25±0,47/^^	11,95±0,12/^^^
15	12,36±0,44	9,23±0,87**	12,09±0,77/^^	12,32±0,14/^^^
Фагоцитарный индекс				
5	4,28±0,18	3,23±0,25**	3,21±0,34**	3,19±0,28**
10	4,22±0,22	3,15±0,31**	3,96±0,45	3,98±0,54
15	4,25±0,16	3,21±0,43*	4,19±0,12/^	4,21±0,46

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$; при сравнении III и IV групп со II-й группой ^ - $p<0,05$; ^^ - $p<0,01$ ^^^ - $p<0,001$

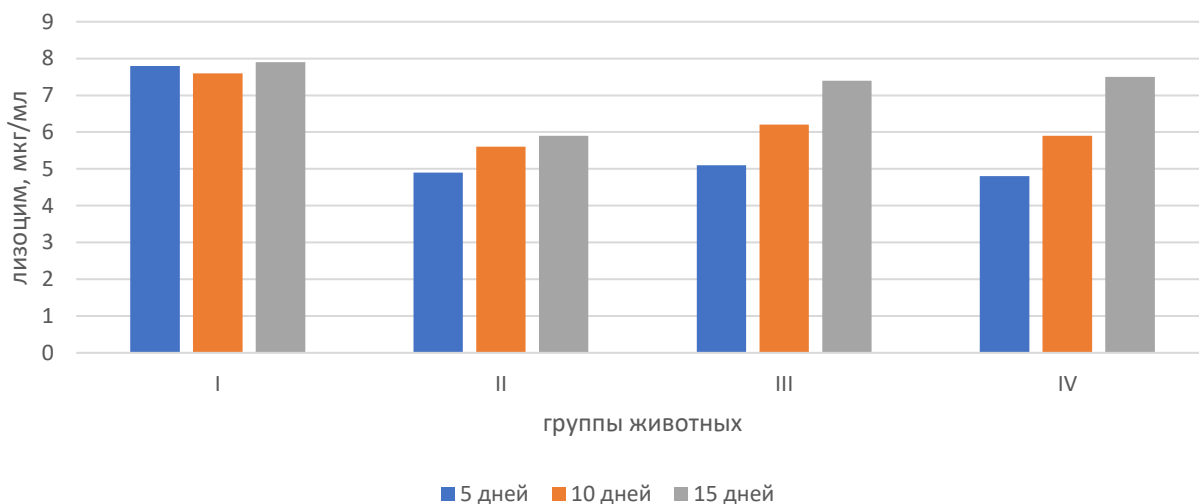


Рисунок 5 - Динамика количества лизоцима в сыворотке крови крыс

На 15-й день эксперимента во второй группе значение этого показателя было ниже, чем у интактных крыс на 0,7%, в третьей - на 3,3%, а в четвертой - было выше на 1,45%.

Комплемент - система сывороточных белков, состоящая из более, чем 20 компонентов глобулиновой природы, и рассматривается как комплекс проэнзимов, требующих последовательной активации. Активированный комплемент, взаимодействуя в организме с комплексом антиген-антитело, лизирует последний.

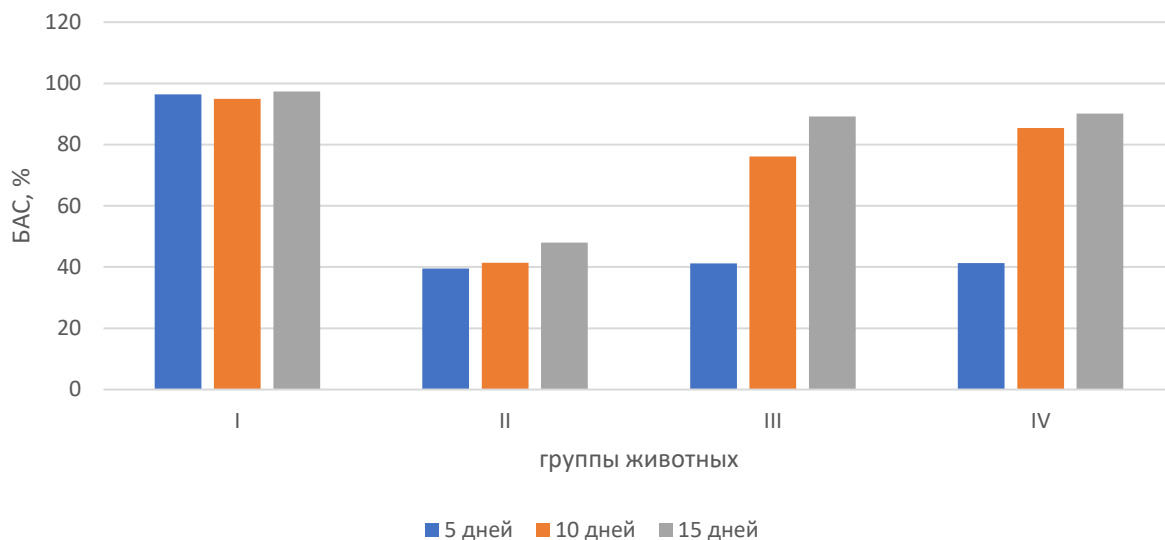


Рисунок 6 - Изменения бактерицидной активности в сыворотке крови крыс

Кроме цитолиза, комплемент принимает участие в анафилаксии, иммунном прилипании, конглоутинации, фагоцитозе, распознавании антигенов [172].

Комплемент - показатель, который достаточно чутко отражает негативные воздействия на иммунную систему организма животного. По нашим данным (Рисунок 7), в результате иммуносупрессии циклофосфаном этот показатель значительно снизился на 71,28 - 73,51 %, по сравнению с интактными животными, что сохранялось на протяжении всего эксперимента. Введение препаратов природного происхождения привело к активизации уровня комплементарной активности. Так, на 10-й день наблюдений его количество в сыворотке крови крыс было меньше на 50,74% 34,93% 16,07% ($p < 0,05$) относительно интактных животных. На 15-й день количество уровня комплемента выросло у крыс, которым вводили иммуностимуляторы; различия с показателями крыс, у которых была вызвана экспериментальная иммуносупрессия циклофосфаном, составили 31,15% в III опытной группе ($p < 0,05$); и 47,3% соответственно в IV опытной группе.

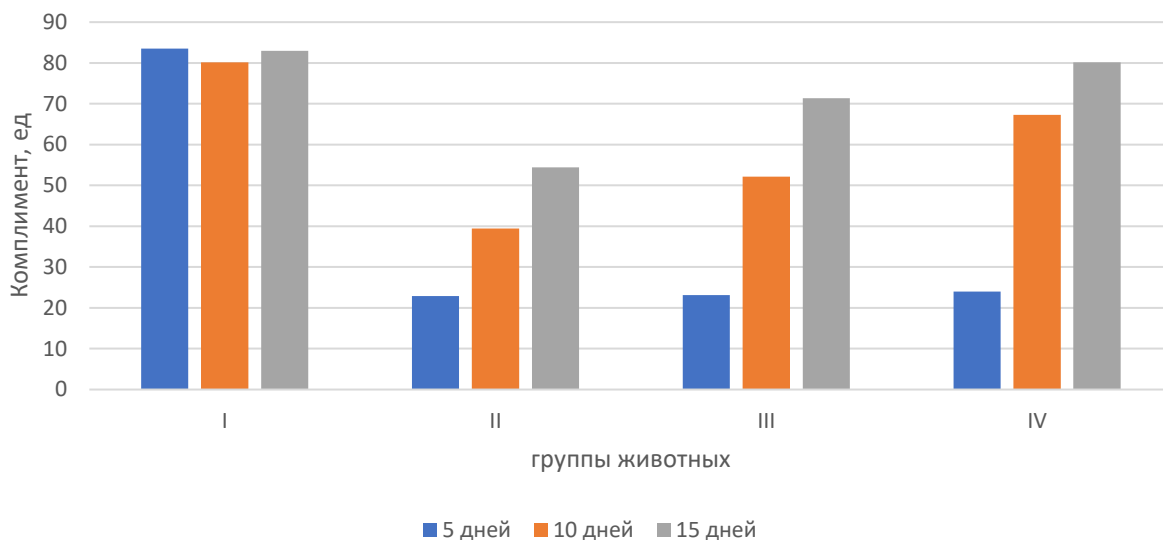


Рисунок 7 - Динамика активности комплемента у крыс

Важным показателем, отражающим степень антигенной нагрузки на организм, является содержание количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови животных. Нашими исследованиями установлено (таблица 4), что количество циркулирующих иммунных комплексов у крыс достоверно снижалось под действием циклофосфана на 24,44 - 27,01% ($p < 0,05$). При применении нуклеостима на 10 день исследований содержание ЦИК в крови крыс было на 20,34% меньше, чем у интактных животных и на 33,43% - по сравнению со II опытной группой с иммуносупрессией. При введении крысам глицирризиновой кислоты количество ЦИК также имело тенденцию к снижению, и разница в пользу интактных животных составляла 20,27% ($p < 0,05$). У крыс, не получавших коррекционную терапию, количество ЦИК было больше, чем в контроле, на 10,88% ($p < 0,05$). На 15-й день наблюдений количество ЦИК было во второй группе на 35,61 % больше, в третьей на 9,70% меньше, в четвертой на 10,28 % ($p < 0,05$) больше, чем у интактных животных.

Показателями неспецифической резистентности организма животных также служили фагоцитарная активность и фагоцитарный индекс. Анализ полученных данных показал, что фагоцитарная активность нейтрофилов крыс опытных групп была достоверно ниже, чем в интактной группе животных.

Наибольшее уменьшение этого показателя 23,68 - 34,17% отмечали у крыс под действием циклофосфана. Коррекция иммунодефицита препаратами природного происхождения позволила повысить этот показатель, и к 15-му дню фагоцитарная активность нейтрофилов больше на 30,98% и 33,47% соответственно по сравнению со II опытной группой и была меньше лишь на 2,23% и 0,32%, чем у интактных животных (Рисунок 8). Изменения фагоцитарного индекса были схожими. Максимальное увеличение этого показателя после иммуносупрессии наблюдалось у крыс, получавших глицирризиновую кислоту и нуклеостим.

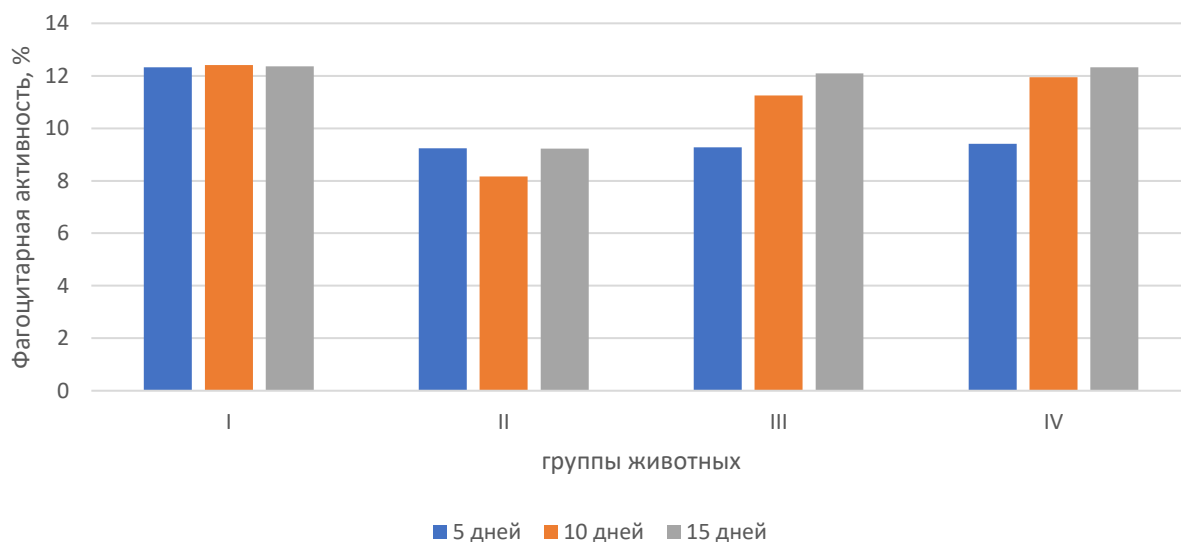


Рисунок 8 - Изменения фагоцитарной активности нейтрофилов крови крыс

Проведенные нами комплексные исследования функционального состояния иммунной системы крыс в условиях экспериментальной иммуносупрессии циклофосфаном регистрировали глубокий иммунодефицит, проявляющийся в снижении факторов естественной резистентности, показателей клеточного и гуморального иммунитета. В то время как применение препаратов природного происхождения (глицирризиновая кислота и нуклеостим) приводило к коррекции нарушенных звеньев иммунитета.

3.1.2 Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на обмен веществ крыс при иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном

Белки плазмы крови, осуществляя важнейшие функции в организме животных, непосредственно участвуют в поддержании гомеостаза. Актуальность изучения белков сыворотки крови обусловлена их многообразием и возможностью выполняемых ими биологических функций. Белки являются пластическим материалом, обеспечивающим построение клеток и тканей организма, выполняют транспортную функцию, являясь посредником между поступающим в организм веществом и клетками организма, содержат антитела и другие компоненты, входящие в систему барьерных приспособлений организма.

Нами предпринята попытка установить динамику количественного изменения белков и белковых фракций сыворотки крови при экспериментальной иммуносупрессии.

Количество общего белка сыворотки крови крыс уменьшалось под действием циклофосфана на 9,14 - 9,69% (Таблица 5). Применение иммуностимуляторов способствовало увеличению количества общего белка. Разница с контрольными значениями на 10-е сутки наблюдений составляла: во группе - 8,37%; в III группе - 4,39%; в IV группе - 4,67%. На 15-е сутки наблюдений у крыс под действием циклофосфана количество общего белка сыворотки крови было сниженным на 7,45% относительно значений интактных животных. У крыс, получавших нуклеостим, количество белка увеличилось и отличалось от контрольных значений на 0,55%.

У животных, которым вводили глицирризиновую кислоту, содержание общего белка в крови увеличилось, и превышало контрольное значение соответственно на 3,04 % (Рисунок 9).

Анализируя данные по количеству белковых фракций, мы установили, что при экспериментальной иммуносупрессии происходит увеличение

Таблица 5 – Биохимические показатели крови крыс (n=12)

Срок исследования, сутки	Группа животных			
	I контроль интактная	II опыт иммуносупрессия (циклофосфан)	III опыт иммуносупрессия + ГК	IV опыт иммуносупрессия + нуклеостим
Общий белок, г/л				
5	72,20±1,42	65,60±1,50**	65,20±2,72**	65,40±2,36**
10	72,80±2,02	66,70±1,25**	69,60±2,21	69,40±2,20
5	72,40±1,46	67,00±2,09*	72,00±3,20	74,6±3,60
Альбумины, %				
5	32,00±1,40	39,15±1,58**	36,02±2,20	35,84±2,40
10	32,10±1,10	37,37±6,40	31,95±3,57	32,53±0,10
15	32,90±0,80	37,15±2,72	30,01±0,32**/^^	32,15±0,88
α-глобулины, %;				
5	31,61±1,20	39,28±2,09**	39,65±2,09**	37,37±1,40**
10	33,01±3,10	36,41±1,25	31,82±1,47/^	36,94±1,33
15	33,75±3,20	32,37±1,40	30,42±1,01	32,83±0,74
β-глобулины, %;				
5	14,72±1,10	9,12±1,32**	10,24±1,02**	10,78±0,34*
10	13,23±1,20	11,12±1,23	10,56±1,45*	11,16±2,01
15	13,10±0,72	12,15±1,14	12,98±2,45	13,04±1,13
γ-глобулины, %;				
5	21,67±1,90	12,45±1,15***	14,09±1,12***	16,01±1,15**/ ^
10	21,66±2,00	15,10±0,98***	25,67±1,44/^^^	19,37±1,56/^
15	20,25±1,30	18,33±1,01	26,59±2,14***/^^^	21,98±1,22/^

Продолжение таблицы 5

АСТ, мкмоль/л*ч				
5	0,30±0,06	0,45±0,14***	0,44±0,03*	0,42±0,05
10	0,28±0,12	0,32±0,19	0,34±0,17	0,36±0,12
15	0,34±0,02	0,38±0,02	0,32±0,12	0,28±0,04/^
АЛТ, мкмоль/л*ч				
5	0,25±0,09	0,39±0,06	0,41±0,09	0,37±0,21
10	0,31±0,06	0,41±0,04	0,32±0,12	0,28±0,03/^^
15	0,27±0,08	0,41±0,07	0,30±0,05	0,26±0,04

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$; при сравнении III и IV группы со II-ой группой ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$ ^^ - $p < 0,001$

альбуминов на 12,0 - 22,34% ($p < 0,05$), α -глобулинов на 18,22 - 25,43% ($p < 0,05$); уменьшение β -глобулинов на 26,77 - 38,04%, γ -глобулинов на 19,52 - 42,55%.

Использование препаратов для иммуномодуляции приводило к стабилизации данных показателей. У крыс, которым вводили нуклеостим, количество альбуминов было меньше на 0,47%, α -глобулинов меньше на 3,60% β -глобулинов - меньше на 20,18% ($p < 0,05$), γ -глобулинов больше на 18,51% ($p < 0,05$), по сравнению с интактными животными (Рисунок 10).

На 15-й день эксперимента уровень альбуминов снизился, и разница с интактными животными составила 8,78 %, количество α -глобулинов было меньше контрольных значений на 9,87%, а количество β -глобулинов и γ -глобулинов увеличилось и было выше, чем у интактных животных, на 0,92% и 31,31 % соответственно. Аналогичная тенденция прослеживалась и при введении крысам глицирризиновой кислоты. Количество альбуминов и α -глобулинов на 10-й день наблюдений было высоким, выше контрольных значений соответственно на 1,34 - 2,37%. На 15-й день эксперимента количество данных белковых фракций было меньше по сравнению с контролем на 2,28 - 7,17 % соответственно (Рисунок 11).

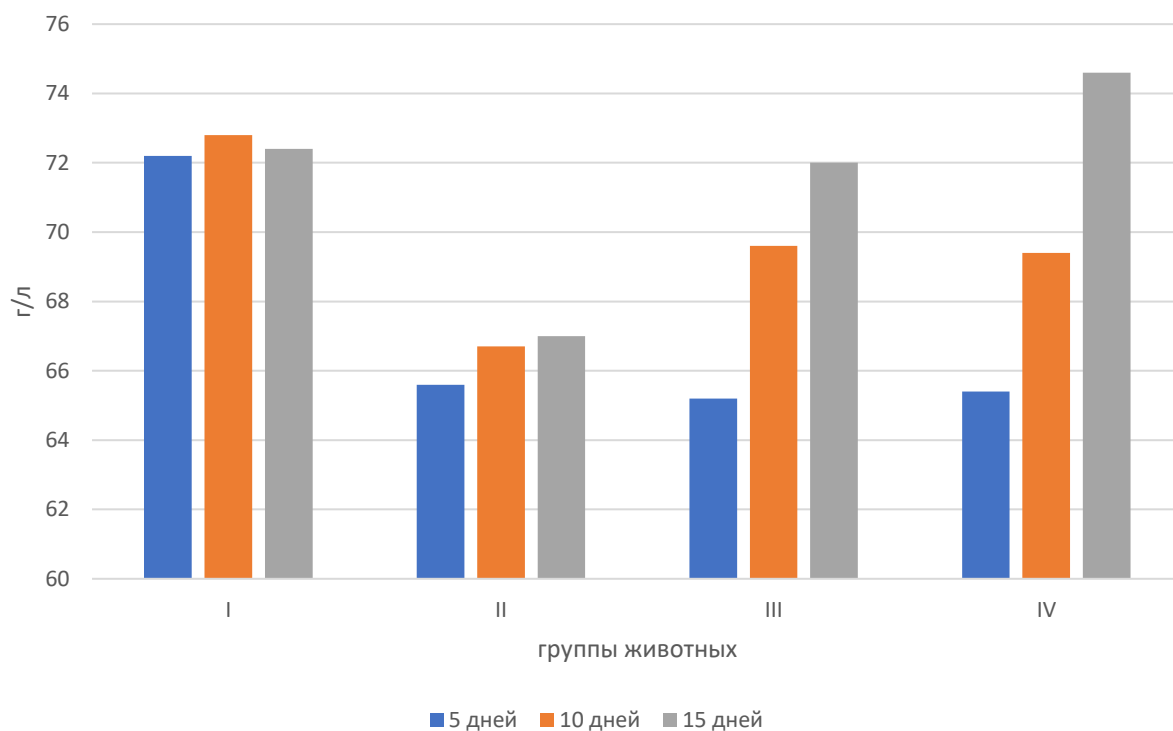


Рисунок 9 - Динамика количества общего белка сыворотки крови крыс

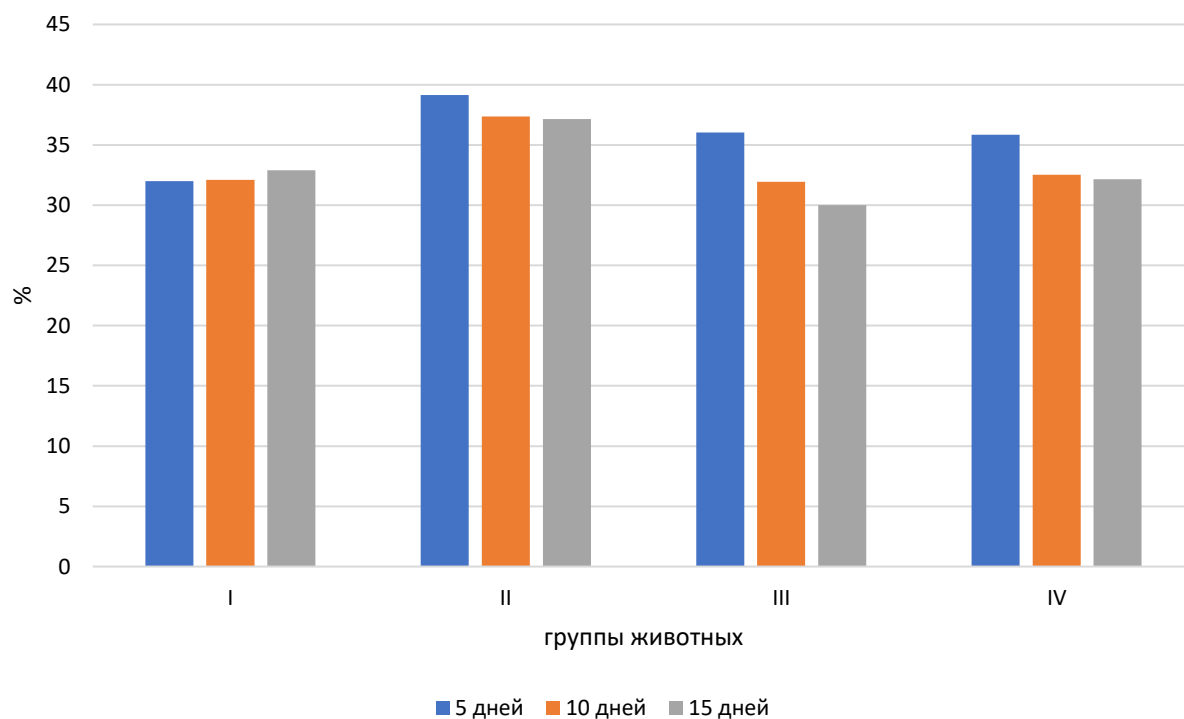


Рисунок 10 - Динамика количества альбуминов сыворотки крови крыс

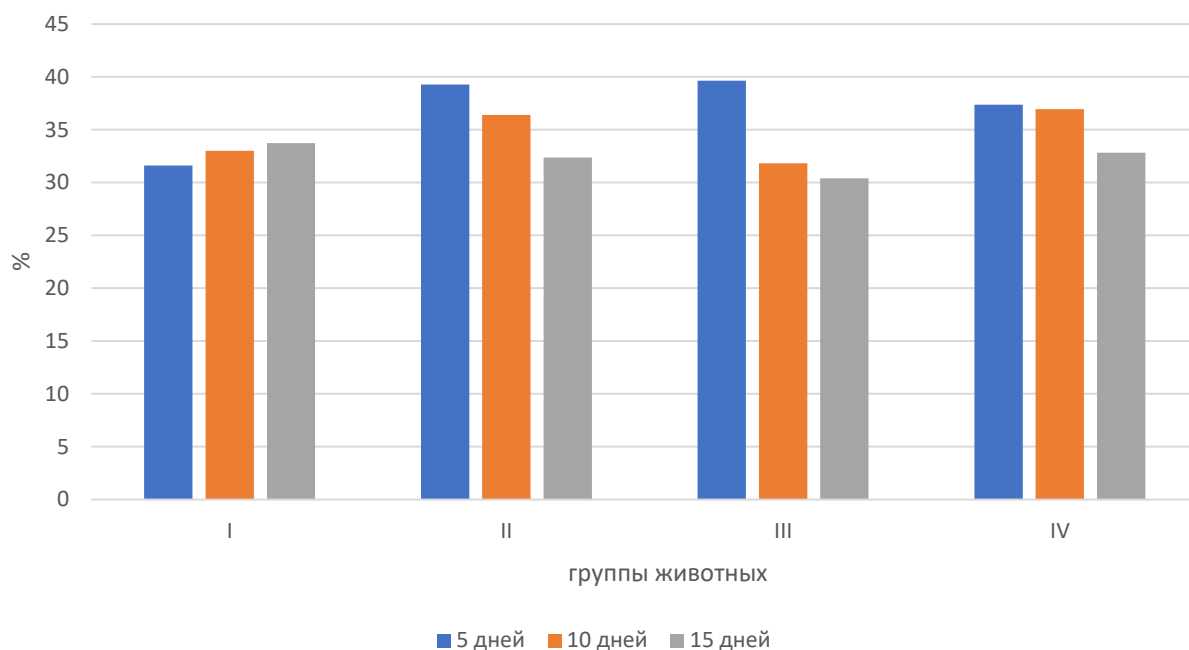


Рисунок 11 - Динамика количества α -глобулинов в сыворотке крови крыс

Количество β -глобулинов и γ -глобулинов на 10-й день было ниже контрольных значений в группе животных, получавших глицирризиновую кислоту на 15,65% и 10,57% ($p < 0,05$). На 15-й день наблюдений количество данных белковых фракций увеличилось под действием препаратов природного происхождения и превышало контрольные значения на 0,45 - 8,54% и 0,31 - 1,09% соответственно (Рисунок 12, 13).

Изучение содержания аминотрасфераз крови опытных крыс показало, что у животных при иммуносупрессии активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) на 40,0 - 60,09% больше интактных значений (рисунок 14). Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) крови опытных крыс также значительно превышала контрольные уровни - на 48,0 - 76,0% (рисунок 15). Использование иммунокорректоров природного происхождения способствовало снижению активности ферментов переаминирования. Хотя активность АСТ и АЛТ на 10-й день наблюдений оставалась высокой, она лишь немногим была выше контрольных уровней на

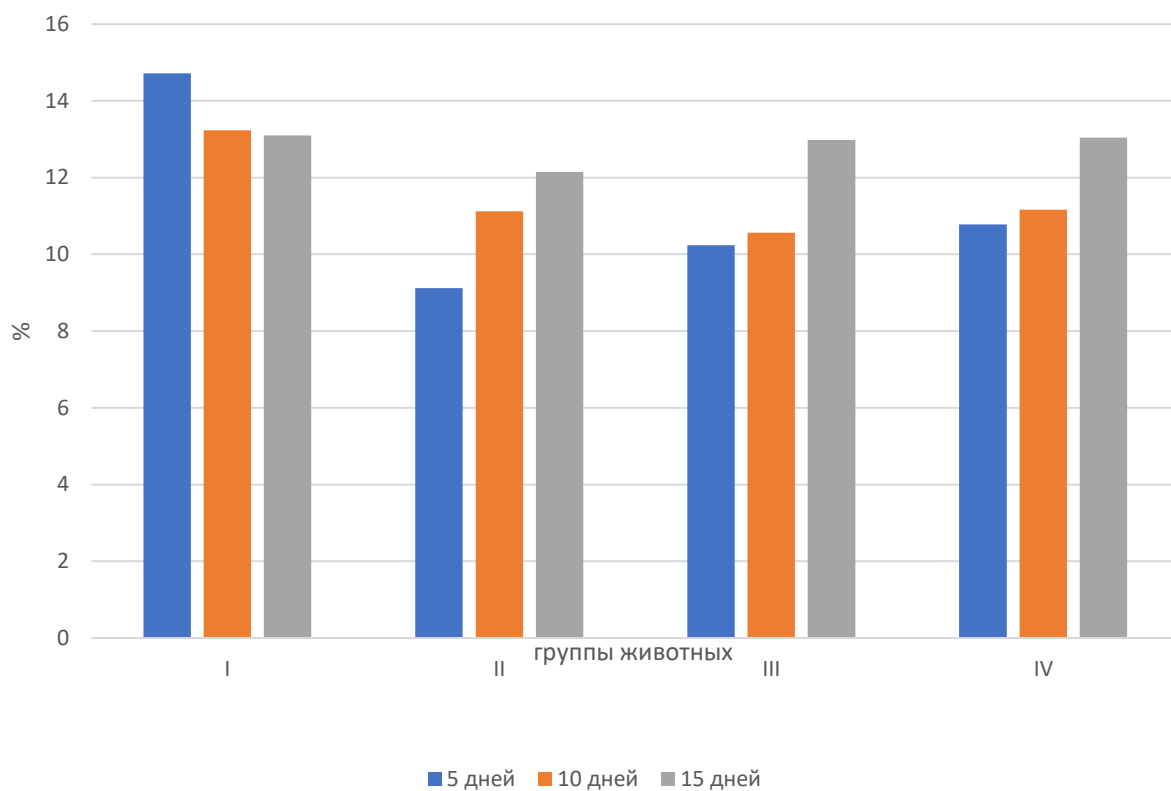


Рисунок 12 - Динамика количества β -глобулинов в сыворотке крови крыс

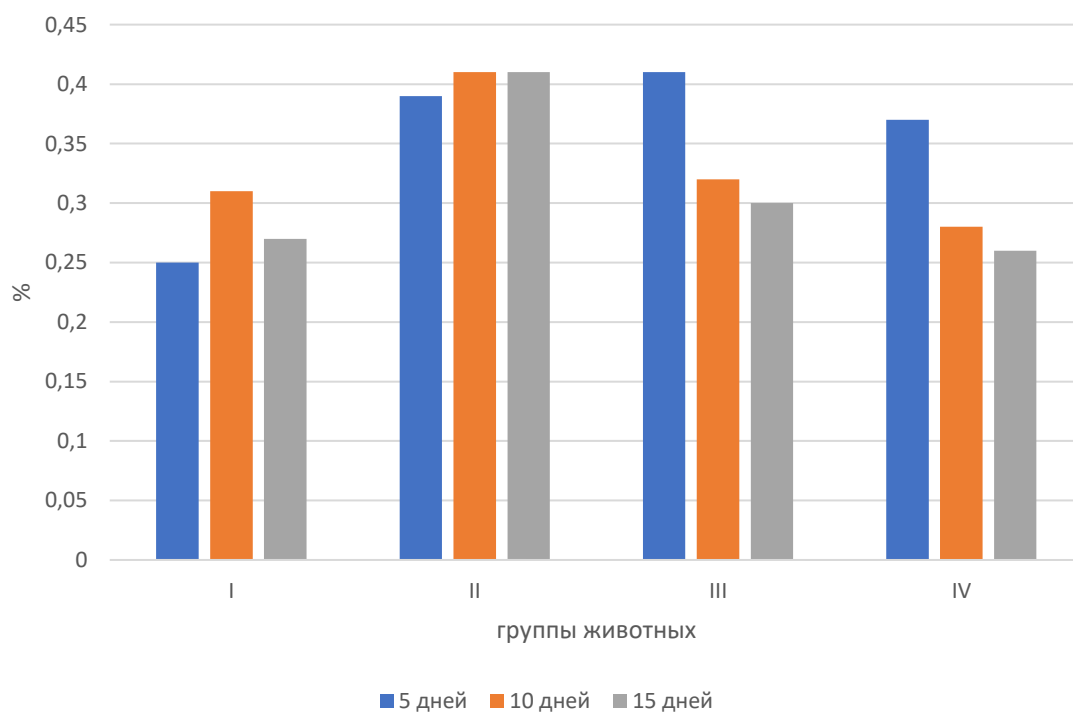


Рисунок 13 - Динамика количества γ -глобулинов в сыворотке крови крыс

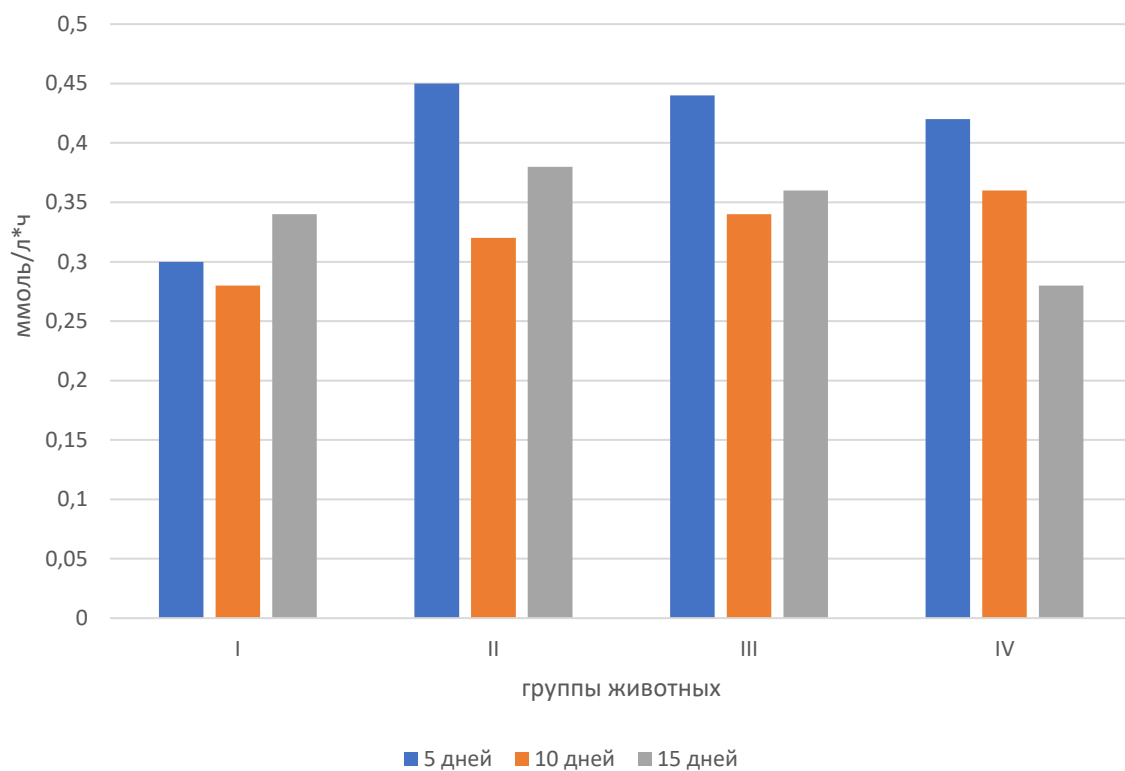


Рисунок 14 - Изменения активности АСТ крови у крыс

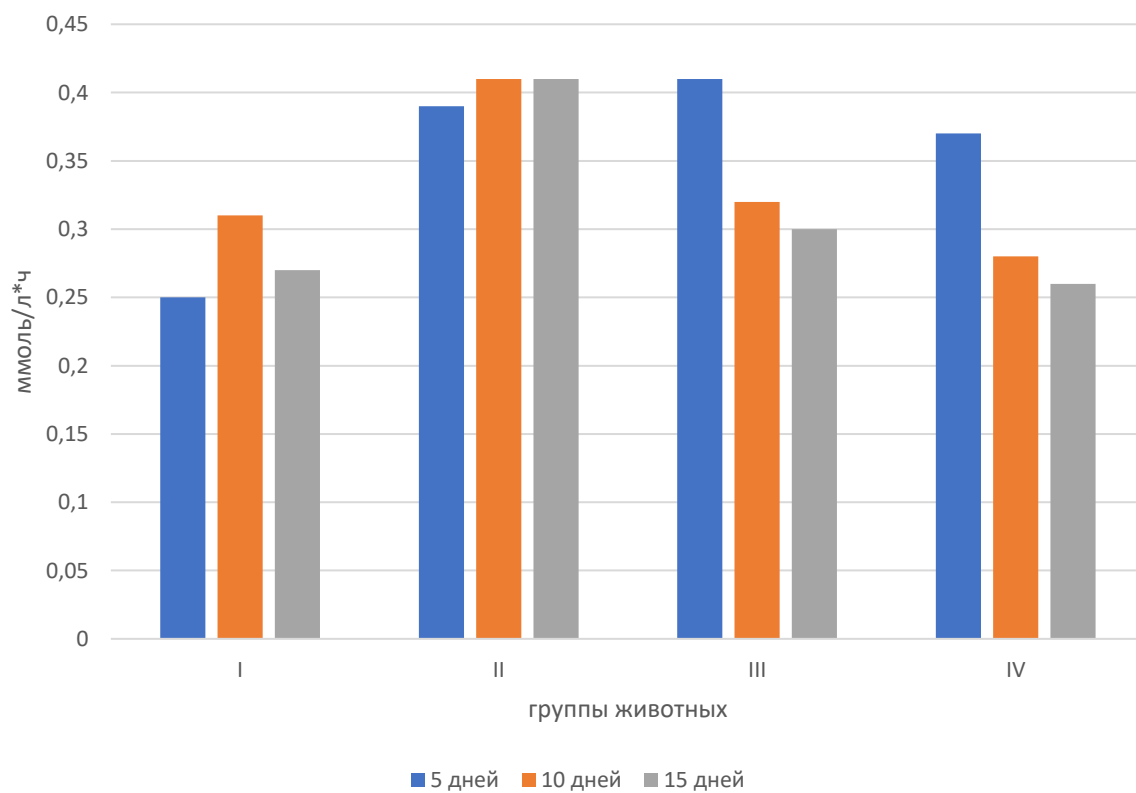


Рисунок 15 - Изменения активности АЛТ крови у крыс

14,29 - 39,29% и 3,23 - 9,68% соответственно. Применение нуклеостима способствовало снижению уровня активности АСТ и АЛТ, и на 15-й день показатели активности были ниже контрольных значений на 5,88% и 11,11%. Использование глицирризиновой кислоты оказало положительное влияние на активность ферментов. Показатели были ниже контрольных значений на 17,65% и 3,70% соответственно.

Таким образом, экспериментальный иммунодефицит, вызванный циклофосфаном у крыс, приводит к нарушению биохимических показателей животных - повышению количества альбуминов и α -глобулинов, снижению количества общего белка, β -глобулинов и γ -глобулинов, повышению активности аминотрансфераз крови.

Применение иммуностимуляторов природного происхождения способствовало нормализации нарушенных механизмов обмена веществ подопытных крыс.

3.2 Лечебно-профилактическая эффективность и иммуностимулирующие свойства глицирризиновой кислоты и нуклеостима

3.2.1 Неспецифическая резистентность и биохимический статус телят, больных бронхопневмонией, при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима в комплексной терапии

Стремление к максимальному повышению продуктивности за счёт внедрения интенсивных промышленных систем без достаточного учёта физиологических потребностей животных ведёт к снижению их иммунной реактивности, на фоне которой возникают незаразные болезни, составляющие по основным видам сельскохозяйственных животных около 90% [202, 263, 264].

Среди всех патологий сельскохозяйственных животных, обусловленных технологией содержания, кормления и использования их, наибольший

удельный вес занимают незаразные болезни молодняка. При этом на первое место по частоте, массовости и величине экономического ущерба выходят желудочно-кишечные, респираторные заболевания, болезни обмена веществ и кормовые токсикозы. Всё чаще стали встречаться ассоциированные заболевания полиэтиологической природы [290].

Статистика показывает, что в России, болезни животных, сопровождающиеся поражением органов дыхания, составляют 20-30% от общего количества незаразных болезней и по распространённости занимают второе место. Так, в Нидерландах - 22,2%, Дании - 3,8 %, в Германии болезни сердца у животных составляют 9,3% (Mandigers P.J. et al., 2006).

Широкое распространение болезней органов дыхания обусловлено снижением естественной резистентности животных в результате нарушения технологии содержания (длительная транспортировка, переохлаждение, сырость и загазованность помещений, большая концентрация на ограниченных площадях, способствующая воздушно - капельному способу передачи инфекции, недостаточная естественная освещённость помещений и другие факторы, ослабляющие защитные силы организма.

Бронхопневмония представляет собой сложную реакцию на разнообразные болезнетворные агенты физической, химической, вирусной, микробной природы. При болезни происходит нарушение функции и структуры тканей, органов, функциональных систем организма в целом. Многие патологические процессы и болезни сопровождаются характерными изменениями в крови, вовлечением в процесс всей системы, и очень часто нарушением численного состава и функции отдельных клеточных групп крови.

Сложные регуляторные механизмы, влияющие на численный состав крови, воздействуют также и на их специфические функциональные свойства. Поэтому при изучении их патологических состояний необходимо определить, какие из регуляторных механизмов оказались поврежденными. Гомеостаз обеспечивается включением компенсаторных механизмов, которые

направлены на устранение отклонений при работе органов. Рациональное лечение любого заболевания всегда является комплексным, включающим применение лекарственных средств, назначение специальной диеты и соблюдение зоогигиенических параметров [257].

Успехи ветеринарии в значительной степени зависят с открытием и использованием новых лекарственных препаратов.

В работе Y.Nishi et al., была изучена взаимосвязь между активностью эндотоксина в плазме крови и активностью жидкости бронхоальвеолярного лаважа при бронхопневмонии. Активность эндотоксина в плазме крови достоверно и положительно преобладала над активностью жидкости бронхоальвеолярного лаважа. На основании этих данных предложена диагностическая точка отсечения активности эндотоксина плазмы для выявления бронхопневмонии у телят [294].

У телят больных бронхопневмонией гуморальная и клеточная активность начинается через 165 дней жизни, так как равновесие профилей Th1 и Th2 достигается через 180 дней жизни. Это может иметь клиническое значение для разработки специфических методов лечения и профилактики бронхопневмонии у телят в возрасте от 135 до 180 дней жизни [239].

Большое число как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний сопровождается развитием вторичных иммунодефицитов.

Существует большой выбор средств неспецифической стимуляции иммунного ответа, различающихся по структуре и механизму действия: полисахариды бактериального и дрожжевого происхождения, препараты нуклеиновых кислот, витамины, производные азотистых оснований и др. Многие применяющиеся в ветеринарии средства обладают нежелательными свойствами: высокая токсичность, пирогенность, аллергенность и др.

В результате неправильного применения иммунодепрессивных препаратов в организме животных развивается чрезвычайно высокая восприимчивость к инфекциям.

Учитывая вышесказанное, становится понятен интерес терапевтов к поиску и применению новых неспецифических иммуностимуляторов.

Таким образом, потребность медицины и ветеринарии в иммуотропных препаратах чрезвычайно высока. В настоящее время осуществляется широкий поиск лекарственных препаратов, оказывающих активизирующее воздействие на неспецифические и специфические защитные реакции организма.

Однако клиническое применение многих из созданных средств оказалось ограниченным вследствие их слабой активности и наличия различных побочных эффектов.

Одним из возможных путей преодоления указанных недостатков является скрининговая работа, а также сочетание и различная комбинация антибиотиков на основе иммуномодуляторов.

Для повышения иммунного статуса организма перспективными соединениями зарекомендовали себя производные тритерпенового гликозида -глицирризиновая кислота (ГК), являющаяся основным биологически активным компонентом экстракта корней солодки голой и уральской [298, 302].

Из источников научной литературы известно, что глицирризиновая кислота обладает антиаритмической, противоаллергической, противовирусной и противовоспалительной активностью [230, 231, 232, 233].

Интерес к производным глицирризиновой кислоты вызван высокой и разнообразной биологической активностью и низкой токсичностью усиливает гуморальный иммунный ответ у животных, примированных тимус зависимым антигеном. Обладает выраженным противовоспалительным, антиульцерогенным свойствами. Обладает гепатопротекторным и антиоксидантным свойствами [235, 236, 237, 238].

В комплексе лечебных мероприятий при бронхопневмонии телят широко используются антимикробные препараты, которые не всегда дают положительный результат. Кроме того, многие антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны вызывают угнетение иммунной системы,

способствуют развитию антибиотикоустойчивости микроорганизмов. По данным многих исследователей и наших экспериментов, у больных бронхопневмонией телят развиваются глубокие иммунодефицитные состояния. Для повышения эффективности лечения животных при бронхолегочной патологии нами были испытаны природные иммуностимуляторы глицирризиновая кислота и нуклеостим.

Исследования проводились на 60 телятах черно-пестрой породы в возрасте 35-45 суток вООО ПХ «Артемида» Кармаскалинского района Республики Башкортостан. Сначала нами были сравнительно изучены иммунологические показатели крови здоровых и больных животных. Результаты сравнительного анализа иммунологических показателей организма здоровых и больных бронхопневмонией телят представлены в таблице 6. Нами установлено, что лизоцимная активность сыворотки крови больных телят на 25,62% ($p < 0,001$) превышает значения здоровых животных. О повышении лизоцимной активности крови у животных при данной патологии сообщают и другие исследователи.

Повышение концентрации лизоцима в сыворотке крови больных животных может свидетельствовать об обострении заболевания. Однако, имеются и прямопротивоположные сведения. Так, по данным Г.М. Бобиева и др. (2000), Г.А. Красникова и др. (1989), К.А. Терновской, Т.И. Помирко (1989) и др., выше названный показатель у телят, больных бронхопневмонией, был значительно снижен. Причиной данной неоднозначности результатов изучения лизоцимной активности является, вероятнее всего, разнообразие этиопатогенетических и морфологических признаков, использование различных методических приемов и обследование животных в разные стадии заболевания бронхопневмонией.

Л.М. Тихомирова (1991) провела исследование иммунного статуса больных бронхопневмонией телят и установила, что при самых различных клинических вариантах течения болезни (острая катаральная, подострая

Таблица 6 – Иммунологические показатели крови телят (n=30)

Показатель	Группа животных	
	Здоровые телята	Больные телята бронхопневмонией
Лизоцим, мкг/мл	11,65 ±0,22	14,93 ±0,16***
БАС, %	38,83±1,02	29,91±1,03***
ЦИК, усл.ед.	47,60 ±2,06	58,15 ± 2,40**
β-лизины, %	11,14±0,11	12,04 ± 0,14***
Фагоцитарный индекс	3,25 ± 0,23	2,66 ± 0,12*
Фагоцитарная акт, %	42,90± 2,00	31,10± 1,98***
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,50±0,20	0,95 ± 0,11**
Т-лимфоциты, %	33,8 ± 1,70	30,0 ± 0,75**
В-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,57 ± 0,05	0,38 ± 0,03**
В-лимфоциты, %	10,45 ±1,14	7,36 ± 0,85**
IgG, г/л	10,14 ± 1,12	7,42 ± 0,28**
IgM, г/л	1,14 ± 0,09	0,79 ±0,05**
IgA, г/л	0,77 ± 0,03	0,74 ± 0,01

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001

катаральная, подострая катарально-гнойная, хроническая катаральная, хроническая катарально-гнойная, катарально-фибринозная бронхопневмония) лизоцимная активность сыворотки крови была выше, чем у здоровых животных.

Бактерицидная активность сыворотки крови телят при бронхопневмонии снижалась относительно контрольных значений на 24,12% (p<0,001). У больных животных активность β-лизинов была повышена на 4,22%(p<0,05). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), напротив, было повышено на 24,03% (p<0,05). У больных животных активность β-лизинов была повышена на

4,22% ($p < 0,05$).

При изучении фагоцитарных свойств нейтрофилов крови нами установлено, что фагоцитарный индекс и фагоцитарная активность лейкоцитов были снижены на 18,47% ($p < 0,05$) и 26,98% ($p < 0,01$) относительно контрольных значений, что отмечают и другие авторы (Белопольский В.А., Головизин Ю.В., 1993; Чвала А.В., 1999).

Бронхолегочная патология у телят приводит к достоверному снижению количества Т-лимфоцитов, что, по-видимому, связано с угнетением тимуса и тимусзависимых зон лимфатических узлов. Патологический процесс при бронхопневмонии сопровождается угнетением гуморального звена иммунитета в виде уменьшения числа В-лимфоцитов, а также количества иммуноглобулинов G, M и A классов. Большинство авторов солидарны в вопросе значительного угнетения Т- и В-системы иммунитета при данной болезни (Тихомирова Л.М., 1991; Белопольский В.А., Головизин Ю.В., 1999; Чвала А.В., 1999). Г.А. Пахомов (1993) при острой форме бронхопневмонии отмечал повышение числа В - лимфоцитов, а при хроническом течении заболевания отмечалось повышение этого показателя, которое было не большим.

Выявленные в наших наблюдениях изменения в иммунном статусе больных телят следует рассматривать в качестве одного из патогенетических механизмов сложного процесса воспаления, а также учитывать их диагностическое значение при пневмониях. А.В.Жаровым (1995) обнаружены глубокие морфофункциональные изменения в иммунокомпетентных органах при пневмониях телят. Применение же иммуностимуляторов (глицирризиновая кислота и нуклеостим) в комплексном лечении бронхопневмонии, безусловно, способствовало улучшению иммунного статуса больных телят.

Далее нами было сформировано четыре группы телят 35-45-суточного возраста по 20 животных в каждой. Телята первой группы были клинически здоровые и служили контролем. Из больных бронхопневмонией животных были сформированы вторая, третья и четвертая группы.

По течению бронхопневмонии делят на острые и хронические, иногда выделяют течение подострое. При остром течении уже в первый день болезни при переходе воспаления на легкие замечали общую слабость и апатию, ослабление или потерю аппетита, повышение температуры тела до субфебрильной или фебрильной.

При проведении исследований нами было установлено, что бронхопневмония у исследуемых животных протекала остро. У некоторых больных животных развилась адинамия (залеживание), понизился аппетит. Отмечалась высокая температура, отказ от корма, пульс и дыхание учащенные. Видимые слизистые оболочки бледные и цианотичные. С первых же дней болезни появились признаки, указывающие на поражение дыхательного аппарата: кашель, истечение из носа, учащение дыхания, хрипы и очаги притупления в легких. У некоторых животных на 4-5 день болезни появлялись гнойные истечения из носа.

Максимальная лечебная эффективность достигается при бронхопневмонии только применением комплексной терапии. В условиях промышленных животноводческих комплексов и крупных ферм лечебные мероприятия эффективны только при рациональном сочетании групповой и индивидуальной терапии. Были приняты меры по устранению переохлаждения, сырости, попадания потоков холодного воздуха в помещение, обеспечению животных подстилкой и созданию оптимальных параметров температурно-влажностного режима. Больных животных выделяли в отдельное помещение или специально оборудованные санитарные загоны. Лечение животных только медикаментами, без устранения этиологических факторов болезни, дает низкий терапевтический эффект. Лечение телят при бронхопневмонии во

второй опытной группе проводили по следующей схеме: внутримышечно вводили бицин на изотоническом растворе натрия хлорида в дозе 10000 ЕД/кг 1 раз в 3 дня; внутрь таблетку бисептола по 0,25 с молоком; настой лекарственного растительного сырья, состоящий из 2-х частей цветков ромашки аптечной, 2-х частей корня девясила высокого и 1-й части семян аниса обыкновенного по 100 мл/гол. до выздоровления. Молодняку третьей опытной группы дополнительно назначали перорально глицирризиновую кислоту в дозе 50 мг/кг массы тела в течение 5 дней, а животным четвертой опытной группы скармливали нуклеостим в течение 5 дней в дозе 5 г на 10 кг массы тела.

Следует отметить, что применение глицирризиновой кислоты и нуклеостима оказало положительное влияние на клеточные и гуморальные показатели неспецифической резистентности у больных бронхопневмонией телят, что способствовало сокращению сроков лечения (Таблица 7).

Иммуностимуляторы оказали положительное влияние и на динамику количества ЦИК у больных телят. Так, если во второй группе данный показатель хотя и снижался на 8,65 - 17,99%, по сравнению с первоначальным этапом, то по сравнению со здоровыми животными был выше на 1,72 - 13,30%. У животных третьей и четвертой групп количество ЦИК к концу наблюдений несколько уступало значениям клинически здоровых телят. В процессе лечения телят второй группы β -литическая активность практически не изменялась. Однако у телят, которым дополнительно назначали глицирризиновую кислоту и нуклеостим, данный показатель в исследуемые периоды значительно снижался. Фагоцитарный уровень и фагоцитарная активность нейтрофилов у телят второй группы на 5-й день лечения были меньше контрольных значений на 19,75% ($p < 0,05$) и 26,51% ($p < 0,01$).

Таблица 7 – Иммунологические показатели телят, больных бронхопневмонией при разных способах лечения (n=20)

Показатель	Группа животных		
	II опыт - больные телята (стандартная схема)	III опыт - больные телята (стандартная схема + ГК)	IV опыт - больные телята (стандартная схема + НС)
Через 5 суток после лечения			
Лизоцим, мкг/мл	14,55±0,15	14,05±0,39	13,32±0,15*
БАС, %	30,60±1,02	36,90±1,45**	37,1±1,12**
ЦИК, усл.ед.	53,00±2,99	44,00±1,15**	44,2±2,05**
β-лизины, %	12,09±0,22	12,15±0,15	10,61±0,68**
Фагоцитарный индекс	2,50±0,14	2,76±0,11*	3,52±0,17**
Фагоцитарная активность, %	31,8±1,22	38,6±1,03**	44,9±1,88**
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,00±0,04	1,33±0,07**	1,60±0,09**
Т-лимфоциты, %	31,9±1,01	32,9±0,58**	37,5±1,02**
В-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,28±0,01	0,38±0,01	0,42±0,02**
В-лимфоциты, %	8,80±0,32	9,00±0,25	10,2±0,48**
IgG, г/л	7,69±0,35	7,66±0,22	7,90±0,22
IgM, г/л	0,86±0,02	0,86±0,05	1,05±0,03**
IgA, г/л	0,84±0,08	0,90±0,05	0,90±0,04
Через 10 суток после лечения			
Лизоцим, мкг/мл	13,52±0,32	13,45±0,14	13,90±0,88*
БАС, %	35,8±1,14	38,7±1,00*	39,2±1,00**
ЦИК, усл.ед.	47,4±1,76	41,00±2,00**	42,2±1,98**
β-лизины, %	12,12±0,16	11,00±0,29*	9,49±0,51

Продолжение таблицы 7

Фагоцитарный индекс	2,54±0,11	3,35±0,07*	4,09±0,14**
Фагоцитарная активн. %	37,8±1,30	44,9±3,00*	47,4±1,31**
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,10±0,02	1,50±0,05*	1,77±0,05**
Т-лимфоциты, %	31,7±0,59	37,6±1,46**	40,8±0,32**
В-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,35±0,01	0,43±0,01**	0,45±0,01**
В-лимфоциты, %	8,7±0,28	11,7±0,45**	12,7±0,80**
IgG, г/л	8,80±0,48*	10,27±0,24**	11,77±0,18**
IgM, г/л	0,88±0,02	1,18±0,08**	1,14±0,04
IgA, г/л	0,92±0,08	0,90±0,05	0,85±0,05

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

К 10 суткам эта разница несколько снизилась. В этот период (на 10 сутки) изученные показатели превышали первоначальный уровень до лечения на 0,78% и 19,75% ($p < 0,001$). Глицирризиновая кислота и нуклеостим уже на 5 сутки исследований значительно активизировали фагоцитарные свойства нейтрофилов крови телят. У телят, получавших иммуностимуляторы, регистрировался значительный подъем числа Т- и В-лимфоцитов. К концу опытов абсолютное число Т-лимфоцитов у представителей третьей группы сравнивалось с контрольным уровнем, а относительное на 11,90% ($p < 0,05$) превысило его. Более существенная разница наблюдалась у телят четвертой группы, причем на 5-й и 10-й дни исследований. Абсолютное число В-лимфоцитов у представителей третьей группы снизилось по сравнению с первоначальным уровнем на 5-й день на 3,57%, а на 10-й день возросло на 25% ($p < 0,01$). По сравнению с контрольным уровнем данный показатель оставался достоверно сниженным (на 16,67 - 35,71%). При подсчете относительного числа В-лимфоцитов установлена аналогичная закономерность (рисунок 16). Животные второй, третьей и четвертой групп к концу опытов по числу иммунокомпетентных В-клеток достоверно превосходили таковой уровень до лечения, однако по сравнению с контрольными животными достоверная

разница была установлена лишь у телят третьей и четвертой группы, получавших глицирризиновую кислоту и нуклеостим.

Из таблицы 8 видно, что в начале опыта (до лечения) содержание общего белка в сыворотке крови телят находилось на уровне $72,0 \pm 0,66$ г/л, альбуминов $29,4 \pm 2,32\%$, α -глобулинов $22,7 \pm 1,2\%$, β -глобулинов $22,6 \pm 1,31\%$, γ -глобулинов $25,0 \pm 1,29$, билирубина $5,11 \pm 0,32\%$, щелочного резерва $36,3 \pm 3,00$ об% CO_2 . Скорость оседания эритроцитов составляла $14,0 \pm 1,21$ мин. На пятый день опыта в крови телят количество общего белка повысилось до $79,2$ г/л, альбуминов до $39,2 \pm 3,26$, резервная щелочность до $49,0 \pm 1,26$ об % CO_2 , а процент глобулинов снизился: α -глобулины $19,3 \pm 1,50$, β -глобулины до $18,1 \pm 1,66\%$, γ -глобулины до $20,0 \pm 1,29\%$, снизилась СОЭ до $9,11 \pm 0,70$ мин. На десятый день опыта количество общего белка повысилось до $81,5 \pm 0,73$ г%, альбуминов до $46,2 \pm 3,23\%$, резервная щелочность до

Таблица 8 - Биохимические показатели крови телят после применения глицирризиновой кислоты (n=20)

Показатель	I контроль - Интактная (здоровые животные)	III опыт - Больные телята (стандартная схема + ГК)		
		До лечения	через 5 суток после лечения	через 10 суток после лечения
Общий белок, г/л	$76,6 \pm 0,55$	$72,0 \pm 0,66$	$79,2 \pm 0,66^*$	$81,5 \pm 0,75^*$
Альбумины, %	$30,6 \pm 2,03$	$29,4 \pm 2,32$	$39,2 \pm 3,26^*$	$46,2 \pm 3,23^*$
α -глобулины, %	$22,3 \pm 1,27$	$22,7 \pm 1,26$	$19,3 \pm 1,50$	$16,45 \pm 1,51$
β -глобулины, %	$22,4 \pm 1,22$	$22,6 \pm 0,09$	$18,1 \pm 1,66$	$18,39 \pm 1,23$
γ -глобулины, %	$24,8 \pm 1,34$	$25,0 \pm 1,29$	$20,0 \pm 1,29$	$18,36 \pm 1,22^*$
Билирубин, %	$5,31 \pm 0,36$	$5,11 \pm 0,32$	$4,79 \pm 0,37$	$4,61 \pm 0,36$
Щелочной резерв, об% CO_2	$37,6 \pm 3,00$	$36,3 \pm 2,98$	$49,0 \pm 1,26^*$	$50,5 \pm 2,98^*$
СОЭ, мин	$12,1 \pm 1,11$	$14,0 \pm 1,21$	$9,11 \pm 0,70$	$6,12 \pm 0,60^*$

Примечание: * - $p < 0,05$

$50,5 \pm 3,00\%$ об CO_2 , а количество глобулинов снизилось: α -глобулины до $16,45 \pm 1,51\%$, β -глобулины до $18,39 \pm 1,23\%$, γ -глобулины до $18,36 \pm 1,22\%$, СОЭ до $6,12 \pm 0,60$ мин.

Применение предлагаемых схем лечения телят при бронхопневмонии способствовало нормализации количества иммуноглобулинов уживотных (таблица 17). Такие изменения иммунологического статуса телят можно объяснить усилением миграции Т- и В-лимфоцитов из тимуса и костного мозга в периферические лимфоидные органы и усилением процессов их эффективной кооперации под влиянием глицирризиновой кислоты и нуклеостима.

На ряду с определенными изменениями иммунобиологических показателей крови отмечено исчезновение характерных симптомов болезни. У телят улучшилось общее состояние, ослабел или совсем исчез кашель, прекратились истечения из носа, температура тела снизилась до $39,1-39,5^\circ\text{C}$.

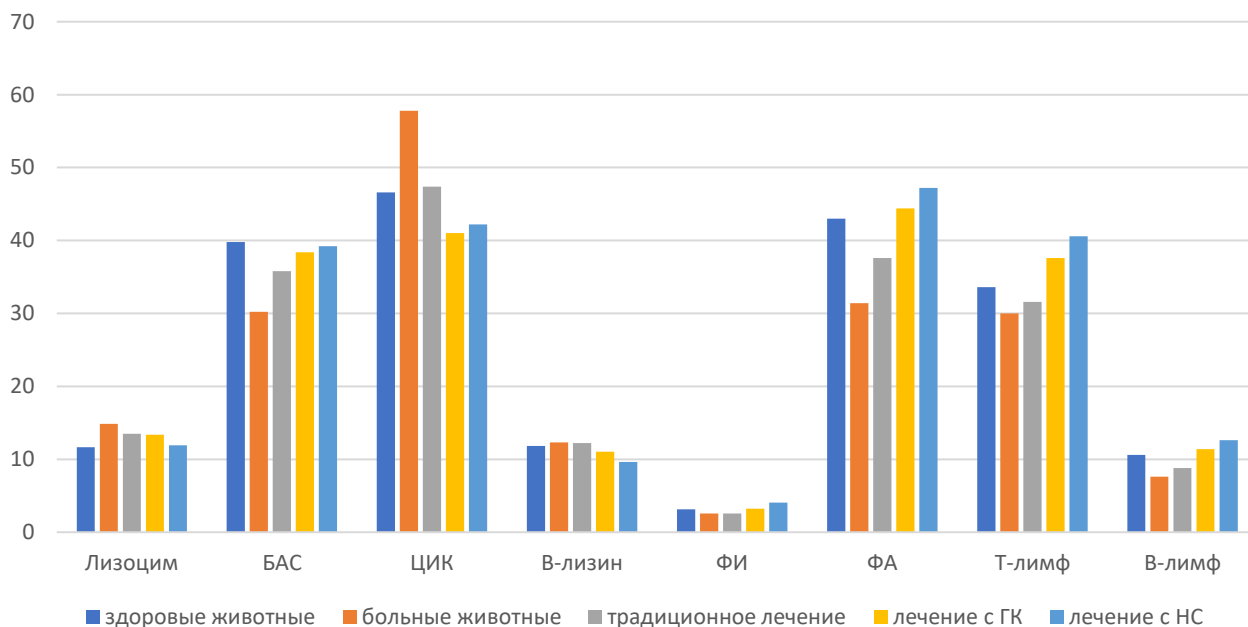


Рисунок 16 - Иммунологические показатели здоровых и больных бронхопневмонией телят

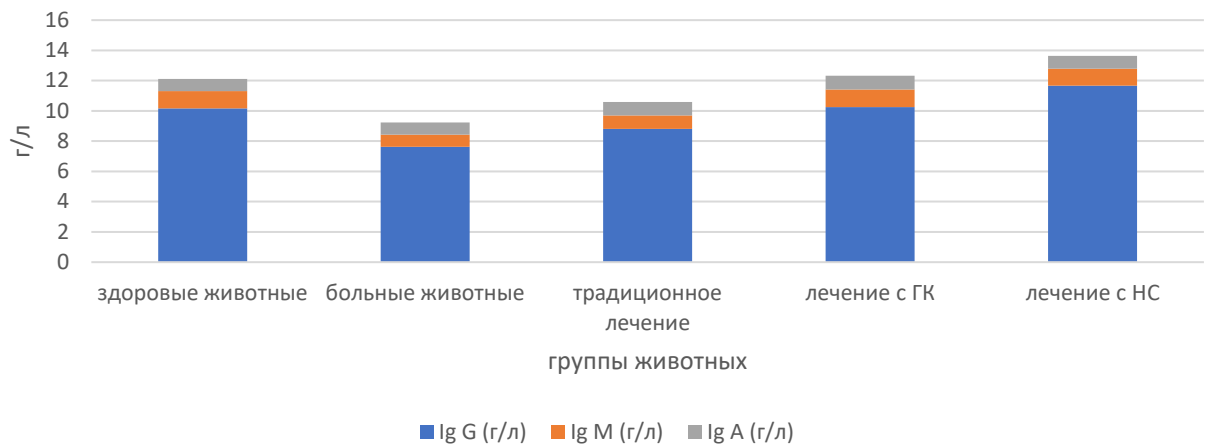


Рисунок 17 - Динамика иммуноглобулинов в сыворотке крови телят

Во второй группе, где для лечения бронхопневмонии телят применяли этиотропные и симптоматические средства, на 5-й и 8-й день пало всего 4 теленка. Продолжительность лечения в среднем составила 12,50 дней.

В третьей и четвертой группах падежа не наблюдалось, но на 5-й день лечения в четвертой группе был вынужденно убит один теленок. Продолжительность лечения составила 7,45 суток, что значительно меньше, чем во второй группе (Таблица 9).

Наилучших результатов добились в группе телят, которым применяли глицирризиновую кислоту в течение 5 дней. Сроки лечения сократились в практически в два раза по сравнению со второй группой, где применяли традиционную схему лечения. Падежа и вынужденного убоя не наблюдалось. Лечебная эффективность составила 100%, что на 20% выше, чем во второй, и на 5% выше, чем в третьей группе. Нормализация физиологических процессов в организме телят под влиянием глицирризиновой кислоты и нуклеостима отразилась на их росте и развитии. Установлено, что изменение

Таблица 9 – Результаты лечения больных бронхопневмонией телят (n=20)

Группа	Продолжительность лечения, сут.	Пало, гол.	Вынужденный убой, гол.	Лечебная эффект-сть, %
II опыт - больные телята (стандарт. схема)	12,50	4	-	80,0
III опыт - больные телята (стандарт. схема + ГК)	7,45	-	-	100,0
IV опыт - больные телята (стандарт. схема + НС)	8,50	-	1	95,0

интенсивности роста и развития животных зависело от применяемого препарата. Среднесуточный прирост живой массы телят третьей опытной группы в месячном возрасте превышал аналогов из контрольной группы на 264,78 г (66,54%), в двухмесячном возрасте - на 185,05 г (36,20%); в трехмесячном возрасте - на 216,42 г (47,28%). Телята четвертой опытной группы, получавших нуклеостим в дозе 10 г/кг корма, по среднесуточному приросту живой массы были выше показателей контроля: на 30-й день исследования - на 289,40 г (на 70,05 %); на 90-й - на 262 г (на 60,90 %). Во все возрастные периоды живая масса телят в третьей и четвертой опытных группах была выше, чем во второй, где применялось стандартное лечение. Наивысшую живую массу набрали телята третьей опытной группы, превысив данные контрольной: на 30-й день исследования - на 30,95%; на 60-й день - на 22,24%; на 90-й день - на 35,10 %, соответственно. Абсолютный прирост телят третьей и четвертой групп превзошел телят контрольной группы: на 30-й день опыта - в 1,64 и 1,7 раза (на 8,08; 8,72 кг); на 60-й день - в 1,33 и 1,37 раза (на 10,55; 12,0 кг). Относительная скорость роста телят третьей группы в

двухмесячном возрасте превосходила значения второй и четвертой групп - в 1,02 и 1,05 раза; в трехмесячном возрасте - в 2,62 и 1,08 раза [18].

Применение глицирризиновой кислоты и нуклеостима оказало положительное влияние на клеточные и гуморальные показатели неспецифической резистентности у больных бронхопневмонией животных.

Применение иммуностимуляторов природного происхождения активизирует биохимические реакции, направленные на координацию использования энергетических ресурсов, являясь предвестником благоприятного исхода болезни за счет активизации обмена веществ и положительно влияет на рост.

Мы также полагаем, что лечебный эффектот применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима объясняется их иммуностимулирующей активностью.

Таким образом, предложенная нами система лечебных мероприятий при респираторных болезнях телят позволяет значительно снизить продолжительность болезни и повысить иммунобиологические показатели телят.

3.2.2 Экономическая эффективность применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима в комплексной терапии телят, больных бронхопневмонией

По окончании опыта проводили экономическую оценку терапевтических мероприятий при бронхопневмонии телят.

I.Определение ущерба У от падежа телят:

$$Y_1 = M (C_{\pi} + B_{\pi} T \Pi) - C_{\phi},$$

где М - количество павших животных; C_{π} - стоимость приплода при рождении; B_{π} - среднесуточный прирост живой массы молодняка сельскохозяйственных животных; Т - возраст павшего животного, дни; Π - цена реализации единицы продукции, руб.; C_{ϕ} - денежная выручка от реализации продуктов убоя, руб.

$$C_{\pi} = 3,61Ц,$$

где 3,61 - количество молока, ц, которое можно получить за счет кормов, расходуемых на образование 1 гол. приплода; Ц - закупочная цена 1 ц молока базисной жирности, руб.

$$C_{\pi} = 3,61 * 1200 = 4332,0 \text{ руб.}$$

$$Y_1 \text{ опыт 1} = 4 * (4332,0 + 0,671 * 5 * 25) - 0 = 17\,663,5 \text{ руб}$$

$$Y_1 \text{ опыт 2} = 0$$

$$Y_1 \text{ опыт 3} = 0$$

II. Определение ущерба от снижения продуктивности телят:

$$Y_2 = M_3(B_3 - B_6) ТЦ,$$

где M_3 - количество заболевших животных, гол.; B_3, B_6 - среднесуточная продуктивность здоровых и больных животных соответственно, кг; T - средняя продолжительность наблюдения за изменением продуктивности животных, дни; Ц - цена реализации единицы продукции, руб.

$$Y_2 \text{ опыт 1} = 20 (0,65 - 0,56) * 14 * 25 = 630 \text{ руб.}$$

$$Y_2 \text{ Опыт 2} = 20 (0,72 - 0,64) * 14 * 25 = 560 \text{ руб.}$$

$$Y_2 \text{ Опыт 3} = 20 (0,70 - 0,63) * 14 * 25 = 490 \text{ руб.}$$

III. Общий ущерб:

$$Y_3 = Y_1 + Y_2$$

$$Y_3 \text{ опыт 1} = 17\,663,5 + 630 = 18\,293 \text{ руб.}$$

$$Y_3 \text{ Опыт 2} = 0 + 560 = 560 \text{ руб.}$$

$$Y_3 \text{ Опыт 3} = 0 + 490 = 490 \text{ руб.}$$

IV. Ущерб на 1 гол.:

$$Y_4 \text{ Опыт 1} = 18\,293 : 20 = 914,65 \text{ руб.}$$

$$Y_4 \text{ Опыт 2} = 560 : 20 = 28 \text{ руб.}$$

$$Y_4 \text{ Опыт 3} = 490 : 20 = 24,5 \text{ руб.}$$

V. Затраты:

$$\text{Опыт 1} - 559,8 \text{ руб}$$

$$\text{Опыт 2} - 819,8 \text{ руб.}$$

$$\text{Опыт 3} - 809,8 \text{ руб.}$$

VI. Экономическая эффективность:

$$\mathcal{E}_k = (C_6 + Y_6) - (C_n + Y_n) * A_n,$$

где C_6 , C_n - текущие производственные затраты на ветеринарные мероприятия соответственно в базовом и новом вариантах в расчете на одно обработанное животное, руб.; Y_6 , Y_n - удельный экономический ущерб на единицу работы соответственно в базовом и новом вариантах, руб.; A_n - объем ветеринарной работы, производимой с использованием новых ветеринарных препаратов, гол.

$$\mathcal{E}_{\text{к опыт 2}} = (559,8 + 914,65) - (28 + 0) * 20 = 914,45 \text{ руб.}$$

$$\mathcal{E}_{\text{к опыт 3}} = (559,8 + 914,65) - (24,5 + 0) * 20 = 984,45 \text{ руб}$$

VII. Экономическая эффективность на 1 гол.

Данный показатель рассчитывали, как отношение общей экономической эффективности к количеству обработанных голов.

$$\text{Опыт 2} = 914,45 : 20 = 45,72 \text{ руб}$$

$$\text{Опыт 3} = 984,45 : 20 = 49,22 \text{ руб}$$

VII. Экономическая эффективность на 1 руб. затрат:

Указанный показатель рассчитывали, как отношение общей экономической эффективности к общим затратам.

$$\text{Опыт 2} = 914,45 : 819,8 = 1,11 \text{ руб}$$

$$\text{Опыт 3} = 984,45 : 809,8 = 1,21 \text{ руб}$$

Представленные расчеты показали, что применение новорожденным телятам глицирризиновой кислоты для лечения бронхопневмонии экономически выгодно. Экономическая эффективность на 1 руб. затрат при использовании глицирризиновой кислоты в комплексной терапии составила 1,11 руб. Также установлено, что применение нуклеостима в комплексной терапии при лечении бронхопневмонии так же экономически выгодно. Экономическая эффективность применения нуклеостима в комплексной терапии составила 1,21 руб.

3.2.3 Применение глицирризиновой кислоты для коррекции иммунодефицитных состояний и борьбы с желудочно-кишечными болезнями телят

Для улучшения иммунного статуса и профилактики желудочно-кишечных болезней телят было сформировано три группы молодняка крупного рогатого скота 3-5-и суточного возраста по 20 голов в каждой (Таблица 10). Животные первой группы служили контрольными телятами. Животным второй опытной группы задавали глицирризиновую кислоту в дозе 50 мг/кг в форме водного раствора в течение 5 суток по 50 мл на голову, телятам третьей группы - в той же дозе в течение 10 суток. Пробы крови для иммунологических исследований брали на 10, 20 и 30 сутки исследований.

Установлено, что данный препарат способствовал улучшению ряда иммунологических показателей у телят и обеспечил более высокие показатели гуморальных и клеточных факторов естественной резистентности.

При анализе фоновых иммунологических показателей у телят 3-5 суточного возраста установлено, что у данных животных были снижены показатели лизоцима (рисунок 18), фагоцитарного индекса и фагоцитарной активности относительно физиологических норм, что свидетельствует об иммуннодефицитном состоянии организма телят. На 10-е сутки эксперимента у телят второй опытной группы, получавших глицирризиновую кислоту в течение 5-и суток, лизоцимная активность сыворотки крови превысила контрольные значения на 2,70%, а бактерицидная на 14,21%. У молодняка третьей опытной группы, получавших глицирризиновую кислоту в течение 10-и суток, эти различия составили 5,83% и 16,79% соответственно. На 20-е сутки исследования у телят второй опытной группы лизоцимная активность сыворотки крови превысила значения контроля на 10,36% ($p < 0,05$), бактерицидная активность – на 20,70% (рисунок 19), фагоцитарный индекс – на 16,87 % ($p < 0,05$), а

Таблица 10 - Иммунологические показатели организма телят (n=20)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактная (здоровые животные)	II опыт- ГК в дозе 50 мг/кг (в течении 5 суток)	III опыт- ГК в дозе 50 мг/кг (в течении 10 суток)
Телята 3-5-и суточного возраста (фоновые значения)			
Лизоцим, %	13,28±0,13	12,95±0,19	13,17±0,12
БАС, %	38,52±0,40	38,63±0,63	38,45±0,38
β-лизины, %	12,34±0,12	12,18±0,25	12,45±0,11
ЦИК, усл.ед.	40,25±0,43	40,15±0,40	40,32±0,48
Фагоцитарный индекс	2,37±0,07	2,32±0,15	2,34±0,15
Фагоцитарная активность, %	38,10±0,15	39,01±0,33	38,00±0,35
На 10-е сутки исследований			
Лизоцим, %	14,42±0,15	14,81±0,09*	15,26±0,08**
БАС, %	38,70±0,67	44,20±0,73**	45,20±0,68***
β-лизины, %	12,81±0,22	11,94±0,15**	13,05±0,16
ЦИК, усл.ед.	40,50±1,02	40,40±0,45	40,60±0,49
Фагоцитарный индекс	2,67±0,08	3,42±0,12**	3,64±0,05**
Фагоцитарная активность, %	40,20±0,55	46,60±0,83**	49,00±0,37**
На 20-е сутки исследований			
Лизоцим, %	15,24±0,12	16,82±0,21**	16,94±0,19**
БАС, %	39,60±0,52	43,80±0,74**	47,80±0,53**
β-лизины, %	13,16±0,07	13,30±0,09	13,40±0,09*
ЦИК, усл.ед.	43,00±0,86	42,60±0,88	43,10±0,92
Фагоцитарный индекс	3,14±0,12	3,67±0,08**	3,74±0,08**
Фагоцитарная активность, %	43,00±0,87	53,90±1,01**	58,50±0,83**

Продолжение таблицы 10

На 30-е сутки исследований			
Лизоцим, %	15,82±0,12	16,12±0,11*	16,15±0,08*
БАС, %	45,40±0,98	52,80±0,87**	52,70±0,92**
β-лизины, %	13,49±0,14	13,53±0,15	13,69±0,14*
ЦИК, усл.ед.	44,20±0,90	37,60±0,85**	37,60±0,95**
Фагоцитарный индекс	3,45±0,10	4,09±0,07**	4,23±0,08**
Фагоцитарная активность, %	47,30±0,83	54,40±1,11**	58,50±0,83**

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

фагоцитарная активность – на 25,34 % ($p<0,05$).

На 20 и 30-е сутки у телят третьей опытной группы, данные факторы естественной резистентности, сохранялись на достаточно высоком уровне по сравнению с интактными животными. В-литическая активность сыворотки крови телят второй опытной группы на 20-е сутки имела тенденцию к увеличению, по сравнению с контрольной группой на 1,06%, а у представителей третьей опытной группы достоверно повышалась на 1,82%. К 30-суточному возрасту этот показатель составил у телят, получавших глицирризиновую кислоту в течение 5 суток - 13,53%, а у молодняка третьей группы – 13,69%, что достоверно превышало показатели β-литической активности крови контрольных животных. Статистически значимая разница была зафиксирована лишь в третьей опытной группе. Назначение глицирризиновой кислоты новорожденным телятам не оказывало существенного влияния на количество ЦИК в крови по сравнению с контрольными показателями.

Однако в возрасте 30 суток данный показатель у животных опытной группы имел достоверно меньшие значения (на 14,93%), что указывает на десенсибилизирующее действие глицирризиновой кислоты.

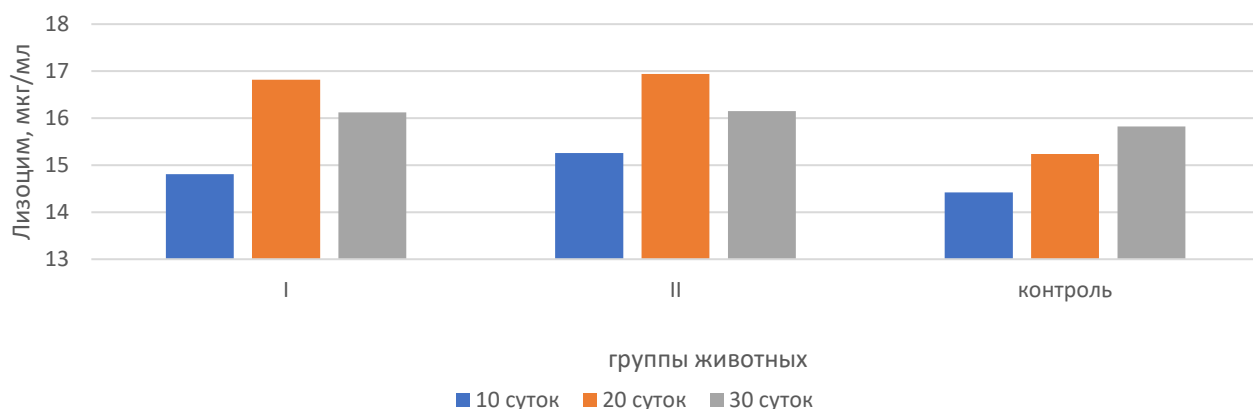


Рисунок 18 - Содержание количества лизоцима в сыворотке крови телят

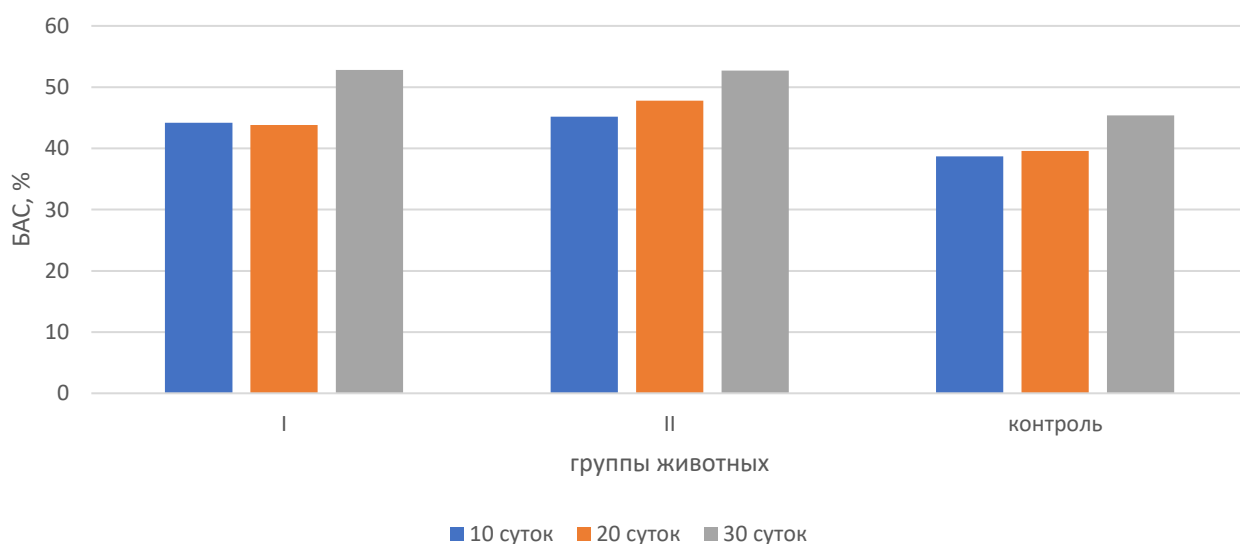


Рисунок 19 - Динамика бактерицидной активности сыворотки крови телят

Применение глициризиновой кислоты оказало положительное влияние и на клеточные факторы иммунитета. На 10 сутки от начала применения препарата фагоцитарный индекс нейтрофилов крови телят возрастал на 28,08 - 36,32%, через 20 суток - на 16,87 - 19,10 %, через 30 суток - на 18,55 - 22,60 % по сравнению с контролем. Аналогичная закономерность установлена и у фагоцитарной активности нейтрофилов крови опытного молодняка по сравнению с контрольной группой.

На 10-е сутки экспериментов количество лейкоцитов у телят второй опытной группы, получавших глицирризиновую кислоту в течение 5-и суток, превосходило контрольные значения на 1,63%, а у молодняка третьей опытной группы, получавших глицирризиновую кислоту в течение 10-и суток - на 4,35% (Таблица 11). В этот период наблюдалось существенное увеличение процента лимфоцитов у телят опытных групп. Во второй группе разница по сравнению с контрольными животными составила 12,18% ($p<0,05$), а в третьей на 15,13% ($p<0,01$).

В возрасте 20 и 30 суток у телят, которым применяли глицирризиновую кислоту, общее количество лейкоцитов незначительно отличалось от показателя интактных животных (Рисунок 20), в то время как у телят, которым выпаивали глицирризиновую кислоту в течение 5 суток, на 20-е сутки процент содержания лимфоцитов достоверно превышал контрольный уровень (на 10,51%), а у представителей третьей опытной группы - на 10,19% (рисунок 21). К концу опытов эта разница была незначительна.

Назначение глицирризиновой кислоты опытным телятам оказывало положительное влияние на количество Т- и В-лимфоцитов крови.

Так, у животных второй опытной группы относительное число Т-лимфоцитов было больше, чем в контроле, в возрасте 10-и суток на 10,64%;

Таблица 11 - Содержание лейкоцитов в крови телят (n=20)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактная (здоровые животные)	II опыт- ГК в дозе 50 мг/кг (в течении 5 суток)	III опыт- ГК в дозе 50 мг/кг (в течении 10 суток)
На 10-е сутки исследований			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,36 \pm 1,19	7,48 \pm 0,17	7,68 \pm 0,20
Лимфоциты, %	54,2 \pm 1,56	60,8 \pm 0,97*	62,4 \pm 1,15**
Т-лимфоциты, %	43,96 \pm 0,89	48,64 \pm 1,17**	50,08 \pm 1,17**
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	3,21 \pm 0,06	3,63 \pm 0,09	3,84 \pm 0,08**
В-лимфоциты, %	10,24 \pm 0,71	12,16 \pm 0,68**	12,32 \pm 0,51**
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,76 \pm 0,02	0,90 \pm 0,03**	0,88 \pm 0,009**

Продолжение таблицы 11

На 20-е сутки исследований			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$8,04 \pm 0,15$	$8,04 \pm 0,27$	$7,96 \pm 0,15$
Лимфоциты, %	$62,8 \pm 1,39$	$69,4 \pm 0,81^{**}$	$69,2 \pm 1,83^{**}$
Т-лимфоциты, %	$48,84 \pm 0,75$	$54,84 \pm 0,98$	$51,64 \pm 1,14^{**}$
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$4,03 \pm 0,07$	$4,50 \pm 0,10^*$	$4,40 \pm 0,12^*$
В-лимфоциты, %	$13,16 \pm 0,68$	$14,56 \pm 0,45$	$17,56 \pm 0,81^{**}$
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,00 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,04^{**}$	$1,10 \pm 0,05^{**}$
На 30-е сутки исследований			
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$8,52 \pm 0,15$	$8,56 \pm 0,09$	$8,68 \pm 0,11$
Лимфоциты, %	$54,4 \pm 1,72$	$54,0 \pm 1,55$	$55,4 \pm 1,08$
Т-лимфоциты, %	$43,12 \pm 1,33$	$42,60 \pm 0,66$	$42,0 \pm 1,22$
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$3,68 \pm 0,09$	$3,69 \pm 0,09$	$3,84 \pm 0,07$
В-лимфоциты, %	$11,28 \pm 0,68$	$11,40 \pm 0,66$	$13,40 \pm 0,66^{**}$
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$0,90 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,02^{**}$

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

в возрасте 20 суток - на 12,28%, а к 30-дневному возрасту данный показатель был на 0,52% меньше, чем у интактных телят.

Применение глицирризиновой кислоты в течение 5 дней способствовало достоверному росту относительного количества Т-лимфоцитов в крови телят в возрасте 20 и 30 суток. Абсолютное число Т-лимфоцитов у молодняка второй опытной группы было выше, чем в контроле, в 20-суточном возрасте на 11,66%, 30-дневном – на уровне животных контрольной группы, а у телят третьей опытной группы - соответственно на 9,18% и 4,34% ($p < 0,05$).

Относительное число В-лимфоцитов в крови телят второй и третьей опытных групп было больше, чем в контроле, на 20-е сутки - на 10,63 % и 33,43% ($p < 0,001$), на 30-е сутки - на 1,06% и 1,18% соответственно. Более значительное увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов было зафиксировано в третьей группе. Превышение контрольных значений было достоверным во все периоды исследования, и на

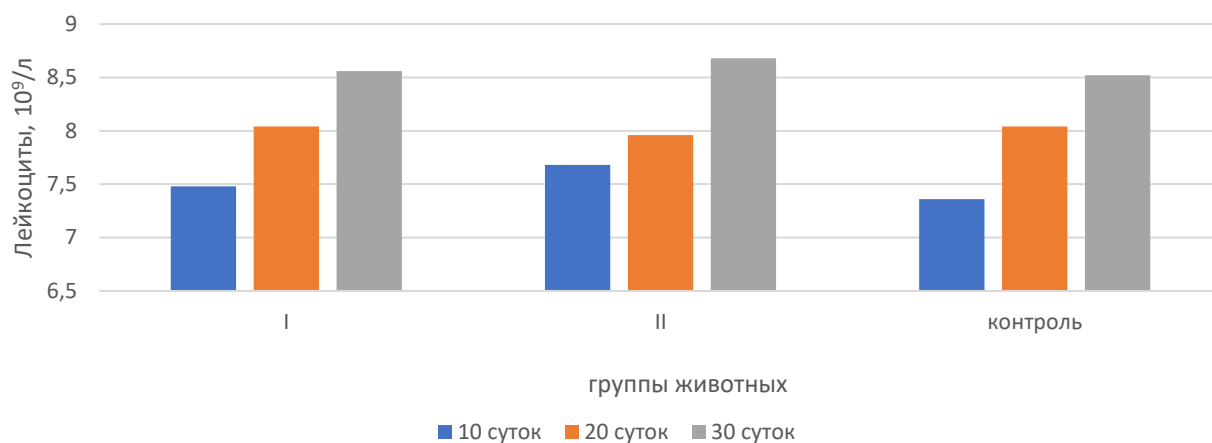


Рисунок 20 - Количество лейкоцитов в крови телят

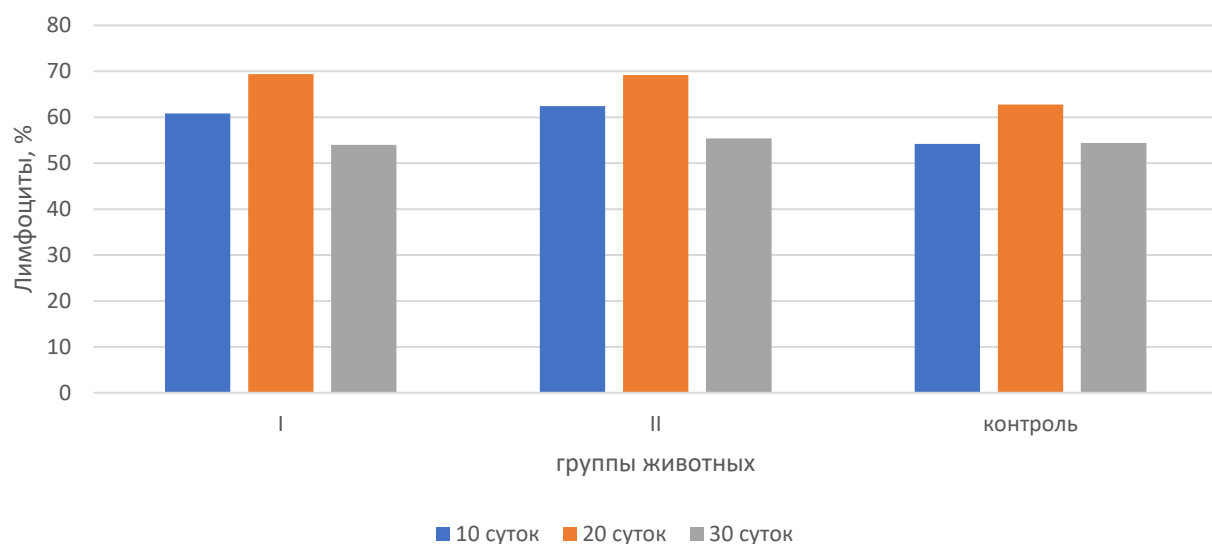


Рисунок 21 - Динамика количества лимфоцитов в крови телят

20-е сутки количество В-лимфоцитов было больше, чем у интактных телят, на 33,43%, а на 30-е сутки - на 18,80%.

Количество Ig G у телят второй опытной группы в 10-суточном возрасте составляло $12,14 \pm 1,36$ г/л (таблица 12), что на 7,05 % больше контрольных значений, а у телят третьей опытной группы данный показатель был выше, чем в опытной группе, на 7,94% ($p < 0,05$). На 20-й день экспериментов количество иммуноглобулинов данного класса имело тенденцию к увеличению у телят опытных групп (Рисунок 22). В этот период показатель составил у телят

контрольной группы $11,90 \pm 0,84$ г/л, что на 6,89% меньше, чем у животных опытных групп. К концу опытов количество IgG в сыворотке крови опытных животных приближалось к контрольным значениям.

Назначение телятам глицирризиновой кислоты способствовало и достоверному повышению количества иммуноглобулинов класса М (Рисунок 23). В 10-суточном возрасте количество Ig М составляло у животных второй опытной группы $1,90 \pm 0,16$ г/л, а у телят третьей группы $1,94 \pm 0,22$ г/л, что на 41,79% и 44,78 % больше, чем у интактных животных. В 20-суточном возрасте эта разница составила 22,62 %.

Достоверное увеличение иммуноглобулинов А класса наблюдалось у телят опытных групп лишь в возрасте 20 дней (Рисунок 24). У животных контрольной группы данный показатель составлял 0,92 г/л, что на 28,62%

Таблица 12 - Содержание иммуноглобулинов в крови телят (n=20)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - Интактная (здоровые животные)	II опыт- ГК в дозе 50 мг/кг (в течении 5 суток)	III опыт- ГК в дозе 50 мг/кг (в течении 10 суток)
10 суток			
IgG, г/л	$11,34 \pm 1,08$	$12,14 \pm 1,36$	$12,24 \pm 1,36^*$
IgM, г/л	$1,34 \pm 0,29$	$1,90 \pm 0,16^*$	$1,94 \pm 0,22^*$
IgA, г/л	$1,28 \pm 0,28$	$1,26 \pm 0,26$	$1,34 \pm 0,29$
20 суток			
IgG, г/л	$11,90 \pm 0,84$	$12,72 \pm 0,79$	$12,72 \pm 0,64$
IgM, г/л	$1,68 \pm 0,29$	$2,06 \pm 0,18$	$2,06 \pm 0,25$
IgA, г/л	$0,92 \pm 0,19$	$1,18 \pm 0,28^*$	$1,20 \pm 0,25^*$
30 суток			
IgG, г/л	$13,74 \pm 1,81$	$13,38 \pm 2,09$	$13,76 \pm 1,70$
IgM, г/л	$2,06 \pm 0,45$	$2,08 \pm 0,25$	$2,08 \pm 0,28$
IgA, г/л	$0,90 \pm 0,16$	$0,94 \pm 0,11$	$0,96 \pm 0,18$

Примечание: * - $p < 0,05$

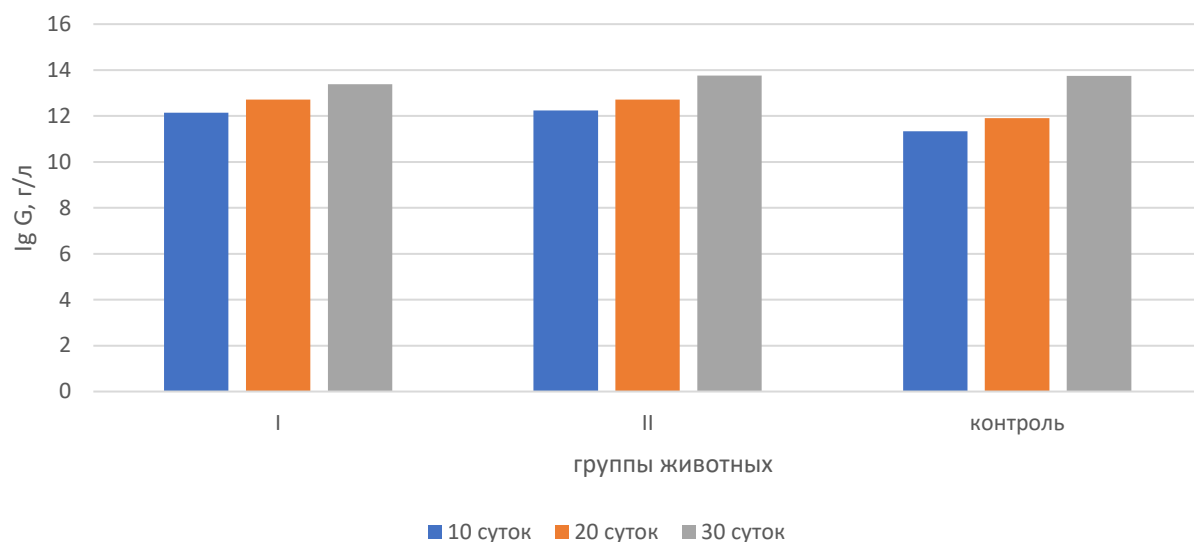


Рисунок 22 - Динамика количества IgG в сыворотке крови телят

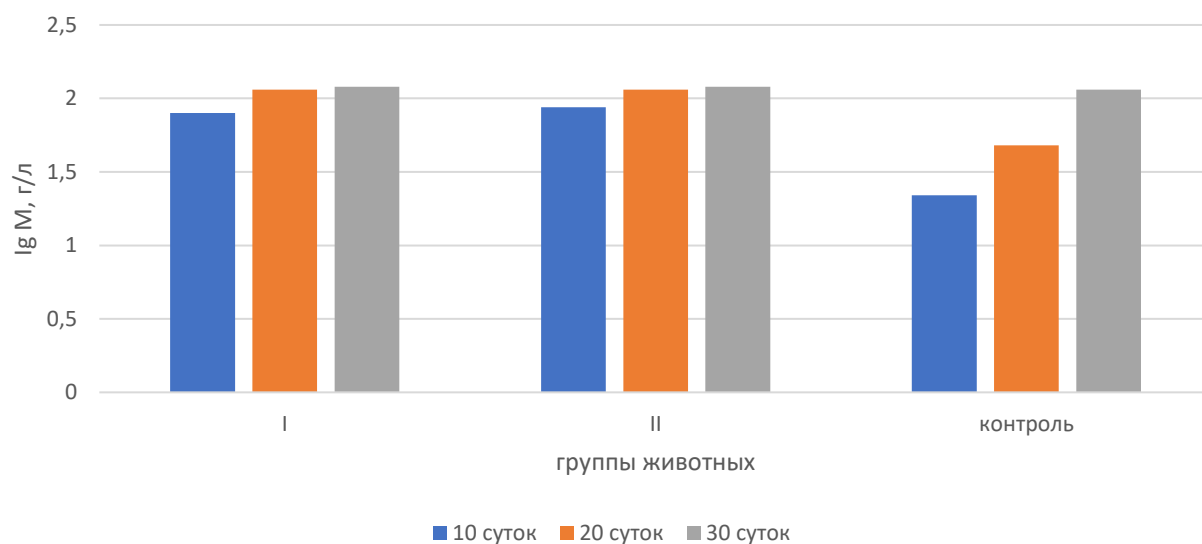


Рисунок 23 Динамика количества Ig M в сыворотке крови телят

($p < 0,05$) и 30,43% меньше, чем у телят первой и второй опытных групп. К 30-дневному возрасту количество Ig M и Ig A приближалось к контрольным значениям.

Применение телятам глицирризиновой кислоты способствовало значительному снижению заболеваемости и падежа животных от желудочно-кишечных заболеваний с диарейным синдромом (Таблица 13).

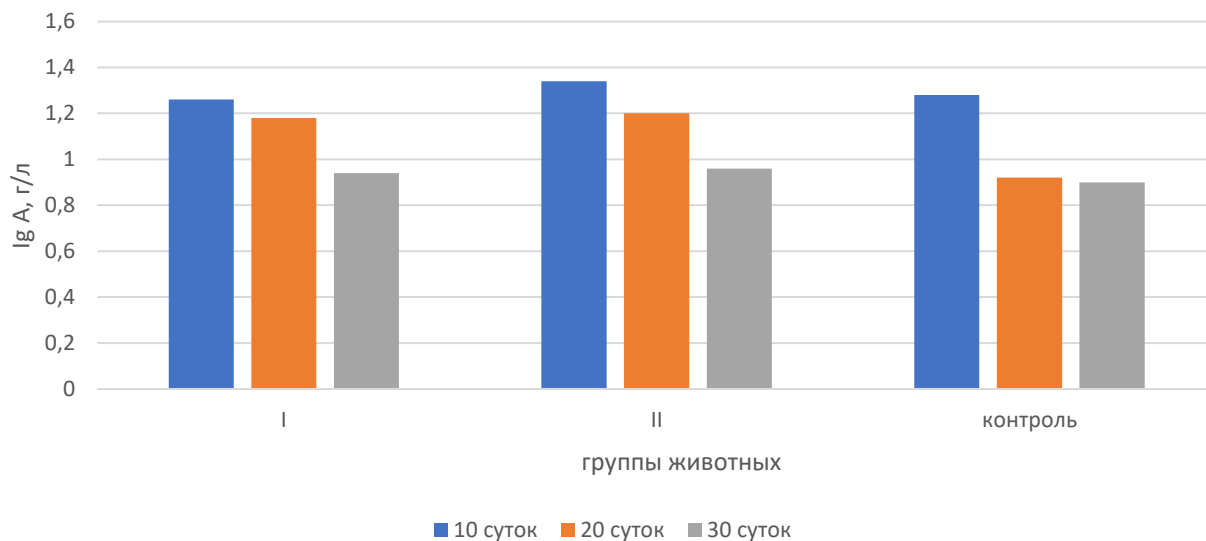


Рисунок 24 - Динамика количества Ig A в сыворотке крови телят

Таблица 13 - Профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты (n=20)

Показатель	Группы животных		
	I контроль - Интактная (здоровые животные)	II опыт- Телята 10-ти суточного возраста ГК в дозе 50 мг/кг (в течение 5 суток)	III опыт- Телята 10-ти суточного возраста ГК в дозе 50 мг/кг (в течение 10 суток)
Заболело, животных	12	3	4
Погибло, животных	4	1	-
Профилактическая эффективность, %	40	85	80

Так, в первой опытной группе заболело четыре теленка, из которых один пал. Во второй опытной группе падежа не наблюдалось, хотя заболеваемость была несколько выше (20%). В контрольной группе заболело более 60% молодняка, а пало 20%. В опытных группах телята заболели к концу первой недели жизни, в то время как в контрольной - на 2-3-й день после рождения, а заболевание у них характеризовалось более тяжелым течением.

Лечебную эффективность глицирризиновой кислоты изучали на 2 группах больных диспепсией телят в возрасте 3 - 5 суток по 12 животных в каждой (Таблица 14).

Таблица 14 - Терапевтическая эффективность глицирризиновой кислоты

Показатель	Группа животных, n=12	
	Контрольная группа (стандартная схема лечения)	Опытная группа (стандартная схема лечения + ГК)
Продолжительность болезни, сут.	8	3,6
Погибло, животных	4 (33,3%)	2 (16,7%)
Терапевтическая эффективность, %	66,7	83,3

Телятам первой группы (контроль) для лечения применяли стандартную схему лечения, применяемую в хозяйстве: байтрил 5% в виде подкожных инъекций в дозе 1 мл на 20 кг живой массы в течение 5 дней. Для борьбы с обезвоживанием и токсикозом внутривенно в равных соотношениях вводили изотонический раствор натрия хлорида вместе с 5% раствора глюкозы в дозе 10 мл/кг массы животного 1 раз в день. В качестве вяжущего и слабодезинфицирующего средства задавали отвар коры дуба в дозе 200 мл на одно животное три раза в сутки.

При первых признаках диареи телятам второй опытной группы дополнительно выпаивали раствор глицирризиновой кислоты в дозе 50 мг/кг 2 раза в день. Лечение проводили до исчезновения клинических признаков диспепсии.

Как видно из таблицы 14, несмотря на проведенное лечение, в опытной группе пало два теленка, а в контрольной - четыре. Продолжительность болезни составила в опытной группе 2-5 дней (в среднем 3,6 дней), в то время как у телят, которых лечили по традиционной схеме, продолжительность болезни составила от 6 до 9 дней. Терапевтическая эффективность при

применении телятам глицирризиновой кислоты составила 83,3%, а в контроле она была на 16,6% ниже.

Таким образом, глицирризиновая кислота обладает высоким лечебно-профилактическим действием при диспепсии телят, что обусловлено иммуностимулирующими и антибактериальными свойствами препарата.

3.2.4 Экономическая эффективность применения глицирризиновой кислоты при коррекции иммунодефицитных состояний и борьбы с желудочно-кишечными болезнями телят

Экономическую эффективность глицирризиновой кислоты для профилактики желудочно-кишечных болезней телят оценивали в соответствии с методическими рекомендациями «Определение экономической эффективности ветеринарных мероприятий», «Определение экономической эффективности использования результатов научно-исследовательских работ в ветеринарии».

Расчеты проводились на основе данных, полученных в ходе исследований.

I. Определение ущерба У от падежа телят:

$$У_1 = M (C_{\pi} + B_{\pi} T \Pi) - C_{\phi},$$

где М - количество павших животных; C_{π} - стоимость приплода при рождении; B_{π} - среднесуточный прирост живой массы молодняка сельскохозяйственных животных; Т - возраст павшего животного, дни; Π - цена реализации единицы продукции, руб.; C_{ϕ} - денежная выручка от реализации продуктов убоя, руб.

$$C_{\pi} = 3,61 \Pi,$$

где 3,61 - количество молока, ц, которое можно получить за счет кормов, расходуемых на образование 1 гол. приплода; Π - закупочная цена 1 ц молока базисной жирности, руб.

$$C_{\pi} = 3,61 * 1200 = 4332,0 \text{ руб.}$$

$$Y_1 \text{ контроль} = 4 (4332,0 + 0,620 * 3 * 25) - 0 = 17\,514,0 \text{ руб.}$$

$$Y_1 \text{ Опыт 1} = 1 (4332,0 + 0,731 * 3 * 25) - 0 = 4\,386,825 \text{ руб.}$$

$$Y_1 \text{ Опыт 2} = 0 \text{ руб.}$$

II.Определение ущерба от снижения продуктивности телят:

$$Y_2 = M_3(B_3 - B_6) TC,$$

где M_3 - количество заболевших животных, гол.; B_3, B_6 - среднесуточная продуктивность здоровых и больных животных соответственно, кг; T - средняя продолжительность наблюдения за изменением продуктивности животных, дни; C - цена реализации единицы продукции, руб.

$$Y_2 \text{ контроль} = 12 (0,6 - 0,4) * 30 * 25 = 9\,150,0 \text{ руб.}$$

$$Y_2 \text{ Опыт 1} = 3 (0,6 - 0,4) * 30 * 25 = 450 \text{ руб.}$$

$$Y_2 \text{ Опыт 2} = 4 (0,6 - 0,4) * 30 * 25 = 600 \text{ руб.}$$

III.Общий ущерб:

$$Y_3 = Y_1 + Y_2$$

$$Y_3 \text{ контроль} = 17\,514,0 + 9\,150,0 = 26\,664,0 \text{ руб.}$$

$$Y_3 \text{ Опыт 1} = 4\,386,825 + 450 = 4\,836,825 \text{ руб.}$$

$$Y_3 \text{ Опыт 2} = 0 + 600 = 600,0 \text{ руб.}$$

IV.Ущерб на 1 гол.:

$$Y_4 \text{ контроль} = 26\,664,0 : 20 = 1\,333,2 \text{ руб.}$$

$$Y_4 \text{ Опыт 1} = 4\,836,825 : 20 = 241,84 \text{ руб.}$$

$$Y_4 \text{ Опыт 2} = 600,0 : 20 = 30 \text{ руб.}$$

V.Затраты:

Контроль -0 руб

Опыт 1 -80,0 руб.

Опыт 2 -140,0 руб.

VI.Экономическая эффективность:

$$Э_k = (C_6 + Y_6) - (C_n + Y_n) * A_n,$$

где C_6, C_n - текущие производственные затраты на ветеринарные мероприятия соответственно в базовом и новом вариантах в расчете на одно обработанное животное, руб.; Y_6, Y_n - удельный экономический ущерб на единицу

раюотысоотетственно в базовом и новом вариантах, руб.; A_n - объем ветеринарной работы, производимой с использованием новых ветеринарных препаратов, гол.

$$\text{Э}_k \text{ опыт 1} = (0 + 1\,333, 2) - (80, 0 + 241, 84) * 20 = 20\,227, 2 \text{ руб.}$$

$$\text{Э}_k \text{ опыт 2} = (0 + 1\,333, 2) - (150, 0 + 30, 0) * 20 = 23\,044, 0 \text{ руб}$$

VII. Экономическая эффективность на 1 гол.

Данный показатель рассчитывали, как отношение общей экономической эффективности к количеству обработанных голов.

$$\text{Опыт 1} = 20\,227, 2 : 20 = 1\,011, 36 \text{ руб}$$

$$\text{Опыт 2} = 23\,044, 0 : 20 = 1\,152, 2 \text{ руб}$$

VII. Экономическая эффективность на 1 руб. затрат:

Указанный показатель рассчитывали, как отношение общей экономической эффективности к общим затратам.

$$\text{Опыт 1} = 20\,227, 2 : 1400 = 14, 44 \text{ руб}$$

$$\text{Опыт 2} = 23\,044, 0 : 800 = 28, 80 \text{ руб}$$

Представленные расчеты показали, что применение новорожденным телятам глицирризиновой кислоты для профилактики желудочно-кишечных заболеваний экономически выгодно. Экономическая эффективность на 1 руб. затрат при использовании глицирризиновой кислоты в дозе 50 мг/кг на голову в течение 5 дней составила 14, 44 руб., а в той же дозе, но в течение 10 дней экономическая эффективность на 1 руб затрат составила 28, 80 руб.

3.2.5 Лечебно-профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты при отравлениях животных

Прогресс фармакологической науки характеризуется постоянным поиском и созданием новых, более совершенных препаратов. Потребность в высокоэффективных лекарственных средствах обусловлена широким распространением различных болезней среди животных и человека. Во

многих странах мира уделяется большое внимание проблемам окружающей среды, кормов и продуктов питания от загрязнений различными опасными химическими веществами антропогенного и естественного происхождения, изучению их влияния на сельскохозяйственных животных и птиц, санитарному качеству продуктов питания [20].

В настоящее время все большее значение среди средств детоксикационной терапии приобретают лекарственные растения, поскольку в отличие от многих синтетических препаратов они действуют на организм комплексно. Особое внимание заслуживают солодка голая и уральская, антиоксидантные свойства которых имеют научное подтверждение. Доказано, что ядовитые химические соединения, бактериальные токсины быстро обезвреживаются благодаря сапонину глицирризиновой кислоты, содержание которой в корнях и корневищах солодки колеблется от 8,0 до 24,0%. Антидотное действие глицирризиновой кислоты, обусловлено наличием в ее молекуле двух фрагментов глюкуроновой кислоты, в три раза выше защитного действия глюкуроновой кислоты, выделяемой печенью.

В настоящее время из солодок мировой флоры (около 15 ботанических видов) выделено множество индивидуальных природных соединений, 20 отнесенных к различным химическим классам. В научной литературе описано около 80 тритерпеноидов и свыше 300 индивидуальных фенольных соединений, несколько десятков полисахаридов, аминокислот и многие другие вещества, обладающие разнообразными фармакотерапевтическими свойствами. Основными биологически активными веществами (БАС) корней солодки являются тритерпеновые сапонины (3-20%) и флавоноиды (3-4%). Кроме того, в них в значительных количествах содержатся десятки других БАС, отнесенных к различным химическим классам соединений [199, 200]. Общее количество экстрактивных веществ, экстрагируемых водой, в подземных органах солодки может достигать 44,1%. Из множества выделенных групп биологически активных соединений непосредственное применение находят только несколько основных: из тритерпеновых

соединений - глицирризиновая кислота (ГК) и ее производные, ее агликон - глицирритиновая (глицирретовая) кислота (ГЛК) и ее производные; из фенольных соединений - флавоноиды, из углеводов - полисахариды. Наиболее выраженную фармакологическую активность проявляют тритерпеновые и флавоноидные соединения [28].

Одним из наиболее востребованных соединений этой группы является тритерпеновый сапонин глицирризин - соль трехосновной органической кислоты, находящийся в природе в виде аммонийной, калиевой, кальциевой и магниевой солей глицирризиновой кислоты. Термином глицирризин обозначают суммарный неочищенный гликозид, содержащий, наряду с ГК, гликозиды других тритерпеноидов [199, 200].

В связи с этим, дальнейшее изучение фармако-токсикологических свойств глицирризиновой кислоты для обоснования применения в ветеринарной практике, как средства детоксикационной терапии в условиях загрязнения природной среды остатками фосфорорганических соединений, а также с целью улучшения качества и безопасности продуктов питания животного происхождения является актуальным.

Промышленная ГК содержит две основные примеси, которые трудно удалить перекристаллизацией. В наших исследованиях высокая степень очистки глицирризиновая кислота (99,7%) была достигнута методом двумерной противоточной экстракции глицирризина со степенью очистки 53,9 % н-бутанолом и фосфатным буфером. Высокоочищенная кристаллическая глицирризиновая кислота (99,5-100 %) была получена адсорбцией раствора моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты на порошке полиамида с последующей элюцией водным этанолом и обработкой сильноокислыми катионитами. В этой связи, сначала нами была проведена токсикологическая оценка высокоочищенной ГК, включающая в себя определение острой и хронической токсичности, изучение противовоспалительных и антиязвенных свойств [233, 234, 235].

Для определения острой токсичности высокоочищенной глицирризиновой кислоты проведено изучение клинической картины отравления, определение смертельных доз и зоны токсического действия для белых беспородных мышей при пероральном введении массой 18,0 - 20,0 г (таблица 15). Наблюдения за подопытными мышами проводили в течение 10-и дней после отравления, параметры токсичности рассчитывались по методу Кербера [23].

Таблица 15 - Исследование острой токсичности высокоочищенной глицирризиновой кислоты у белых мышей

№ группы	Доза, мг/кг	Кол-во животных в группе	Кол-во павших животных	Z	d	Zd
1	2000	6	0			
2	2500	6	0	2,0	25	137,5
3	5000	6	4	4,5	25	112,5
4	7500	6	5	5,5	25	137,5
5	10000	6	6			

$$\sum Zd = 300,0 \quad LD_{50} = 5000,0 \text{ мг/кг}$$

Исследования острой токсичности при пероральном применении проведено на 54 мышах. Глицирризиновая кислота вводилась в виде водного раствора в следующих дозах - от 100 мг/кг до 10000 мг/кг.

В дозах 2000 - 2500 мг/кг у мышей отмечалось незначительное угнетение, мыши забивались в угол, переставали двигаться, как бы «застывали» на месте. Через 2-3 часа после введения глицирризиновой кислоты животные приходили в нормальное состояние.

При введении внутрь белым мышам глицирризиновую кислоту в дозах 2500-7500 мг/кг признаки отравления проявлялись через 30-40 минут. Отмечалась повышенная рефлексорная возбудимость, животные бегали по клетке. В течение судорожного периода погибало большинство мышей.

Перенесшие судороги животные, как правило, выживали и в дальнейшем не погибали. Судорожные периоды чередовались с периодами покоя.

Через 5-10 минут после введения глицирризиновой кислоты в желудок в дозе 10000 мг/кг животные теряли двигательную активность, а затем спустя 1-2 минуты начинались судороги. В последующем животные принимали боковое положение, часть которых, не выходя из этого состояния, погибала от остановки дыхания.

При вскрытии грудной клетки, произведенным тотчас после остановки дыхания, мы не смогли отметить каких-либо признаков сердечного автоматизма, который не удавалось вызвать механическим раздражением сердечной мышцы пинцетом. По-видимому, наиболее вероятной гибелью белых мышей при введении им летальных доз ГК, является остановка сердца.

Установлены параметры токсичности. Среднесмертельная доза (LD_{50}), абсолютно смертельная доза (LD_{100}) и максимально переносимая доза (LD_0) имеют соответственно следующие значения:

$$LD_{50} = 5000 \text{ мг/кг};$$

$$LD_{100} = 10000 \text{ мг/кг};$$

$$LD_0 = 2500 \text{ мг/кг}.$$

Средняя ошибка LD_{50} вычислена по формуле Гэддема. Значение LD_{84} и LD_{16} найденные по характеристической кривой использованы для коэффициента вариабельности смертельных доз. Последний характеризует зону токсического действия и вычисляется как отношение LD_{84} и LD_{16} . Найденный таким путем коэффициент вариабельности (K) для белых мышей при пероральном применении равен 2,32. Среднесмертельная доза ГК составила: $5000 \text{ мг} \pm 2,32 \text{ мг/кг}$.

Таким образом, данную глицирризиновую кислоту можно отнести к 4 классу малоопасных соединений.

Растение рода *Glycyrrhiza* L - богатый источник биологически активных веществ. В медицине применяют препараты, полученные с использованием отдельных фенольных (флавоноидных) соединений, выделенных из солодки и

обладающих различными фармакологическими и биологическими свойствами.

Известно, что некоторые иммуномодуляторы (продигиозан, левамизол, метилурацил) обладают не только иммуномодулирующими свойствами, но и противовоспалительной активностью.

Противовоспалительное действие высокоочищенной глицирризиновой кислоты изучали на общепринятых моделях воспаления, вызванного формалином, каррагенином, лидокаином и яичным белком.

Опыты проводились на белых беспородных мышах массой 18-20 гр. обоего пола. Для воспроизведения острого воспалительного отека лапок у мышей в эксперименте в качестве флогогенных агентов применяли 2% раствор формалина, 1% каррагенина, 2% раствор лидокаина гидрохлорида, 15% раствор яичного белка в дозах 0,05 мл субплантарно в лапку. Антифлогистическую активность исследуемых соединений оценивали по угнетению отека лапок мышей вызванного субплантарным введением флогогена. Исследуемые соединения вводили: за 1 час до введения флогогена, сразу после введения флогогена, через 1 час после введения флогогена, через 2 часа после введения флогогена. На 3 час проводили измерение результатов.

Как показали исследования, на модели воспалений вызванного формалином, каррагенином, лидокаином и яичном белком, глицирризиновая кислота в дозе 50 мг/кг достоверно задерживает развитие отека по сравнению с контролем. Исследуемые соединения сравнивали с известным противовоспалительным препаратом ортофеном (вольтареном).

Так, глицирризиновая кислота в дозе 50 мг/кг достоверно угнетала каррагениновое воспаление на 26,67% ($p < 0,05$), лидокаиновое воспаление на 33,02% ($p < 0,05$), белковое - на 36,48% ($p < 0,001$), по сравнению с контрольными животными (Таблица 16).

Противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты на различных моделях воспаления было аналогично действию ортофена, а при

белковом, формалиновом воспалении противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты даже превышало действие ортофена (Таблица 17).

Таблица 16 - Противовоспалительная активность глицирризиновой кислоты на различных моделях воспаления, вызванных каррагенином и лидокаином

Наименование соединения	Доза, мг/кг	Количество животных	Процент увеличения отёка лапок	
			карраген. воспаление	лидокаин. воспаление
I опыт -ГК	50	6	38,20 ± 3,81*	36,50±3,62*
II опыт - ортофен	8	6	36,40±1,16**	38,10 ± 2,55**
III контроль- дистил. вода	-	6	52,10±4,48	54,50 ± 5,01

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

Таблица 17 - Противовоспалительная активность глицирризиновой кислоты на различных моделях воспаления, вызванных формалином и яичным белком

Наименование соединения	Доза, мг/кг	Кол-во жив-ных	Процент увеличения отёка лапок	
			белковое воспаление	формалинов. воспаление
I опыт -ГК	50	6	41,60 ± 4,1**	36,30 ± 3,0***
II опыт - ортофен	8	6	40,90±2,0***	33,90 ± 3,3***
III контроль- дистил. вода	-	6	65,50±6,5	54,50±4,5

Примечание: ** - $p < 0,01$ *** - $p < 0,001$

Таким образом, глицирризиновая кислота обладает выраженным противовоспалительным действием в дозе 50 мг/кг.

Для установления способности глицирризиновой кислоты предотвращать летальный исход от высоких доз фосфорорганических

соединений (ФОС) были проведены опыты на белых мышах с живой массой 25 - 28 г. Предварительно были установлены параметры острой токсичности ФОС для белых мышей. Для установления коэффициента кумуляции ФОС и способности глицирризиновой кислоты изменять его накопление в организме крыс был проведен эксперимент с многократным ежедневным введением ФОС в размере 1/10 среднесмертельной дозы.

В опытных группах крысам ежедневно, индивидуально, через зонд, внутривентрикулярно вводили Рогор - С в виде водного раствора в дозе 152 мг/кг (1/10 от LD₅₀) до наступления 50% гибели животных. В третьей группе на протяжении всего эксперимента питьевую воду заменяли раствором глицирризиновой кислоты (50 мг/кг). Животные первой группы служили контролем. В опыте использовали 50 белых мышей и 30 белых крыс (по 10 голов в каждой группе). Предварительно нами были установлены параметры острой токсичности ФОС для белых беспородных мышей. Результаты эксперимента показали, что среднесмертельная доза для мышей составила 760 мг/кг. Согласно ГОСТ 12.1.00.7 -76 Рогор - С относится ко второму классу опасности токсических веществ.

Следующая серия опытов была поставлена с целью изучить способность глицирризиновой кислоты предотвратить острое отравление животных ФОС (Таблица 18). Для этого мышам за сутки до эксперимента, а также в течение недели после затравки вместо питьевой воды выпаивали водный раствор глицирризиновой кислоты (50,0 мг/кг). При этом дозы 380 -680 мг/кг не вызывали гибели мышей, а доза 3800 мг/кг привела к 100% - ной гибели подопытных животных. Это позволяет сделать вывод, что доза Рогор - С 680 мг/кг при одновременном поении животных солодкой является максимально переносимой мышами, 3800 мг/кг -абсолютно смертельной. Гибель мышей наступала через 1-2 суток и сопровождалась периодическими приступами клонико- тонических судорог, сменяющихся резко выраженным угнетением. Глицирризиновая кислота достоверно изменяла показатели токсичности ФОС для белых мышей. Так, среднесмертельная доза увеличилась в 3,41 раз, что

свидетельствует о снижении параметров острой токсичности Рогор - С у мышей под влиянием глицирризиновой кислоты.

Таблица 18 - Исследование острой токсичности глицирризиновой кислоты у белых мышей при отравлении Рогор - С

Группа	Доза, мг/кг	Кол-во животных х	Кол-во павших животных	Z	d	Zd
1	380	6	0			
2	760	6	1	1,5	760	3800
3	1520	6	2	3,0	760	3800
4	3040	6	4	5,0	760	3800
5	3800	6	6			

$$\sum Zd = 7220 \quad LD_{50} = 2597 \pm 290,0 \text{ мг/кг}$$

Таким образом, глицирризиновая кислота достоверно изменяет показатели токсичности Рогор - С для белых мышей.

На дойных коровах при хроническом отравлении малыми дозами Рогор - С (1,75 мг/кг массы тела) в течение 2 месяцев была изучена способность глицирризиновой кислоты (в дозе 50,0 мг/кг) улучшать качество получаемого мяса и молока. В конце опыта произвели отбор проб молока на исследования по химическому составу (жир, белок, СОМО) и санитарным показателям (кислотность, плотность, микробная обсемененность, число соматических клеток) проводили по ГОСТу 13264 - 88 и «Правилам ветеринарно - санитарной экспертизы», описанным в методических указаниях.

По окончании эксперимента был произведен убой животных и отобраны пробы мяса.

Ветеринарно - санитарную оценку мяса коров проводили в соответствии с «Правилами ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов (1983). Отбор проб, органолептические и физико-химические исследования проб мяса проводили по ГОСТу 7269-79 «Мясо. Методы отбора образцов и органолептические методы определения свежести», бактериологические - по ГОСТу 21237-75 «Мясо. Методы бактериологического анализа», биохимические - по ГОСТу 23392-78 «Методы химического и микроскопического анализа свежести».

Для зон с экологическим неблагополучием характерным является изменение состава и качества молока, что может быть следствием нарушения обменных процессов в организме, так как функция молокообразования связана с биосинтезом иммунных белков, витаминов, гормонов, ферментов, с углеводным, жировым и минеральным обменами.

Молоко исследовали в конце опыта, сравнивая показатели, полученные в опытных группах с контрольной группой (Таблица 19).

Проведенные исследования показали значительную разницу физико-химических свойств молока контрольных и опытных групп коров. Так, глицирризиновая кислота, назначаемая ежедневно коровам опытных групп, к концу опыта повысила жирность молока, а в контрольных пробах содержание жира в молоке снизилось на 3,9% [15].

Таблица 19 - Ветеринарно-санитарные показатели молока дойных коров опытных и контрольной групп (n=7)

Срок проведения исследования	I контроль-Рогор - С	Попыт- ГК профилактич. дача	Шопыт- ГК лечебная дача
Плотность, кг/м ³			
до опыта	1028,00±2,62	1028,00±2,77	1028,00±2,85
в конце опыта	1025,00±3,62	1032,00±3,87	1030,00±4,01
% к показателю до опыта	99,70	100,4	100,2

Продолжение таблицы 19

Кислотность, °Т			
до опыта	18,20±0,12	18,00±0,14	18,10±0,11
в конце опыта	22,30±2,35	16,70±3,07	16,60±2,98
% к показателю до опыта	122,52	92,70	91,71
Массовая доля белка, %			
до опыта	3,07±0,42	3,08±0,38	3,07±0,37
в конце опыта	2,92±0,14	3,92±0,22**	3,87±0,15**
% к показателю до опыта	95,11	127,3	126,0
Массовая доля жира, %			
до опыта	3,42±0,09	3,39±0,10	3,28±0,09
в конце опыта	3,29±0,18	3,45±0,20	3,33±0,22
% к показателю до опыта	96,10	101,76	101,52
СОМО, %			
до опыта	8,12±0,32	8,22±0,19	8,19±0,17
в конце опыта	8,10±0,28	8,29±0,18	8,39±0,20
% к показателю до опыта	99,75	100,85	102,4
Степень чистоты			
до опыта	первая	первая	первая
в конце опыта	первая	первая	первая
Микробная обсемененность, тыс/см³			
до опыта	Свыше 500	Свыше 500	Свыше 500
в конце опыта	Свыше 500	До 500	До 500

Продолжение таблицы 19

Соматические клетки, тыс/см ³			
до опыта	Свыше 500	Свыше 500	Свыше 500
в конце опыта	Свыше 500	До 500	До 500

Примечание: ** - $p < 0,01$

Несмотря на то, что рацион у всех животных был одинаков, массовая доля белка в молоке контрольной группы снижалась, а в опытных группах в конце эксперимента была выше контрольных и исходных показателей. В молоке опытных коров наблюдалось увеличение сухого обезжиренного молочного остатка, причем в третьей группе этот показатель на 2,65% был выше исходного. В контрольной группе снижение массовой доли белка привело к снижению СОМО. Плотность молока коров колебалась от 1025,00 до 1032,00 кг/м³, среднее значение 1028,00 кг/м³. Плотность молока в опытных группах повышалась, но ее колебания были в пределах допустимой нормы. В контрольной группе плотность молока снизилась и в конце опыта бы ниже допустимой по ГОСТу.

Таким образом, в молоке опытных коров наблюдались позитивные изменения его химического состава - увеличение жира, белка, СОМО, плотности молока, что может быть доказательством нормализации ГК обменных процессов, связанных с молокообразованием. В конце эксперимента молоко от опытных и контрольных коров было сравнено органолептически.

Молоко опытных групп имело свойственный ему запах и слегка сладковатый вкус. Молоко коров контрольной группы имело несвойственный посторонний запах и привкус плесени.

Санитарно-гигиенические качества молока оценивали по кислотности, степени чистоты, микробной загрязненности, количеству соматических клеток. В молоке опытных групп на 7,30% снизилась титруемая кислотность, наблюдалось также снижение соматических и микробных клеток. По степени чистоты все исследованное молоко было первой группы. В

контрольной группе кислотность возросла с 18,20 Т до 22,30°Т, число соматических клеток и микробная обсемененность не изменились.

Таким образом, качество молока в контрольных и опытных группах имело значительную разницу. Так, молоко коров опытных групп, получавших с профилактическими и лечебными целями глицирризиновую кислоту, по совокупности органолептических, физико-химических и санитарно-гигиенических показателей соответствовало 1 сорту. Молоко контрольных животных имело высокую кислотность, низкую плотность, неудовлетворительные органолептические показатели, что указывало на несоответствие ГОСТу полученной молочной продукции [16].

В конце опыта молоко коров было исследовано на содержание в нем Рогор - С. Молоко коров, получавших ГК как антидот, после отравления через 20, 40 дней опыта содержало следы Рогор - С, а в конце опыта пестицид в молоке не обнаруживали. ГК, назначаемая ежедневно с лечебной целью после отравления, позволила получить экологически чистую высококачественную молочную продукцию.

После завершения эксперимента в каждой опытной группе был проведен убой коров, отобраны пробы мяса, которые подвергали ветеринарной экспертизе по комплексу показателей качества. ГК, назначаемая при хроническом отравлении с профилактической целью, существенно улучшала качественные показатели мяса, но содержание остаточных количеств пестицида в нем превышало допустимые уровни. ГК, назначаемая ежедневно коровам при длительной интоксикации Рогор - С с лечебной целью, также улучшала физико-химические показатели мяса и позволяла получить продукт, соответствующий ветеринарно- санитарным требованиям.

Таким образом, глицирризиновая кислота в дозе 50,0 мг/кг, добавляемая в воду коровам при двухмесячном хроническом отравлении Рогор-С (1,75 мг/кг) способствовала улучшению качества молочной и мясной продукции, следовательно мы полагаем, позволила повысить морфологические и иммунобиологические показатели крови и снизить содержание ядохимикатов

в молоке и мясе до нормативных уровней.

3.3 Оценка лютеолитического действия синтетического аналога простагландина F2 α , в комплексе с глицерризиновой кислотой, при половом цикле и персистентном желтом теле яичника коров

Полноценность половых циклов, возможность оплодотворения, нормальное течение беременности и эмбриональное развитие животных, даже полноценное функционирование головного мозга во многом обеспечивается эндогенными прогестагенами, главным образом прогестероном. Препараты на основе этого гормона являются основными при синхронизации охоты, лечении болезней яичников и матки. Считается, что прогестерон начинает вырабатываться после полового созревания, в основном в желтом теле яичника (ЖТ) и, в небольших количествах, надпочечниками, а также плацентой во время беременности [324, 325, 326], хотя лютеиновые атретические тела описываются уже у поздних плодов [327, 328].

Морфология и функция ЖТ и лютеиновых структур яичника крупного рогатого скота, остается предметом интенсивных исследований и дискуссии [329, 330, 331]. В источниках научной литературы, посвященной морфологической характеристике желтых тел беременности, имеются существенные противоречия. Окончательно не определен клеточный состав ЖТ. Описаны гранулезно-лютеиновыми клетки крупной величины, средние и мелкие тека-лютеиновые клетки, имеющие существенные морфологические отличия [332]. Неясна функция полостных и кистозных ЖТ, а также особенности васкуляризации этой железы [333]. Патологические формы желтых тел (лютеиновые кисты, персистентные ЖТ задержавшиеся на фоне патологии матки) являются одной из причин бесплодия коров. Патогенез анэструса при этих состояниях в том, что ЖТ тормозят рост антральных фолликулов, и во-вторых, оказывают отрицательное влияние на своевременное проявление овуляции. Это также может быть обусловлено тем,

что ЖТ синтезируют не только прогестерон, но, по меньшей мере, еще два полипептидных гормона -релаксин и окситоцин. Возможно, последние являются локальными регуляторами функции овариальной железы [327].

В доступной нам научной литературе имеется только одна работа с использованием прижизненного получения кусочков ЖТ [330], хотя биопсия яичников, несомненно, имеет большие перспективы в гинекологии и фармации.

В регуляции морфологических изменений желтых тел ведущую роль играют различные простагландины [334]. Так, после введения простагландина F_{2α} активизируются гены, связанные с апоптозом лютеоцитов [335].

Известны следующие простагландиновые препараты, используемые в ветеринарии для регуляции репродуктивной функции и лечения гинекологических заболеваний: «Эстрофан», «Энзапрост», «Эстуфалан».

Венгерский препарат «Энзапрост» содержит в качестве действующего начала 20 мг простагландина F₂. Действующим началом препарата «Эстрофан» является натриевая соль клопростенола (I) - структурного аналога простагландина F₂. Разовая доза препарата содержит 500 мкг указанного простагландина. В качестве прототипа использован препарат «Эстуфалан», разработанный в Институте органической химии научного центра РАН (ИОХ УНЦ РАН) (ТУ-10-07-232-86), который содержит клопростенол, лимонную кислоту, цитрат натрия, фенол и воду дистиллированную.

В настоящее время простагландиновые ветеринарные препараты широко применяются в сельском хозяйстве для синхронизации охоты, лечения акушерско-гинекологических заболеваний у коров и телок, для синхронизации опоросов, профилактики послеродовой патологии и повышения воспроизводительных функций у свиноматок [199].

Основным недостатком многих простагландиновых препаратов является быстрый метаболизм активно действующего вещества (АДВ) (простагландина) в живых тканях, что является ограничением на пути использования этих препаратов в медицине и ветеринарии. Кроме того,

действующие вещества указанных препаратов - простагландины - являются довольно токсичными веществами.

В настоящее время успехи в создании новых лекарственных препаратов связаны не только с отысканием новых биологически активных веществ, но и в значительной мере с разработкой новых лекарственных форм с направленной доставкой к пораженному органу и контролируемым высвобождением АДВ (простагландина).

В ходе поиска комбинированных лекарственных форм клопростенола для его солюбилизации, снижения токсичности и усиления биологического действия авторы обнаружили, что тритерпеновый гликозид - глицирризиновая кислота (ГК) - активное начало корня солодки (*Glycyrrhizaglabra* L) - способна образовывать молекулярные комплексы с тирозином и простагландинами (ПГ), в частности клопростенолом. Указанные комплексы являются стабильными веществами, растворимыми в водных средах, обладающими более высокой утеротонической активностью и более низкой токсичностью, чем исходные ПГ.

При создании новой формы препарата принималось во внимание, что глицирризиновая кислота оказывает усиливающее влияние на экзогенные гормоны коры надпочечников, повышает активность глутаминовой трансаминазы, обладает антиаллергическим и антидотным действием; выступает в качестве стимулятора неспецифического иммунитета против различных инфекций. Тирозин является важным интермедиатом в пептидном синтезе и синтезе гормона ДОФА. Последний продуцирует дофамин, выполняющий функцию центрального медиатора в нервной системе. В частности, из дофамина в нервных окончаниях и структурах центральной нервной системы (ЦНС), например гипоталамусе, вырабатывается норадреналин, предшественник адреналина.

Задача решается применением в качестве средства для регуляции репродуктивной функции и лечения акушерско-гинекологических заболеваний сельскохозяйственных животных препарата «Клатирам»,

содержащего в качестве активно действующего вещества (АДВ) комплексное соединение клопростенола с глицирризиновой кислотой и тирозином, применение которого позволило снизить дозировку ценного простагландина - клопростенола, получаемого в результате многостадийного синтеза, в 3 раза в разовой дозе препарата (в 1 мл содержится 75,0 мкг клопростенола) по сравнению с известными ветеринарными препаратами «Эстрофан» и «Эстуфалан».

Таким образом, в состав препарата «Клатирам» входят клопростенол (0,10 - 0,20 мг), глицирризиновая кислота (0,8 - 1,5 мг), тирозин (0,10 - 0,15 мг), фенол (0,8 - 1,3 мг), хлористый натрий (12 - 20 мг), фосфорнокислый натрий однозамещенный (55 - 65 мг), фосфорнокислый натрий двухзамещенный (30 - 35 мг), диметилсульфоксид (0,05 - 1,0 мл), этанол 96% (0,02 - 0,7 мл), вода дистиллированная до 2 мл.

Препарат «Клатирам» в 10 раз менее токсичен по сравнению с препаратами «Эстрофан» и «Эстуфалан». Препарат выпускают в ампулах по 2 мл с содержанием клопростенола 150 мкг или 75,0 мкг в 1 мл.

«Клатирам» обладает мощным лютеолитическим и утеротропным эффектами, превосходящими аналогичные свойства импортных («Эстрофан», «Энзапрост») и отечественного («Эстуфалан») аналогов при использовании на животных в дозах 5-100 раз ниже принятых. При внутримышечном введении «Клатирам» вызывает регрессию желтых тел и лютеиновых структур у самок сельскохозяйственных животных, сопровождающуюся снижением секреции прогестерона, ростом и созревaniem фолликулов (лютеолитическое действие), увеличением уровня эстрогенов в крови, проявлением течки, охоты и последующей овуляции созревших фолликулов. «Клатирам» эффективнее «Эстрофана» и «Эстуфалана» при лечении функциональных расстройств яичников у коров, при трансплантации эмбрионов.

Таким образом, полученные результаты говорят о возможности широкого применения препарата «Клатирам» в животноводстве и ветеринарии в качестве регулятора репродуктивной функции

сельскохозяйственных животных и лечения акушерско-гинекологических заболеваний. «Клатирам» применяют для лечения коров с лютеиновыми и фолликулярными кистами, персистентными желтыми телами, гипофункцией яичников; лечения и профилактики субинволюции матки и эндометритов у коров, синхронизации половой охоты у коров и телок и суперовуляции у коров-доноров; лечения и профилактики функциональных нарушений яичников, профилактики послеродовых заболеваний, синхронизации опоросов у свиней. "Клатирам" вводится животным внутримышечно, однократно, коровам после доения.

При лечении функциональных нарушений яичников «Клатирам» вводят коровам в дозе 200 мг по АДВ в комбинации с гонадотропином (на 1 животное). Коровам с персистентными желтыми телами «Клатирам» вводят в дозе 150 мкг по АДВ, при гипофункции яичников у коров «Клатирам» вводят в дозе 150 мкг по АДВ в комбинации с гонадотропином.

Работа выполнена в крупных молочных фермах Республики Башкортостан, в убойном цехе мясокомбината, а также в лаборатории патоморфологии кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирского государственного аграрного университета. Для исследования использовали коров черно-пестрой породы 3-5 летнего возраста.

В хозяйстве изучали кормление, содержание и эксплуатацию крупного рогатого скота. Проводили акушерско-гинекологическую диспансеризацию для подробного анализа состояния воспроизводительной функции каждой коровы. Гинекологические заболевания диагностировали на основании вагинального, ректального и ультразвукового исследований, выборочного гормонального исследования крови на прогестерон с помощью имеющегося на кафедре автоматического анализатора. Экспериментально изучали влияние синтетического аналога простогландина F2 α «Клатирам» (Патент РФ RU 2123336 C1). Морфологическое проявление лютеолитической активности синтетического аналога простогландина F2 α было проведено на 24 коровах.

Экспериментальным коровам ($n = 18$), на 8 -12-е сутки полового цикла, на фоне активно функционирующих желтых тел, внутримышечно однократно вводили Клатирам, согласно официальной инструкции. Дозы: 250, 500 и 1000 мкг. Биопсию овариальной железы проводили двукратно через 48 часов после введения препарата (9 коров) и 96 часов (9 коров). Коровам контрольной группы ($n = 6$) внутримышечно вводили физиологический раствор, биопсию ЖТ проводили двукратно: через 48 часов (3 коровы) и 96 часов (3 коровы).

Для биопсии желтого тела использовали разработанный нами «Способ биопсии желтого тела у крупного рогатого скота» (Патент РФ RU 2083165) следующим образом. Корову фиксировали. В области средней трети линии, соединяющей наружный бугор подвздошной кости с кожной подхвостовой складкой проводили пункцию. Кожу слегка прокалывали остроконечным скальпелем, правой рукой делали укол иглой с мандреном перпендикулярно поверхности крупа. Затем иглу продвигали до того момента, когда ее конец можно было обнаружить пальцем не повреждая стенку прямой кишки. Яичник захватывали левой рукой за связку, оттягивали его каудально к своду тазовой полости ближе к концу иглы. Глубже вводили иглу, мандрен извлекали, прокалывали ЖТ. В просвете иглы при этом остается небольшой кусочек ткани. После извлечения иглы, содержимое выдавливали мандреном в фиксатор или на предметное стекло. Биопсии левого яичника по той же схеме, но пункцию проводили левой рукой, а яичник - фиксировали правой через прямую кишку.

Лечение коров с персистентным желтым телом. У 10-ти коров диагностировали персистентное ЖТ яичника. В основу были положены данные анамнеза, клинические признаки и результаты трехкратного ректального обследования с интервалом 7-10 суток. Кроме того, определяли концентрацию прогестерона в крови этих коров. Коровы с персистентным ЖТ были разделены на две группы (по 5 в каждой): с гипофункциональным ЖТ (концентрация прогестерона в крови менее 6,5 нмоль/л); с гормонально активным ЖТ (концентрация прогестерона в крови более 6,5 нмоль/л). Коров

лечили синтетическим аналогом простагландина F2 α «Клатирам» (однократная внутримышечная инъекция 500 мкг). При отсутствии течки инъекцию повторяли через 11-12 суток.

3.3.1 Морфология желтого тела при спонтанном половом цикле

Желтое тело полового цикла у коров достигает максимального расцвета (стадия расцвета) на 10 - 12-е сутки полового цикла. От соединительнотканной капсулы желтого тела к его центру располагаются тонкие волокнистые перегородки с кровеносными и лимфатическими сосудами. В строме желтого тела полового цикла фуксинофильных волокон при окраске препарата по ванГизонуне выявлено.

Паренхима желтого тела представлена крупными лютеиновыми клетками, средний диаметр которых составляет $24,2 \pm 2,8$ мкм. Лютеоциты имеют зернистую цитоплазму и светлое округлое ядро, расположенное как в центре (рисунок 25-27), так и эксцентрично. Средний диаметр ядра равнялся $9,4 \pm 0,9$ мкм. Хроматин в ядре в виде мелких гранулярных образований располагается по его периферии. В центре ядра располагается крупное ядрышко. Иногда в желтом теле яичника коровы встречаются крупные лютеоциты, имеющие вакуолизированную цитоплазму, в которой выявлялись липидные включения.

В цитоплазме наиболее крупных лютеоцитов желтого тела выявлялись увеличенные в размере митохондрии. В цитоплазме среди этих органелл встречаются и гипертрофированные митохондрии с аномальной внутренней

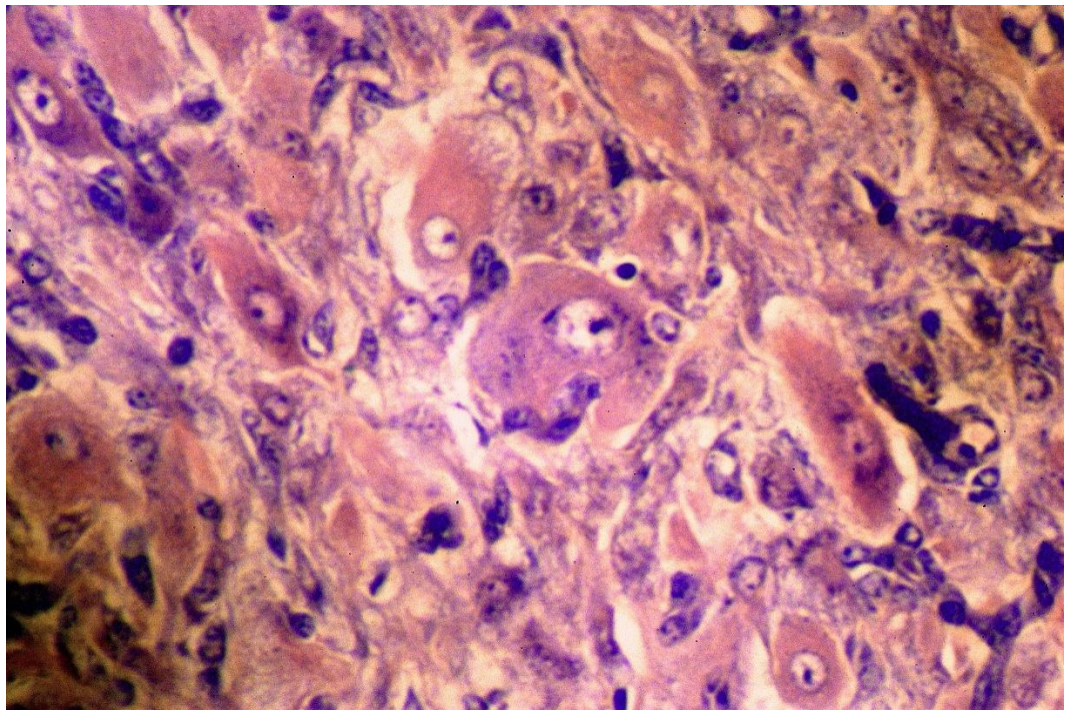


Рисунок 25 - Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального полового цикла. Крупные лютеиновые клетки со светлым ядром и мелкозернистой цитоплазмой. Тека-лютеиновые клетки по ходу соединительнотканых перегородок. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

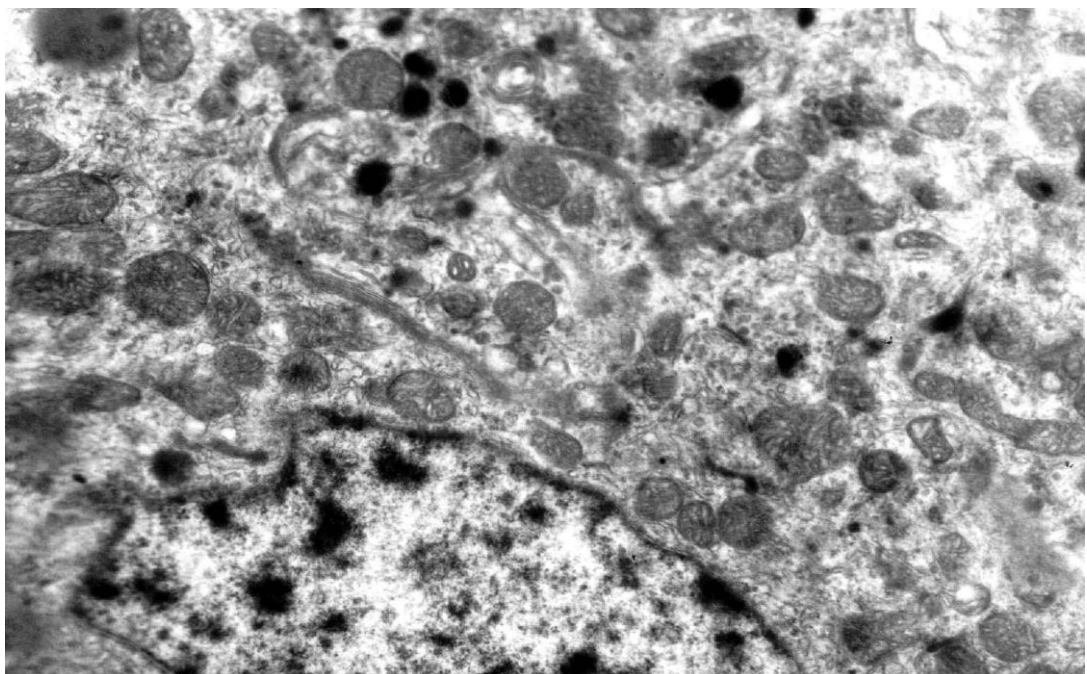


Рисунок 26 - Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального полового цикла. Крупная лютеиновая клетка. Светлое ядро с инвагинациями. Цитоплазма с обилием ультраструктур. Электроннограмма. Ув. 20 000.

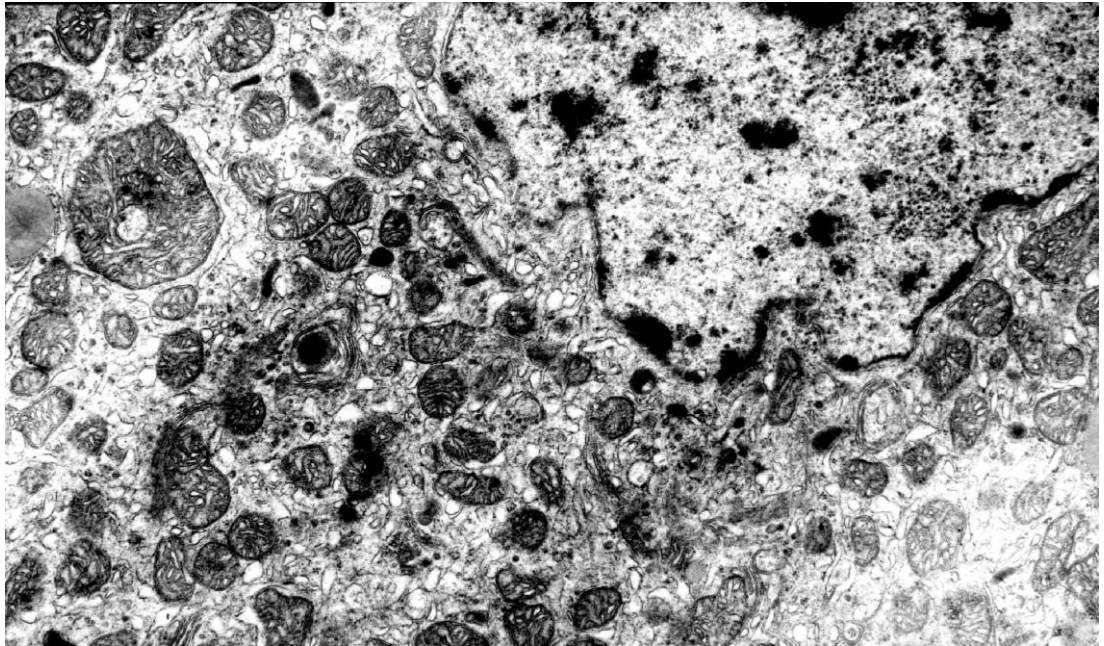


Рисунок 27 - Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального полового цикла. Крупная лютеиновая клетка. Светлое ядро с инвагинациями. Цитоплазма с гипертрофированными митохондриями. Электроннограмма. Ув. 20 000.

структурой, содержащей крупные вакуоли и электронноплотные включения. В лютеоцитах преобладают митохондрии округлой формы, реже - овальной или вытянутой. Имеется значительное число органелл с трубчатыми кристами с расширенными профилями и прозрачным содержимым. Гладкий эндоплазматический ретикулум образован мелкими округлыми пузырьками или небольшими овальными мешочками, наружная мембрана которых не содержит рибосом. Характерно, что эти структуры очень хорошо развиты в инвагинациях ядра. Между пузырьками эндоплазматического ретикулума и митохондриями располагаются группы свободных рибосом, образующих розетки. Этих структур относительно много. Гранулярный эндоплазматический ретикулум в лютеоцитах умеренно развит и представлен в виде коротких профилей, расположенных в перинуклеарной зоне клетки.

Комплекс Гольджи крупных лютеоцитов хорошо развит и расположен вблизи ядра. Он представлен параллельно ориентированными плотно расположенными ламеллами с узкими профилями.

По ходу соединительнотканых трабекул и вокруг крупных лютеиновых клеток располагаются мелкие тека-лютеиновые клетки. В среднем их диаметр равнялся $12,1 \pm 1,7$ мкм. Форма клеток вытянутая или полигональная. Ядра относительно крупные - $8,1 \pm 0,9$ мкм в диаметре, более темные вследствие равномерного распределения гранул хроматина.

Тека-лютеиновые клетки желтого тела полового цикла у коров содержат ядро вытянутой формы с хроматином, расположенным по периферии. В других зонах клетки он менее конденсирован и лежит в виде мелких гранул или пылевидной зернистости. Ядрышко хорошо выражено, располагается эксцентрично. Кариолемма имеет хорошо выраженное трехслойное строение и многочисленные ядерные поры (Рисунок 28). Цитоплазма клеток бедна митохондриями, которые собраны группами у одного из полюсов ядра. Но, как и в случае с крупными лютеиновыми клетками, они очень крупные, с трубчатыми кристами. Внутренняя часть крист светлая, а пространство между крист имеет темное окрашивание, содержит пылевидную массу. В отдельных митохондриях обнаруживаются внутримитохондриальные электронно-плотные гранулы.

Между митохондриями и ядром располагаются профили гранулярного эндоплазматического ретикулума. Комплекс Гольджи обнаруживается в виде расположенных в узкой части цитоплазмы диктиосом. Это удлиненные, плотно расположенные мембранные структуры, практически не имеющие прослойки гиалоплазмы. Гладкая эндоплазматическая сеть в цитоплазме клеток умеренно развита и представлена округлыми, чаще вытянутыми структурами. Свободных рибосом в цитоплазме немного. В цитоплазме клеток встречаются также единичные лизосомы, электронноплотные телеца,

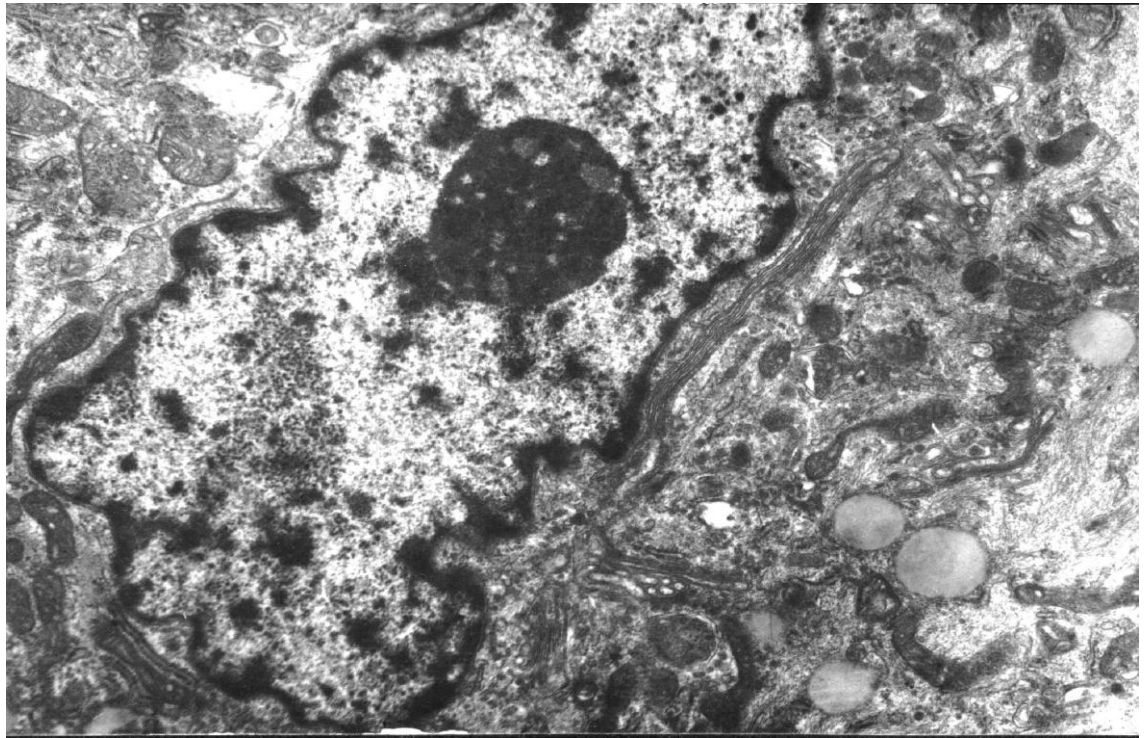


Рисунок 28 - Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального полового цикла. Тека-лютеиновая клетка. Светлое ядро с инвагинациями. Цитоплазма с умеренным числом ультраструктур. Электроннограмма. Ув. 20 000.

липосомы. Наружная плазматическая мембрана имеет неглубокие впячивания и выросты, направленные в расширенное межклеточное пространство.

Строма желтого тела полового цикла богата фибробластами, фиброцитами, малодифференцированными макрофагами. Последние содержат части гибнущих клеток и липиды. Строма желтого тела полового цикла представлена более грубыми коллагеновыми волокнами, расположенными в виде плотных пучков, по ходу которых расположены фибробласты, фиброциты и малодифференцированные макрофаги.

Сосуды желтого тела полового цикла развиты, но капилляры находятся в разном морфофункциональном состоянии. Одни из них сильно расширены, кровенаполнены, в некоторых участках разрушены. Фенестры выражены плохо. Ядра эндотелиальных клеток пикнотизированы, гиперхромные. Цитоплазма также темная. Органеллы малочисленны и представлены

единичными митохондриями с темным матриксом, лизосомами и темными профилями эндоплазматической сети. Вокруг таких сосудов отмечается выраженный периваскулярный отек. Часть капилляров, напротив сужены до исчезновения внутреннего просвета. Рисунок микроворсинок сглажен, и цитоплазма эндотелия практически не содержит пиноцитозных пузырьков. Выросты и на базальной поверхности эндотелиоцита отсутствуют, и межклеточный компонент базального слоя частично разрушен. В некоторых случаях, наряду с периваскулярным отеком, наблюдается контакты с макрофагами. Последние, вероятно, участвуют в разрушении базальной мембраны и стенки капилляра.

По мере инволюции желтого тела, деструктивные изменения сначала обнаруживаются в крупных лютеиновых клетках. Они выражаются признаками белково-жировой дистрофии, пикнозом ядра или развитием апоптоза. Участки, где располагались крупные лютеиновые клетки, заполняются соединительной тканью. Характерно, что на этом фоне мелкие лютеоциты сохраняются длительное время без видимых изменений. В строме появляются фуксинофильные коллагеновые волокна, утолщаются стенки кровеносных сосудов.

Можно описать механизмы лютеолизиса. Прежде всего, это упрощение межклеточных контактов с развитием широких пространств. Таким образом, клетки изолируются друг от друга и не способны кооперироваться для выполнения своей функции. Не последнюю роль играет соединительная ткань, которая фиброзно изменяется, становится грубоволокнистой и приводит к атрофии паренхимы железы.

Несомненна роль в лютеолизисе нарушений циркуляции крови в регионе микроциркуляторного русла. Расширение или сужение сосудов, дистрофия, разрушение их стенок и базальной мембраны с последующим фагоцитозом, периваскулярные отеки и нарушения реологических свойств крови, очевидно, является пусковым механизмом последующих атрофических, дистрофических процессов в паренхиме и фиброзных

изменений стромы железы.

По нашим данным, ранними признаками начавшейся гибели клетки являются: расширения цистерн эндоплазматической сети, отделение рибосом от мембран шероховатой эндоплазматической сети и диссоциация полисом в моносомы. В дальнейшем на поверхности клеток образуются выпячивания, содержащие только цитозоль, происходит потеря микроворсинок.

В цитоплазме клеток и вне их появляются миелиновые фигуры, формирующиеся из вещества цитоплазмы клеток и мембран органелл, наблюдается набухание митохондрий. Все эти описанные изменения обратимы. Необратимые изменения морфологически ассоциируются с выраженной вакуолизацией митохондрий и их крист, повреждением плазматических мембран и набуханием лизосом. Наряду с этими изменениями, связанными с нарушениями микроциркуляторного русла, вызванного гормональными изменениями (простагландины и т.п.), мы наблюдали гибель клеток путем апоптоза. При этом наиболее характерными признаками являются конденсация и фрагментация ядерного хроматина, а также сморщивание клетки с сохранением целостности органелл. В дальнейшем клетка распадается на апоптозные тельца, представляющие собой мембранные структуры с заключенными внутри органеллами и частицами ядра. Затем апоптозные тельца фагоцитируются и разрушаются при помощи лизосом окружающими клетками-макрофагами.

3.3.2 Влияние простагландина F2 α на структуру желтого тела и уровень прогестерона в крови коров

Синтетический аналог простагландина F2 α обладает выраженным лютеолитическим действием на ЖТ коров с проявлением нормального полового цикла. Ко вторым суткам после введения препарата в дозе 250 мкг в яичниках отмечаются процессы инволюции желтого тела, проявляющиеся появлением уплотненных пикнозных ядер лютеоцитов, в их цитоплазме

образуется большое количество разнообразных по форме и объему вакуолей, которые при окраске суданами содержат фосфолипиды и нейтральные жиры. К четвертым суткам (Рисунок 29, 30) после введения препарата лизис лютеиновых клеток усиливается и у 60-80 % животных наступает инволюция функционирующих желтых тел, лютеинизация и облитерационная атрезия крупных и средних фолликулов. В это же время активируется рост и созревание других фолликулов, в результате чего только у отдельных животных проявляется половая охота. Концентрация прогестерона в крови коров в этот период достигала $3,75 \pm 1,24$ нмоль/л.

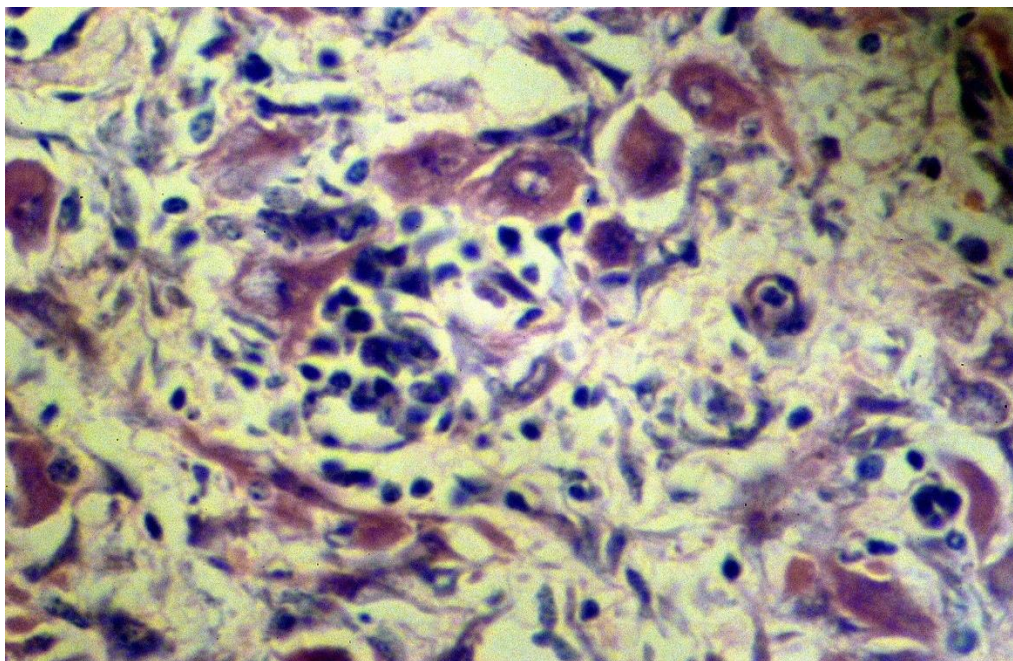


Рисунок 29 - Желтое тело яичника коровы через 4-е суток после введения простагландина (250 мкг). Лютеиновые клетки вытянутые, сморщенные и вакуолизированные. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Препарат, введенный коровам в дозе 500 мкг, вызывает у животных более интенсивные процессы инволюции желтого тела, пикноз и лизис ядер, вакуолизацию цитоплазмы лютеиновых клеток (Рисунок 30, 31).

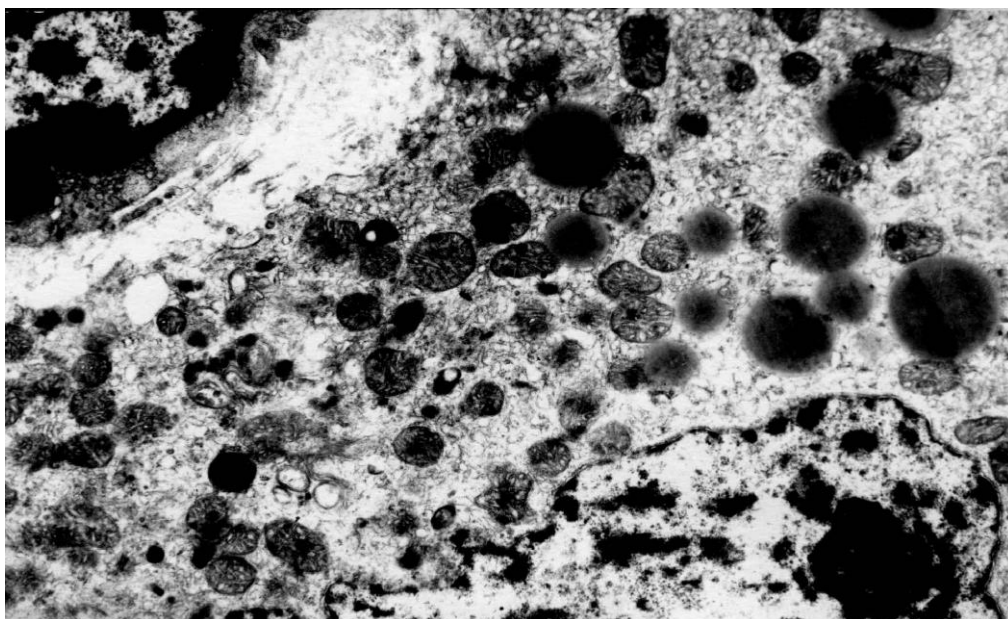


Рисунок 30 - Желтое тело яичника на 4-е сутки после введения простагландина (250 мкг). Ультраструктурные признаки лютеолизиса. Расширенные межклеточные пространства. Гиперхромные ядра и плотные конденсированные ядрышки. Электроннограмма. Ув. 8000.

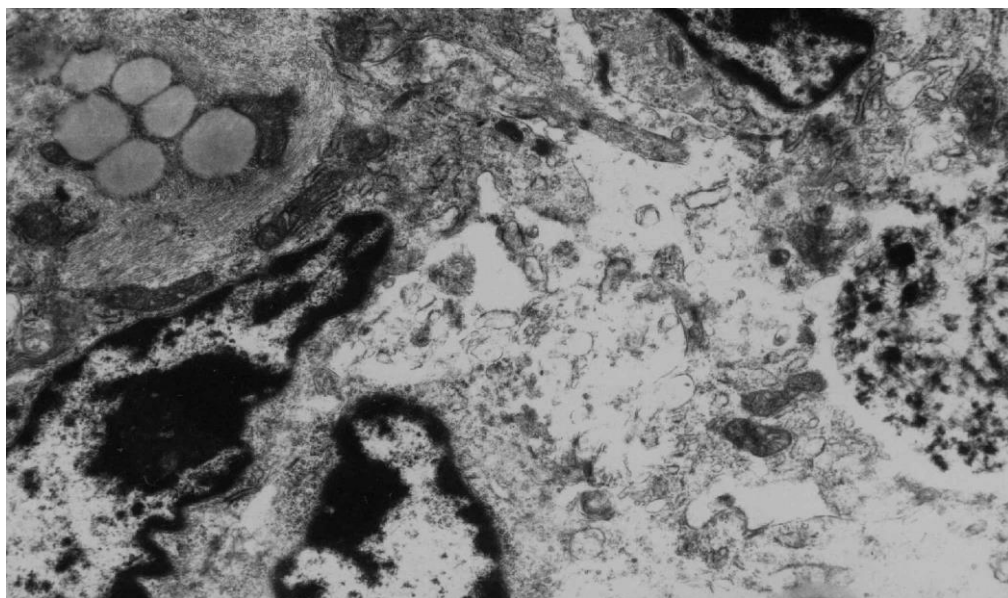


Рисунок 31 - Желтое тело яичника на 4-е сутки после введения простагландина (500 мкг). Ультраструктурные признаки лютеолизиса. Гибель лютеиновых клеток путем апоптоза. Электроннограмма. Ув. 8 000.

У всех исследованных нами животных желтые тела в яичниках через четверо суток после введения препарата подвергались лизису. Концентрация прогестерона в крови коров в этот период исследования достигала $1,18 \pm 0,42$ нмоль/л.

После введения препарата в дозе 1000 мкг уже через двое суток в яичниках коров отмечались глубокие лютеолитические процессы (Рисунок 32). Наступившая стадия возбуждения полового цикла в яичниках коров сопровождалась лютеинизацией, геморрагической и кистозной атрезией крупных фолликулов. Концентрация прогестерона в крови коров в эту стадию полового цикла достигала $4,12 \pm 1,45$ нмоль/л.

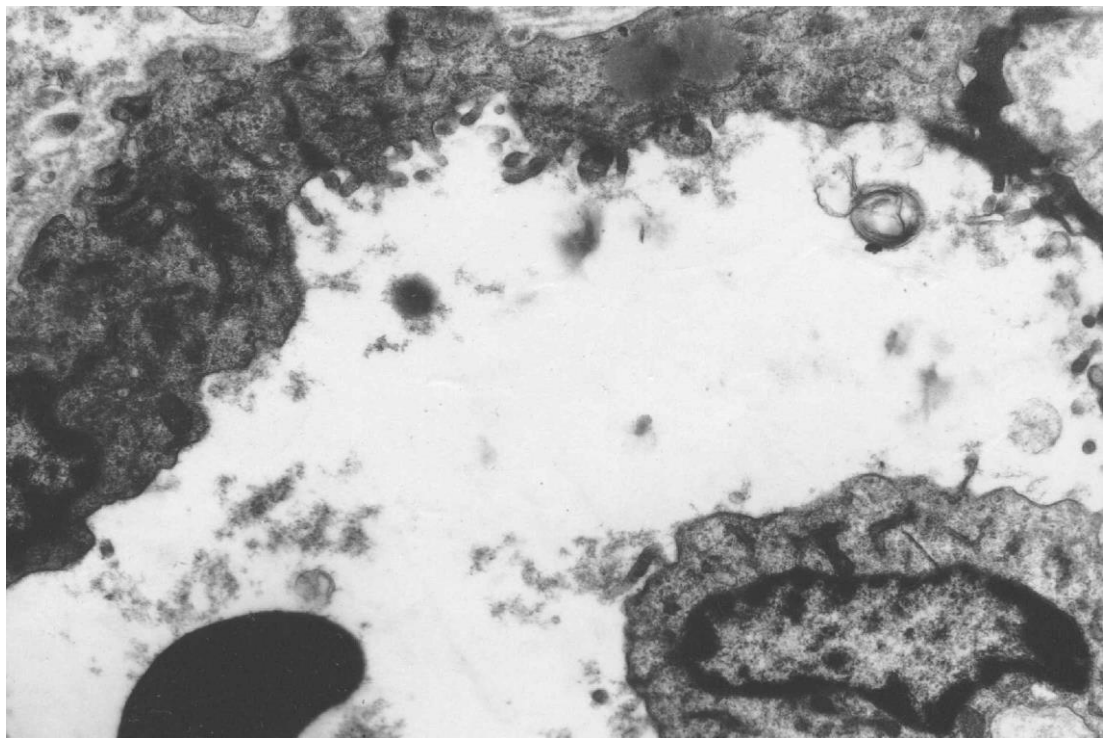


Рисунок 32 - Желтое тело яичника на 2-е сутки после введения простагландина (1000 мкг). Ультраструктурные признаки лютеолиза. Кровоснабжение резко нарушено. Расширенный и разрушающийся капилляр. Фенестры не выражены. Гиперхромные ядра эндотелиоцитов. Электроннограмма. Ув. 8 000.

Следует отметить, что у одной коровы через десять суток после введения препарата в дозе 1000 мкг, развились ярко выраженные признаки нимфомании, в результате чего животное было отправлено на вынужденный убой. В яичниках коровы были обнаружены множественные кистозные образования, которые находились в обоих яичниках. Причем, одновременно с этим присутствовали также тонкостенные фолликулярные кисты, лютеинизированные фолликулы и желтые тела, что свидетельствовало о полиовуляции. Большинство кист были заполнены свернувшейся кровью вследствие увеличения порозности сосудов и нарушения их целостности. Выявляемая гиперемия была выражена как в мозговом веществе яичника, так и в сосудах эндометрия матки, сетчатой зоне коры надпочечников и в передней доле гипофиза.

Таким образом, большие дозы препарата (1000 мкг) наряду с чрезмерной активацией лютеолитических процессов в желтом теле вызывают и лизис тека-лютеиновых клеток в сформированных фолликулах. Это приводит к образованию гормонально активных кист. Согласно, наших исследований, оптимальной дозой препарата Клаторам для коров является 500 мкг. В более высоких дозах этот препарат не может быть рекомендован для инициирования инволюции желтого тела в яичниках коров в половом цикле.

3.3.3 Результаты лечения коров с персистентным желтым телом

При гормонально активном персистентном ЖТ однократное введение синтетического аналога простагландина F2 α приводило к появлениям феноменов стадии возбуждения полового цикла и овуляции. При отсутствии овуляции или слабой лютеолитической реакции у коров с гипофункциональным персистентным ЖТ на однократное введение синтетического аналога простагландина F2 α , повторное введение препарата через 11-12 суток усиливает терапевтический эффект.

Различные простагландины участвуют в процессах регуляции лютеиновой функции, в частности, во время формирования и регрессии желтого тела, а также во время беременности у коров. Согласно приведенным данным A.W. Jonczyk et al., гены, запускающие апоптоз, активизируются после введения простагландина F2 α [240].

Использование прижизненного получения ткани желтого тела для проведения морфологического исследования, с помощью разработанного нами способа биопсии желтого тела яичника у коровы, позволило нам объективно выявить сложные изменения в динамике этих овариальных желез. Аналогичный эффективный подход использовался и в работе K. Kot et al.[278]. Проведенное нами экспериментальное изучение лютеолитических процессов в ЖТ под действием синтетического аналога простагландина F2 α показало, что препарат Клатирам обладает выраженным лютеолитическим действием на ЖТ яичника у коров. Нами установлена оптимальная доза препарата для внутримышечного введения (500 мкг), которая приводит к оптимальным морфологическим изменениям паренхимы и стромы ЖТ, напоминающим спонтанные лютеолитические процессы у коров во время нормального полового цикла. Но при использовании коровам этого препарата в яичниках более выражены дистрофические изменения не только в крупных лютеоцитах, но также и в мелких тека-лютеиновых клетках, на этом фоне активизируются макрофаги стромы ЖТ, которые уничтожают элементы атрофированных клеток и апоптозные тельца. Кроме того, происходит выраженная ишемия паренхимы ЖТ. Поэтому коллагенизация соединительной ткани слабо выражена. Быстрое рассасывание в яичнике ЖТ не сопровождается задержкой инволюции. Происходит быстрый рост и овуляция полостных фолликулов, что и является целью применения подобных препаратов, например, при синхронизации феномена охоты в половом цикле у коров.

С помощью морфологических и эндокринологических методов мы впервые установили наличие двух типов персистентных ЖТ, блокирующих рост и овуляцию фолликулов у коров (гипофункциональный и гормонально

активный). При этом доказали, что для лютеолизиса гипофункционального персистентного ЖТ недостаточно лишь одной инъекции простагландина, а требуется повторный курс терапии с последующей диагностикой уровня прогестерона в крови.

3.4 Эффективность применения глицирризиновой кислоты в коневодстве

Учитывая свойства компонентов, входящих в состав глицирризиновой кислоты, на наш взгляд, было целесообразным изучение не только иммуотропных свойств глицирризиновой кислоты, но и возможных кардиопротекторных свойств на модели патологии сердца. Известно, что большие дозы адреналина способны вызывать у животных дистрофические изменения, повреждение артерий и миокарда [30, 31, 32]. Данные повреждения бывают настолько выраженными, что в сердце возникают некротические очаги, неотличимые от инфарктных. Это и определило выбор методического подхода к исследованию кардиопротекторных свойств глицирризиновой кислоты. При выборе адреналиновой модели, мы полагали, что, если глицирризиновая кислота проявит защитные свойства в таких жестких условиях, то в других, более мягких условиях, она заведомо будет оказывать кардиопротекторный эффект [265, 291].

3.4.1 Гистологическая и иммуногистохимическая характеристика миокарда крыс при его повреждении лекарственным препаратом

Для изучения кардиопротекторных свойств глицирризиновой кислоты на модели острого повреждения миокарда крыс, применяли введение 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида. Изучение кардиопротекторных свойств глицирризиновой кислоты проводили на крысах линии Wistar, самцах, массой 380 - 400 г, с использованием адреналиновой модели поражения миокарда, в модификации [217]. Данная модификация, по совокупности факторов,

является, на наш взгляд, наиболее оптимальной для изучения кардиопротекторных свойств новых препаратов и может быть использована для скрининговых исследований. Подопытные животные были разделены на 3 группы по 10 крыс в каждой:

I опытная группа - в течение 14 суток до однократного введения адреналина гидрохлорида животные получали с кормом глицирризиновую кислоту ежедневно в дозе 50 мг/кг;

II опытная группа - однократное введение адреналина гидрохлорида;

III контрольная группа - контроль (интактные).

Анализ изменений на тканевом уровне и оценка микроструктур является необходимым условием получения объективных данных о состоянии клеток, тканей, органов в норме и при патологических изменениях. В основе гистохимического исследования лежит соединение принципов и методов химического анализа с принципами и методами морфологического изучения клеток и тканей. С помощью методов современной гистохимии можно судить об особенностях функционирования различных тканевых и клеточных структур, определять характер и темп обменных процессов в клетках и тканях, обнаруживать ранние проявления заболеваний.

На основании проведенных гистологических исследований в миокарде крыс I опытной группы, где применяли глицирризиновую кислоту с адреналином, наблюдали высокую клеточную плотность, признаков некроза сердечных мышечных клеток не обнаружено (Рисунок 33).

Преобладала инфильтрация миокарда макрофагами и клетками Аничкова (Рисунок 34, 35). Клетки Аничкова в миокарде имели характерное расположение ядерного хроматина в виде зубчатой полосы, проявляющие фагоцитарную активность. Эти клетки часто находили в очагах повреждения миокарда, вследствие чего, возникла мысль об их участии в регенерации в роли «миоцитов». В зоне повреждения миокарда сердца выявлялась гипертрофия кардиомиоцитов и их полиплоидизация. Кроме того, в миокарде также нами выявлялись кардиомиоциты с явлениями пересокращения

саркомер и в состоянии контрактуры. В целом же, в кардиомиоцитах сохранялась характерная для этих клеток поперечная исчерченность саркоплазмы. Ядра кардиомиоцитов характеризовались базофильностью, крупные по размеру и овальные по форме отличались некоторой просветленностью с наличием четкой, не размытой кариолеммой. Кровеносные сосуды в интерстиции миокарда были расширены, просветы сосудов свободные от форменных элементов. Явлений стаза или тромбоза в них не обнаружено.

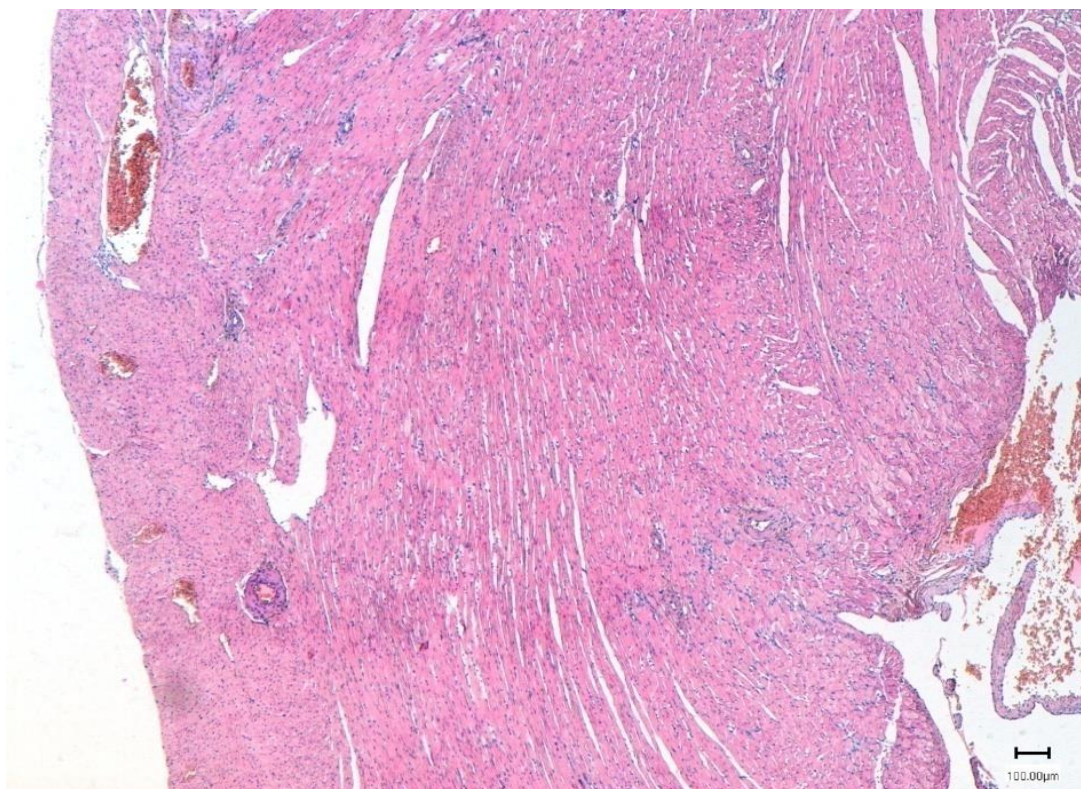


Рисунок 33 - Структура стенки левого желудочка сердца крысы I опытной группы. Высокая клеточная плотность кардиомиоцитов. Признаки некроза кардиомиоцитов отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

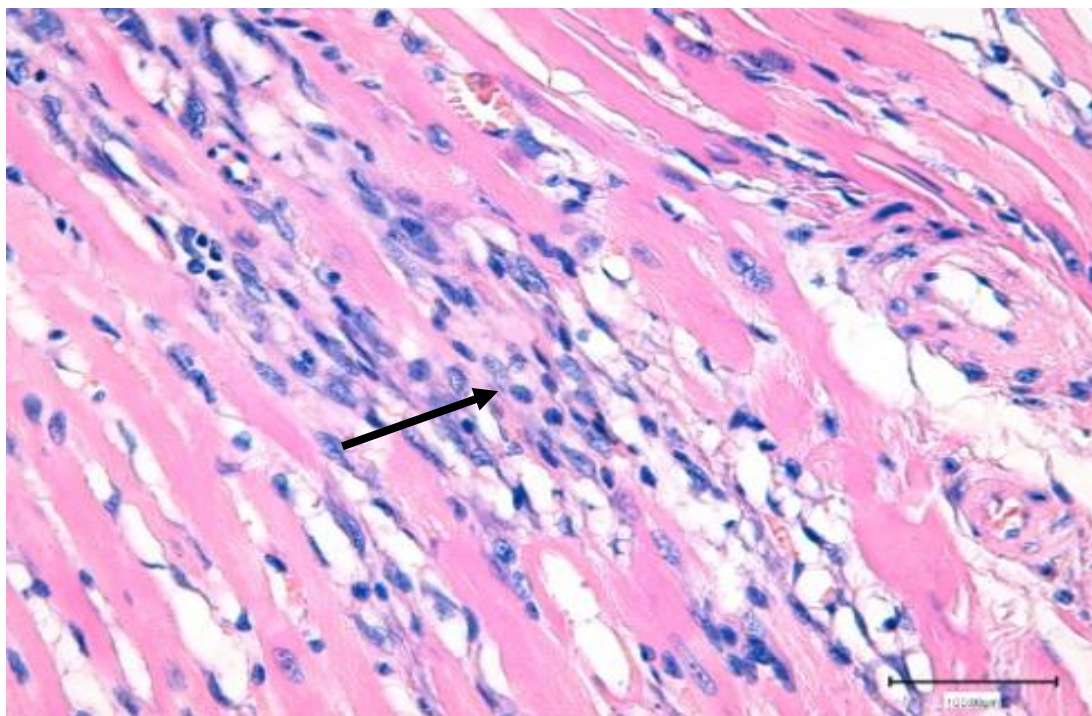


Рисунок 34 - Инфильтрация макрофагами, клетками Аничкова в миокарде у крыс I опытной группы. Кариокинез ядер (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

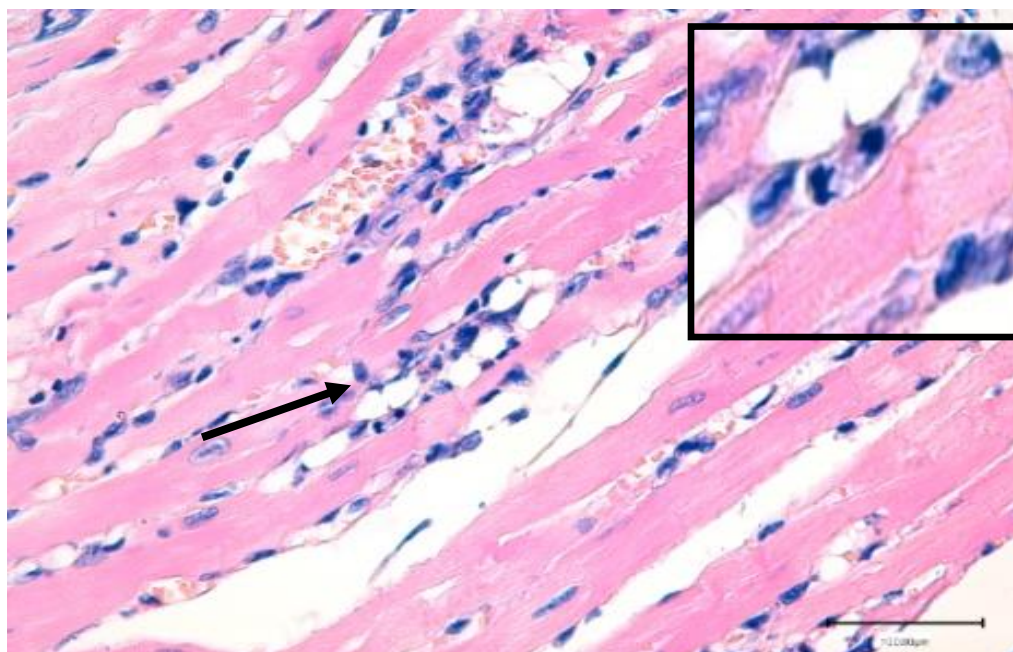


Рисунок 35 - Инфильтрация миокарда макрофагами, клетками Аничкова, малодифференцированными клетками и их митоз (↑) у крыс I опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. Вставка микрофото- ув. 400.

В миокарде выявлялась рыхлая, тонкая, паутинообразная сеть коллагеновых волокон на месте воспалительных клеточных инфильтратов. Патологически расширенных пространств, связанных с гидропической дистрофией, не обнаруживалось (рисунок 36).

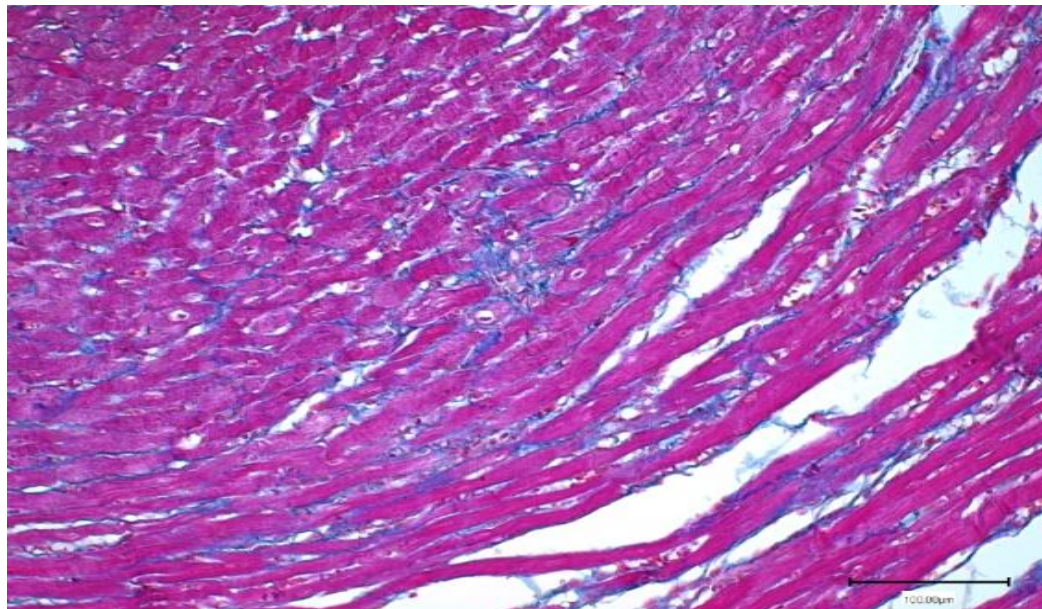


Рисунок 36 - Сеть тонких коллагеновых волокон между мышечными волокнами в миокарде крыс I опытной группы. Окраска по Маллори. Ув. 100.

В миокарде левого желудочка у крыс II опытной группы, которым вводили адреналина гидрохлорид, нами обнаруживались обширные воспалительно-клеточные инфильтраты (Рисунок 37).

В клетках выявлялась зернистая дистрофия, а также признаки колликативного некроза кардиомиоцитов, характеризующегося изменением тинкториальных свойств цитоплазмы, лизисом и набуханием миофибрилл. В поврежденных клетках отмечался кариопикноз ядер, которые имели сморщенный вид, малые размеры, содержали преимущественно гетерохроматин. Возле поврежденных кардиомиоцитов наблюдались скопления макрофагов, фибробластов, лимфоцитов, адипоцитов. Определялись признаки гидропической, углеводной и жировой дистрофии миокарда (Рисунок 37, 38).

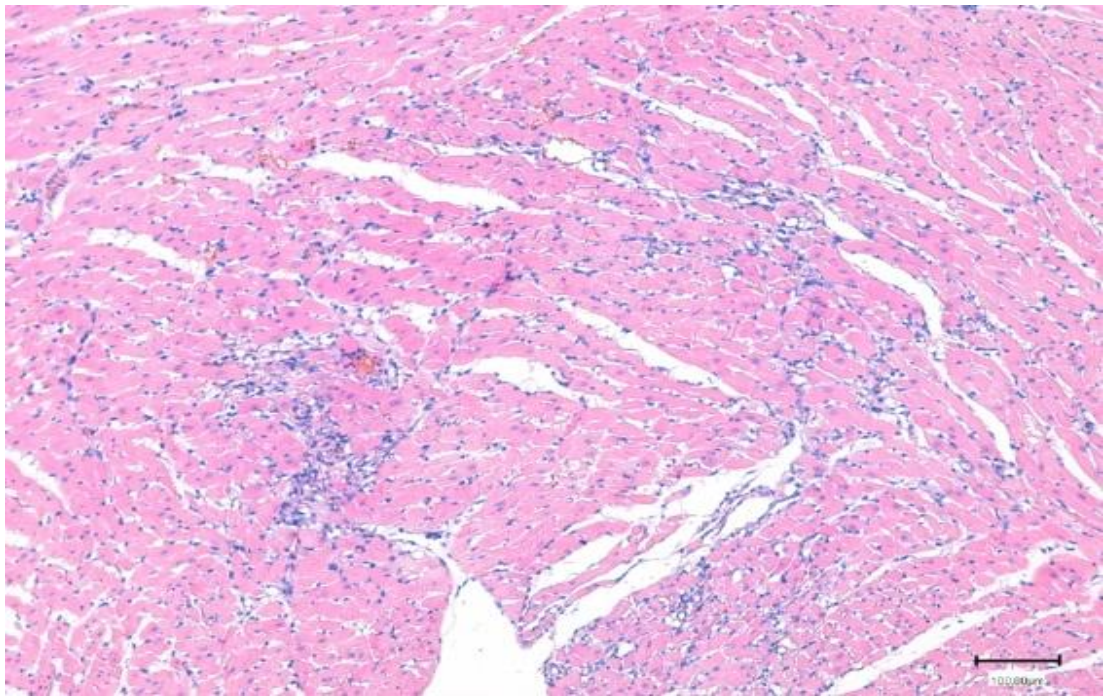


Рисунок 37 - Воспалительно-клеточные инфильтраты в мышечной стенке левого желудочка у крыс II опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

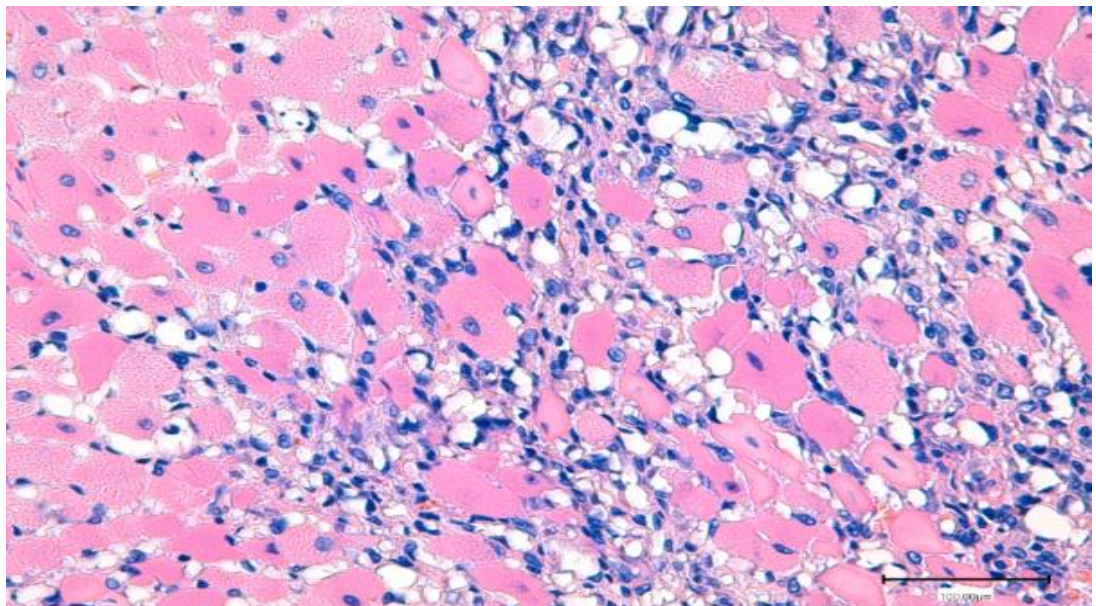


Рисунок 38 - В мышечной стенке левого желудочка у крыс II опытной группы присутствует жировая дистрофия. Некроз кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

В интерстиции миокарда лимфоциты были распределены диффузно по всей площади мышечной оболочки. Выявлялись их скопления и в периваскулярном пространстве (Рисунок 39).

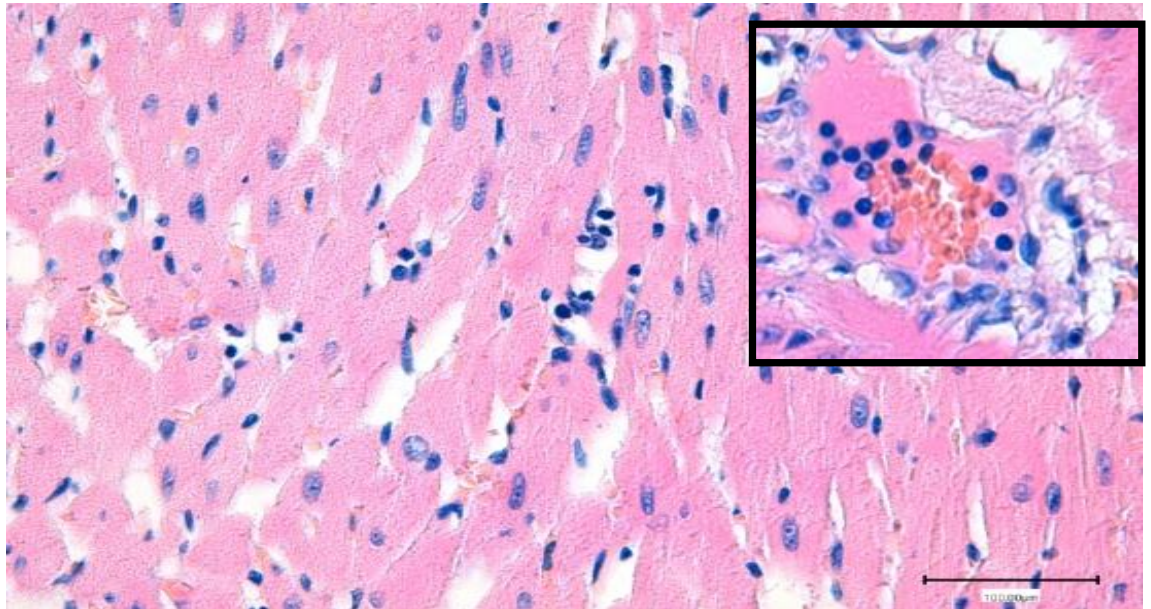


Рисунок 39 - В интерстиции миокарда у крыс II опытной группы лимфоциты распределены диффузно. Вставка - диапедез эритроцитов и лимфоцитов из кровяного русла. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. Вставка микрофото–ув. 400.

В зонах повреждения миокарда определялся периваскулярный склероз. Периваскулярный склероз встречается при застое крови в сердце. Первыми утолщаются и деформируются стенки сосудов в малом круге кровообращения. Помимо периваскулярного склероза, в интерстиции диффузно разрастались толстые коллагеновые волокна (Рисунок 40).

В III контрольной группе крыс пучки кардиомиоцитов, формирующих функциональные сердечные мышечные волокна, плотно соприкасались друг с другом. Кровеносные сосуды были полнокровными, содержали форменные элементы крови типичного строения (Рисунок 41).

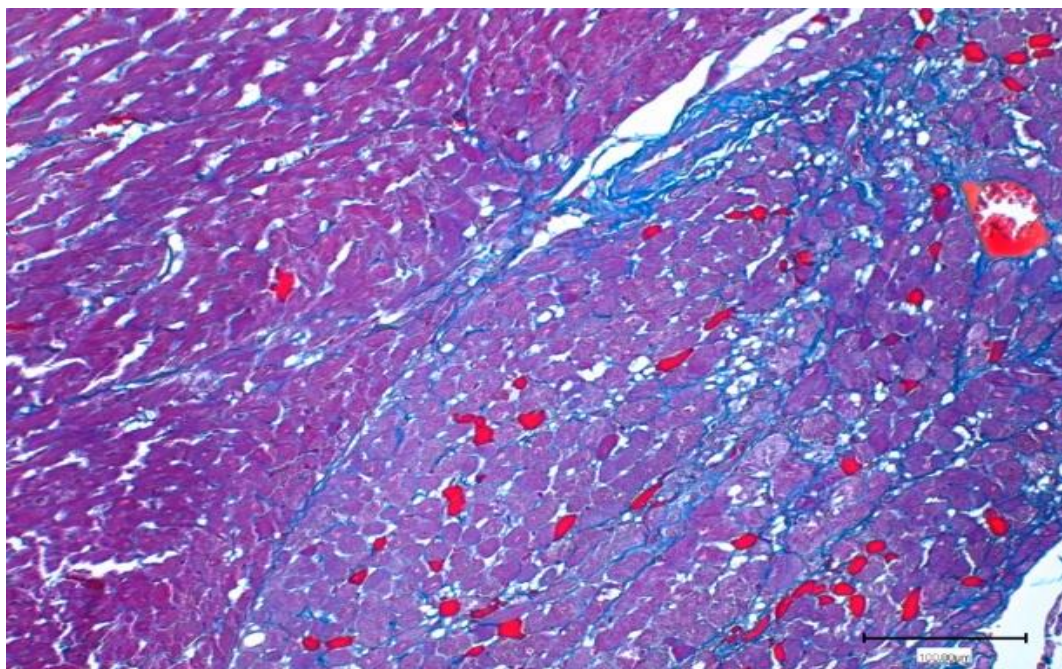


Рисунок 40 - Зоны повреждения миокарда - склероз миокарда, у крыс II опытной группы. Окраска по Маллори. Ув. 200.

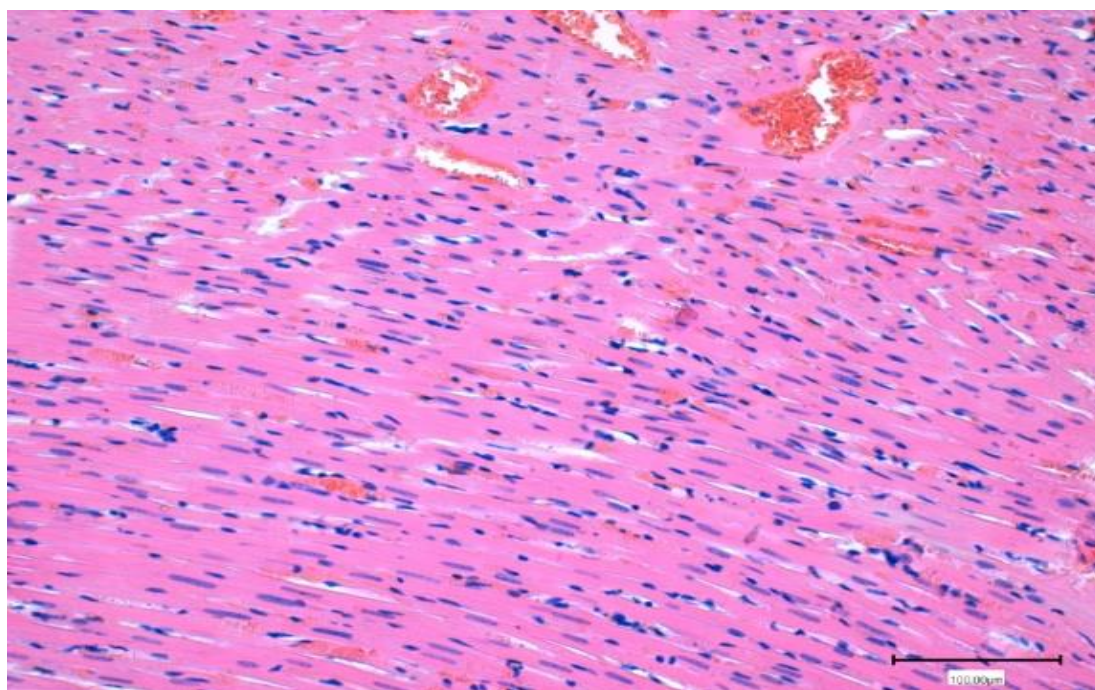


Рисунок 41 - Миокард левого желудочка крыс III группы. Плотное прилегание пучков сердечных мышечных волокон. Полнокровие кровеносных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

Ядра кардиомиоцитов в миокарде сердца отличались базофильностью, по форме овальные, были вытянуты вдоль длинной оси клетки с четко видимой кариолеммой (Рисунок 42). Саркомеры в миофибриллах кардиомиоцитов выявлялись с чередующейся поперечной исчерченностью.

При окраске гистопрепаратов сердца крыс по методу Маллори с целью более четкого выявления состояния коллагеновых волокон в интерстиции миокарда в периваскулярном пространстве определялась тонкая сеть коллагеновых волокон, что является нормой (Рисунок 43).

Таким образом, исходя из проведенных гистологических исследований, можно сделать вывод, что применение глицирризиновой кислоты крысам оказывает положительное влияние на структурную организацию миокарда.

Также отмечено, что однократное подкожное введение крысам раствора адреналина гидрохлорида в дозе 4 мг/кг массы тела вызывает у них через 24 часа структурные изменения в миокарде, которое характерно для начальной стадии некроза кардиомиоцитов.

Профилактическое применение глицирризиновой кислоты крысам в течение 10 суток в дозе 50 мг/кг массы тела способно предотвращать структурные изменения в миокарде, характерные для начальной стадии некроза кардиомиоцитов у крыс с адреналиновой нагрузкой (4 мг/кг). В дальнейшем через 30 суток после проведения опыта, остальные крысы были декапитированы, чтобы увеличить срок наблюдения и посмотреть морфологию миокарда в отдаленные сроки в контрольной и опытных группах.

После проведения опыта в I опытной группе через 30 суток после введения ГК на фоне применения адреналина гидрохлорида в реактивных зонах миокарда наблюдали рыхлую волокнистую соединительную ткань в виде тонких прослоек, которые включались в интерстиций, практически не изменяя функционального строения кардиомиоцитов и векторной их направленности (Рисунок 44).

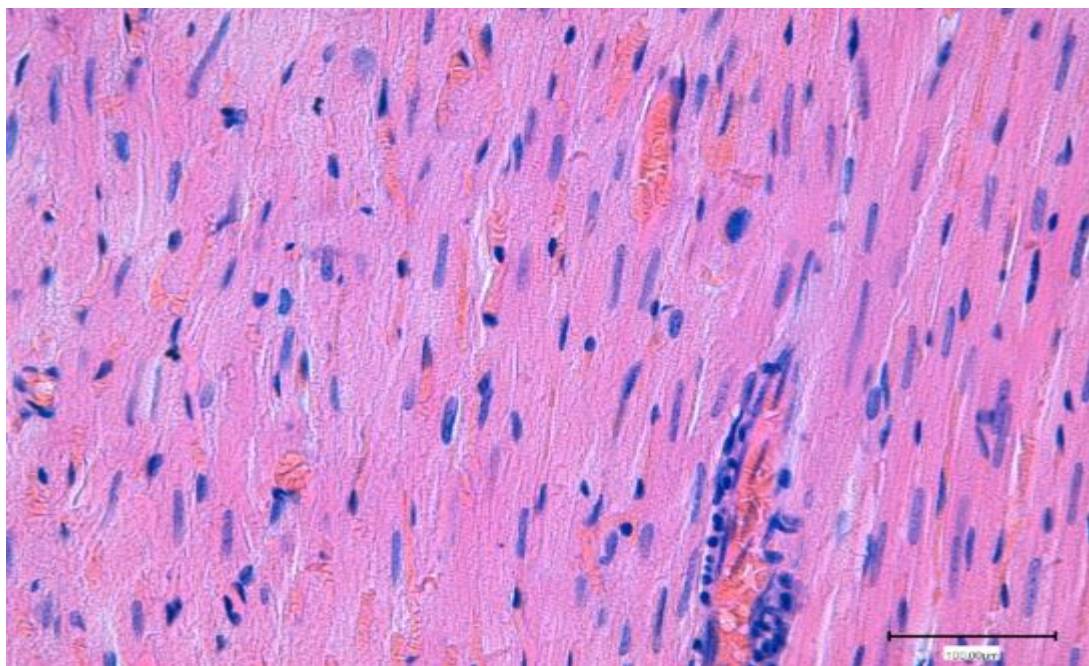


Рисунок 42 - Миокард левого желудочка крыс III группы. Поперечная исчерченность кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

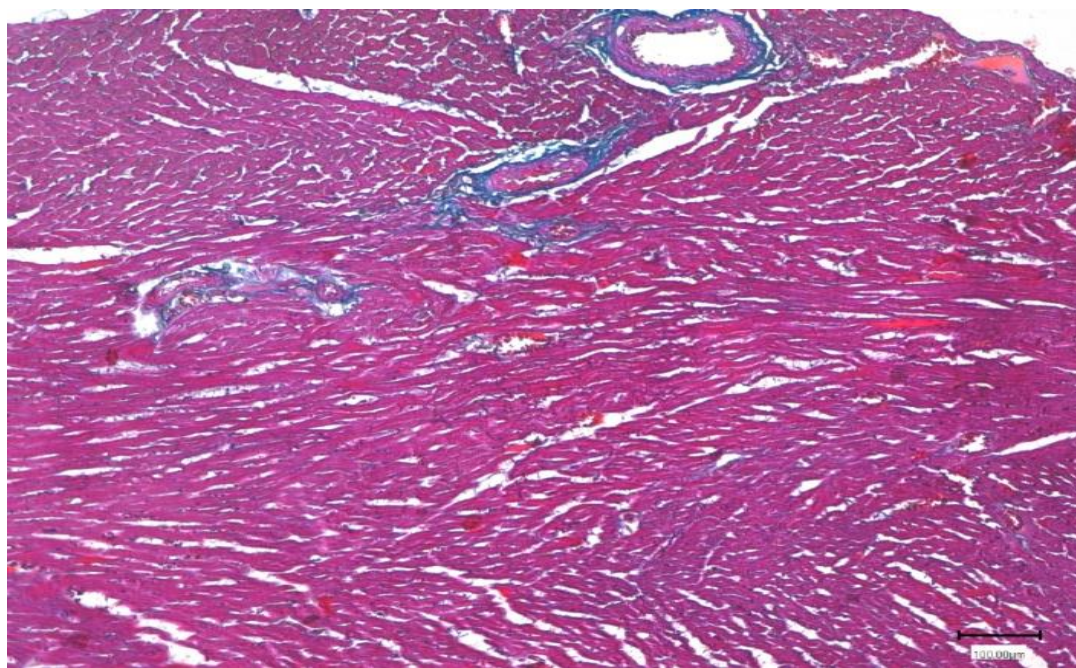


Рисунок 43 - Левый желудочек сердца крыс III группы. Тонкая сеть коллагеновых волокон в интерстиции в периваскулярном пространстве. Окраска по Маллори. Ув. 40.

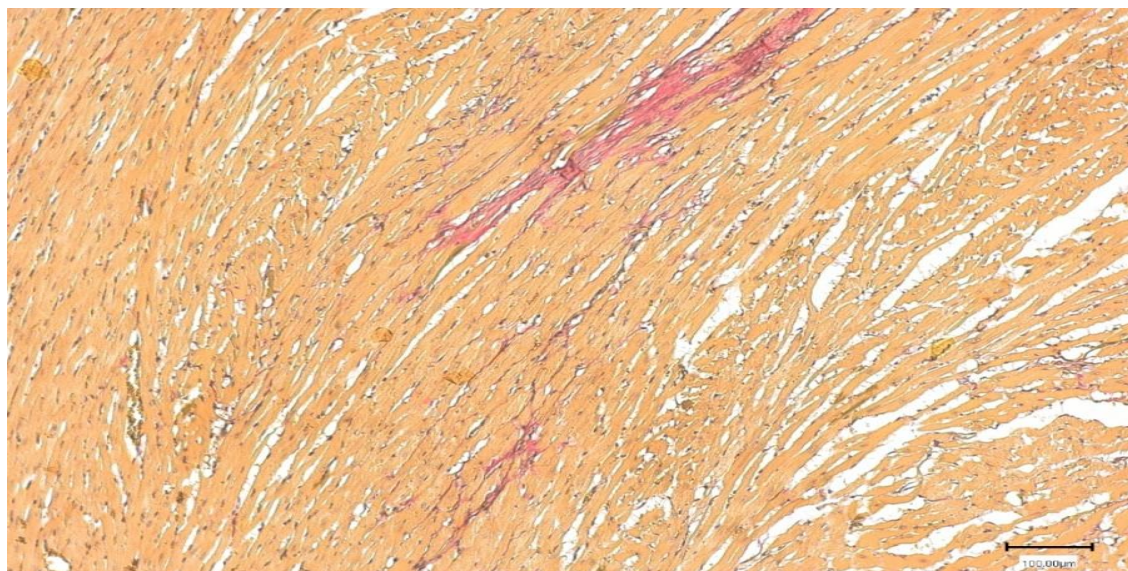


Рисунок 44 - Рыхлая соединительная ткань в интерстиции и перимизии миокарда у крыс I группы через 30 суток. Окраска по ван Гизону. Ув. 40.

Это могло указывать на сохранение прежней функциональной активности миокарда, что согласуется с физиологическими методами исследования.

В миокарде не обнаруживались очаги воспалительно-клеточной инфильтрации. Гистопластических процессов в данный момент в миокарде не происходило (Рисунок 45).

Реакция со стороны кровеносных сосудов спокойная: признаков спазма или дилатации не отмечалось. В просвете сосуда обнаруживались форменные элементы крови, тромбоз и сладж эритроцитов не обнаруживались (рисунок 46).

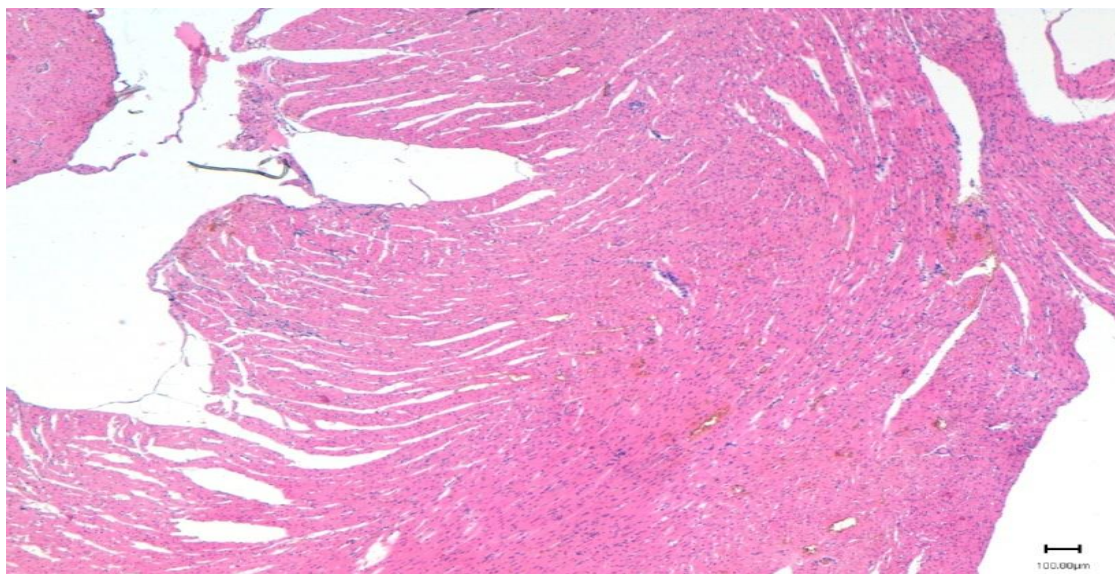


Рисунок 45 - Строение миокарда крысы I опытной группы через 30 суток после введения ГК+адреналина гидрохлорид. Отсутствие очагов воспалительно-клеточной инфильтрации миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40.

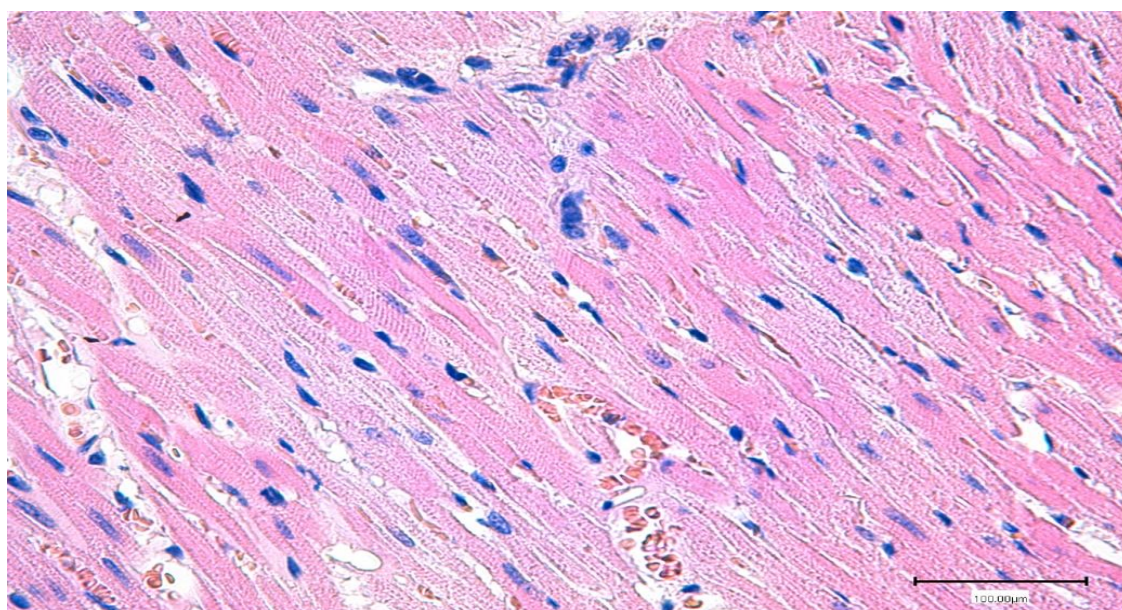


Рисунок 46 - Гемокапилляры в миокарде крысы I опытной группы через 30 суток после введения ГК+адреналина гидрохлорида. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

После применения препарата адреналина гидрохлорида крысам II опытной группы через 30 суток у них были выявлены многочисленные зоны кардиосклероза левого желудочка. В миокарде сердца отмечались признаки разрастания аваскулярной плотной волокнистой соединительной ткани (Рисунок 47). В миокарде крыс этой опытной группы нами выявлялась также воспалительно-клеточная и макрофагально-фибробластическая инфильтрация клетки Аничкова. В сосудах микроциркуляторного русла сердца обнаруживался сладж эритроцитов.

Таким образом, следует отметить, что даже через 30 суток после введения адреналина гидрохлорида в миокарде не затухали пластические процессы, связанные с ремоделяцией миокарда. Кроме того, в миокарде нами обнаруживались очаги обширного очагового кардиосклероза с жировым перерождением (Рисунки 48, 49).

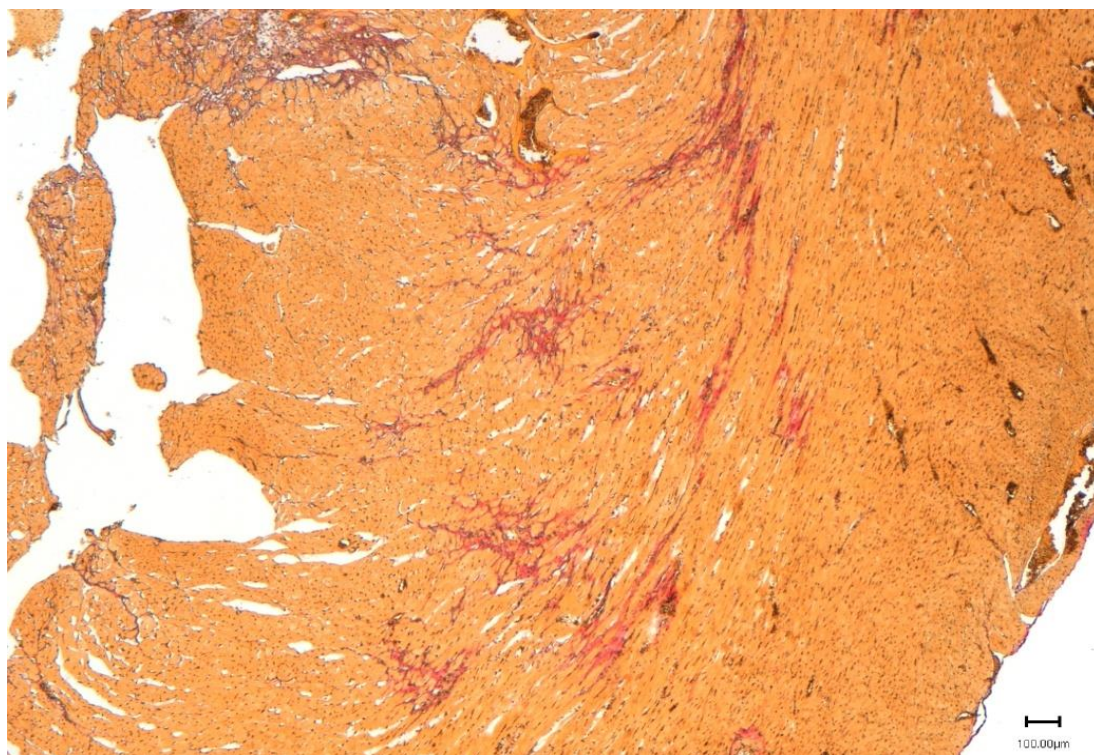


Рисунок 47 –Разрастание аваскулярной плотной волокнистой соединительной ткани в интерстиции и перимизии миокарда крыс II опытной группы через 30 суток после введения адреналина гидрохлорида. Окраска по ванГизону. Ув. 40.

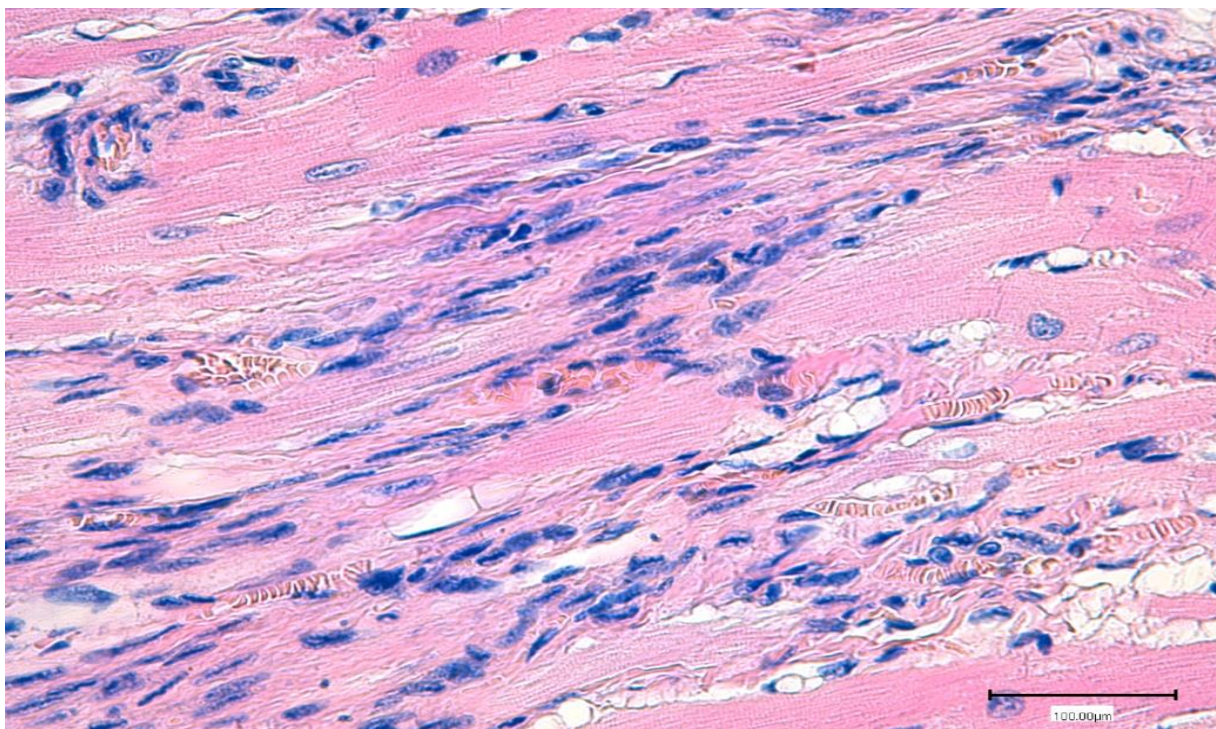


Рисунок 48 - Воспалительно-клеточная инфильтрация, клетки Аничкова. Сладж эритроцитов в гемокапиллярах у крыс во II опытной группе через 30 суток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200.

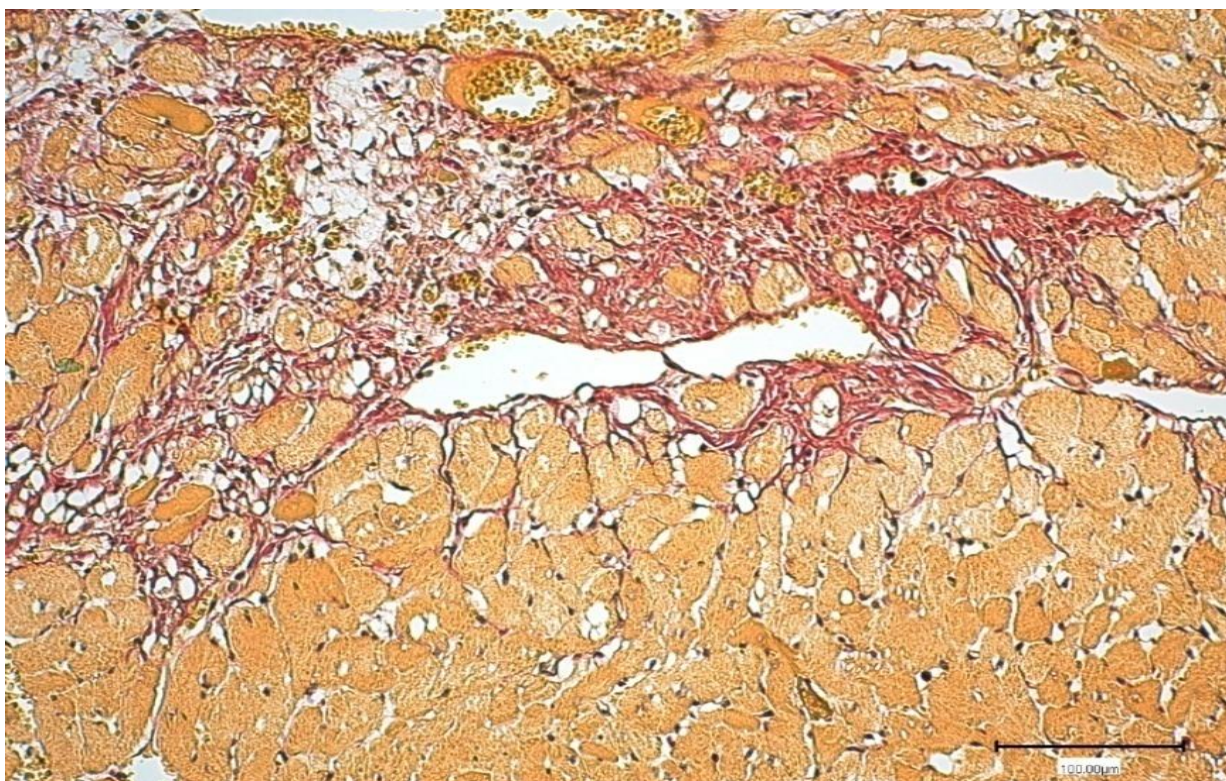


Рисунок 49 - Жировое перерождение рубца в тканях миокарда у крыс II опытной группы через 30 суток. Окраска по ван Гизону. Ув. 100.

В миокарде сердца крыс II опытной группы часто встречались зоны с плотной волокнистой соединительной тканью, образованной на месте погибших кардиомиоцитов. Причем кардиомиоциты располагались в толще плотных пучков коллагеновых волокон, что может спровоцировать вторичную волну некроза, связанную с механическим давлением на них окружающего коллагена и прогрессированием кардиосклероза. Кроме того, в миокарде выявлялись признаки выраженного периваскулярного склероза, утолщения сосудистой стенки за счет гиперплазии гладкомышечных клеток. Это патологическое состояние и нарушение структурной организации миокарда может привести в конечном итоге к стенозу и редукции кровеносных сосудов (Рисунок 50, 51).

Патоморфологические изменения отмечались в миокарде левого желудочка, преимущественно в основании и средней трети сердца. В области верхушки сердца воспалительных явлений и склеротических изменений в миокарде не выявлено.

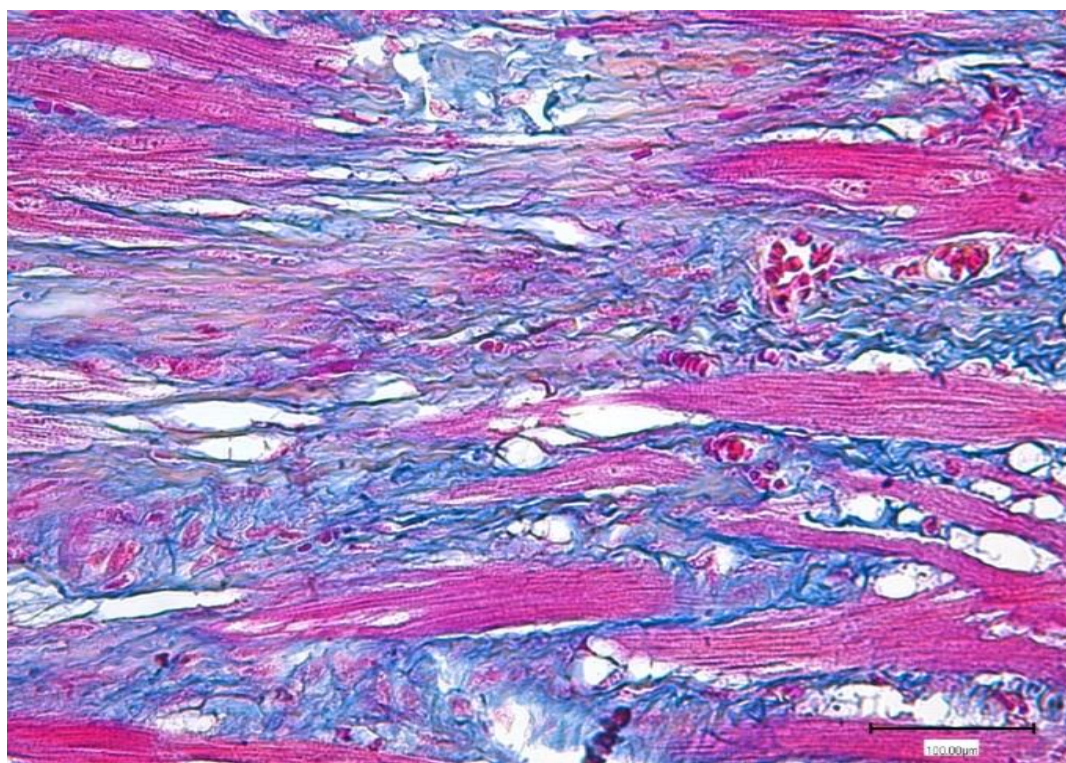


Рисунок 50- Кардиосклероз в тканях миокарда у крыс II опытной группы через 30 суток. Окраска по Маллори. Ув. 200.

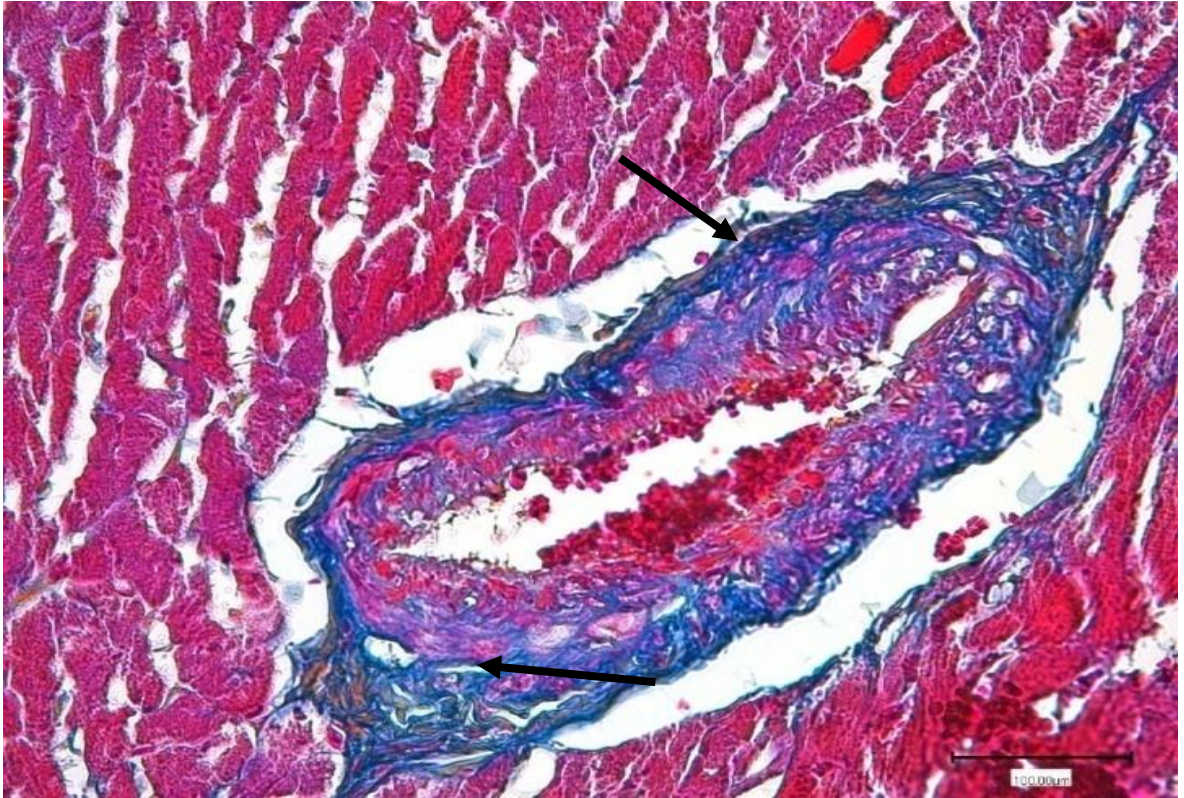


Рисунок 51 - Периваскулярный склероз в тканях миокарда у крыс II опытной группы через 30 суток. Окраска по Маллори. Ув. 200.

В 22-х полях зрения каждого блока в каждом образце (до формирования устойчивой дисперсии) провели подсчет клеток при общем увеличении микроскопа 200. На парафиновых срезах после окраски по ванГизону осуществлялся измерение площади, занимаемой коллагеновыми волокнами в левом желудочке, как в области сердца наиболее подверженной патоморфологическим структурным преобразованиям.

При количественном определении степени фиброза в сердце экспериментальных животных нами было выявлено, что у крыс второй опытной группы площадь разрастания коллагеновых волокон после ее измерения занимала $67218,0 \pm 19804,0$ мкм². В первой опытной группе крыс площадь разрастания коллагеновых волокон составляла $8019,0 \pm 3883,0$ мкм², что в 8,4 раза было меньше, чем у крыс второй опытной группы (Рисунок 52).

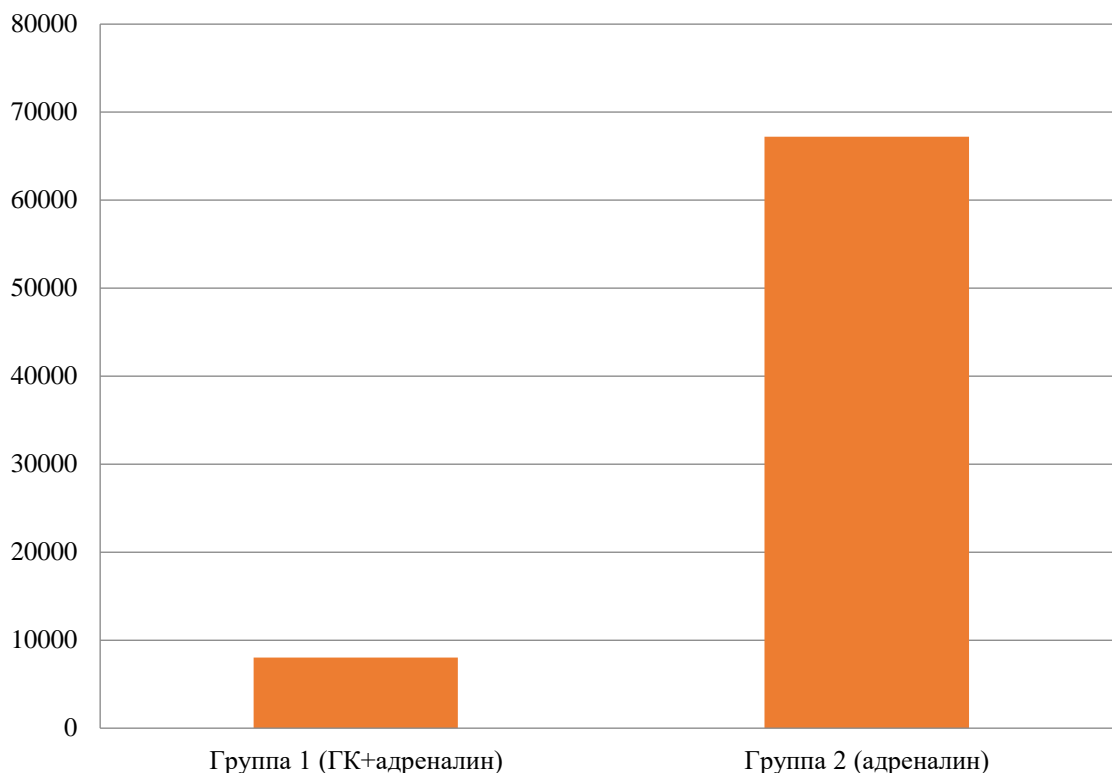


Рисунок 52 - Количественное определение степени фиброза на поперечных срезах сердца крыс через 30 суток после применения адреналиновой пробы повреждения миокарда.

Чтобы не только констатировать факт улучшения структурной организации миокарда после применения глицирризиновой кислоты, но и раскрыть механизм действия на морфологическом уровне, и, тем самым, доказать кардиопротекторную эффективность глицирризиновой кислоты, было проведено иммуногистохимическое исследование с применением первичных поликлональных антител: MMP 9 (цитоплазматическое окрашивание) в разведении 1:300, TIMP 2 (цитоплазматическое окрашивание) в разведении 1:300, Gata 4 (ядерное окрашивание) в разведении 1:300 (Santa CruzBiotechnology, США) [297, 299].

В разновидностях заживления сердечной мышечной ткани существенную роль играет система цинкзависимых ферментов - матриксных металлопротеиназ (MMP) и их ингибиторов (TIMP). MMPs обуславливают разрушение компонентов межклеточного матрикса, таких как компоненты базальных мембран (коллаген IV типа, ламинин, энтактин, протеогликаны и

гликозаминогликаны), коллагены I, II, III типов, фибронектин, нефибриллярные коллагены, эластин и расширение зоны поражения, что связано с прогрессированием коллагеногенеза [293].

ММР-9 экспрессируется различными клетками соединительной ткани: мезенхимными клетками, фибробластами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, а также гладкомышечными клетками кровеносных сосудов и самими кардиомиоцитами [227, 315, 316, 317, 318].

ТИМР-2 обладает свойствами, присущими всем ТИМРs ингибирующим ММРs, формируя нековалентные комплексы с активными ферментами. Помимо этого, известна роль семейства ТИМР оказывать антиапоптотический эффект, тем самым способствовать росту и выживаемости тканеспецифичных клеток [224, 267, 280, 314].

Коммитированные стволовые клетки GATA-4 проявляют раннюю кардиомиогенную направленность и относятся к кардиомиобластической клеточной форме. В клетках GATA-4 выполняет функцию ключевого регулятора кардиальных генов, участвует в контроле сборки саркомеров в кардиомиоцитах и в их дифференцировке [288]. В контрольной группе крыс антиген Gata 4 выявлялся в периваскулярных пространствах в составе муральных клеток (Рисунок 53).

Антиген к ММР 9 определялся преимущественно в субэпикардальном пространстве, ТИМР 2 - в интерстиции миокарда, в цитоплазме гистиоцитов или фибробластов. В первой опытной группе, где применяли адреналина гидрохлорид и ГК, Gata 4+ клетки локализовались в субэпикардальном пространстве и очагах ремоделирования миокарда - в зонах грануляционной ткани, возле кровеносных сосудов. ММР 9+ клетки выявлялись только в субэпикардальном пространстве (рисунок 54), а в реактивной зоне миокарда отсутствовали (Рисунок 55). ТИМР 2+ клетки выявлялись в интерстиции миокарда в зоне ремоделирования, а также концентрировались вблизи кровеносных сосудов (Рисунок 56, 57, 58, 59, 60).

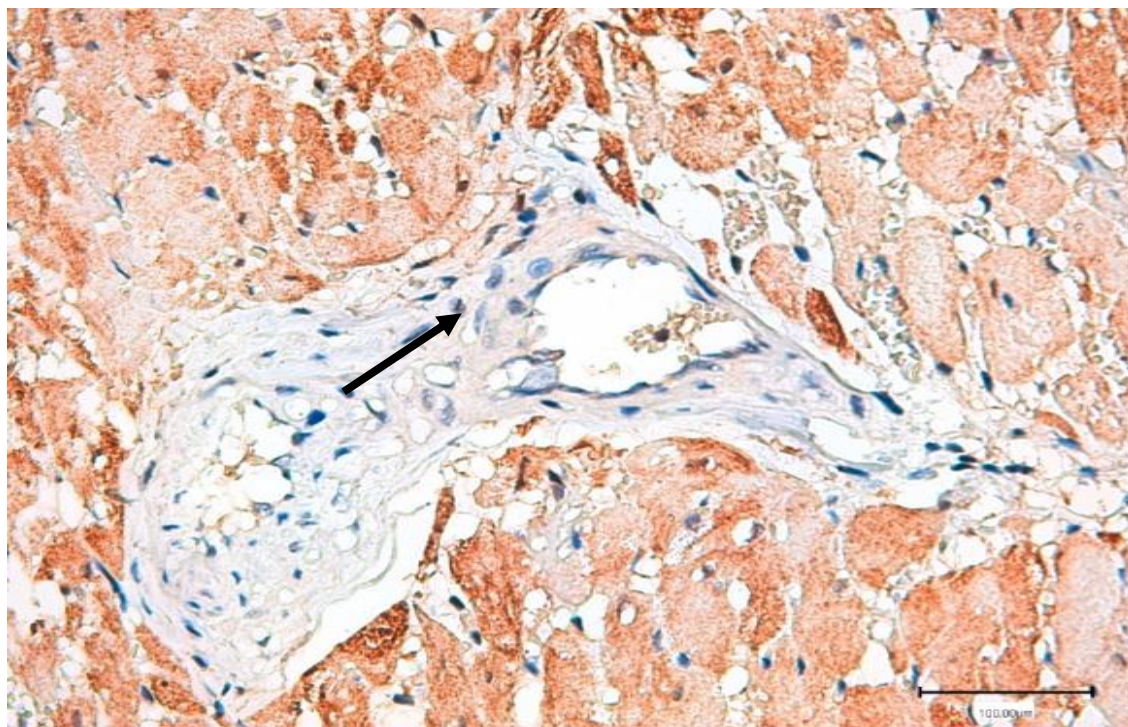


Рисунок 53 - Выявление Gata 4+ клеток (↑) в миокарде у крыс контрольной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ клеток с докраской гематоксилином. Ув.200.

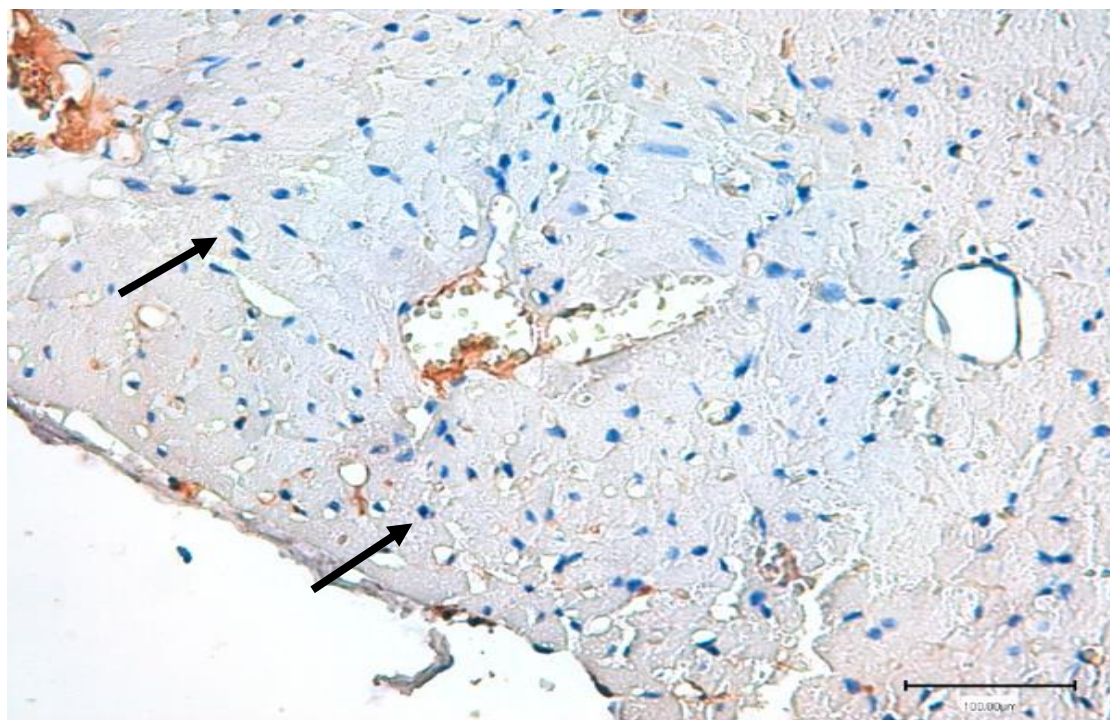


Рисунок 54 - Выявление MMR 9+ клеток в миокарде у крыс контрольной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMR 9+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

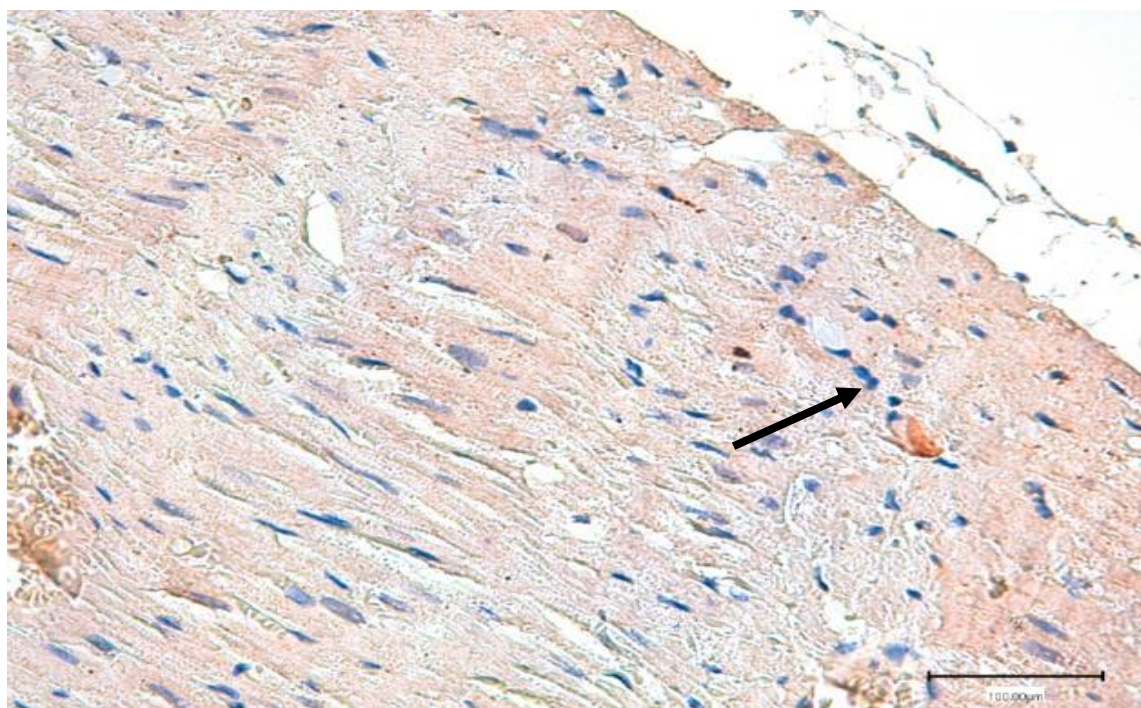


Рисунок 55 - Выявление TIMP-2+ клеток в миокарде у крыс контрольной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления TIMP-2+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

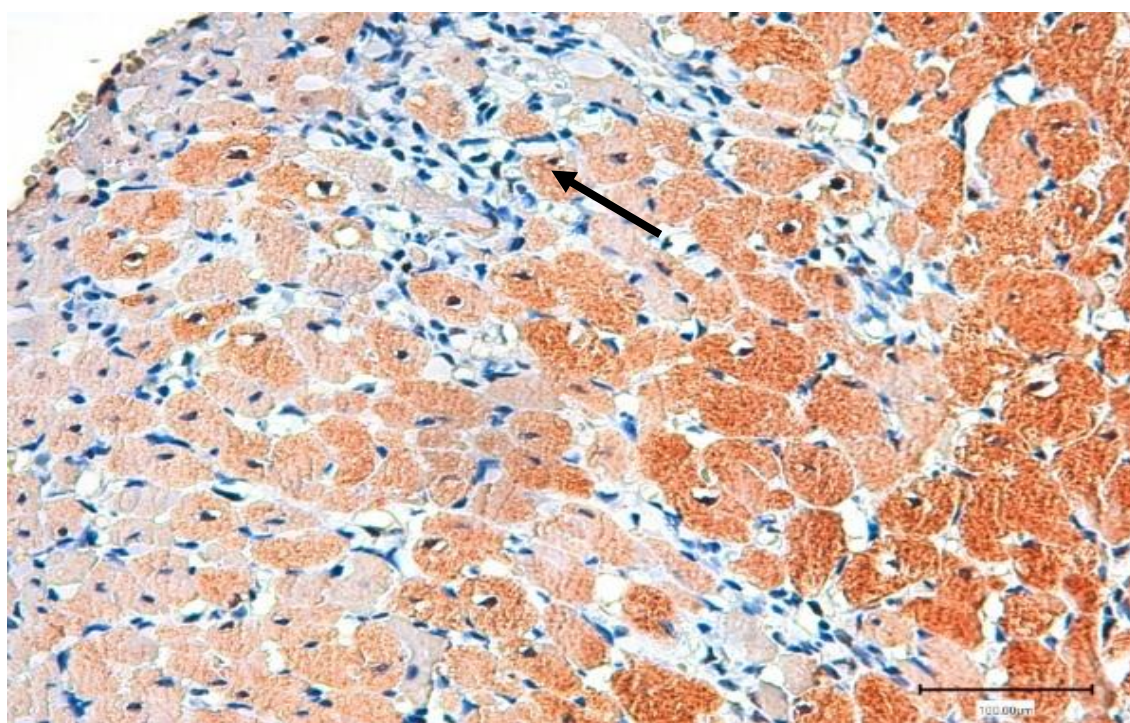


Рисунок 56 - Выявление Gata 4+ клеток в миокарде крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

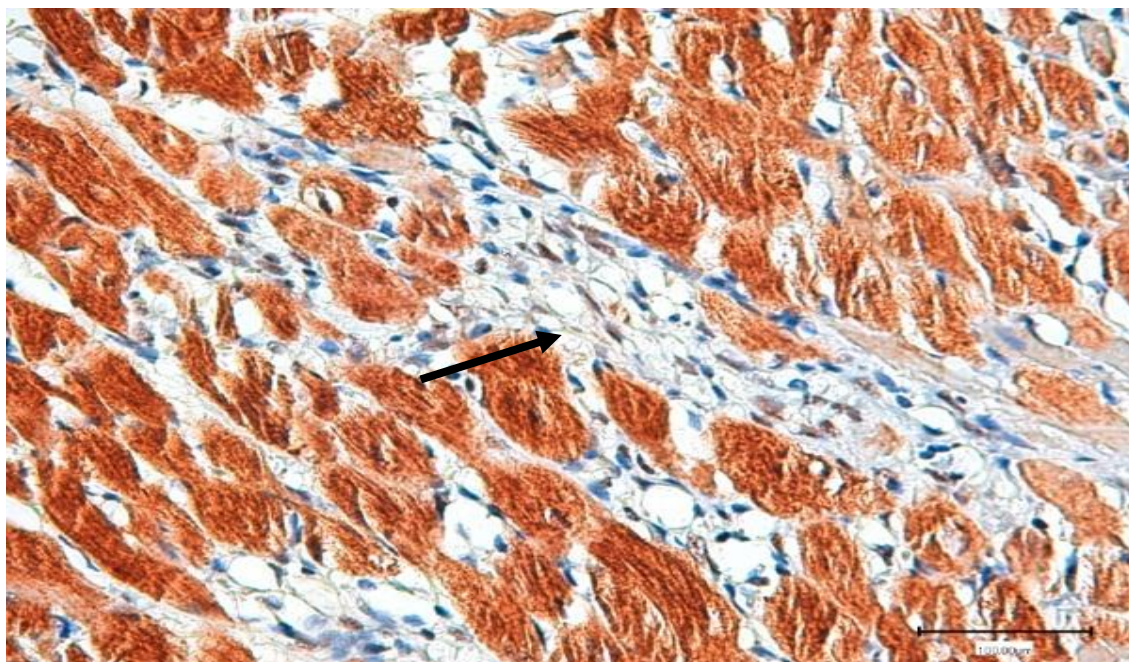


Рисунок 57 - Выявление Gata 4+ клеток в миокарде крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

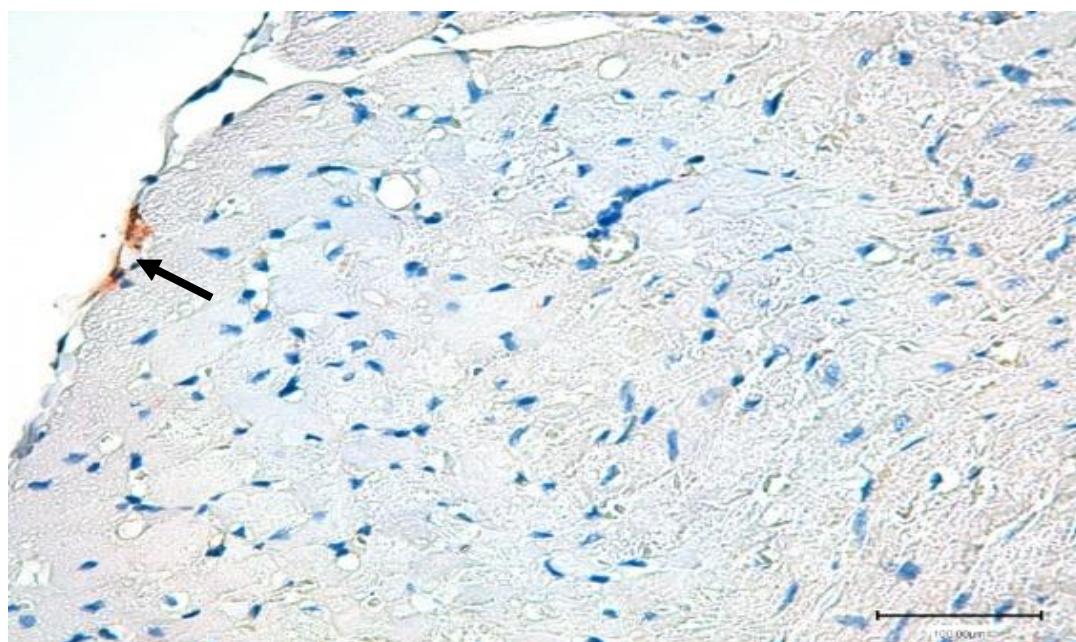


Рисунок 58 - Выявление MMP 9+ клеток в субэпикардальном пространстве миокарда у крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMP 9+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

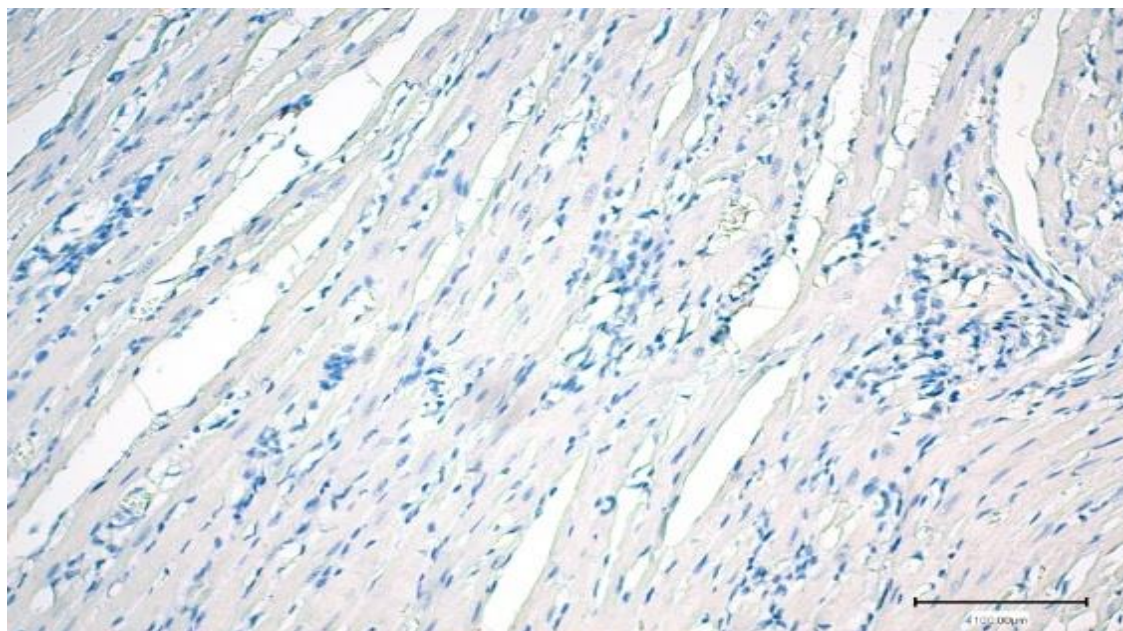


Рисунок 59 - Выявление MMR 9+ клеток в реактивной зоне миокарда крыс первой опытной группы. Реакция отрицательная, антиген отсутствует. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMR 9+ с докраской гематоксилином. Ув. 100.

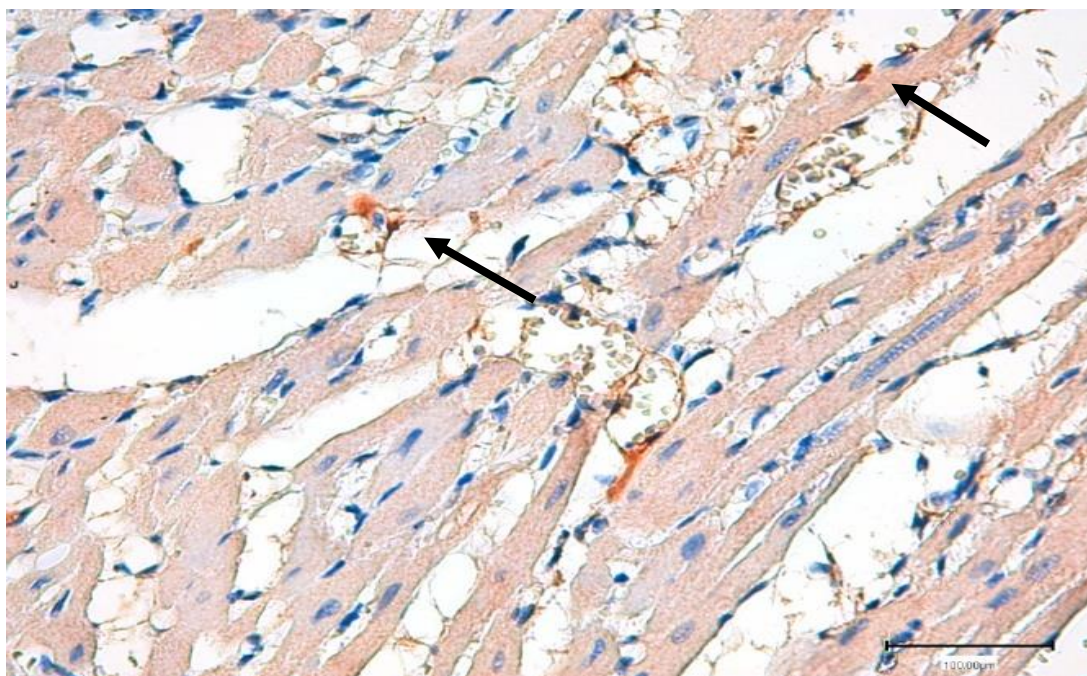


Рисунок 60 - Выявление TIMP-2+ клеток в миокарде крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Timр-2+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

Во второй опытной группе крыс, которым вводили адреналина гидрохлорид, Gata 4+ клетки (↑), также как и в первой опытной группе крыс, выявлялись в реактивной зоне миокарда (Рисунок 61). В миокарде крыс второй опытной группы ММР 9+ клетки выявлялись в единичном количестве в зоне ремоделирования (рисунок 62), а также и в субэпикардальном пространстве (рисунок 63). TIMP 2+ клетки обнаруживались нами в интерстиции миокарда в зоне ремоделирования, а также они концентрировались вблизи кровеносных сосудов, выявлялись в единичных количествах в периваскулярном пространстве (↑) (Рисунок 64).

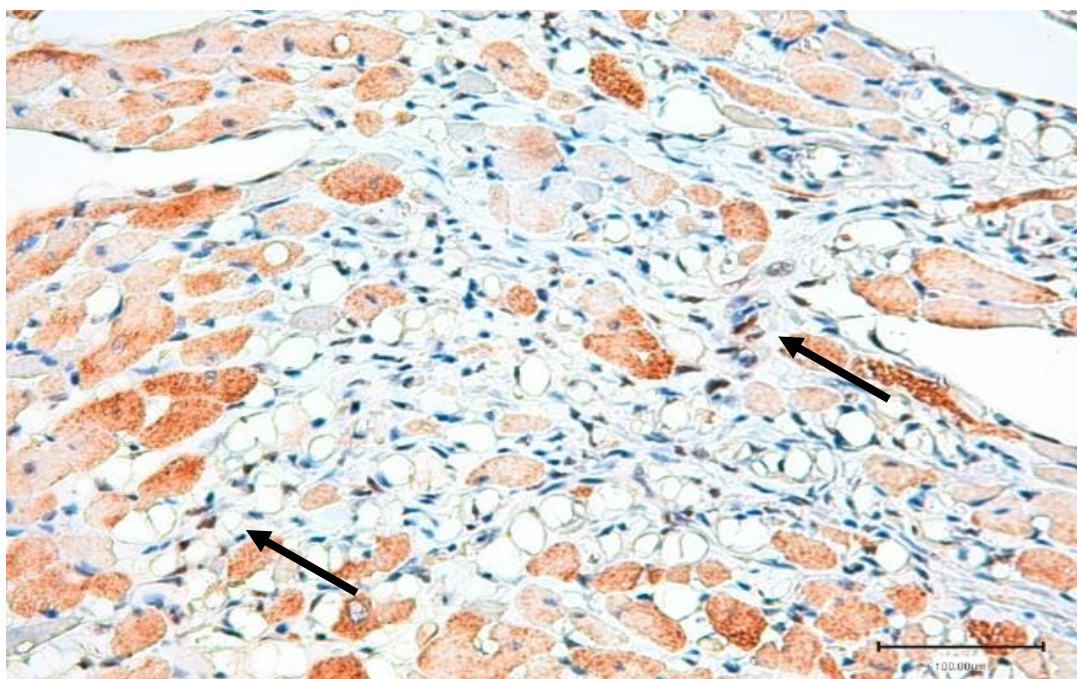


Рисунок 61 - Выявление Gata 4+ клеток в миокарде крыс второй опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ с докраской гематоксилином. Ув. 100.

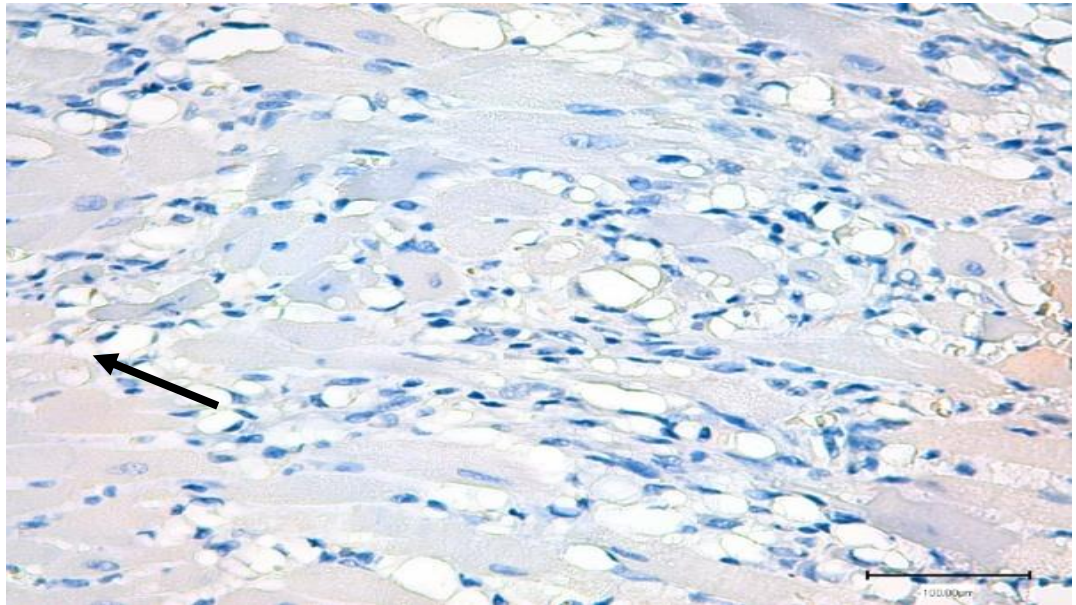


Рисунок 62 - Выявление ММР-9+ клеток в зоне ремоделирования миокарда крыс второй опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления ММР-9+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

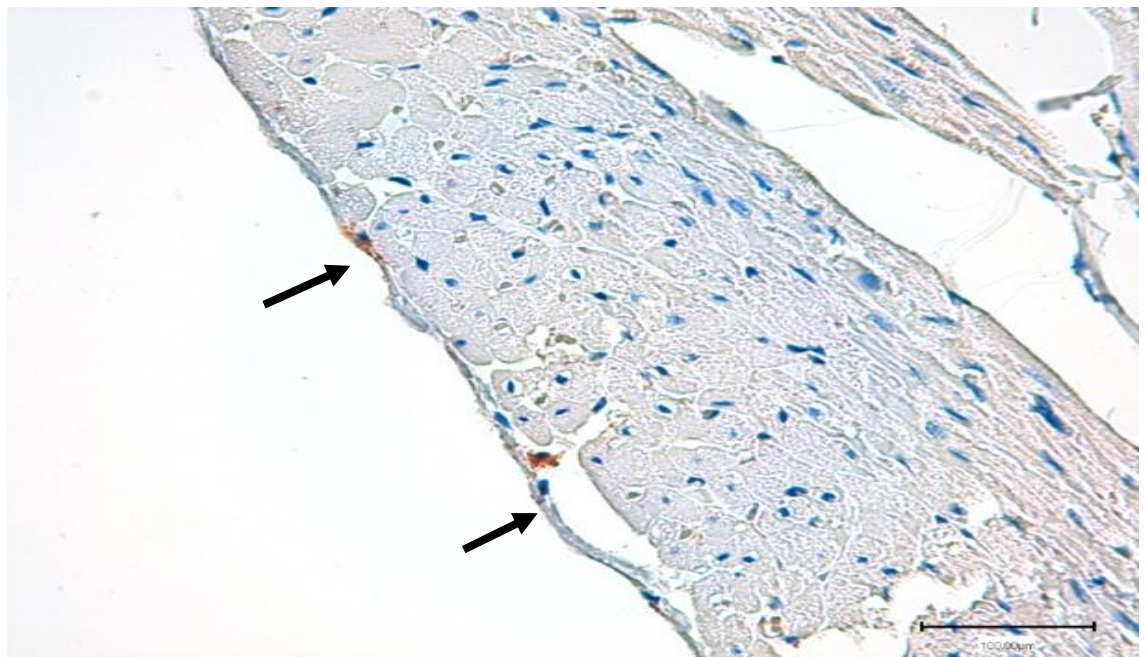


Рисунок 63 - Выявление ММР-9+ клеток в субэпикардальном пространстве миокарда крыс II опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления ММР-9+ с докраской гематоксилином. Ув.100.

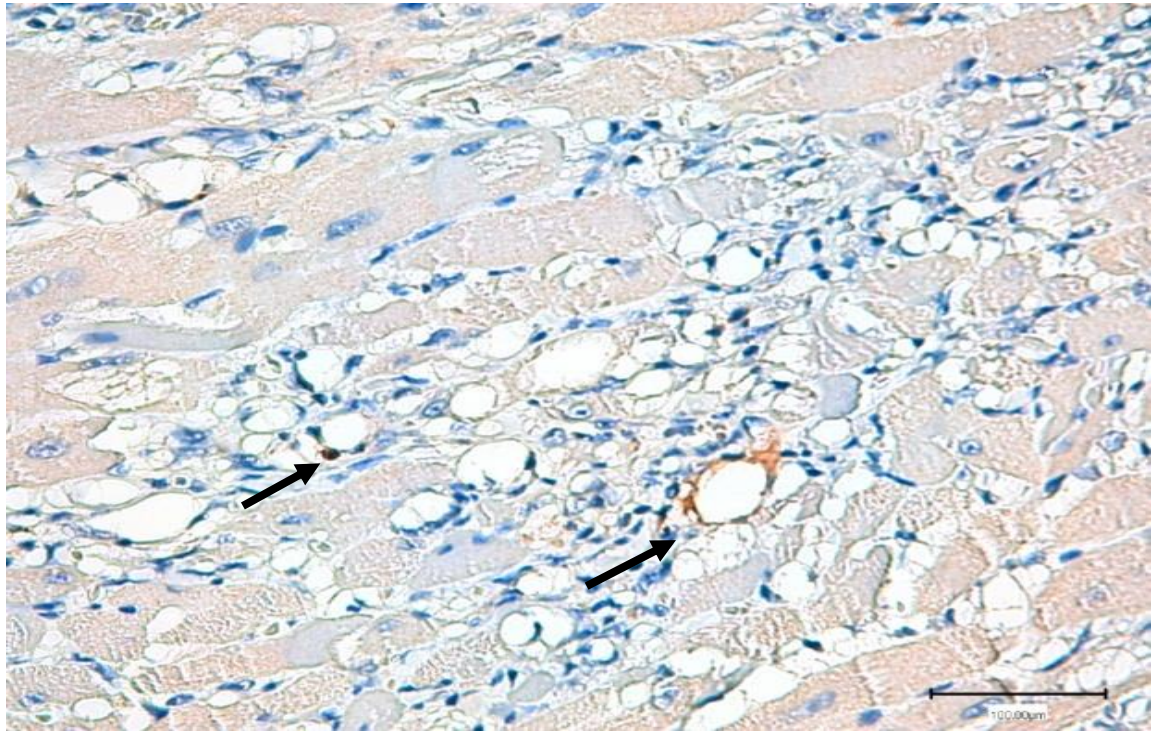


Рисунок 64 - Выявление TIMP-2+ клеток в миокарде крыс второй опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления TIMP-2+ с докраской гематоксилином. Ув. 200.

В обеих опытных группах, по сравнению с контрольной, выявлено увеличение Gata 4+ клеток в 13 и 14 раз соответственно (Таблица 20), между собой же опытные группы по этому признаку достоверных отличий не имели. Следовательно, экспрессию данного антигена в клетках стимулировало только патологическое влияние адреналина гидрохлорида, а наличие глицирризиновой кислоты в миокарде не индуцировало клеточную регенерацию.

В отношении численности MMP 9+ также достоверных отличий между опытными группами не выявлено, а по сравнению с контрольной группой отмечалось лишь небольшое незначительное увеличение количества этих клеток. В проведенном исследовании цитокин MMP-9+ практически не определялся в реактивной зоне миокарда (Рисунок 65).

При исследовании TIMP 2+ клеток выявлено, что в первой опытной группе их количество увеличивалось, по сравнению с контролем, в 27,5 раз. Во второй опытной группе крыс численность этих клеток практически

Таблица 20 - Количественное определение антигенов в реактивных зонах миокарда крыс контрольной и опытных групп в зонах его ремоделиации воспалении через 30 суток после начала эксперимента

Эксперимент/позитивно окрашенные клетки на антигены	Gata 4+	MMP 9+	TIMP 2+
I опытная группа (ГК+адреналин)	18,05±3,05***	1,05±0,8	9,65±1,1***
II опытная группа (адреналин)	19,50±2,9***	1,30±1,5	0,65±0,47
III контрольная группа	1,35±0,70	0,35±0,4	0,35±0,4

Примечание: *** - $p < 0,001$

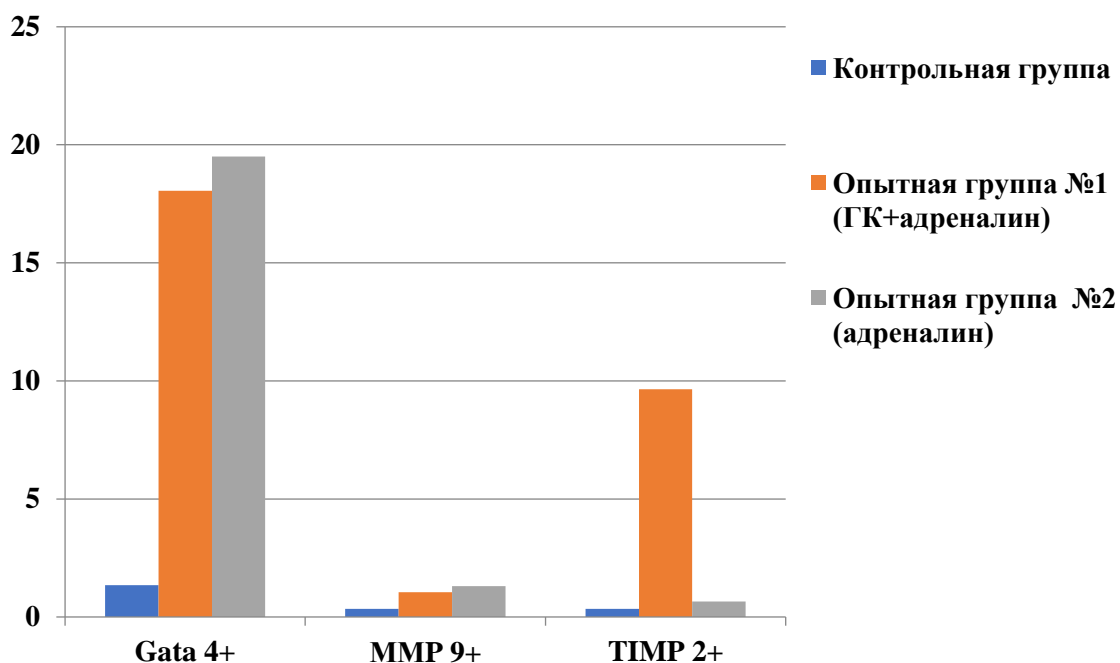


Рисунок 65 - Динамика численности антигенов в реактивных зонах миокарда крыс контрольной и опытных групп на фоне применения глицирризиновой кислоты.

не отличалась от контрольной группы. Следовательно, глицирризиновая кислота стимулирует в миокарде экспрессию клетками TIMP 2+.

У TIMP-2 крыс выявлен ряд патологий, заключающийся в нарушениях миогенеза скелетной мышечной ткани, формирования миотуб и миофибриллогенеза. Поэтому, высокое содержание TIMP-2 в первой опытной группе указывает на гистопротекторный эффект в поврежденном миокарде, вызванный использованием глицирризиновой кислотой.

Известно, что металлопротеиназы и их ингибиторы секретируются клетками соединительной ткани, где ключевыми участниками являются, в том числе и макрофаги. Они являются полиморфной клеточной популяцией, фенотип которых определяется сигналами микроокружения. В первой опытной группе после использования глицирризиновой кислоты стимулируют экспрессию TIMP-2 стромальными или воспалительными клетками. В связи с этим, помимо кардиопротекторного эффекта TIMP-2 не отрицается роль клеточного кардиомиогенеза.

Полученные данные показали, что GATA-4 обнаруживались в реактивной зоне поврежденного миокарда в обеих опытных группах крыс, но не в контроле. Следовательно, кардиомиогенез в первой опытной группе происходит за счет антиапоптотического эффекта, клеточной и внутриклеточной регенерации и гипертрофии кардиомиоцитов, что гораздо предпочтительнее образования рубца.

3.4.2. Лечебно - профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты при миокардиодистрофии лошадей

Экспериментальная часть исследований на лабораторных животных доказала эффективность применения глицирризиновой кислоты при патологиях в сердце. Применение глицирризиновой кислоты оказывало положительное влияние на гистологическую картину миокарда крыс.

Поэтому, было целесообразным, дальнейшие исследования продолжить на лошадях, больных миокардозом. На начальном этапе была проведена диспансеризация конского поголовья ГАУ ипподрома «Акбузат» имени Т. Т. Кусимова Республики Башкортостан и ГБУ Спортивная школа олимпийского резерва по конному спорту и современному пятиборью Республики Башкортостан» [35, 179, 213, 254].

Исследования были проведены на 64 лошадях породы русский рысак, орловский рысак. В ходе диспансеризации лошади подверглись клиническому исследованию, провели электрокардиографическую диагностику. Диспансеризация выявила, что у 24 лошадей миокардиодистрофия.

Полному клиническому обследованию подверглись 24 лошади. Так у 24 лошадей из 64 был понижен мышечный тонус. Отмечено увеличение углов тела, при движении качание головой и ушами в такт ударам передних конечностей. Сравнительно небольшая работа (пробежка) быстро утомляла этих животных и их мышечный тонус резко понижался. У исследуемых животных наступала бедность движений мышц в области головы (отвисание нижней губы, малая подвижность крыльев носа, редкие движения ушами, опускание век, полужакрытые глаза). Наиболее выраженные клинические признаки наблюдались у лошадей Кассиус Клей, Варшава, Ударник, Каракум, Довод и Бомбей.

У лошади Кассиус Клей, наблюдали отвисание губы, опускание ушей, увеличение углов тела; быстрая утомляемость. При движении рысью «виляет» хвостом. Эластичность кожи сохранена, волос ломкий, тусклый. Отеки непостоянные в области подгрудка. Подкожные вены не выступают и при пальпации напряженности не обнаружено. Яремные вены не напряжены и не имеют пульсовых волн. Венный пульс отрицательный. Ослабление сердечного толчка, границы сердца не смещены. Частота 44 уд/мин. Пульс малой волны, напряжение стенки ослаблено. Артериальное кровяное давление понижено (87/55 мм. рт. ст.). Первый тон усилен, короткий. Второй тон ослаблен, шумы отсутствуют (Рисунок 66).

У лошади Варшава, наблюдали отвисание нижней губы, быструю утомляемость, малую подвижность крыльев носа. Часто переступает конечностями. Эластичность кожи сохранена. Волос тусклый, ломкий. Отеки ночные непостоянные. Подкожные вены несколько выступают, при пальпации обнаружена напряженность. Заметна пульсация яремной вены. Венный пульс отрицательный. Сердечный толчок и границы сердца не изменены. Частота 42 уд/мин. Пульс малой волны. Артериальное кровяное давление понижено (83/48 мм.рт.ст.). Тоны не изменены (Рисунок 67).

У лошади Ударник, наблюдали отвисание нижней губы, быструю утомляемость, малую подвижность крыльев носа, увеличение углов тела. Эластичность кожи понижена. Волос тусклый, ломкий. Отеки ночные непостоянные. Подкожные вены несколько выступают, при пальпации обнаружена напряженность. Заметна пульсация яремной вены. Венный пульс отрицательный. Ослаблен, границы не изменены. Частота 42 уд/мин. Пульс малой волны. Артериальное кровяное давление понижено (83/48 мм.рт.ст.). Тоны не изменены (Рисунок 68).

У лошади Каракум, наблюдали отвисание губ, опускание ушей, увеличение углов тела; быстрая утомляемость. При движении рысью «виляет» хвостом. Эластичность кожи сохранена. Волос ломкий, тусклый. Отеки ночные, непостоянные. Подкожные вены не выступают и при пальпации напряженности не обнаружено. Яремные вены не напряжены и не имеют пульсовых волн. Венный пульс отрицательный. Ослабление сердечного толчка, границы сердца не смещены. Частота 41 уд/мин. Пульс малой волны, напряжение стенки ослаблено. Артериальное кровяное давление понижено (90/57 мм.рт.ст.). Первый тон усилен, короткий. Второй тон ослаблен, шумы отсутствуют (Рисунок 69).

У лошади Довод, наблюдали увеличение углов тела, быструю утомляемость, плохую подвижность крыльев носа. Часто переступает конечностями. Эластичность кожи понижена; Волос ломкий, тусклый. Отеки ночные, непостоянные. Подкожные вены не выступают и при пальпации

напряженности не обнаружено. Яремные вены не напряжены и не имеют пульсовых волн. Венный пульс отрицательный. Ослабление сердечного толчка, границы сердца не смещены. Частота 45 уд/мин. Пульс малой волны, напряжение стенки ослаблено. Артериальное кровяное давление понижено (80/52 мм.рт.ст.). Первый тон усилен, короткий. Второй тон ослаблен, шумы отсутствуют (Рисунок 70).

У лошади Бомбей наблюдали отвисание губ, увеличение углов тела, быструю утомляемость. Эластичность кожи сохранена; Волос ломкий, тусклый Отеки ночные, непостоянные. Подкожные вены не выступают и при пальпации напряженности не обнаружено. Яремные вены не напряжены и не имеют пульсовых волн. Венный пульс отрицательный. Сердечный толчок усилен, границы сердца не смещены. Частота 38 уд/мин. Пульс малой волны, напряжение стенки ослаблено. Артериальное кровяное давление понижено (90/67 мм.рт.ст.). Первый тон усилен, короткий. Второй тон ослаблен, шумы отсутствуют.

Эластичность кожи большинства животных была понижена. Шерсть всех исследуемых животных теряла блеск, волосы часто были ломкими, поэтому на месте трения сбруи имелись потертости, что указывает на нарушение периферического кровообращения. У всех лошадей наблюдались ночные отеки, т.е. они выступали за время ночного отдыха, при дневной же работе они исчезали [59]. Кроме того, отеки в области подгрудка появлялись и при вынужденных простоях лошади в течение 1-2-х суток, но при назначении проводки и легкой работы они исчезали. Артериальный пульс по частоте имел верхние пределы нормы и колебался от 38 до 45 ударов в минуту. Стенка артерии была мягкая, наполнение артерии понижено. У всех исследуемых лошадей был зарегистрирован пульс малой волны. Артериальное кровяное давление было понижено. Сердечный толчок был ослаблен у четырех лошадей, у одной головы наблюдали усиление сердечного толка. При исследовании тонов сердца было обнаружено, что у

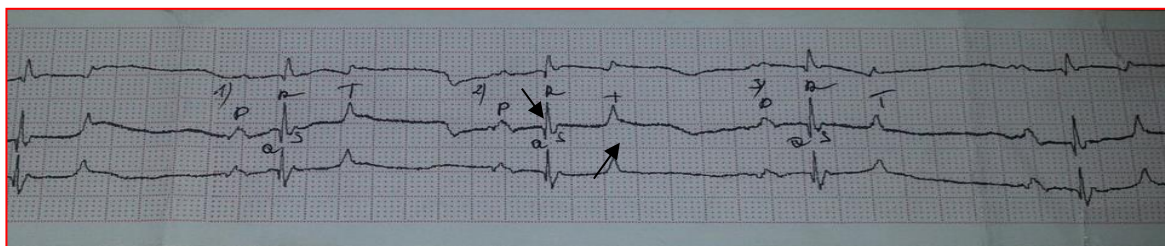


Рисунок 66 - Электрокардиограмма КассиусаКлея. Малый вольтаж зубца R при сравнительно большом зубце T (25 мм/с, 10 мВ).

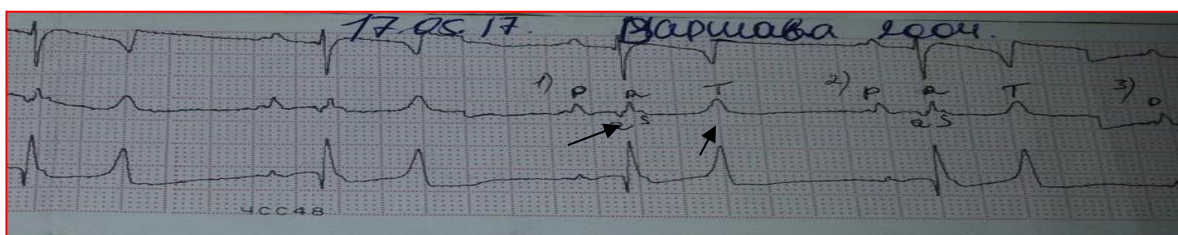


Рисунок 67 - Электрокардиограмма Варшавы. Малый вольтаж зубцов, расширение зубца T и деформация комплекса QRS (25 мм/с, 10 мВ).

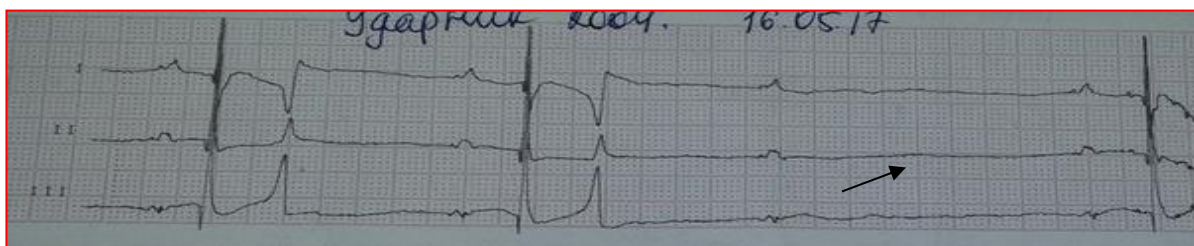


Рисунок 68 - Электрокардиограмма Ударника. Неполная АВ блокада (25 мм/с, 10 мВ).

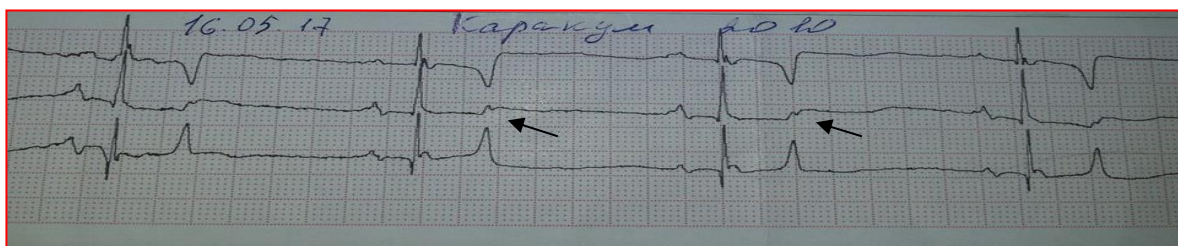


Рисунок 69 - Электрокардиограмма Каракума. Деформация комплекса QRS, зубца T (25 мм/с, 10 мВ).

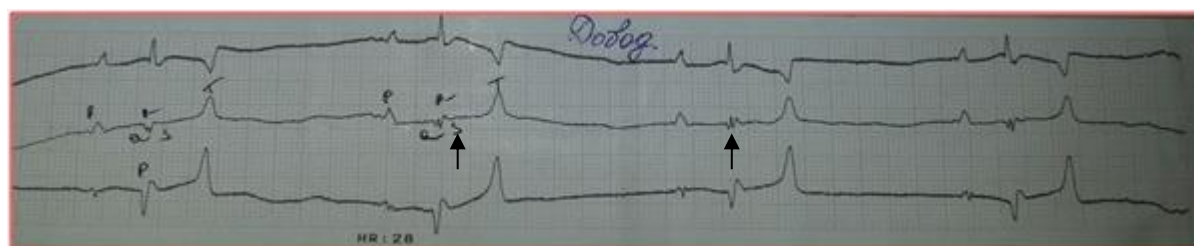


Рисунок 70 - Электрокардиограмма Довода. Деформация комплекса QRS. Относительное удлинение интервалов PQ, QT (25 мм/с, 10 мВ).

некоторых животных первый тон усилен, короткий. Второй тон ослаблен [60, 164, 165].

Проба с 10-минутной прогонкой по Домрачеву увеличивала частоту пульса исследуемых животных до 85 - 90 ударов в минуту, и возврат к исходным показателям только к 40 минуте исследования.

Электрокардиограмма исследуемых животных давала уменьшение зубца R, чаще при сравнительно большом зубце T. Зубец R, состоящий из восходящего и нисходящего колен, появляется при постепенном охвате возбуждением наружной мускулатуры правого и левого желудочков и основания левого желудочка. Начиная с середины нисходящего колена, возбуждение охватывает всё сердце, и идёт нарастание этого процесса. Величина R связана с изменениями миокарда и изменениями электрической оси сердца. Низкий зубец R указывает или на резкое возбуждение парасимпатической нервной системы или, чаще, на дистрофические изменения миокарда.

Зубец T в норме у лошади в I отведении отрицательный, во II и III-положительный. Величина его по II отведению в среднем 3,25 мм (колебания 1,0 - 7,0 мм). Он указывает на конечную фазу возбуждения желудочков. Зубец T бывает увеличен при возбуждении симпатической нервной системы, в связи с общим возбуждением и физической нагрузкой животного, при гипертрофиях сердца, тренировках.

При анализе электрокардиограммы Кассиуса Клея (Рисунок 66) был обнаружен малый вольтаж зубца R при сравнительно большом зубце T, а при анализе электрокардиограммы Варшавы (Рисунок 67) мы обнаружили малый вольтаж зубцов, расширение зубца T и деформация комплекса QRS.

Анализируя электрокардиограмму Ударника (Рисунок 68), мы обнаружили неполную АВ блокаду (аритмия). Это нарушение ритма состоит в наступающем по времени выпадении одного сердечного сокращения. Эти выпадения наблюдаются как спорадически, так и повторяются регулярно через одинаковое число сокращений. Блокада синуса всегда является

неполным блоком. Такой вид аритмии у лошадей встречается довольно часто (от 10 до 14 %), в основном у молодых лошадей [303, 304].

При анализе электрокардиограммы Каракума (Рисунок 69), была обнаружена деформация комплекса QRS, зубца Т.

Электрокардиограмма Довода (Рисунок 70) отличалась деформацией комплекса QRS. Относительным удлинением интервалов PQ, QT.

Таблица 21 - Данные электрокардиограммы лошадей по II отведению до лечения (n=24)

Зубец, мм	Норма	Величина зубца, мм	Интервал, сек.	Норма	Продолжитель- ность интервала, сек.
P	0,9 - 3,0	0,50±0,12	P	0,02 - 0,13	0,09±0,01
Q	1,1 - 1,9	0,59±0,08	P-Q	0,05 - 0,20	0,29±0,02
R	3,0– 15,0	1,50±0,11	QRS	0,05-0,08	0,15±0,01
S	0,5 - 3,0	0,87±0,17	T	0,05 - 0,15	0,22±0,04
T	1,9 - 4,9	1,50±0,05	QRST	-	0,49±1,15
			R-R	0,75 - 1,15	1,15±0,09

Из таблицы 21 видно, что электрокардиограмма исследуемых животных до лечения давала уменьшение зубца P на 0,5±0,12 мм, зубца Q на 0,59±0,08 мм, зубца R на 1,5±0,11 мм, зубца T на 1,5±0,05 мм при сравнительно большом интервале T на 0,22±0,04 мм. Зубец P отражает работу предсердий, зубцы Q, R, S характеризуют работу желудочков и зубец T расслабление желудочков. Было обнаружено увеличение интервала P-Q на 0,29±0,02 сек., интервала QRS на 0,15±0,01 сек., интервала R-R на 1,15±0,09 сек. Интервал PQ - время прохождения возбуждения по предсердиям до миокарда желудочков. Комплекс QRS отражает деполяризацию желудочков. Продолжительность (ширина) комплекса QRS характеризует внутрижелудочковую проводимость, которая в пределах нормы варьирует в зависимости от ритма сердца.

Интервал R-R - характеризует длительность одного сердечного цикла.

Электрокардиограмма лошадей показала аритмию (неполная АВ блокада) - 12,5%; снижение амплитуды зубцов (P, Q, R, S, T) - 37,5%; деформация зубцов P, T - 29,2%; малый вольтаж зубца R при сравнительно большом зубце T - 20,8%. Данные изменения наиболее часто встречаются при миокардиодистрофии [21].

Кровь - стационарная физико-химическая система, чутко реагирующая на сдвиги в гомеостазе, представляет надёжный индикатор текущего состояния организма.

Изменения, происходящие в крови, находятся в прямой зависимости от функционального, возрастного, иммунного статуса животного и антигенной нагрузки. Наиболее показательными являются изменения количества белка и продуктов его обмена, а также показатели ферментов, участвующих в аминокислотном обмене.

У исследуемых лошадей в результате длительной усиленной работы сердечно-сосудистой системы, при недостатке энергии и питания, интоксикациях, стрессовом состоянии нередко возникает дистрофия миокарда.

В сердечной мышце животных нарушаются процессы клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования и трансмембранного обмена катионов, снижается образование энергии, накапливаются продукты перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению процессов реполяризации миокарда, усилению гипоксии, снижению сократительной функции сердечной мышцы. Иммунная система является одной из важнейших гомеостатических систем организма, которая во многом определяет степень здоровья животных и их адаптивные возможности. Изучение естественной резистентности является весьма актуальным, так как недостаточность иммунной системы сопутствует многим патологическим процессам и заболеваниям животных.

С целью изучения испытуемого вещества провели гематологические и иммунобиохимические исследования крови до начала лечения, и через 30 дней после применения глицирризиновой кислоты, так как они полностью отражают нормальные или патологические процессы в организме животного. Изменение иммунобиохимических и гематологических показателей крови при использовании лекарственных средств наиболее объективно отражают обменные процессы в целом. Показатели гематологии и биохимии являются компонентами динамически циркулирующей системы и влияют на метаболические процессы в организме [161, 162, 163, 295].

Гематологический состав крови лошадей исследуемых групп представлен в таблице 22.

Из таблицы 22 видно, что на начало опыта количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита в крови во всех группах были снижены. Полученные данные говорят об анемии, она развивается в связи с недостаточным снабжением сердца кислородом в условиях повышенной его работы, возникающей в порядке компенсации снижения кислородной емкости крови.

Гипоксия миокарда ведет к формированию миокардиодистрофии. Также, при проведении исследований крови больных лошадей, обнаружили умеренное снижение лейкоцитов до $8,87 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$. При подсчете лейкограммы отмечается увеличение количества моноцитов и эозинофилов и снижение процентного содержания лимфоцитов.

Анализ иммунологических показателей выявил снижение количества лейкоцитов в крови у лошадей при миокардиодистрофии за счет уменьшения доли лимфоцитов. Среди иммунокомпетентных клеток в равной мере отмечается снижение числа Т- и В-лимфоцитов. Изменения в Т-клеточном звене иммунитета выражены уменьшением абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т - хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Отмечается изменение соотношения субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов со снижением величины

иммунорегуляторного индекса (СД4/СД8). Количественные изменения в В-клеточном звене выражаются в достоверном снижении числа В-лимфоцитов. У больных животных отмечается ослабление факторов врожденного иммунитета, в частности, усиливается функциональная неполноценность нейтрофильных гранулоцитов - снижается их фагоцитарная и микробицидная (НСТ-тест) активность.

Таблица 22 - Гематологические и иммунологические показатели лошадей до лечения (n=24)

Показатель	Здоровые животные	Больные животные
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,86 \pm 0,24	6,05 \pm 0,27
Гемоглобин, г/л	108,50 \pm 2,60	103,60 \pm 1,42
Гематокрит, %	32,60 \pm 2,7	30,30 \pm 2,03
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,64 \pm 0,48	8,87 \pm 0,56**
Лимфоциты, %	34,90 \pm 0,19	26,90 \pm 0,21**
Моноциты, %	4,20 \pm 0,13	9,80 \pm 0,26
Нейтрофилы, %	50,94 \pm 0,75	48,10 \pm 0,92
Эозинофилы, %	7,56 \pm 0,07	8,68 \pm 0,10
Базофилы, %	2,40 \pm 0,07	2,03 \pm 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	132,20 \pm 21,7	130,0 \pm 26,1
Фагоцитарный индекс, %	12,24 \pm 0,24	9,66 \pm 0,25**
Фагоцитарная активность, %	67,80 \pm 0,9	47,20 \pm 1,2**
Т-лимфоциты, $10^9/л$	1,48 \pm 0,09	0,76 \pm 0,09**
Т-хелперы (СД4), %	20,00 \pm 1,3	15,60 \pm 0,7**
Т-супрессоры (СД8), %	16,60 \pm 1,22	14,57 \pm 1,22
Т-хелперы, $10^9/л$	0,84 \pm 0,06	0,49 \pm 0,03**
СД4/СД8	1,32 \pm 0,10	1,07 \pm 0,07**
В-лимфоциты, $10^9/л$	0,67 \pm 0,02	0,42 \pm 0,030*
НСТ-тест спонтанный	33,70 \pm 1,19	29,40 \pm 1,10**
стимулированный	39,20 \pm 1,00	38,10 \pm 1,10*
Индекс стимуляции	1,16 \pm 0,04	1,29 \pm 0,01*

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01

Аспаратаминотрансфераза (АСТ), триглицериды, мочевины, холестерин используется для оценки заболеваний сердца и сосудов. АСТ - фермент, который также содержится в клетках сердца и больше всего находится в миокарде (сердечной мышце). Триглицериды служат источником энергии для нормальной жизнедеятельности клеток организма. При повышенном уровне триглицеридов в крови возникает риск заболеваний с сердцем, вследствие чего ухудшается кровообращение. Повышенные триглицериды оседают на стенках артерий, провоцируя болезни сосудов и сердца. Повышение содержания мочевины в крови наблюдается при заболеваниях почек и сердечной недостаточности.

Из таблицы 23 видно, что количество общего белка, глюкозы, мочевины, АСТ, холестерина, триглицеридов в исследуемых группах было увеличенным. Данные биохимические показатели свидетельствуют о проблемах нарушения сердечно-сосудистой системы и снижения иммунного статуса.

После обоснования диагноза мы провели ряд ветеринарно-зоотехнических мероприятий, направленных на оздоровление лошадей. Животных перевели на легкую работу. Кормовой рацион сбалансировали по содержанию и соотношению основных питательных веществ.

Таблица 23 – Иммунобиохимические показатели лошадей до лечения (n=24)

Показатель	Больные животные	Здоровые животные
Общий белок, г/л	68,5±3,21*	56,5±4,10
Глюкоза, ммоль/л	7,2±0,51	6,67±0,52
Альбумин, г/л	39,3±1,43*	34,2±2,18
Мочевина, ммоль/л	10,4±1,71	8,2±2,30
Креатинин, мкмоль/л	167,7±11,2	149,8±16,7
Общий билирубин, ммоль/л	27,0±3,9*	18,0±2,2
АЛТ, ед	11,5±0,99**	5,2±1,53
АСТ, ед	387,5±29,6	359,8±17,8

Продолжение таблицы 23

Холестерин, ммоль/л	5,5±0,76	5,17±0,54
Триглицериды, ммоль/л	1,08±0,19	0,83±0,05
α-глобулины, %	14,10±0,14**	11,00±0,16
β-глобулины, %	15,38±1,28**	12,39±0,52
γ-глобулины, %	30,20±3,18**	20,51±2,32

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

Лошадям стали включать в рацион легкопереваримые углеводистые корма (морковь, нарубленную кормовую свеклу), минеральные подкормки, содержащие основные микро- и макроэлементы. Животным назначили тетравит, внутримышечно по 10 мл один раз в 7 дней в течение трех недель.

После согласования с главным ветеринарным врачом ипподрома увеличили время активного движения животных до одного часа.

Для проведения дальнейших исследований были отобраны 24 лошади больных миокардиодистрофией, которых разделили по принципу пар-аналогов на 2 группы по 12 лошадей в каждой.

В ходе исследований, нами было проведено изучение влияния глицирризиновой кислоты на больных животных. Больные животные были разделены на три опытные и контрольную группу по 6 лошадей в каждой. При формировании групп учитывали стадию развития миокардиодистрофии, возраст и клинико-физиологическое состояние. В течение опыта животные содержались в аналогичных условиях. Лошадям I опытной группы дополнительно со стандартным лечением выпаивали глицирризиновую кислоту в дозе 50 мг/кг; II опытной группе применяли только стандартную схему лечения. Дача глицирризиновой кислоты осуществлялась в течение 10 дней.

Глицирризиновая кислота обладала кардиопротекторным действием. В результате проведенного лечения у животных первой группы обнаружили повышение аппетита уже на 2-3 сутки, улучшение работоспособности - на 4-е сутки, по сравнению с другими животными. Животные стали более активны,

в результате повышения их мышечного тонуса. При исследовании кожи у выздоравливающих лошадей было отмечено увеличение ее эластичности, волосы стали плотно прилегать к коже, стали блестящими и перестали быть ломкими. Ночные отеки у лошадей исчезли на 3-4-е сутки после применения глицирризиновой кислоты. Артериальный пульс у лошадей снизился до средних показателей и составлял от 28 до 39 ударов в минуту. Поввысилось и артериальное кровяное давление. При анализе электрокардиограммы было обнаружено увеличение вольтажа зубца R, уменьшение деформации зубца T, интервала P–Q (Таблица 24). Гематологические и иммунобиохимические исследования крови лошадей в конце проведенного лечения подтвердили нормализацию обмена веществ у лошадей [105].

Таблица 24 - Данные электрокардиограммы лошадей по II отведению после применения глицирризиновой кислоты (n=24)

Зубцы и интервалы	Референсные значения	I опыт - больные животные (стандартная схема + ГК)	II опыт - больные животные (стандартная схема лечения)
Величина зубцов, мм.			
P	0,9 -3,0	1,23±0,31	1,18±0,28
Q	1,1 -1,9	1,32±0,09	1,28±0,18
R	3 -15	3,5±0,68	2,8±0,45
S	0,5 -3,0	1,83±0,37	1,96±0,74
T	1,9 -4,9	3,32±0,38	2,87±0,52
Продолжительность интервалов, сек.			
P	0,02 - 0,13	0,12±0,02	0,13±0,08*
P-Q	0,05 - 0,20	0,09± 0,05	0,2±0,04
QRS	0,05 - 0,08	0,08±0,03	0,09±0,03
T	0,05 -0,15	0,13±0,01	0,13±0,02
QRST	-	0,28±0,05**	0,48±0,04
R-R	0,75 -1,15	0,8±0,04	1,08±0,18

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01

Из таблицы 24 видно, что после проведенного лечения во всех опытных группах, величина зубцов и продолжительность интервалов находится в пределах физиологической нормы. Наиболее лучший показатель в первой опытной группе, где глицирризиновую кислоту дополнительно назначали лошадям в дозе 50 мг/кг массы тела.

Анализ полученных данных показывает, что введение в организм лошадей глицирризиновой кислоты в дозе 50 мг/кг (I опытная) демонстрирует тенденцию увеличения количества эритроцитов в 1,34 раза (на $2,7 \times 10^{12}/л$) по сравнению с интактными лошадьми. Наибольшая концентрация гемоглобина установлена у лошадей I опытной группы - 142,8 г/л, что превышает таковые показатели у лошадей II опытной группы в 1,2 раза (на 20,6 г/л).

При этом очевидно и достоверное увеличение в I опытной группе концентрации гематокрита в 1,4 раза (на 9,0%) по сравнению со II-й опытной группой (Таблица 25).

Аналогичная тенденция наблюдается и по содержанию в крови лошадей лейкоцитов: их содержание у лошадей I опытной группы составляет - $9,5 \times 10^9/л$, что является нормой для данного вида животных. Количество лимфоцитов в крови у лошадей всех опытных групп демонстрирует тенденцию достоверного увеличения по сравнению началом болезни. Анализ иммунологических показателей выявил в I опытной группе увеличение содержания лимфоцитов в 3,2 раза (на $3,1 \times 10^9/л$) ($p < 0,05$). Во II опытной группе содержание лимфоцитов увеличивается в 1,9 раз (на $1,3 \times 10^9/л$) ($p < 0,05$).

Среди иммунокомпетентных клеток отмечается достоверное увеличение абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3+), Т - хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). Отмечается нормализация соотношения субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов с увеличением величины иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), что отражено в таблице 25.

Таблица 25 - Гематологические и иммунологические показатели лошадей после применения глицирризиновой кислоты (n=24)

Показатель	I опыт - больные животные (стандартная схема + ГК)	II опыт - больные животные (стандартная схема лечения)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	10,50 \pm 1,90	8,30 \pm 0,80
Гемоглобин, г/л	142,80 \pm 14,90	131,80 \pm 12,10
Гематокрит, %	40,80 \pm 4,50	37,50 \pm 6,60
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,50 \pm 0,68*	7,90 \pm 0,67
Лимфоциты, %	38,30 \pm 2,04*	33,10 \pm 2,22
Моноциты, %	4,50 \pm 0,20	4,40 \pm 0,40
Нейтрофилы, %	52,60 \pm 0,40	55,00 \pm 0,50
Эозинофилы, %	3,20 \pm 0,20	3,40 \pm 0,20
Базофилы, %	1,40 \pm 0,30	3,30 \pm 0,20
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	169,00 \pm 17,90	166,70 \pm 24,40
Фагоцитарный индекс, %	12,08 \pm 0,14	9,98 \pm 0,25
Фагоцитарная активность, %	68,20 \pm 0,90*	64,90 \pm 1,5
Т-лимфоциты, $10^9/л$	2,90 \pm 0,35*	2,02 \pm 0,32
Т-хелперы (CD4), %	22,00 \pm 2,40*	17,30 \pm 1,2
Т-супрессоры (CD8), %	16,17 \pm 1,20*	13,62 \pm 1,15
Т-хелперы, $10^9/л$	0,94 \pm 0,06*	0,77 \pm 0,08
CD4/CD8	1,36 \pm 0,10	1,27 \pm 0,08
В-лимфоциты, $10^9/л$	0,73 \pm 0,09*	0,51 \pm 0,08

Примечание: *-p<0,05;

Количественные изменения в В-клеточном звене выражаются в достоверном повышении численности В-лимфоцитов.

Повышение уровня содержания Т- и В-лимфоцитов в крови говорит об усилении специфического иммунитета у лошадей, поскольку лимфоциты являются основным исполнительным звеном в проявлении клеточной и

гуморальной защиты организма. В картине лейкограммы установлено, что количество нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов в течение всего срока исследований изменялось незначительно и находились в пределах физиологической нормы. Подобная динамика наблюдалась и при исследовании количества тромбоцитов в крови лошадей всех групп.

Таким образом, полученные данные указывают о положительном влиянии глицирризиновой кислоты на иммунный статус лошадей, больных миокардиодистрофией.

Результаты значений биохимических показателей сыворотки крови лошадей при применении глицирризиновой кислоты представлены в таблице 26. В ходе исследования выявлено, что содержание глюкозы в сыворотке крови лошадей уменьшилось до физиологической нормы, в I опытной группе - в 1,3 раза (на 1,67 ммоль/л), во II опытной группе - в 1,2 раза (на 0,97 ммоль/л). Уровень мочевины во всех опытных группах после проведенного лечения приходит в норму, по сравнению с началом болезни. В I группе она составила 6,2 ммоль/л, т.е. в 1,8 раза меньше по сравнению с начальным периодом болезни. Содержание АСТ в сыворотке крови лошадей во время периода исследований не изменилось и находилось в I группе на уровне $228,30 \pm 22,60$ ед. Проведение лечения лошадей в I группе способствовало понижению АСТ в сторону физиологических норм, по сравнению с его значением в контроле. В организме лошадей, подвергнутых лечению, наблюдалось снижение уровня холестерина в сыворотке крови. В I опытной группе уровень холестерина в крови лошадей уменьшается в 1,7 раза (на 2,12 ммоль/л), как и во II опытной группе (на 2,07 ммоль/л) ($p < 0,05$). При анализе содержания триглицеридов в сыворотке крови отмечено, что у лошадей I и II опытных групп отмечается достоверное понижение его значения соответственно в 3,6 и 2,5 раза, т. е. на 0,6-0,51 ммоль/л, по сравнению с начальным периодом болезни.

Таблица 26- Иммунобиохимические показатели лошадей после применения глицирризиновой кислоты (n=24)

Показатель	I опыт - больные животные (стандартная схема + ГК)	II опыт - больные животные (стандартная схема лечения)
Общий белок, г/л	61,50±2,90	63,00±4,80
Глюкоза, ммоль/л	5,00±0,31*	5,70±0,25
Альбумин, г/л	29,50±1,06	29,30±1,43
Мочевина, ммоль/л	6,20±0,50	5,40±0,70*
Креатинин, мкмоль/л	174,70±11,0	167,70±11,20
Общий билирубин, ммоль/л	24,60±12,40	27,00±6,90
АЛТ, ед	12,00±2,10	11,50±0,99
АСТ, ед	228,30±22,60*	193,20±23,60
Холестерин, ммоль/л	3,05±0,30	3,10±0,29
Триглицериды, ммоль/л	0,23±0,20*	0,32±0,10
α-глобулины, %	14,29±0,14	14,28±0,17
β-глобулины, %	15,61±0,1	16,02±0,18
γ-глобулины, %	31,13±0,21*	31,61±0,15

* - $p < 0,05$

3.5 Эффективность применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима в свиноводстве

Промышленное свиноводство является наиболее рентабельной отраслью животноводства, так как обеспечивается целым рядом биологических особенностей свиней -скоропелостью, многоплодием, высоким убойным выходом мяса.

Однако в современных условиях интенсивного ведения свиноводства на промышленной основе каждое животное в процессе индивидуального развития,

особенно в период после рождения, сталкивается с действием экологических, технологических, климатических и прочих стресс-факторов, а в век научно-технической революции - и антропогенных, которые резко изменяют среду обитания животных и способствуют ослаблению адаптационных, защитных сил организма и развитию иммунодефицитных состояний. В первую очередь это относится к молодняку свиней, особенно поросятам в период первого месяца их постнатального развития.

3.5.1 Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на иммунный статус и продуктивность свиноматок и их потомство

В условиях промышленной технологии животные испытывают большие функциональные нагрузки, изменяются их адаптационные реакции на внешние раздражители. В результате могут ухудшаться физиологическое состояние организма, нарушаться обменные процессы, ослабевать естественные защитные силы, что приводит к снижению их продуктивности и увеличению заболеваемости. Для нормализации физиологических процессов в организме свиней и стимуляции продуктивности животных все большее применение находят биологически активные вещества и препараты природного происхождения [173].

Мы проводили исследования в ООО «Башкирская мясная компания» ГК ТАВРОС Благоварского района Республики Башкортостан на свиноматках йоркширской породы. Было сформировано три группы животных (по 5 голов). Свиноматкам I опытной группы за два и один месяц до опороса перорально задавали глицирризиновую кислоту по 5 дней в дозе 50 мг/кг массы тела. Свиноматкам II опытной группы за два и один месяц до опороса скармливали нуклеостим по 3 раза с интервалом 24 часа в дозе 5 г/10 кг массы тела. Свиноматки контрольной группы оставались интактными. Кровь для исследований отбирали за 60 и 30 суток до опороса, а также на 10- и 30-е сутки подсосного периода.

Перед началом исследований все изученные показатели у свиноматок контрольной и опытной групп отличались незначительно (таблица 27). Достоверное увеличение числа эритроцитов в крови свиноматок I опытной группы наблюдалось за 30 суток до опороса и на 10-е сутки подсосного периода. В эти периоды данный показатель превосходил контрольные значения на 4,07% и 4,84% ($p<0,05$). Увеличение количества эритроцитов в крови свиноматок II опытной группы наблюдалось на 10-е сутки подсосного периода, данный показатель превосходил контрольные значения на 11,07% ($p<0,05$).

Назначение свиноматкам глицирризиновой кислоты и нуклеостима не оказывало влияния на число лейкоцитов в крови. Количество гемоглобина у свиноматок I опытной группы за 30 суток до опороса на 6,54% ($p<0,05$) превосходило его значение в контроле, а через 10 суток после опороса эта разница составила 8,16% ($p<0,05$). Количество гемоглобина у свиноматок II опытной группы за 30 суток до опороса на 11,63% ($p<0,01$) было больше

Таблица 27 - Морфологический состав крови свиноматок (n=5)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактные животные	II опыт - ГК	III опыт - НС
За 60 суток до опороса			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,35 \pm 0,30$	$6,40 \pm 0,29$	$6,38 \pm 0,27$
Лейкоциты, $10^9/л$	$17,92 \pm 0,41$	$18,03 \pm 0,38$	$17,95 \pm 0,35$
Гемоглобин, г/л	$103,50 \pm 1,41$	$105,25 \pm 1,39$	$105,98 \pm 2,02$
За 30 суток до опороса			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,39 \pm 0,09$	$6,65 \pm 0,10^*$	$6,59 \pm 0,30^*$
Лейкоциты, $10^9/л$	$18,05 \pm 0,39$	$19,08 \pm 0,35$	$18,75 \pm 0,41$
Гемоглобин, г/л	$108,60 \pm 1,75$	$115,70 \pm 2,30^*$	$121,23 \pm 2,40^{**}$

Продолжение таблицы 27

через 10 суток после опороса			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,41 \pm 0,11$	$6,72 \pm 0,12^*$	$7,12 \pm 0,29^*$
Лейкоциты, $10^9/л$	$17,93 \pm 0,51$	$18,15 \pm 0,43$	$18,51 \pm 0,35$
Гемоглобин, г/л	$110,35 \pm 3,56$	$119,35 \pm 2,11^*$	$123,40 \pm 2,62^{**}$
через 30 суток после опороса			
Эритроциты, $10^{12}/л$	$6,40 \pm 0,29$	$6,82 \pm 0,31$	$6,75 \pm 0,21$
Лейкоциты, $10^9/л$	$18,05 \pm 0,43$	$18,12 \pm 0,35$	$18,09 \pm 0,41$
Гемоглобин, г/л	$107,49 \pm 1,95$	$111,35 \pm 2,01$	$106,35 \pm 1,89$

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

контрольного значения, а через 10 суток после опороса эта разница составила 11,83% ($p < 0,01$).

Введение супоросным свиноматкам глицирризиновой кислоты и нуклеостима активизировало фагоцитарную активность нейтрофилов крови. После первого введения препаратов у свиней за 30 суток до родов фагоцитарная активность была больше контрольных значений на 15,07% ($p < 0,01$) и на 13,71% ($p < 0,01$) соответственно. На 10-е сутки подсосного периода фагоцитарная активность нейтрофилов крови оставалась на достаточно высоком уровне. Фагоцитарный индекс нейтрофилов у животных опытных групп значительно превышал контрольные значения во все периоды исследований (таблица 28).

Кроме активизации клеточных факторов естественной резистентности наблюдалось и увеличение показателей лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови свиней. У животных I опытной группы за 30 суток до опороса бактерицидность крови превышала контрольный уровень на 3,91% ($p < 0,05$), II опытной группы – на 5,16% ($p < 0,05$). В последующем данный показатель снижался и находился на уровне контрольных значений.

Таблица 28 - Фагоцитарные свойства нейтрофилов крови свиноматок (n=5)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактные животные	II опыт - ГК	III опыт - НС
За 60 суток до опороса			
Фагоцитарная активность, %	39,82±1,72	40,35±1,94	39,08±2,10
Фагоцитарный индекс	8,60±0,51	8,51±0,62	8,92±0,54
За 30 суток до опороса			
Фагоцитарная активность, %	41,28±2,12	47,50±1,16*	46,94±2,00*
Фагоцитарный индекс	9,30±0,86	12,76±1,12*	12,35±0,39**
Через 10 суток после опороса			
Фагоцитарная активность, %	40,25±1,33	43,50±1,14*	45,67±1,45*
Фагоцитарный индекс	9,75±1,36	13,50±1,27*	12,85±0,41*
Через 30 суток после опороса			
Фагоцитарная активность, %	36,50±1,45	35,94±1,62	37,80±1,70
Фагоцитарный индекс	9,41±0,65	11,29±0,71*	12,12±0,29**

Примечание: *-p<0,05; ** -p<0,01

Более длительный стимулирующий эффект иммуномодуляторы оказывали на лизоцимную активность сыворотки крови. У представителей I опытной группы содержание лизоцима за 30 суток до опороса было выше, чем у интактных животных, на 9,39% (p<0,05), через 10 и 30 суток после опороса - на 11,61% (p<0,01) и 9,57% (p<0,05), II опытной группы - на 9,96% (p<0,05), через 10 и 30 суток после опороса - на 8,31% (p<0,05) и 7,05% (p<0,05). У представителей опытных групп содержание лизоцима в сыворотке крови за 30 суток до опороса было выше, чем у интактных животных.

Содержание ЦИК в крови свиноматок после применения препаратов снижалось за 30 суток до опороса и на 10-е сутки лактации (Таблица 29).

Таблица 29 – Иммунологические показатели крови свиноматок (n=5)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактные животные	II опыт - ГК	III опыт - НС
За 60 суток до опороса			
БАСК, %	61,40±1,16	61,60±1,19	60,06±1,54
Лизоцим, мкг/мл	29,86±0,80	30,12±0,56	29,45±0,73
ЦИК, ед.	98,30±2,12	101,20±1,96	97,95±1,74
За 30 суток до опороса			
БАСК, %	61,62±0,98	64,03±0,84*	64,80±1,00*
Лизоцим, мкг/мл	30,12±1,12	32,95±1,98*	33,12±0,89*
ЦИК, ед.	111,35±6,60	90,13±8,20*	86,90±1,89**
Через 10 суток после опороса			
БАСК, %	60,85±1,74	61,08±1,49	59,74±1,63
Лизоцим, мкг/мл	29,72±0,69	33,17±1,06*	32,19±0,9*
ЦИК, ед.	108,32±6,68	81,70±11,20*	93,18±4,50*
Через 30 суток после опороса			
БАСК, %	59,69±1,39	60,38±1,41	60,74±1,19
Лизоцим, мкг/мл	28,93±0,74	31,70±0,64*	30,97±0,75*
ЦИК, ед.	105,62±1,79	97,80±1,86**	101,30±1,45

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

Содержание ЦИК в крови свиноматок после применения препаратов снижалось за 30 суток до опороса и на 10-е сутки лактации. Здоровье и продуктивность свиней, а также их устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды во многом определяются состоянием обмена веществ. Поэтому своевременная диагностика, профилактика и устранение нарушений обмена веществ у свиней, имеющих широкое распространение и наносящих большой экономический ущерб свиноводческим хозяйствам, должно стать обязательным элементом при производстве свинины в

хозяйствах всех форм собственности.

При изучении активности ферментов переаминирования установлено, что количество АСТ и АЛТ находилось в пределах физиологических значений и не отличалось от контроля.

Таблица 30 – Содержание АСТ и АЛТ в крови свиноматок (n=15)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактные животные	II опыт - ГК	III опыт - НС
За 60 суток до опороса			
АСТ, ммоль/л*ч	1,60±0,12	1,57±0,18	1,62±0,15
АЛТ, ммоль/л*ч	1,72±0,15	1,77±0,21	1,70±0,14
За 30 суток до опороса			
АСТ, ммоль/л*ч	1,74±0,18	1,79±0,15	1,82±0,22
АЛТ, ммоль/л*ч	1,68±0,18	1,70±0,20	1,71±0,13
Через 10 суток после опороса			
АСТ, ммоль/л*ч	1,65±0,20	1,60±0,13	1,61±0,09
АЛТ, ммоль/л*ч	1,74±0,20	1,76±0,19	1,70±0,22
Через 30 суток после опороса			
АСТ, ммоль/л*ч	1,69±0,11	1,71±0,16	1,63±0,15
АЛТ, ммоль/л*ч	1,70±0,11	1,68±0,15	1,73±0,18

Глицирризиновая кислота способствовала некоторому снижению холестерина в крови. Так, содержание холестерина у свиноматок первой группы составило за 30 суток до опороса 4,43±0,25 ммоль/л, через 10 суток после опороса - 4,25±0,25 ммоль/л и через 30 суток после опороса - 4,75±0,31 ммоль/л, что на 10,87% (p<0,01), 15,51% (p<0,01), 2,86% меньше, чем у интактных животных. У животных, получавших нуклеостим, содержание холестерина изменялось незначительно (Таблица 31).

Таблица 31 – Биохимические показатели крови свиноматок (n=5)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактные животные	II опыт - ГК	III опыт - НС
За 60 суток до опороса			
Общий белок, г/л	75,12±2,32	77,08±2,74	75,19±2,49
Общие липиды, г/л	11,60±0,62	10,95±0,87	11,90±0,56
Холестерин, ммоль/л	5,12±0,35	4,93±0,29	5,16±0,30
Глюкоза, ммоль/л	4,28±0,16	4,41±0,13	4,23±0,20
За 30 суток до опороса			
Общий белок, г/л	77,92±2,42	85,60±2,72*	87,90±3,12*
Общие липиды, г/л	11,75±0,82	9,35±0,65*	10,98±0,71
Холестерин, ммоль/л	4,97±0,16	4,43±0,12*	5,16±0,20
Глюкоза, ммоль/л	4,75±0,17	5,15±0,12*	5,02±0,26
Через 10 суток после опороса			
Общий белок, г/л	74,35±2,62	80,35±2,21	82,37±2,72*
Общие липиды, г/л	11,35±0,62	9,89±0,46*	12,00±0,92
Холестерин, ммоль/л	5,03±0,18	4,25±0,25*	4,89±0,19
Глюкоза, ммоль/л	5,01±0,17	5,13±0,14	4,97±0,18
Через 30 суток после опороса			
Общий белок, г/л	70,12±2,39	72,68±2,79	71,54±2,35
Общие липиды, г/л	11,75±0,79	10,10±0,35*	11,96±0,74
Холестерин, ммоль/л	4,89±0,17	4,75±0,31	5,12±0,21
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,10	5,03±0,13*	4,63±0,19

Примечание: *-p<0,05

Содержание глюкозы увеличивалось у свиней, получавших глицирризиновую кислоту, на 2,39-6,57%, по сравнению с контролем, в то время как нуклеостим не оказывал заметного влияния на значения этого

показателя. У свиноматок, которым выпаивали глицирризиновую кислоту, в крови наблюдалось достоверное уменьшение количества общих липидов (на 10,04-20,45%; $p<0,05$ - $p<0,01$). Во второй опытной группе у свиноматок за 30 суток до опороса содержание в крови общих липидов снижалось на 6,55% ($p<0,05$), а в дальнейшем наблюдался их незначительный рост. Содержание общего белка в крови у свиней опытных групп составляло за 30 суток до опороса $77,92 \pm 2,42$ г/л, что на 9,86% ($p<0,05$) и 12,81% ($p<0,05$) меньше, чем у представителей контрольной группы. На 10-е сутки подсосного периода эта разница составила 8,07-10,79%, на 30-е сутки - 2,03-3,65%. У животных, которым применяли иммуностимуляторы, наблюдалось достоверное снижение содержания общих липидов в крови после первой серии введения препарата глицирризиновой кислоты, а в дальнейшем наблюдалось незначительное повышение значения этого показателя.

Через 30 суток после опороса у свиней I опытной группы наблюдалось снижение количества общего кальция в сыворотке крови на 2,46%, и на 1,43% - неорганического фосфора, у животных II опытной группы отмечалось повышение уровня общего кальция в сыворотке крови на 7,22% ($p<0,05$) и снижение на 0,81% количества неорганического фосфора.

Таблица 32 –Значения показателей минерального обмена в организме свиноматок (n=5)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактные животные	II опыт - ГК	III опыт - НС
За 60 суток до опороса			
Щелочная фосфатаза, Е/л	$2,29 \pm 0,17$	$2,30 \pm 0,20$	$2,27 \pm 0,15$

Продолжение таблицы 32

Общий кальций, ммоль/л	3,12±0,14	2,92±0,11	3,17±0,16
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,35±0,12	1,39±0,10	1,37±0,16
За 30 суток до опороса			
Щелочная фосфатаза, Е/л	2,32±0,20	2,28±0,15	2,34±0,22
Общий кальций, ммоль/л	3,25±0,18	3,17±0,21	3,31±0,19
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,40±0,17	1,38±0,15	1,42±0,11
Через 10 суток после опороса			
Щелочная фосфатаза, Е/л	2,39±0,16	2,35±0,19	2,40±0,24
Общий кальций, ммоль/л	3,08±0,11	2,89±0,16	3,11±0,13
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,25±0,20	1,28±0,09	1,30±0,17
Через 30 суток после опороса			
Щелочная фосфатаза, Е/л	2,28±0,20	2,34±0,16	2,30±0,11
Общий кальций, ммоль/л	2,91±0,06	3,01±0,11	3,12±0,09*
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,24±0,17	1,26±0,18	1,23±0,21

Примечание: * - $p < 0,05$

Глицирризиновая кислота и нуклеостим не оказали достоверного влияния на многоплодие свиноматок. Однако, эти препараты способствовали достоверному повышению крупноплодности приплода. У свиноматок контрольной группы два поросенка родились мертвыми. В опытных группах мертворожденности не наблюдалось. Применение иммуностимуляторов оказало выраженное стимулирующее влияние на рост

поросят в подсосный период. Так, применение глицирризиновой кислоты супоросным свиноматкам способствовало повышению массы тела поросят при отъеме в 60 суток на 12,88% ($p<0,001$), массы гнезда – на 31,75% ($p<0,01$). Среднесуточный прирост массы тела поросят за этот период отличался незначительно. Сохранность поросят в опытной группе была выше и составила 96,15%. Применение нуклеостима способствовало повышению массы тела поросят при отъеме в 60 суток на 7,51% ($p<0,01$), массы гнезда – на 19,92% ($p<0,01$). Среднесуточный прирост массы тела поросят за этот период отличался незначительно. Сохранность поросят в опытной группе была выше и составила 96,08%.

Таблица 33 – Показатели воспроизводительной функции свиноматок (n=5)

Показатель	Группа животных		
	I контроль - интактные животные	II опыт - ГК	III опыт - НС
Опоросилось свиноматок, гол.	5	5	5
Многоплодие, гол.			
всего:	10,60±1,14	10,60±1,14	10,20±0,84
в том числе живых:	9,80±1,09	10,60±1,14	10,20±0,84
Крупноплодность, кг	0,97±0,07	1,19±0,09*	1,25±0,13*
Масса гнезда при рождении, кг	9,45±0,97	12,40±1,12*	12,74±1,25*
В 60 суток:			
масса тела 1-го поросенка, кг	12,11±0,64	13,67±0,42*	13,02±0,86
Масса гнезда, кг	104,12±6,28	137,18±13,96*	124,86±7,16*
Среднесуточный прирост, кг	0,216±0,14	0,208±0,01	0,196±0,02
Сохранность, %	87,76	96,15	96,08

Примечание: * $p<0,05$

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности применения глицирризиновой кислоты и нуклеостимма для повышения естественной резистентности, воспроизводительной функции свиноматок, роста, развития и сохранности новорожденных поросят.

Основной причиной заболеваемости и падежа поросят являются иммунодефицитные состояния животных, которые вызываются нарушением условий кормления и содержания, многочисленными стресс-факторами и т.д. В ветеринарной медицине для лечения и профилактики заболеваний животных нашли свое широкое применение препараты тимуса [99]. Промышленные свиноводческие комплексы и крупные специализированные фермы с законченным циклом воспроизводства характеризуются высокой концентрацией свиней на ограниченных площадях, на организм которых постоянно оказывает влияние большое количество разнообразных стресс-факторов, обуславливающих снижение естественной резистентности и проявление вторичных иммунодефицитов. Все это приводит к массовой заболеваемости желудочно-кишечными и респираторными болезнями поросят-сосунов и отъемышей, вызываемых условно-патогенной микрофлорой. Для повышения резистентности организма молодняка свиней и профилактики факторных (условно-патогенных) инфекционных болезней многие исследователи предлагают использовать фармакологические препараты различных типов: адаптогены, стресс-корректоры, антиоксиданты, пробиотики, детоксиканты, иммуномодуляторы различного происхождения [144, 148, 149, 156].

Исследования проводили в ООО «Башкирская мясная компания» ГК ТАВРОС Благоварского района Республики Башкортостан. Было сформировано пять групп новорожденных поросят, по 3 гнезда в каждой. Поросятам первой опытной группы (33 поросенка) глицирризиновую кислоту задавали перорально в первые 5 суток жизни в дозе 50 мг/кг массы тела, второй (32 поросенка) – в такой же дозе в первые 5 суток, а затем с 30-е по 35-е сутки жизни; перед введением препарат разводили в кипяченой

воде. Молодняку третьей группы (32 поросенка) сразу после рождения в течение 5 суток вместе с кормом скармливали нуклеостим в дозе 10 г/кг массы тела. Поросятам четвертой опытной группы (32 поросенка) препарат применяли в такой же дозе дважды - в первые 3-е суток жизни и на 30-33-и сутки. Контрольные поросята (31 поросенок) оставались интактными. Пробы крови для морфологических и иммунологических исследований отбирали в суточном, 10-; 30- 50-и 60 –суточном возрасте.

В суточном возрасте все показатели крови отличались незначительно. У поросят опытных групп количество эритроцитов увеличивалось к 10 - суточному возрасту на 6,27, 7,11%, 15,06% ($p<0,05$), 14,64% ($p<0,05$), по сравнению с интактными животными. В остальные периоды исследований количество эритроцитов не отличалось от значений в контроле. Достоверное возрастание количества гемоглобина наблюдалось на 10-е и 30-е сутки проведения опытов (Таблица 34). В 10-суточном возрасте значение этого показателя было выше у поросят первой опытной группы на 13,13% ($p<0,001$), а у животных второй - на 12,78% ($p<0,001$). В 30-суточном возрасте разница в пользу поросят первой и второй опытных групп составила соответственно 10,31% ($p<0,01$) и 9,54% ($p<0,01$). Значительное и достоверное увеличение численности лейкоцитов в крови у поросят под действием иммуностимуляторов наблюдали на 10-е сутки экспериментов. В этот период данный показатель у поросят первой опытной группы на 10,45% ($p<0,01$), второй – на 11,29%, третьей -на 7,91%, четвертой - на 8,47% превышал контрольные уровни.

Более существенное влияние препараты оказывали на факторы естественной резистентности новорожденных поросят (Таблица 35). На 10-е сутки наблюдений бактерицидная активность сыворотки крови поросят, получавших иммуностимуляторы, была значительно выше, чем у интактных животных. На 30-е сутки эта разница уже составила в первой опытной группе 14,92% ($p<0,001$), во второй - 17,74% ($p<0,001$), в третьей - 10,89% ($p<0,05$),

Таблица 34–Морфологические показатели крови поросят (n=32)

Показатель	Возраст поросят, сутки				
	1	10	30	50	60
Контрольная группа					
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,74±0,19	4,78±0,14	5,08±0,15	5,86±0,12	6,28±0,17
Гемоглобин, г/л	88,4±1,99	97,96±1,15	95,8±1,36	100,66±2,22	100,52±2,66
Лейкоциты, $10^9/л$	5,75±0,20	14,16±0,19	15,84±0,24	15,88±0,15	18,40±0,29
I опытная группа					
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,68±0,18	5,12±0,14*	5,12±0,12	5,68±0,18	6,22±0,16
Гемоглобин, г/л	87,7±6,56	110,82±8,91*	105,6±2,18*	99,2±2,62	99,4±2,49
Лейкоциты, $10^9/л$	5,76±1,56	15,64±2,45**	15,90±3,38*	15,94±3,10**	15,10±3,6*
II опытная группа					
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,86±0,18	5,08±0,18	5,22±0,11	5,92±0,15	6,18±0,11
Гемоглобин, г/л	88,7±4,59	110,5±10,38*	104,9±6,64*	102,1±1,60*	99,30±1,28
Лейкоциты, $10^9/л$	5,80±0,17	15,76±0,13**	15,78±0,25	15,90±0,14	18,48±0,31
III опытная группа					
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,66±0,34	5,50±0,37*	4,98±0,24	5,80±0,37	6,38±0,41
Гемоглобин, г/л	87,28±3,17	106,68±10,41	97,38±3,24	101,68±6,51	102,88±7,72
Лейкоциты, $10^9/л$	5,66±1,38	15,28±4,51*	15,74±5,42*	15,90±4,29*	15,38±6,48

Продолжение таблицы 34

IV опытная группа					
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,86±0,15	5,48±0,29*	5,14±0,18	6,14±0,23	6,30±0,52
Гемоглобин, г/л	88,74±3,35	106,62±8,5*	97,86±2,32	103,41±4,12	99,98±2,77
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,58±1,14	15,36±5,1*	16,04±4,37*	16,58±4,6*	18,46±4,56*

Примечание: *-p<0,05

четвертой - 14,52%, на 50-е сутки - 6,35% (p<0,01), 21,03% (p<0,001), 9,92% и 18,65% соответственно. Аналогичная картина была установлена и по лизоцимной активности. У поросят первой опытной группы данный показатель превышал контрольные значения в 10-суточном возрасте на 19,93% (p<0,001), в 30-суточном – на 20,26% (p<0,001). У поросят второй опытной группы активность лизоцима была выше, чем у контрольных сверстников, в 10-суточном возрасте на 20,27% (p<0,001), 30 - суточном - на 21,11% (p<0,001), 50-суточном - на 14,86% (p<0,01), 60-суточном - на 20,79% (p<0,001). У поросят третьей опытной группы лизоцимная активность сыворотки крови значительно превышала контрольные уровни в возрасте поросят 30 суток, и разница составляла 11,36% (p<0,001). У поросят четвертой группы этот показатель отличался от контрольных значений в возрасте поросят 30 суток на 12,11% (p<0,01), 50 суток – на 17,66% (p<0,05), 60 суток - на 17,59% (p<0,001).

Назначение препаратов способствовало росту фагоцитарных свойств нейтрофилов крови животных. Различия показателей нами отмечены у поросят, которым вводили глицирризиновую кислоту. Так, у поросят третьей опытной группы на 10-е сутки экспериментов фагоцитарная активность нейтрофилов превышала контрольные значения на 22,89% (p<0,001), а фагоцитарный индекс – на 32,35% (p<0,05). В 30-суточном возрасте эта разница составила в пользу опытных животных 41,77% (p<0,001) и 28,89% (p<0,05). В остальные периоды изученные показатели животных опытных

групп незначительно отличались от контрольного уровня. У поросят глицирризиновая кислота оказывала более длительный иммуностимулирующий эффект. До 60 - суточного возраста у животных данных групп наблюдалось достоверное превышение иммунологических показателей, по сравнению с контрольными животными.

Таблица 35 - Иммунологические показатели крови поросят (n=32)

Показатель	Возраст поросят, сутки				
	1	10	30	50	60
Контрольная группа					
БАС, %	38,4±3,08	47,0±1,30	49,6±0,68	50,4±1,29	56,8±1,16
Лизоцим, %	15,44±0,19	17,56±0,24	18,66±0,44	22,08±0,85	21,26±0,38
ЦИК, у.е.	51,2±1,46	51,0±1,04	58,0±1,52	73,4±1,57	75,4±2,18
I опытная группа					
БАС, %	38,4±3,96	55,0±7,76*	57,0±6,80*	53,6±4,57*	55,0±4,38*
Лизоцим, %	15,6±1,18	21,06±2,61*	22,4±2,24*	21,56±2,61*	21,56±2,59*
ЦИК, у.е.	50,4±1,03	53,2±1,39	58,8±3,92*	74,0±8,92*	76,2±9,85
II опытная группа					
БАС(%)	39,0±2,30	55,4±7,93*	58,4±7,33*	61,0±7,14**	66,5±8,44**
Лизоцим, %	15,62±1,74	21,12±2,14*	22,6±3,18*	25,36±4,86*	25,6±5,19*
ЦИК, у.е.	53,2±2,36	52,6±1,36	59,4±0,81	77,8±1,39	60,2±3,25*
III опытная группа					
БАС, %	39,4±4,70	55,6±6,72*	55,0±4,00*	55,4±3,51	58,6±2,70
Лизоцим, %	15,62±1,14	18,82±0,97	20,7±2,47*	24,78±5,07*	20,96±1,02
ЦИК, у.е.	50,8±2,59	50,0±3,39	51,6±3,2	73,0±4,89	75,8±3,83
IV опытная группа					
БАС, %	39,6±4,20	56,4±7,78*	56,8±6,86**	59,8±9,59*	64,8±9,02**
Лизоцим, %	15,62±1,41	19,68±1,06*	20,92±2,31*	25,98±5,73*	25,0±4,9*
ЦИК, у.е.	51,0±2,45	51,4±3,78	51,6±3,65	70,2±6,91**	74,6±8,97**

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01

Таблица 36 – Фагоцитарные свойства нейтрофилов крови поросят (n=32)

Показатель	Возраст поросят, сутки				
	1	10	30	50	60
Контрольная группа					
Фагоцитарная активность, %	10,6±1,34	16,6±2,88	15,8±2,59	20,0±3,39	25,2±3,35
Фагоцитарный индекс	1,70±0,27	2,04±0,29	2,70±0,25	2,84±0,35	3,58±0,33
I опытная группа					
Фагоцитарная активность, %	10,64±3,51	18,4±1,67	22,4±4,88*	21,2±2,59*	24,6±4,36**
Фагоцитарный индекс	1,62±0,33	2,26±0,26	3,18±0,74*	2,86±0,21	3,54±0,96*
II опытная группа					
Фагоцитарная активность, %	10,4±3,07	18,6±1,14	22,4±5,82*	26,2±7,42*	32,0±9,20**
Фагоцитарный индекс	1,66±0,44	2,26±0,21	3,10±0,62*	3,88±1,16**	4,14±1,25*
III опытная группа					
Фагоцитарная активность, %	10,6±2,51	20,4±4,45*	22,4±6,4*	22,6±2,30*	27,8±6,56**
Фагоцитарный индекс	1,64±0,25	2,7±0,51*	3,48±0,89*	2,82±0,24*	3,42±0,87*
IV опытная группа					
Фагоцитарная активность, %	10,2±3,09	20,60±3,36	23,4±6,36*	29,4±7,85**	29,4±7,04**
Фагоцитарный индекс	1,68±0,38	2,90±0,51*	3,40±0,82*	3,42±0,87*	4,56±1,26**

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01

Образование комплекса антиген-антитело является динамическим процессом, постоянно протекающим в организме. Все экзо- и эндогенные антигены, взаимодействующие с рецепторами клеток иммунокомпетентной системы и вызывающие синтез антител, являются индукторами образования иммунных комплексов. Количество ЦИК в крови

характеризует степень антигенной нагрузки на организм. У поросят первой опытной группы количество ЦИК не претерпевало существенных изменений. При изучении динамики данного показателя у молодняка свиней второй опытной группы установлено достоверное снижение ЦИК в 60-суточном (на 20,16%, $p < 0,001$) возрасте относительно значений контрольных особей. В 30-суточном возрасте наблюдалось снижение количества ЦИК у поросят третьей и четвертой опытных групп на 11,03% ($p < 0,01$ - $p < 0,001$). В остальные периоды наблюдений данный показатель находился в пределах значений у контрольных животных. Интегральным показателем, характеризующим рост и развитие животных, является изменение массы тела. Результаты взвешивания показали, что масса поросят первой опытной группы в 60 суток была на 20,98% ($p < 0,001$) больше контрольных значений, второй группы – больше на 9,86% ($p < 0,001$), масса тела поросят третьей опытной группы на 15,37% ($p < 0,001$) превышала значения контрольных животных. Поросята четвертой группы весили больше, чем контрольные, на 19,22% ($p < 0,001$). К моменту отъема в 60 суток сохранность поросят контрольной группы составляла 81,25%, в то время как в первой группе - 90,63%, во второй 93,55%, в третьей группе – 97,06%, а в четвертой - 96,88%.

Таким образом, глицирризиновая кислота и нуклеостим оказывают позитивное влияние на организм поросят, стимулируя гуморальные факторы естественной резистентности, способствуют увеличению массы тела и сохранности поросят. Использование глицирризиновой кислоты и нуклеостима в свиноводстве позволит повысить рентабельность отрасли.

3.5.2 Влияние глицирризиновой кислоты и нуклеостима на формирование мясных качеств свиней после дегельминтизации против аскаридоза

В Российской Федерации созданы все необходимые условия для дальнейшего развития промышленного свиноводства. Однако, в процессе эксплуатации, возникают проблемы при взаимодействии с окружающей

средой и нарушении производственного процесса. В этом отношении опасны различные паразитарные заболевания, особенно аскаридозы свиней.

Исследованиями установлено, что при гельминтозах животных происходят нарушения первичного, межуточного и конечного обмена веществ. Это приводит к нарушению процессов пищеварения со снижением переваримости всех питательных веществ кормов рациона и недостаточной усвояемости. Массовые заболевания аскаридозом свиней существенно ограничивают возможности свиноводства и выход мяса свиней. Для лечения аскаридоза применяются высокоэффективные антгельминтики группы фенбендазола. В связи с этим, вопрос ускоренного восстановления нарушенных функций организма свиней после дегельминтизации является актуальной задачей.

Патологические изменения и нарушенные обменные процессы оказывают существенное влияние на продуктивные показатели гельминтозных животных. В результате уменьшается убойный выход, бескостной части мяса и увеличивается выход костей и сухожилий. Мясо более водянистое, менее питательное. Полноценность белка (БКП) и энергии снижается более, чем в 2 раза.

В последние десятилетия для увеличения производства свиноводческой продукции стали применять различные биологические активные вещества в виде кормовых добавок, стимуляторов роста и премиксо.

Химический состав мяса сложен, он неодинаков, зависит от возраста, пола, упитанности, условий откорма и содержания. Главным и наиболее ценным в пищевом отношении является мышечная ткань. Её составными частями являются влага, жир, протеин, зола, сухое вещество, триптофан, оксипролин, витамины и гормоны.

Установлено, что во всех опытных группах по сравнению с контрольной в длиннейшей мышце спины содержание влаги было ниже на $0,33 \pm 0,04\%$, а жира ниже на $2,23 \pm 0,10\%$. Однако, содержание сырого протеина в опытных группах превосходило контрольную на $2,9 \pm 0,05\%$, зольных элементов на

0,03±0,001%, а сухого вещества на 0,70±0,005%. Белковый показатель (БКП) в опытных группах был выше на 1,47% (Таблица 37).

Таблица 37 - Химический состав длиннейшей мышцы свиней при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима (n=7)

Показатель	I контроль- интактные животные	II опыт- ГК	III опыт - НС
Влага, %	75,15±5,89	74,82±5,44	74,07±6,27
Жир, %	4,90±0,88	2,19±1,08*	3,15±0,18*
Сырой протеин, %	19,0±1,14	22,0±1,22*	21,8±1,05*
Зола, %	0,95±0,03	0,99±0,05	0,98±0,05
Сухое вещество, %	24,85±2,00	25,18±1,96	25,93±2,03
Триптофан, мг%	419,0±8,50	443,0±9,55*	450,0±14,44*
Оксипролин, мг%	52,8±2,45	45,1±2,69*	50,1±2,26
БКП	7,93±0,52	9,82±0,88*	8,98±0,27*

Примечание: *-p<0,05

Наибольший убойный выход составил у животных опытных групп, получавших после дегельминтизации глицирризиновую кислоту и нуклеостим, и он составил 78,1%, в контрольной группе - 72,5% (Таблица 38).

Количественное содержание аминокислот белков мяса указывает на его биологическую ценность. Из таблицы 39 видно, что применение глицирризиновой кислоты и нуклеостима в рекомендованных дозах способствуют повышению и стабилизации содержания аминокислот в мясе свиней опытных животных. Так, содержание аргинина в начале опыта составило 5,58±0,33%, а к концу опыта в первой опытной группе 6,39±0,36%,

Таблица 38 - Показатели контрольного убоя свиней, получавших глицирризиновую кислоту и нуклеостим (n=7)

Группы животных	Длина туши, см	Масса окорока, кг	Толщина шпика, см	Площадь «мышечного глазка», см ²
I контроль-интактные животные	93,1±8,3	9,9±0,71	3,35±0,19	28,0±1,29
II опыт- ГК	98,1±8,5	11,8±0,78*	2,72±0,28*	31,5±1,46*
III опыт - НС	98,0±7,9	11,5±0,53*	2,82±0,19*	31,4±1,32*

Примечание: *-p<0,05

валина в начале опыта 4,24±0,27%, в конце опыта 5,10±0,24%, лейцина в начале опыта 7,02±0,60%, в конце опыта 7,51±0,55%, лизина в начале опыта 7,19±0,61%, в конце опыта 7,81±0,62%, метионина соответственно 2,19±0,15% и 2,51±0,12% к общему белку.

Таблица 39 - Аминокислотный состав белка мяса свиней, при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима (n=7)

Группа животных	Незаменимые аминокислоты, % к общему белку				
	аргинин	валин	лейцин	лизин	метионин
в начале опыта	5,58±0,33	4,24±0,27	7,02±0,60	7,19±0,61	2,19±0,15
I контроль-Интактные животные	6,00±0,34	4,25±0,32	6,90±0,58	7,20±0,60	2,20±0,14
II опыт- ГК	7,39±0,36*	5,10±0,34*	8,51±0,55*	8,81±0,62*	2,51±0,09*
III опыт - НС	7,39±0,38*	4,99±0,22*	8,50±0,52*	8,80±0,59*	2,51±0,11*

Показатели макро - и микроэлементов в мышечной ткани поросят опытных групп имели тенденцию к повышению (содержание натрия в начале опыта составило $40,8 \pm 2,0$ мг%, а в конце опыта - $46,9 \pm 3,2$ мг%; калия соответственно $305,0 \pm 1,60$ мг% и $353,0 \pm 20,0$ мг%; кальция - $7,69 \pm 0,22$ мг% и $8,79 \pm 0,42$ мг%; магния $24,0 \pm 1,0$ мг% и $27,3 \pm 1,5$ мг%; фосфора $200,1 \pm 5,5$ мг% и $228,0 \pm 11,5$ мг%; железа $1,28 \pm 0,04$ мг% и $1,70 \pm 0,06$ мг%. Добавление в рацион свиней глицирризиновой кислоты и нуклеостима в течение 5 суток после дегельминтизации способствовало улучшению значений биохимических показателей мяса благодаря накоплению в органах и тканях макро -и микроэлементов (Таблица 40).

Таблица 40 - Содержание макро- и микроэлементов в мясе свиней, при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима (n=7)

Показатель	В начале опыта	I контроль-интактные животные	II опыт- ГК	III опыт - НС
Натрий, мг%	$40,8 \pm 2,0$	$41,0 \pm 2,1$	$46,9 \pm 2,4^*$	$46,8 \pm 2,4^*$
Калий, мг%	$305,0 \pm 16,0$	$306,0 \pm 16,0$	$353,0 \pm 20,0^*$	$352,8 \pm 19,0^*$
Кальций, мг%	$7,69 \pm 0,22$	$7,80 \pm 0,38$	$8,79 \pm 0,38^*$	$8,76 \pm 0,35^*$
Магний, мг%	$24,0 \pm 1,0$	$24,1 \pm 1,21$	$27,3 \pm 1,26^*$	$27,0 \pm 1,08^*$
Фосфор, мг%	$200,1 \pm 5,5$	$201,8 \pm 8,2$	$228,0 \pm 11,5^*$	$227,0 \pm 10,8^*$
Железо, мг%	$1,28 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,12$	$1,70 \pm 0,18^*$	$1,69 \pm 0,16^*$

Примечание: *-p<0,05

Таким образом, антигельминтная терапия в системе борьбы с аскаридозом свиней занимает одно из ведущих мест. Применение в наших опытах антгельминтика фенбендазола в установленных лечебных дозах оказывает высокую антгельминтную активность. ГК и НС, применяемые для патогенетической терапии, способствовали улучшению качества мясной продукции: мясные туши опытных животных относятся к 1 категории. Мышечная ткань хорошо развита, следует отметить, особенно на спинной и

тазобедренных частях. Шпик плотный, белого цвета с розоватым оттенком.

3.6 Повышение продуктивных качеств и факторов естественной резистентности у цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима

В данном разделе изложены уточненные, расширенные результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях в соавторстве с Долининым И.Р. (2019, 2020), Долининым И.Р., Чудовым И.В. (2020), Долининым И.Р., Сковородиным Е.Н., Чудовым И.В. (2020), Долининым И.Р., Сковородиным Е.Н., Чудовым И.В., Шариповым А.Р. (2020), Долининым И.Р., Сковородиным Е.Н., Чудовым И.В., Лебедевой А.И. (2020), Долининым И.Р., Гатиятуллиным И.Р., Кузнецовым С.В. (2020), Долининым И.Р., Сковородиным Е.Н., Лебедевой А.И. (2020).

В настоящее время для повышения продуктивности и нормализации иммунного статуса в птицеводстве применяется большое количество биологически активных веществ и препаратов природного происхождения: витаминов, микроэлементов, ферментов, пробиотиков, препаратов тимуса и др. [34].

Для этих целей большую перспективу имеют препараты растительного происхождения. Большинство растительных иммуностимуляторов представляют собой различные группы биологически активных веществ: эфирные масла, сапонины, флавоноиды, витамины, дубильные вещества и др.

На птицефабрике «Турбаслинские бройлеры» Республики Башкортостан на цыплятах бройлерах кросса «РОСС 308» мы изучали влияние нуклеостима на иммунный статус, состояние обмена веществ и продуктивность птицы. Для этого были сформированы две группы суточных цыплят по 100 голов в каждой. Нуклеостим задавали цыплятам опытных групп один раз в день в дозе 10 г/кг корма. Бройлеры опытной группы получали нуклеостим с 1-го по 42-й день жизни. Контрольные цыплята оставались интактными. Кровь для морфологических и иммунобиохимических

исследований у цыплят-бройлеров отбирали в 1-, 7-, 14-, 28- и 42-дневном возрасте. В эти же периоды проводили взвешивание птицы. По окончании опытов осуществляли убой цыплят и проводили ветеринарно-санитарную экспертизу тушек, оценивали химический состав и биологическую ценность мышечной ткани, определяли массу тимуса и сумки Фабрициуса с последующим вычислением тимического и бурсального индексов [292, 296, 305].

3.6.1 Влияние нуклеостима на массу тела, сохранность и развитие внутренних органов цыплят-бройлеров

Как известно, многие биологические стимуляторы оказывают анаболическое действие за счет усиленного образования нуклеиновых кислот и белка в печени и мышцах. Поэтому, одним из главных показателей при изучении свойств нуклеостима явилась масса тела цыплят-бройлеров [308]. Получение высокой массы цыплят в первую неделю откорма может оказывать влияние и на степень повышения массы тела и в последующие недели (Таблица 41).

Таблица 41 – Влияние нуклеостима на рост массы тела цыплят-бройлеров

Возраст, сутки	Кол-во цыплят	I контроль-интактные цыплята	II опыт - НС
		масса тела, г.	масса тела, г.
1	50	39,9±0,3	40,5±0,4
7	50	432,9±15,9	520,3±20,0
14	50	700,9±46,0	830,8±62,0*
28	50	831,2±36,8	1095,5±147,0*
42	50	1799,5±87,5	2093,0±144,0*

Примечание: *-p<0,05

Известно, что в постнатальный период рост цыплят зависит от начальной живой массы [226, 228, 319, 320, 321, 322]. Живая масса цыплят кросса «РОСС

308» в начале опыта составляла в опытной группе $40,5 \pm 0,4$ г и $39,9 \pm 0,3$ г в контрольной группе. Установлено, что масса тела цыплят-бройлеров, получавших нуклеостим увеличилась. Из таблицы 41 видно, что на седьмые сутки цыплята опытной группы, получавших нуклеостим, превышали контрольных аналогов по живой массе на 9,64%. К 14-суточному возрасту различия по живой массе составляли 18,5% ($p < 0,05$) в пользу цыплят, получавших нуклеостим. На 28-е сутки наблюдений масса цыплят опытной группы была больше на 24,10% и составила $1095,5 \pm 17,0$ г, чем у цыплят-бройлеров в контрольной группе. Контрольное взвешивание подопытных цыплят в возрасте 42-х суток показало, что живая масса птиц опытной группы была выше, чем в контрольной, на 16,34% ($p < 0,05$) и составила $2093,0 \pm 50,0$ г.

Стимулирующее действие нуклеостима выразалось в повышении жизнеспособности цыплят. В опытной группе сохранность составила 100%, в контрольной группе этот показатель был равен 78%.

Более интенсивный рост цыплят опытной группы по сравнению с контролем при одинаковых условиях содержания и кормления свидетельствует о лучшем использовании питательных веществ корма под влиянием нуклеостима. Кроме того, по нашему мнению, ростостимулирующий эффект нуклеостима обусловлен его местным и резорбтивным действием. В желудочно-кишечном тракте он оптимизирует ферментно-витаминный состав, что способствует повышению переваримости и улучшению усвоения корма.

Кроме активизации функционального состояния иммунной системы нуклеостим способствовал увеличению массы тимуса и бursы. Важнейшая функция бursы - контроль самосозревания В-лимфоцитов и формирование гуморального иммунитета (Болотников И.А., Конопатов Ю.В., 1993). Тимус - высокоспециализированный орган иммунной системы, оказывает влияние на созревание и процесс дифференцировки различных типов Т-лимфоцитов (Галактионов В.Г., 2000). Изучение массы центральных органов иммуногенеза у сельскохозяйственной птицы показало следующие

результаты (Таблица 42).

Таблица 42 - Масса центральных органов иммунной системы цыплят-бройлеров в возрасте 42-х дней (n=100)

Показатель	I контроль - интактные цыплята	II опыт - НС
Масса тимуса, г	4,56±0,12	4,86±0,11*
Масса фабрициевой сумки, г	0,80±0,07	1,00±0,08*
Индекс тимуса (Ит)	5,07±30,1	4,94±0,11
Индекс бursы (Иб)	0,58±0,02	0,52±0,04

Примечание: * - $p < 0,05$

У цыплят опытной группы наблюдалось увеличение массы тимуса на 6,57% ($p < 0,05$). Масса фабрициевой бursы к концу выращивания также превышала контрольные значения на 25,5%. Индексы тимуса и бursы, напротив, имели тенденцию к снижению. Так, у цыплят опытной группы индекс тимуса был меньше, чем у контрольной птицы, на 2,56%, а индекс бursы - на 11,5%.

По данным В.М. Апатенко и др. (2006), у цыплят в норме индекс тимуса колеблется в пределах 3,5-5,0. При неблагоприятных воздействиях у животных развивается так называемая акцидентальная трансформация тимуса, характеризующаяся уменьшением этого органа. На наличие акцидентальной трансформации тимуса указывает индекс у цыплят 1,5-3,5. При таком состоянии тимус может восстанавливаться до нормального состояния без заметного изменения иммунного статуса организма. У цыплят при тяжелых иммунодефицитных состояниях индекс тимуса может снижаться до 1,5 и ниже. В таких случаях тимус имеет вид двух соединительнотканых тяжей с едва заметными плоскими долями серовато-красноватого цвета с желтоватым оттенком. Такие изменения носят, как правило, необратимый

характер (Турицына Е.Г., Хмельницкий О.К., 1972).

При оценке активности фабрициевой сумки учитывают, что она подвергается возрастной инволюции с уменьшением общих размеров органа и части фолликулов. Судя по изменениям массы фабрициевой сумки, ее инволюция у мясной птицы начинается на 45-е, а у яйценоской - на 60-е сутки (Красников Г.А. и др., 2006).

3.6.2 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования тимуса цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима

После использования нуклеостима наружное строение тимуса в целом не отличалось от цыплят-бройлеров контрольной группы. Сохранялось дольчатое строение органа. Каждая долька характеризовалась наличием коркового слоя и мозгового вещества, что также четко визуализировались и дифференцировались друг от друга. В паренхиме септы были представлены тонкими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, формирующие трабекулы (Рисунок 71).

Гистологическая картина тимуса цыплят-бройлеров контрольной группы показало, что орган также имеет типичное дольчатое строение, специфическое для этого вида птиц [275, 246]. Тимус снаружи покрыт соединительнотканной оболочкой, которая проходит в толщу паренхиматозного органа и разграничивает ее на неполные дольки. Каждая долька включает в себя корковое вещество темного цвета, расположенное на периферии дольки, и содержит преимущественно малые Т-лимфоциты, эпителиоретикулярные клетки и макрофаги (Рисунок 72).

В мозговом веществе долек тимуса цыплят-бройлеров опытной группы

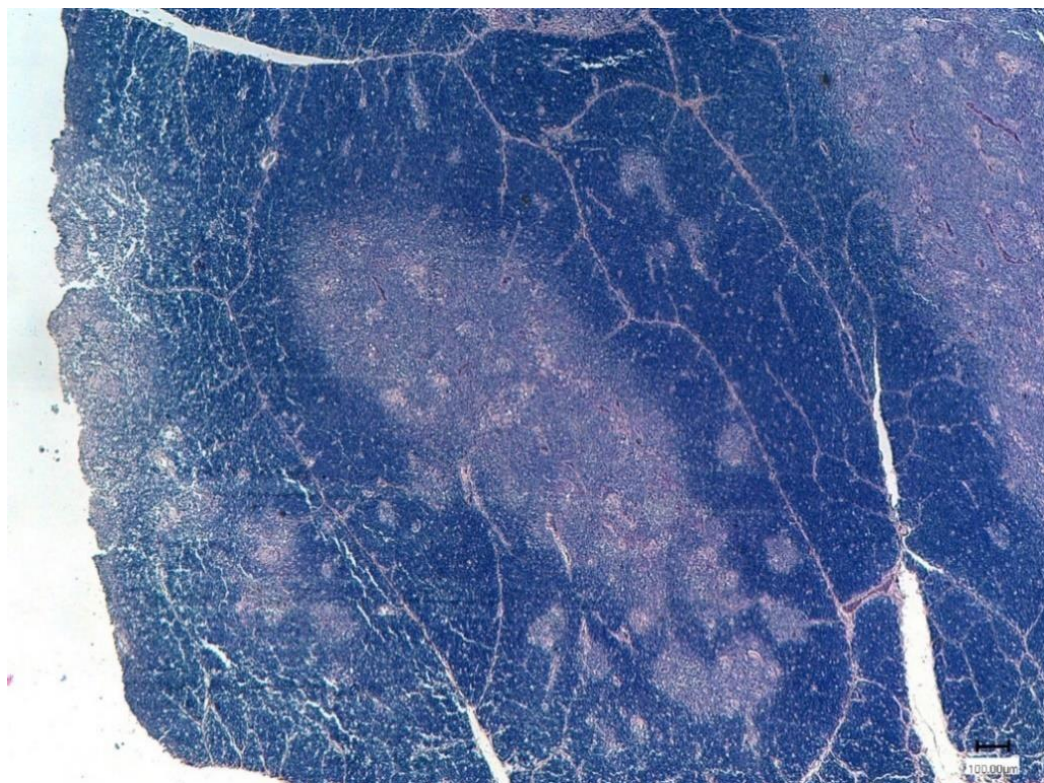


Рисунок 71 - Тимус цыплят-бройлеров опытной группы. Четкая дифференциация коркового и мозгового вещества в дольке. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



Рисунок 72 - Тимус цыплят-бройлеров в контрольной группе. Четкая дифференциация коркового и мозгового вещества в дольке. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

выявлялись следующие клетки: тельца Гассалья, как дифференцированные, так и молодые, макрофаги, ретикулоэндотелиальные клетки, Т-лимфоциты (Рисунок 73).

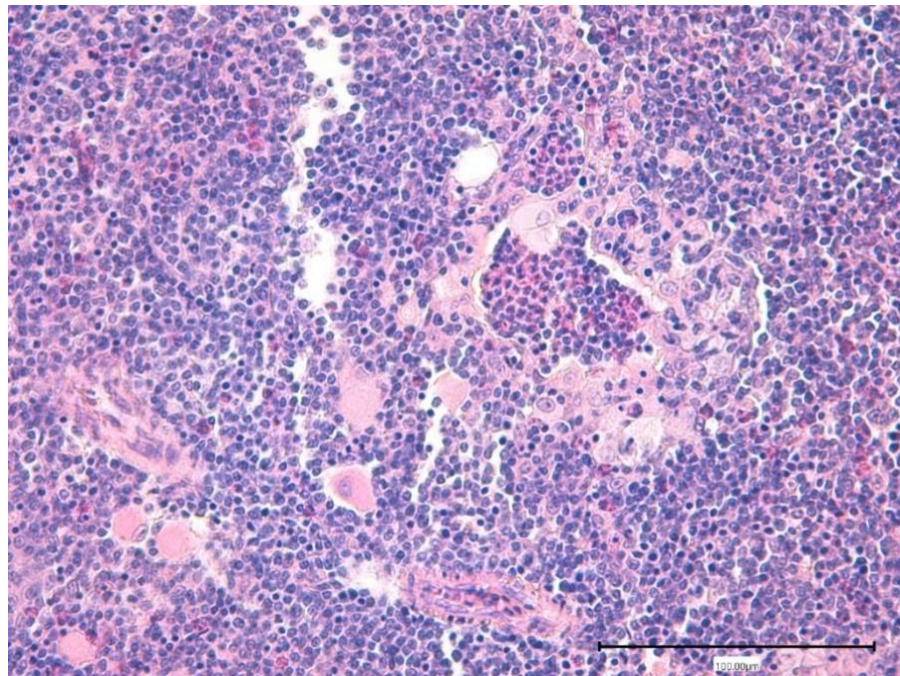


Рисунок 73 - Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200.

Мозговое вещество тимуса цыплят бройлеров контрольной группы более светлое по окраске за счет уменьшенного количества расположенных в нем малых и средних Т-лимфоцитов, было локализовано в дольке в средней ее части и содержало эпителиоретикулярные клетки, зрелые Т-лимфоциты, тельца Гассалья, отдельные липидные капли. Граница между корковым и мозговым веществом в дольках тимуса цыплят-бройлеров достаточно хорошо дифференцировалась, была выраженной (Рисунок 74). На границе между корковым и мозговым веществом дольки выявлялись кровеносные сосуды. Более крупные кровеносные сосуды в виде артерий мышечного типа располагались в междольковой соединительной ткани (Рисунок 75). В опытной группе возле сосудов выявлялось разрастание волокнистой соединительной ткани, что усиливало гематотимусный барьер (Рисунок 76).

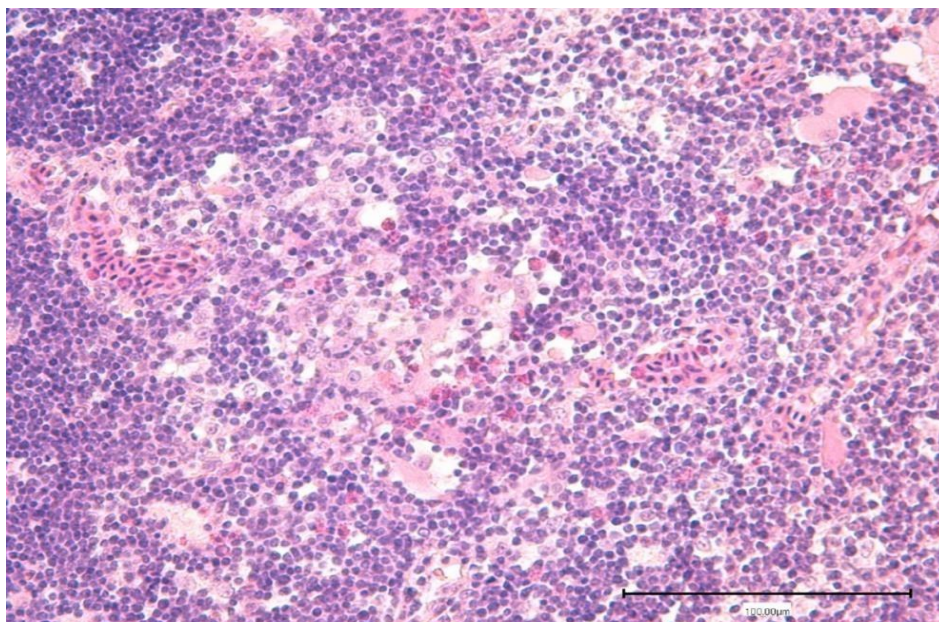


Рисунок 74 - Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

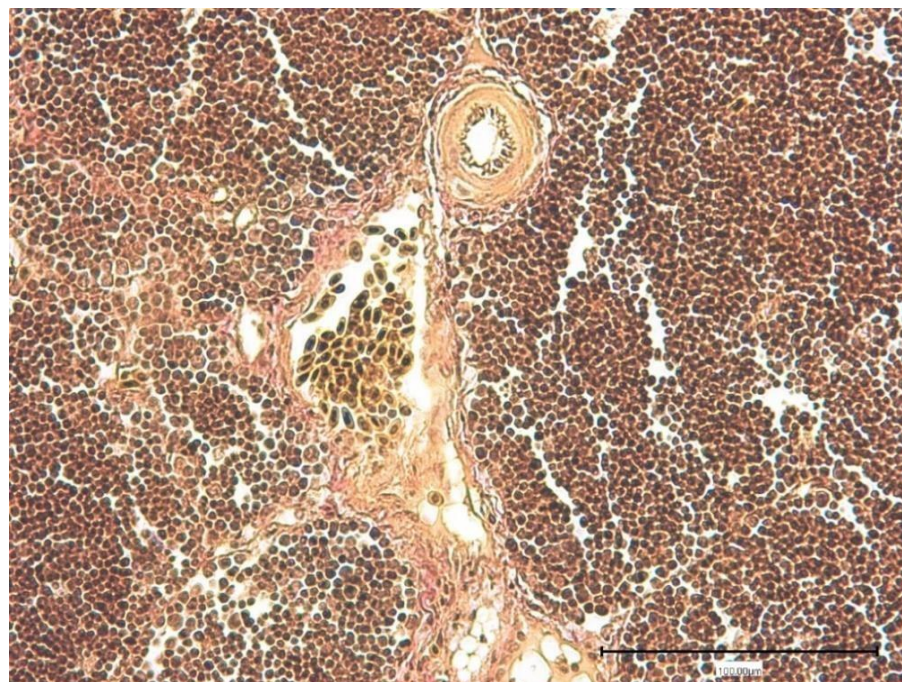


Рисунок 75 - Тимус цыплят-бройлеров контрольной группы. Кровеносные сосуды со свободным просветом. Окраска по ван Гизону. Ув. 200.

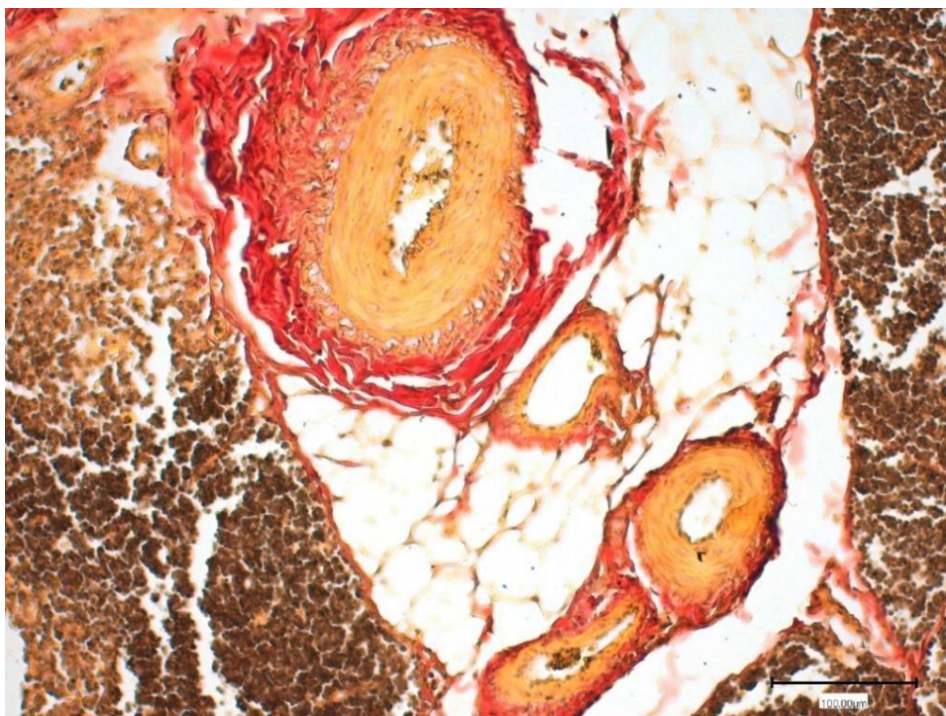


Рисунок 76 - Тимус цыплят-бройлеров опытной группы. Умеренное утолщение рыхлой волокнистой соединительной ткани. Окраска по ван Гизону. Ув. 400.

При исследовании пролиферирующих клеток (PCNA+) в мозговом веществе долек тимуса было выявлено, что у цыплят-бройлеров контрольной группы их количество составило медиана 227 (от 190 до 286), а после введения нуклеостима в дозе 10 г/кг корма - медиана составляла 354 (от 264 до 398) единиц клеток в поле зрения при увеличении 650, что в 1,55 раза (или на 56%) превосходило значение этих клеток у цыплят-бройлеров контрольной группы (Рисунок 77, 78).

Размеры тимусных долек имели различия при сравнении таковых у цыплят-бройлеров в контрольной и опытной группах. Так, у цыплят-бройлеров в опытной группе, получавших нуклеостим в дозе 10 г/кг корма, дольки тимуса были увеличены в размере. Медиана короткого размера дольки тимуса у птиц контрольной группы составляла 967 (от 851 до 1200) мкм, в опытной 1250 (от 1150 до 1321) мкм. Медиана длинного размера дольки в контрольной группе составляла 1519,5 (от 931 до 1950) мкм, в

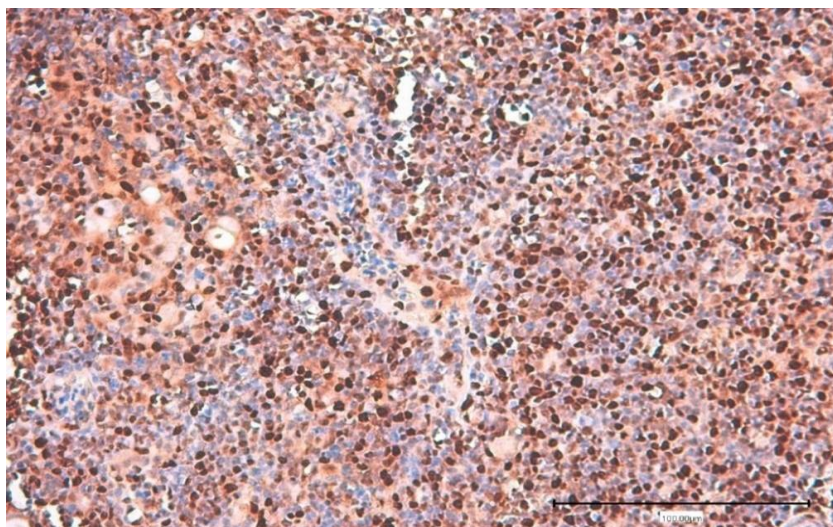


Рисунок 77 - PCNA+ клетки в мозговом веществе долики тимуса цыплят-бройлеров контрольной группы. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 650.

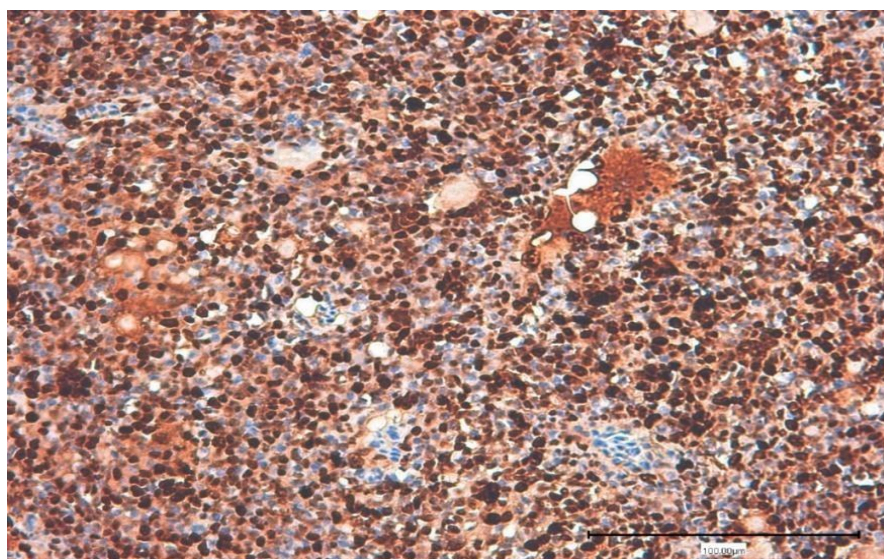


Рисунок 78 - PCNA+ клетки в мозговом веществе долики тимуса цыплят-бройлеров опытной группы. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA. Непрямая стрептавидин- биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 650.

опытной 2565,5 (от 2100 до 2984) мкм. Так, короткий и длинный размеры долики у цыплят-бройлеров после введения имнуклеостима был соответственно в 1,22 и в 1,45 раза больше, чем у птиц в контрольной группе (Рисунок 79).

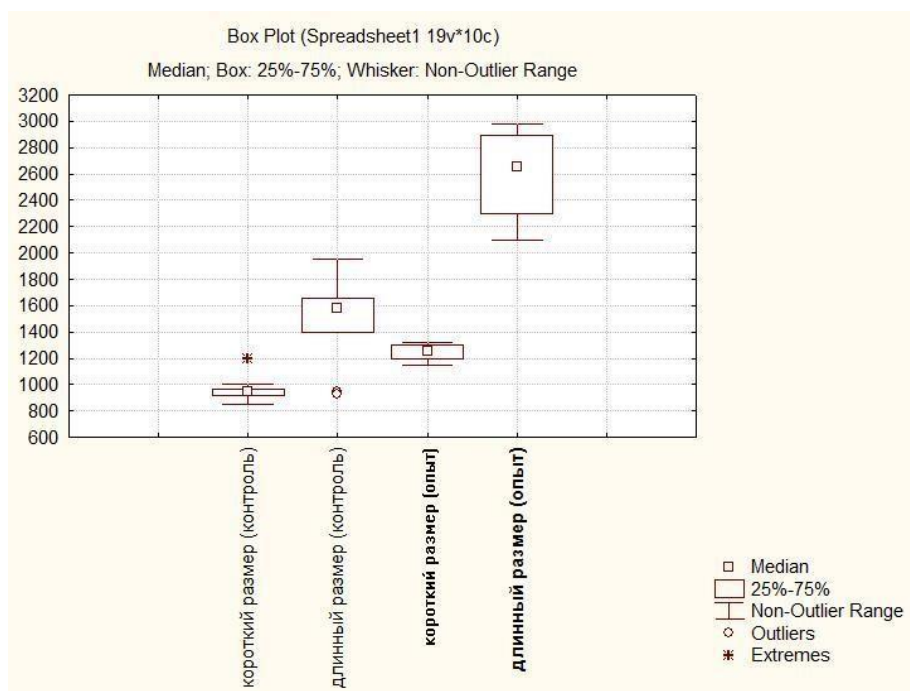


Рисунок 79 - Величина тимусной долики цыплят-бройлеров опытной и контрольной групп (мкм). Ось y - мкм, ось x- исследуемые параметры при ув. 40.

Толщина коркового слоя тимуса у цыплят-бройлеров в контрольной группе составила - медиана 278,3 (от 151 до 444) мкм, в опытной группе после введения нуклеостима - медиана 380,4 (от 243 до 583) мкм. Толщина мозгового слоя долики тимуса у цыплят-бройлеров в контрольной группе - медиана 364,0 (от 220 до 620) мкм, в опытной группе после применения цыплятам-бройлерам нуклеостима, медиана 664,0 (от 284 до 1100) мкм($p \leq 0,05$).

Так, толщина коркового вещества долики тимуса у цыплят-бройлеров в контрольной группе была в 1,17 раз меньше, чем после применения Нуклеостима птицам в опытной группе, а мозгового вещества - в 1,8 раза

меньше, чем в опытной группе (Рисунок 80).

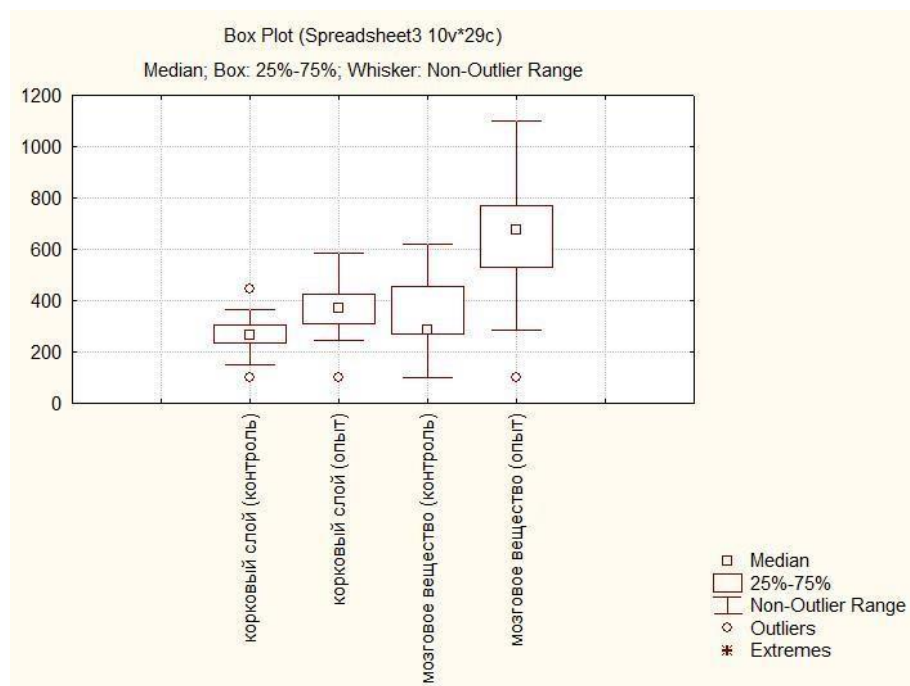


Рисунок 80 - Толщина коркового и мозгового слоев тимусной дольки. Ось у- мкм, ось х- исследуемые параметры при ув. 40.

Следовательно, у цыплят-бройлеров в опытной группе после использования нуклеостима в дозе 10 г/кг корма, отмечалась гипертрофия долек тимуса.

По мере увеличения возраста птицы тимус подвергается инволюции за счет апоптоза тимоцитов. При исследовании степени апоптоза, а именно при измерении caspasa 3+клеток выявлено, что у цыплят-бройлеров в опытной группе в мозговом веществе этих клеток было больше, чем таковых у птиц контрольной группы. Так, в контрольной группе медиана составила - 3,4 (2 - 5) клеток в поле зрения, а у цыплят-бройлеров в опытной группе - 5,1 (3 - 6) клеток при $p \leq 0,05$. В корковом веществе долек тимуса исходные клетки абсолютно не выявлялись у цыплят-бройлеров как в контрольной, так и опытной группах (Рисунок 81, 82, 83).

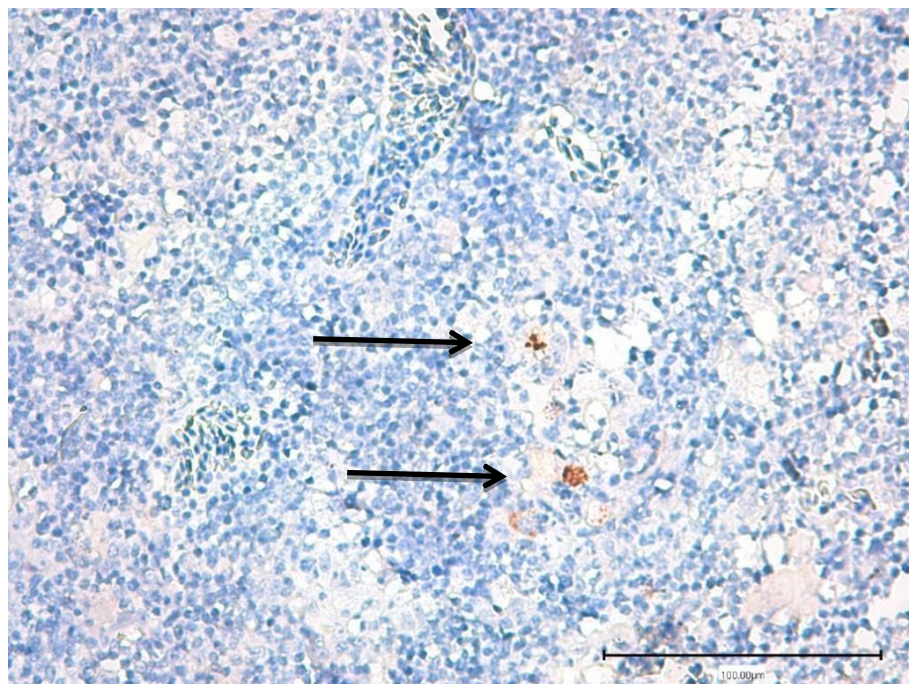


Рисунок 81 - Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров контрольной группы. Выявление caspasa 3+ клеток (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к caspasa 3. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской ядер гематоксилином. Ув. 200.

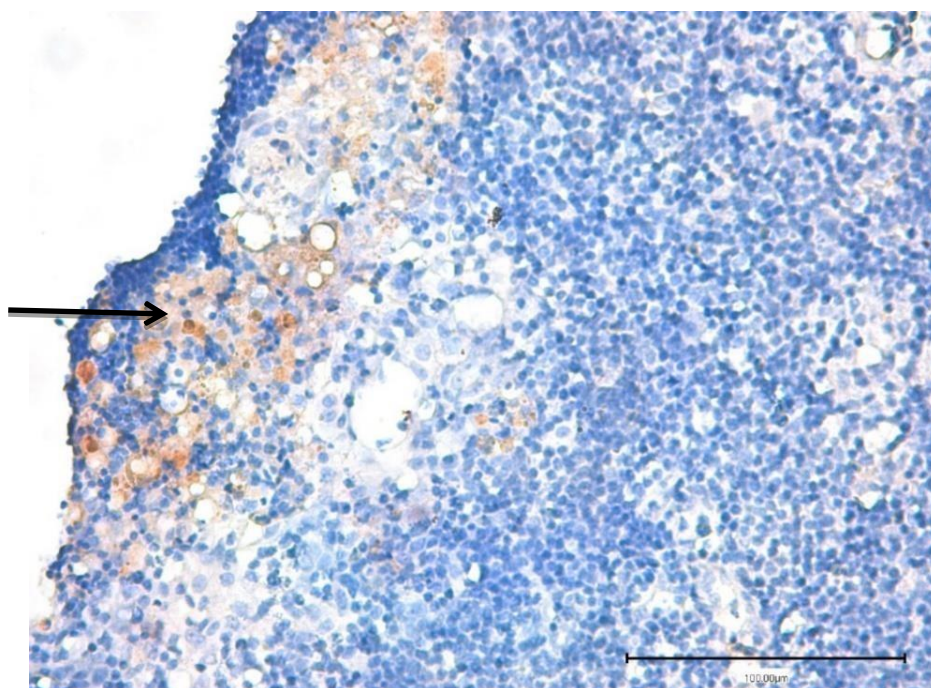


Рисунок 82 - Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров опытной группы. Выявление caspasa3+ клеток (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к caspasa 3. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской ядер гематоксилином. Ув. 200.

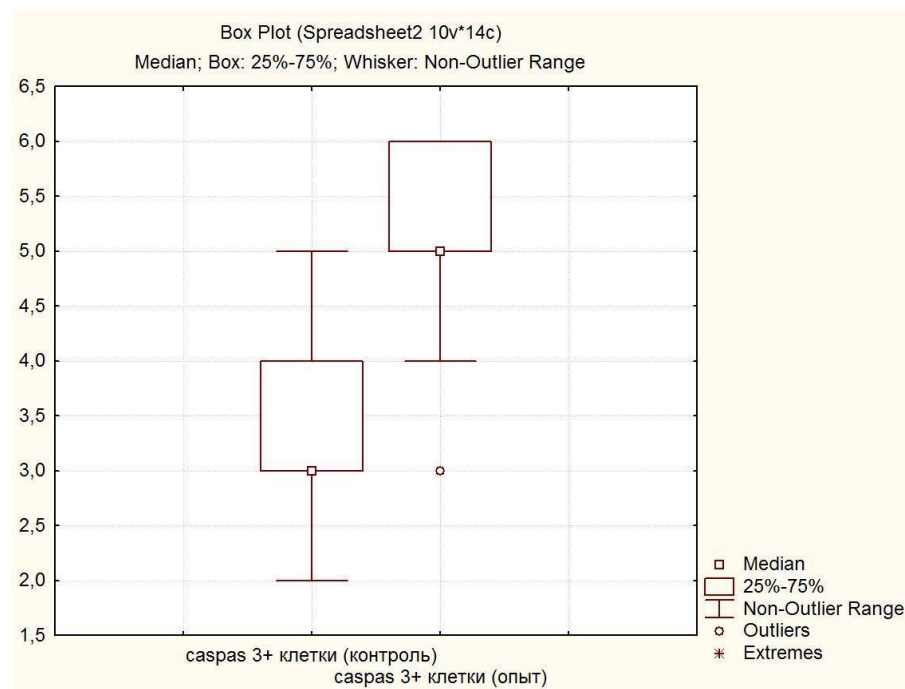


Рисунок 83 - Численность Caspasa 3+клеток в мозговом веществе долек тимуса у цыплят-бройлеров контрольной и опытной групп. Ось у– количество клеток в поле зрения (единиц), ось х- исследуемые параметры при ув. 400.

Несмотря на преобладание Caspasa 3+ клеток в мозговом веществе тимуса цыплят-бройлеров после использования нуклеостима, сопряженного с инволюцией органа, происходят процессы гиперплазии как коркового, так и мозгового вещества, что свидетельствует о зрелости тимуса у цыплят-бройлеров в опытной группе и активации иммунонапряженности.

Главнейшим клеточным типом тимуса являются макрофаги, участвующие как в антигеннезависимой дифференцировке Т-лимфоцитов, так и в селекции плохо обученных клеток. Изменение численности макрофагов может указывать на функциональную активность тимуса.

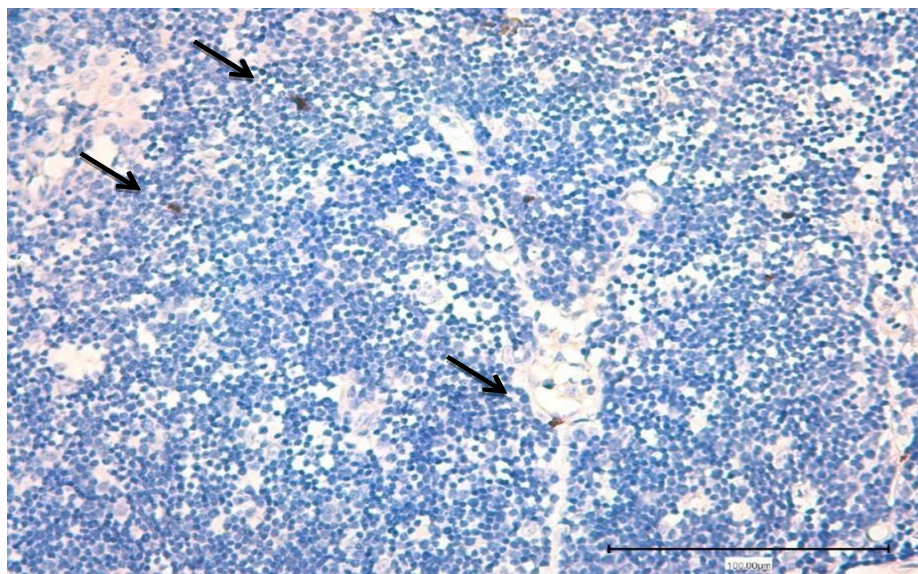


Рисунок 84 - Тимус цыплят-бройлеров контрольной группы. CD 68+ клетки. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Ув. 200.

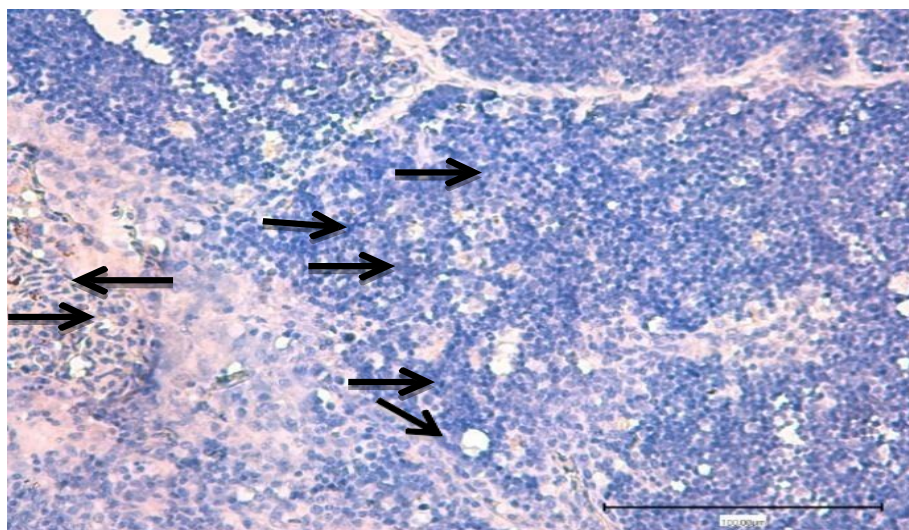


Рисунок 85 - CD 68 клетки (↑) в мозговом веществе тимуса цыплят-бройлеров опытной группы. CD 68+ клетки в ткани тимуса. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской ядер гематоксилином. Ув. 200.

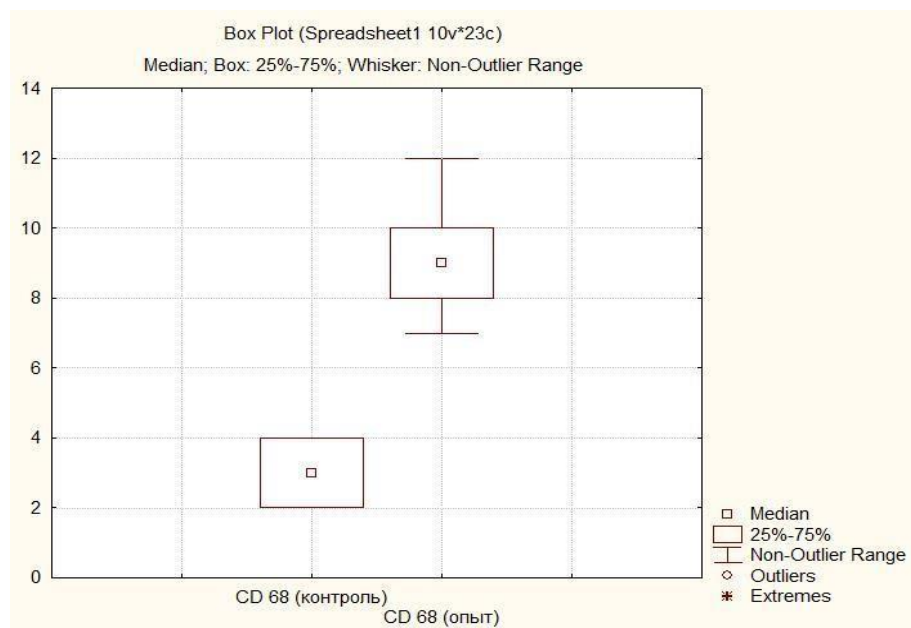


Рисунок 86 - Численность CD 68 клеток в ткани тимуса у цыплят-бройлеров контрольной и опытной групп. Ось y - количество клеток в полях зрения (штуки), ось x- исследуемые параметры при ув. 400.

У цыплят-бройлеров опытной группы, получавших нуклеостим в дозе 10 г/кг корма, при иммуногистохимическом исследовании степени экспрессии маркера макрофагов CD68 в тимусе выявлено повышение их количества как в ткани, так и кровеносном русле. Среднее число CD68 -иммунопозитивных клеток в паренхиме тимуса цыплят-бройлеров опытной группы составило - медиана 9,2 (от 7 до 12) клеток в поле зрения, а в контрольной - медиана 3, 0 (от 2 до 4) клеток ($p < 0,05$), что втрое выше (Рисунок 84, 85, 86) .

Таким образом, в ходе исследований было установлено, что использование нуклеостима цыплятам-бройлерам в дозе 10 г/кг корма оказывает иммуномодулирующее действие, которое выражается в нормальной гипертрофии и гиперплазии тимуса, увеличении численности макрофагов CD68, замедлении процессов инволюции тимуса у цыплят-бройлеров.

Эти выводы подтвердились и при исследовании Т-лимфоцитов крови цыплят-бройлеров. Установили, что к 42-м суткам число Т-лимфоцитов у цыплят опытной группы на 53% превышает аналогичный показатель у

контрольной птицы: $27,68 \pm 3,06$ и $18,05 \pm 0,53$ клеток $\times 10^9/\text{л}$ соответственно.

3.6.3 Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования клоакальной сумки цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима

Клоакальная сумка (бурса) цыплят-бройлеров контрольной группы макроскопически характеризовалась наличием 15-20 вытянутых складок, содержащих полигональные по форме фолликулы и формирующие щелеобразную структуру органа с суженным просветом клоакального выроста. В складках фолликулы организованы в два слоя, разделенные тяжами рыхлой волокнистой соединительной ткани, включающей кровеносные сосуды (артериолы и венулы). Просветы лимфатических сосудов увеличены. Межузелковые пространства отчетливо расширены, из-за отека. Наряду с этим, выявлялись признаки редукции и запустевания отдельных лимфоидных узелков. Поверхность каждой складки была покрыта межфолликулярным эпителием и эпителием фолликулов (Рисунок 87).

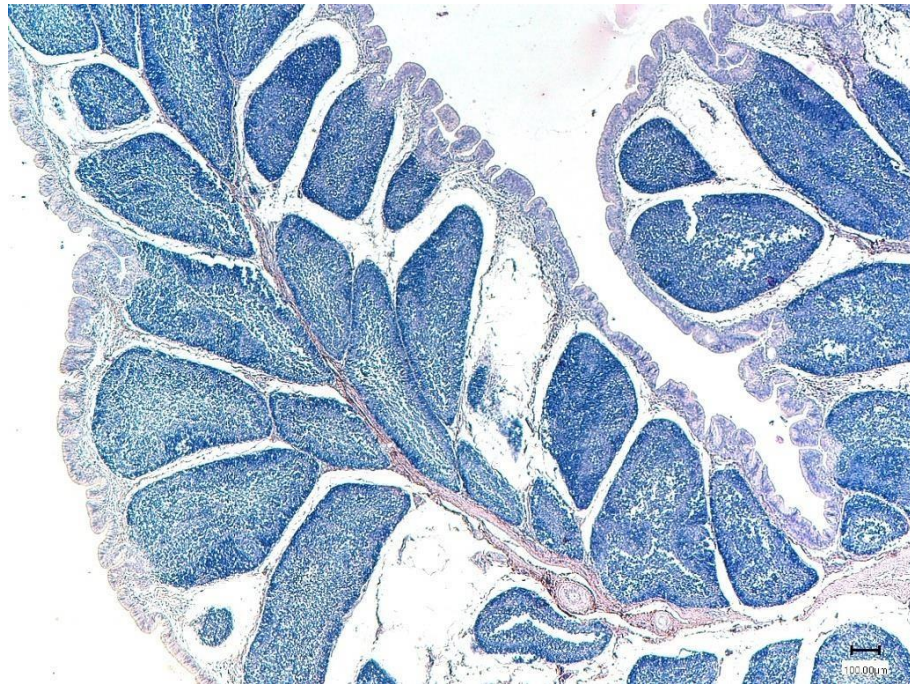


Рисунок 87 - Складки бursы цыплят-бройлеров контрольной группы. Признаки редукции и запустевания отдельных лимфоидных узелков. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40.

Клоакальная сумка (бурса) цыплят-бройлеров, получавших нуклеостим в дозе 10 г/кг корма, характеризовалась следующей морфологической картиной: лимфоидные узелки более крупные, имели полигональную форму в связи с плотным прилеганием друг к другу. Мозговой и корковый слои органа отличались более плотной организацией. Часто встречалось многорядное размещение лимфоидных узелков многообразной формы (Рисунок 88).

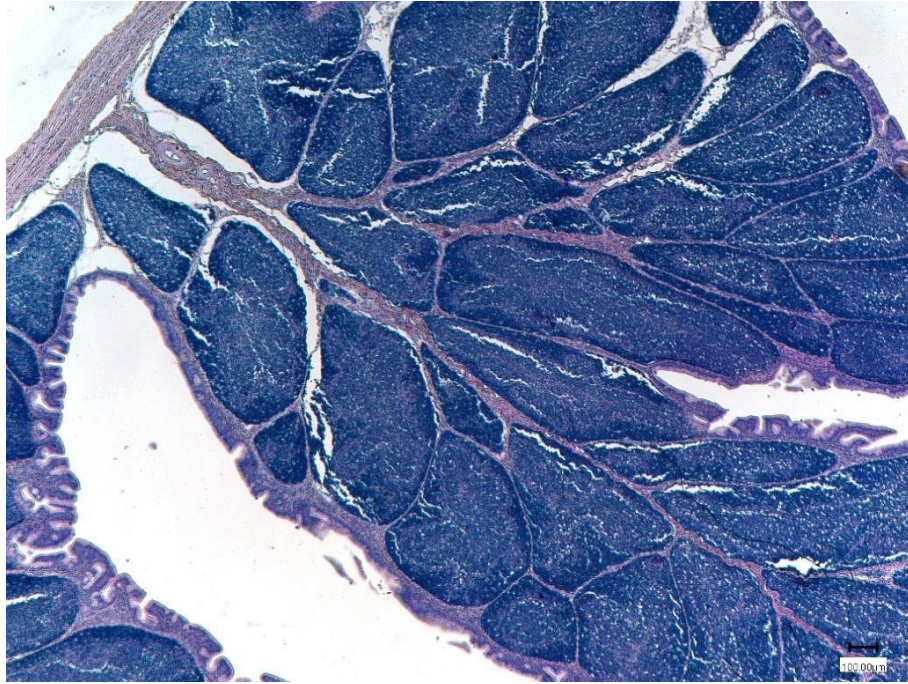


Рисунок 88 - Складки бursы у цыплят-бройлеров опытной группы. Многорядное размещение лимфоидных узелков. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40.

Дольки (лимфоидные фолликулы) клоакальной сумки цыплят-бройлеров контрольной группы имели корковую и мозговую зоны, которые отчетливо визуализировались между собой. Корковая зона бursы включала лимфоциты, плазмоциты и макрофаги, которые в виде тонкой полоски размещались маргинально по периферии лимфоидного фолликула. Мозговое вещество было представлено лимфоцитами и лимфобластами, а также дендритными клетками, гранулоцитами, ретикулярными клетками. О медуллярной делимфотизации свидетельствовало разрежение клеточной

плотности лимфоцитов.

Корковая зона бursы цыплят-бройлеров в контрольной группе была отделена от мозговой - мембраной - сетью капилляров (Рисунок 89). Прослойки соединительной ткани, отделяющие лимфоидные узелки клоакальной сумки цыплят-бройлеров опытной группы друг от друга тонкие.

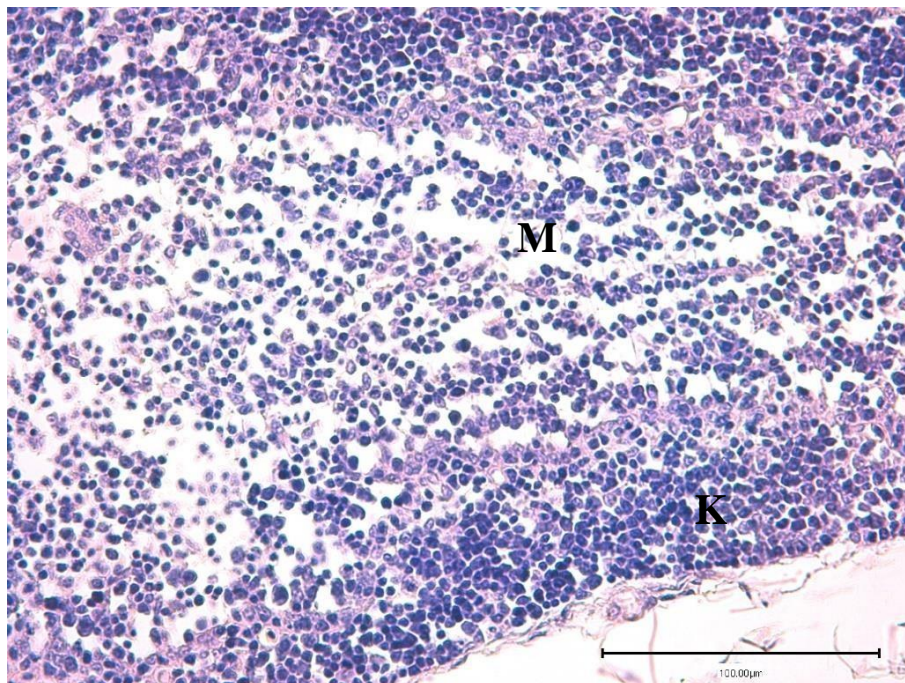


Рисунок 89 - Долька (лимфоидный фолликул) клоакальной сумки цыплят-бройлеров контрольной группы. К- корковое и М- мозговое вещество. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Кровеносные сосуды без особенностей (Рисунок 90). Эпителий, устилающий складки, был представлен многорядным цилиндрическим, организовывал ворсинки. (Рисунок 91).

Количество лимфодных фолликулов в складках клоакальной сумки у цыплят-бройлеров составило: в контрольной группе медиана 31 (от 24 до 39), в опытной - медиана 33,0 (от 30 до 42), при этом $p \geq 0,05$. Следовательно, эти данные были статистически не значимы (Рисунок 92).

При исследовании пролиферативной активности клеток мозгового вещества лимфодных фолликулов бursы выявлено, что у цыплят-бройлеров

в контрольной группе количество PCNA+ клеток составило - медиана 258,5 (от 200 до 321) клеток в полях зрения, а у цыплят-бройлеров в опытной группе, после применения нуклеостима медиана - 476,2 (от 410 до 601) при ($p < 0,05$), что в 1,8 раз больше контрольной группы (Рисунок 93).

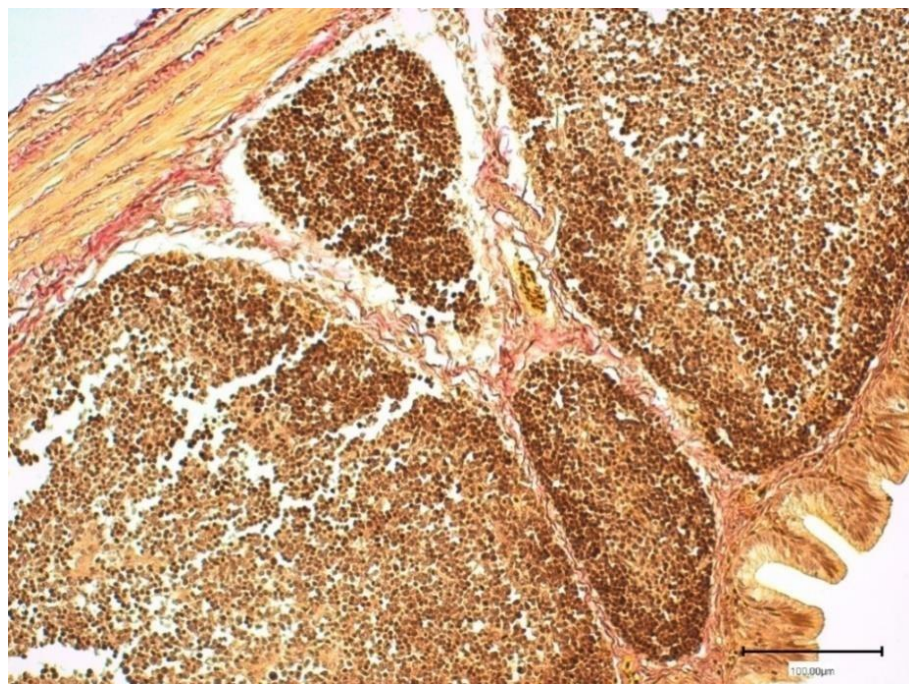


Рисунок 90 - Строма складок бурсы цыплят-бройлеров опытной группы. Окраска по ван Гизону. Ув. 100.

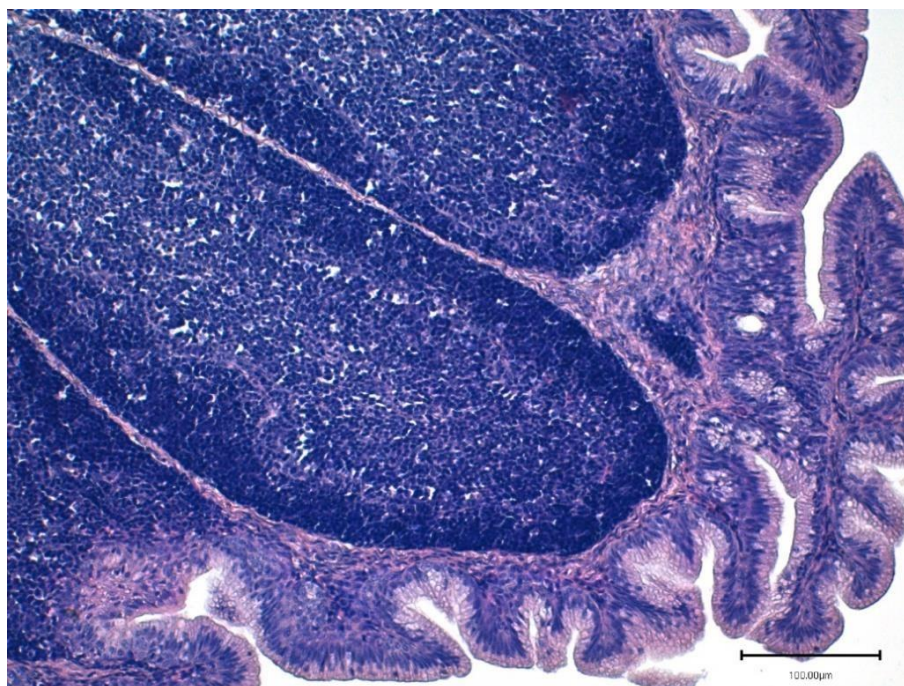


Рисунок 91 - Многорядный цилиндрический эпителий бursы цыплят-бройлеров опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40.

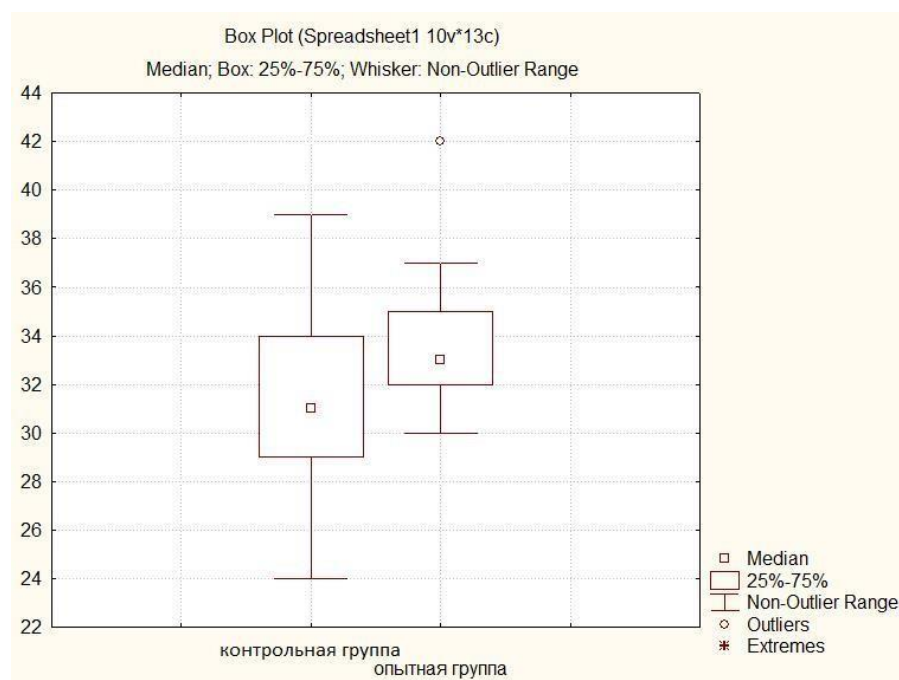


Рисунок 92 - Количество лимфодных фолликулов в складках бursы у цыплят-бройлеров опытной и контрольной групп. Ось у - количество фолликулов в полях зрения (штуки), ось х- исследуемые параметры.

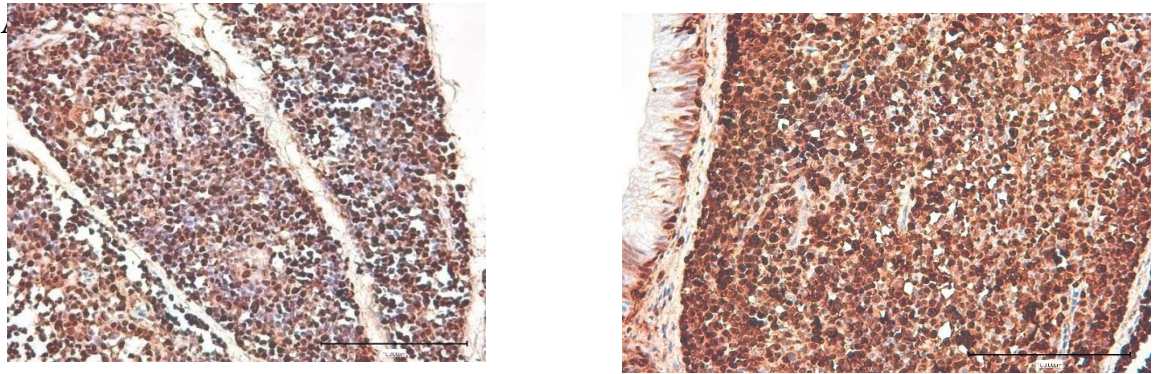


Рисунок 93 - Проплиферация клеток в лимфоидных фолликулах бурсы цыплят-бройлеров А - контрольной и В - опытной групп. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к PCNA. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200.

У цыплят-бройлеров, получавших нуклеостим в дозе 10 г/кг корма лимфоидные узелки плотно граничили друг с другом, размещались чаще в два ряда, корковая зона была выражена более интенсивно и с высокой клеточной плотностью. В лимфоидном узелке выявлялись многочисленные герминативные центры с высокой инфильтративной и пролиферативной активностью (Рисунок 94).

Число герминативных центров в лимфоидных фолликулах опытной группы было повышено по сравнению с контрольной группой в 2,36 раз. Так, в контрольной группе медиана составляла 1,7 (от 1 до 3) центров размножения в фолликуле, а в контрольной группе - медиана составляла 4,0 (от 3 до 5), при $p \leq 0,05$ (Рисунок 95).

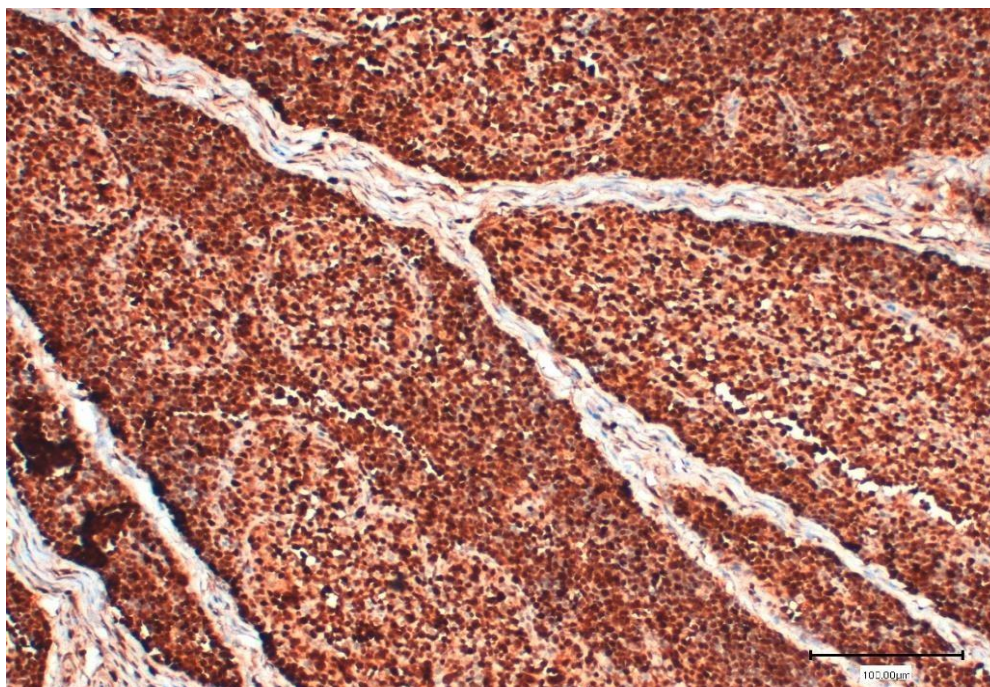


Рисунок 94 - Многочисленные герминативные центры в лимфоидных фолликулах бursы у цыплят-бройлеров опытной группы. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к PCNA. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 400.

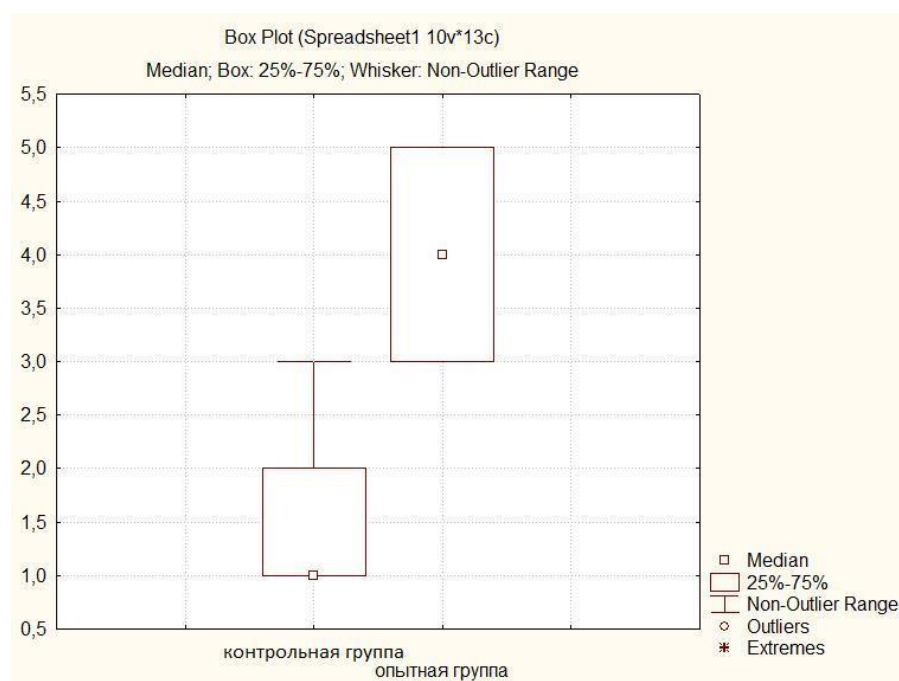


Рисунок 95 - Численность герминативных центров в лимфоидных фолликулах бursы цыплят-бройлеров опытной и контрольной групп при ув. 100. Ось y - количество центров (штуки), ось x- исследуемые параметры.

При исследовании численности макрофагов в лимфоидных фолликулах бursы цыплят-бройлеров выявлено, что в контрольной группе их количество составляло медиана 1,3 (от 0 до 3), а в опытной группе медиана составляла 5,0 (от 2 до 8) клеток в поле зрения при ($p < 0,05$), что в 3,8 раз превышало численность исследуемых клеток в контрольной группе (Рисунок 96, 97, 98).

При выявлении caspasa 3 клеток в лимфоидных фолликулах бursы цыплят-бройлеров выявлено, что в контрольной группе численность клеток в полях зрения составляла 5,3 (от 2 до 9), а в опытной 1,4 (от 0 до 3) при ($p < 0,05$), что в 3,8 раз превышало значения опытной группы (Рисунок 99, 100, 101).

Таким образом, клоакальная сумка цыплят-бройлеров, получавших нуклеостим в дозе 10 г/кг корма характеризуется высокой степенью функциональной динамики. Морфологически важными признаками такой активности являются гиперплазия слизистой оболочки и множество лимфоидных узелков с многочисленными герминативными центрами,

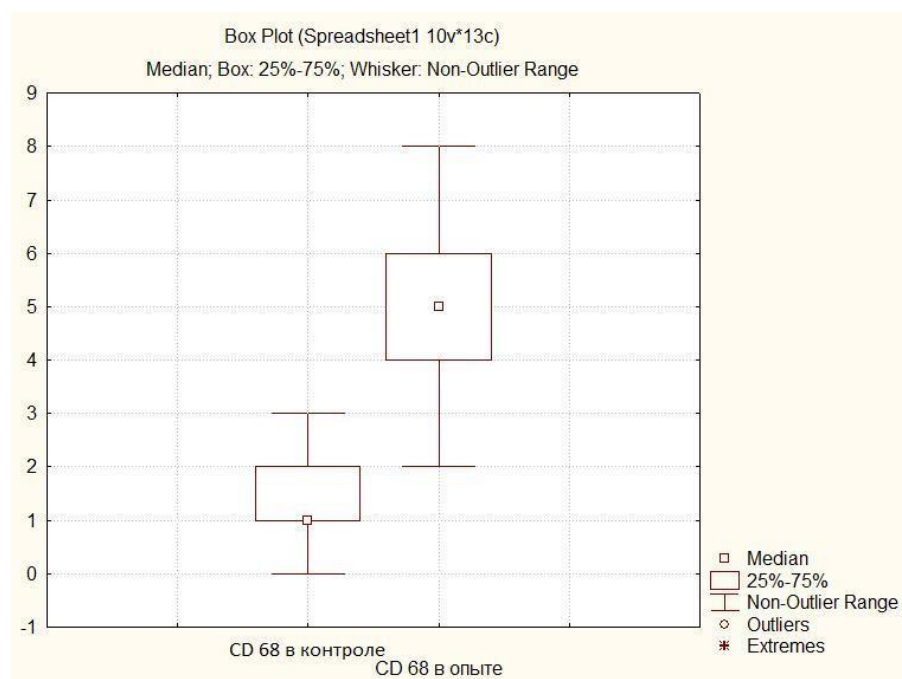


Рисунок 96 - Численность CD 68+ клеток в лимфоидном фолликуле бursы цыплят-бройлеров. Ось y - количество клеток в полях зрения (штуки), ось x- исследуемые параметры при ув. 400.

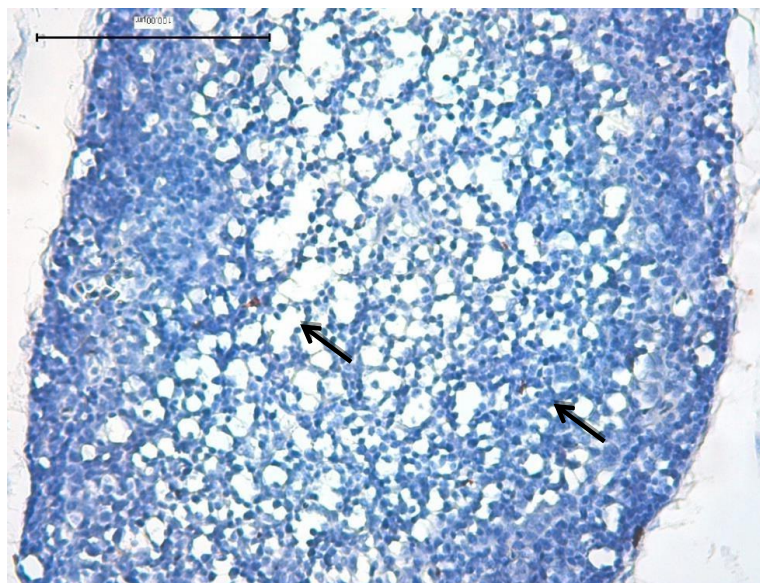


Рисунок 97 - Бурса цыплят-бройлеров в контрольной группе. CD 68+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200.

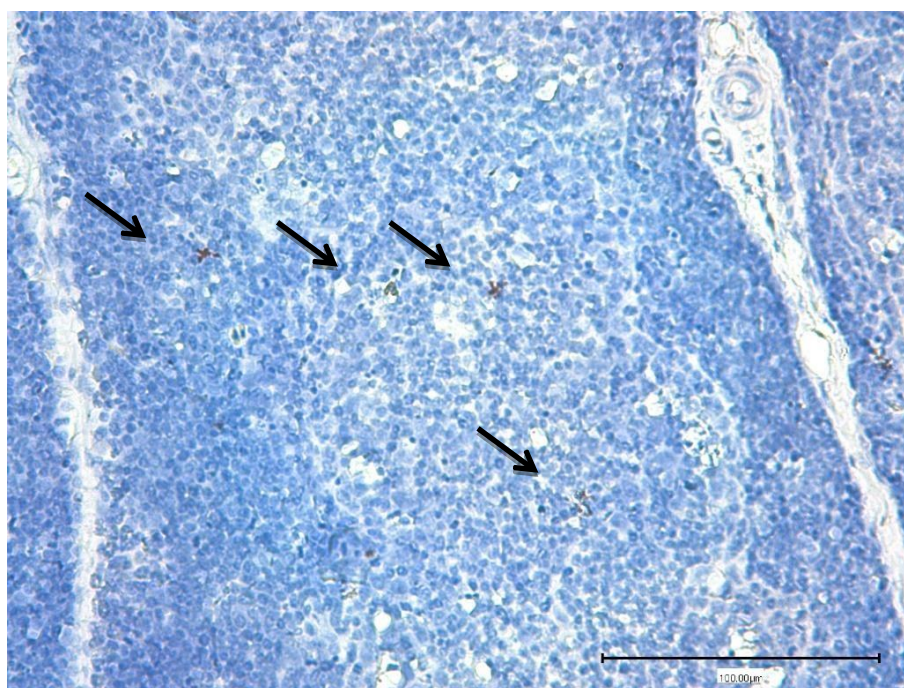


Рисунок 98 - Бурса цыплят-бройлеров в опытной группе CD 68+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув.200.

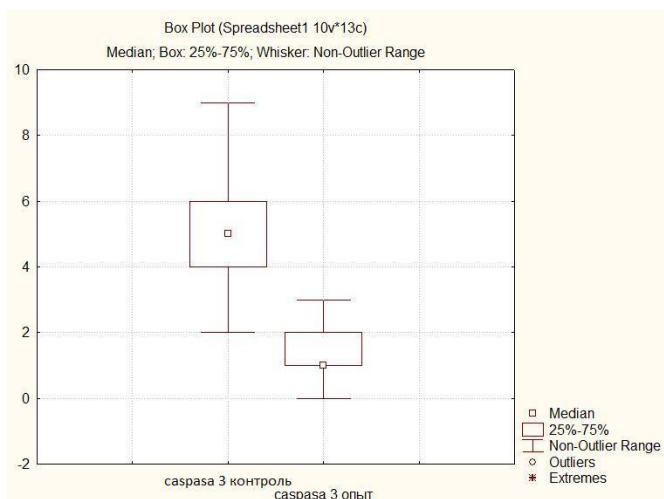


Рисунок 99 - Численность caspasa 3+ клеток в лимфоидном фолликуле бурсы цыплят-бройлеров. Ось y - количество клеток в полях зрения (штуки), ось x- исследуемые параметры при ув. 400.

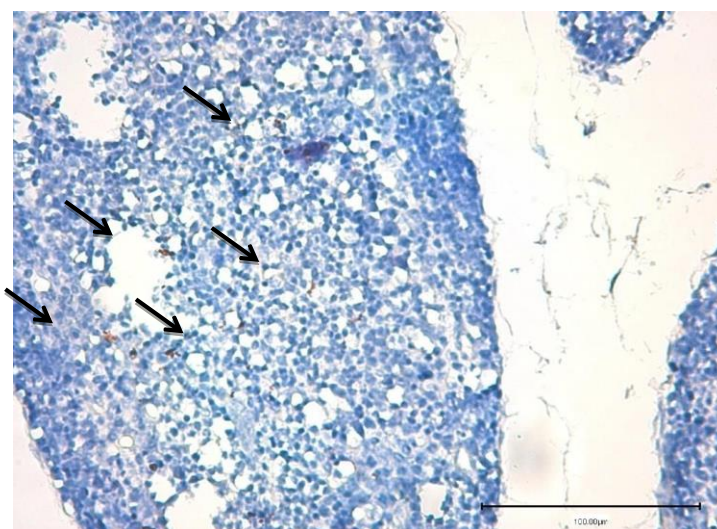


Рисунок 100 - Бурса цыплят бройлеров в контрольной группы. Caspasa 3+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Caspasa 3. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200.

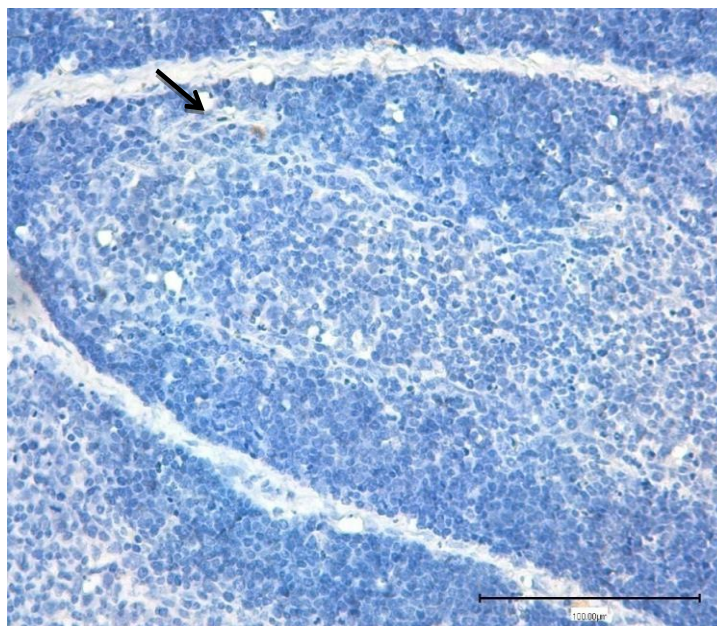


Рисунок 101 - Бурса цыплят-бройлеров в опытной группе. Caspasa 3+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Caspasa 3. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув.200.

утолщение коркового слоя лимфоидного фолликула, что выражает интенсивный процесс образования новых узелков. Увеличение CD 68 макрофагов после использования нуклеостима в совокупности фактов, указывает о повышении иммунной активности.

Количество Caspasa 3 клеток было значительно ниже, чем у цыплят-бройлеров в контрольной группе, что служит признаком ингибирования апоптоза. Очевидно, что в опытной группе цыплят-бройлеров наблюдается задержка инволюции бursы (Рисунок 103, 104).

В отличие от цыплят-бройлеров опытной группы, клоакальная сумка цыплят-бройлеров в контрольной группе показывает прогрессивное усиление инволютивных процессов, выражающееся в истончении коркового вещества, преобладании и разрежение мозгового, увеличение сравнительной площади стромы складок, запустевание и деформация узелков, перестройка однорядного кубического эпителия боковых поверхностей складок в псевдомногослойный.

Эти выводы подтвердились исследованием В-лимфоцитов крови цыплят-бройлеров. Установили, что к 42-м суткам постэмбрионального онтогенеза количество В-лимфоцитов цыплят-бройлеров в контрольной группе было на 52% ниже, чем в опытной: $23,04 \pm 1,44$ и $35,4 \pm 1,36$ (контроль и опыт соответственно), что можно объяснить делимфотизацией органа у птиц контрольной группы.

3.6.4 Результаты гематологических и иммуно-биохимических показателей крови при применении нуклеостима

Естественная резистентность при неблагоприятных условиях среды приобретает особое значение в условиях промышленного птицеводства и является одним из определяющих факторов сохранения поголовья птицы и повышения её продуктивных качеств [229, 241, 242, 261].

Сопоставляя данные по функциональному состоянию иммунной системы птиц и массе иммунокомпетентных органов, можно сделать вывод, что масса тимуса коррелирует с содержанием Т-лимфоцитов в крови, а масса бursы - с количеством В-лимфоцитов и иммуноглобулинов, т.к. при увеличении у цыплят опытной группы массы данных органов отмечается увеличение количества Т- и В- лимфоцитов и иммуноглобулинов.

Таблица 43 - Содержание форменных элементов и гемоглобина в крови цыплят-бройлеров (n=100)

Возраст цыплят, сутки	Показатель		
	Эритроциты, $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	Гемоглобин, г/л
I контроль - интактные цыплята			
1	$1,91 \pm 0,12$	$22,40 \pm 0,93$	$70,03 \pm 1,32$
7	$2,06 \pm 0,02$	$28,20 \pm 1,24$	$74,02 \pm 2,24$
14	$2,11 \pm 0,01$	$25,00 \pm 1,08$	$78,04 \pm 1,37$

Продолжение таблицы 43

28	2,15±0,01	30,00±0,55	82,11±2,37
42	2,58±0,03	30,20±0,37	84,12±2,24
II опыт - НС			
1	1,91±0,03	22,80±0,80	68,01±1,37
7	2,05±0,01	30,80±0,47*	76,05±2,60
14	2,14±0,02	29,60±2,36**	84,09±1,93
28	2,24±0,14*	32,40±0,75	96,02±2,87
42	2,69±0,02	31,80±0,86	96,05±1,51

Примечание: * - $p < 0,05$

При использовании нуклеостима у цыплят подопытной группы наблюдалось увеличение количества эритроцитов. В 14-суточном возрасте у цыплят контрольной группы количество эритроцитов было $2,11 \pm 0,01 \times 10^{12}/л$, в опытной $2,14 \pm 0,02 \times 10^{12}/л$. В 28-дневном возрасте данный показатель у цыплят опытной группы был выше, чем в контрольной, на 4,19%. В 42-суточном возрасте у цыплят опытной группы количество эритроцитов превышало контрольные значения на 4,26%. В опытной группе количество гемоглобина у цыплят было выше контрольных значений. Различия данных по гемоглобину в пользу опытных цыплят сохранялись на протяжении всего периода наблюдений и составили 7,69% в 14-дневном и 17,07% - в 28-дневном возрасте. К концу эксперимента различия составляли 14,29%.

Количество лейкоцитов изменялось у цыплят-бройлеров на всем протяжении эксперимента. Причем увеличение количества лейкоцитов у цыплят опытных групп было более выраженным во все возрастные периоды.

Так, в 7-дневном возрасте количество лейкоцитов у цыплят опытной группы было на 9,22% больше, чем у контрольных аналогов. В возрасте 14 суток различия в пользу цыплят, получавших нуклеостим, составили 18,40%. В 28-дневном возрасте количество лейкоцитов у опытных цыплят было выше на 8,00%.

Увеличение количества лейкоцитов в крови цыплят опытной группы свидетельствует о мобилизации иммунной системы и усилении специфического иммунитета в ответ на применение нуклеостима, т.к. лейкоциты являются основным исполнительным звеном в проявлении клеточной и гуморальной защиты организма [243, 246].

Организм кур также способен передавать собственные антитела трансвариально. Плохое обеспечение зародков, во время развития, материнскими антителами само по себе предполагает аутосинтез противомикробных факторов плодами. Антимикробная активность естественной резистентности играет важную роль в жизни организма цыплят [26, 40, 41, 130, 180, 258].

В результате проведенных исследований установлено, что бета-литическая активность сыворотки крови у цыплят под влиянием нуклеостима изменялась незначительно на всем протяжении эксперимента. В то же время наблюдалось повышение лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови (Таблица 44).

Так, лизоцимная активность у цыплят на 7-й день опытов в опытной группе достоверно превышала значения контрольных птиц на 19,77%. К концу опытов лизоцимная активность у цыплят опытной группы сохранялась на высоком уровне. Применение нуклеостима приводило к увеличению данного показателя относительно значений контрольных цыплят на 15,55% ($p < 0,05$). Максимальные показатели лизоцимной активности сыворотки крови зафиксированы нами у суточных цыплят. Причина высокого содержания лизоцима в этот период связана с тем, что лизоцим из остаточного желтка, где он растворён в лизинах и находится в неактивном состоянии, всасывается в кровь и переходит в активную форму. С возрастом птицы уровень лизоцимной активности сыворотки крови снижается вследствие рассасывания желточного мешка. В дальнейшем показатель повышается за счет собственного синтеза. Аналогичная закономерность установлена рядом исследователей у гусят и утят [61, 186, 187].

В антиинфекционной защите организма принимают участие как высокоспецифическая иммунная система, так и система факторов естественной резистентности, в которой значительную роль играют бактериолизины, к которым относятся субстанции, действующие, главным образом, на грамотрикативную микрофлору (комплемента) и грампозитивную микрофлору (лизозим, бета-лизины). Комплемент в комплексе с нормальными антителами определяют бактерицидные свойства крови, которые зависят от условий внешней среды и отражают физиологическое состояние организма. По своей природе бета-лизины близки к антидиуретическому гормону. Повышение их активности свидетельствует об усилении компенсаторно-приспособительных процессов в организме при различных физиологических и незначительных патологических изменениях. Снижение бета-литической активности крови связано с аутоиммунизацией

Таблица 44 - Иммунобиохимические показатели крови цыплят-бройлеров

Группа	Возраст цыплят, сутки (n=100)				
	1	7	14	28	42
Лизоцим, %					
контроль	55,40±1,78	35,40±2,56	38,60±1,03	43,80±1,93	47,60±2,75
опыт	55,20±1,77	42,40±2,50*	39,40±0,81	45,20±2,01	55,00±2,58*
БАС, %					
контроль	54,60±1,66	62,80±1,59	65,20±1,77	70,00±1,52	74,60±1,21
опыт	55,60±1,60	67,60±1,93*	66,20±1,96	70,00±2,05	78,40±1,84*
Бета-лизины, %					
контроль	53,60±1,78	59,60±1,08	61,00±1,05	62,40±1,29	65,20±1,98
опыт	53,40±1,72	58,60±0,60	61,00±0,95	62,20±0,86	64,60±1,81
Фагоцитарная активность лейкоцитов, %					
контроль	48,60±2,70	53,00±2,74	56,80±3,59	61,40±2,96	67,00±3,16
опыт	49,00±2,24	60,40±2,70*	67,80±5,27*	67,60±1,14*	69,00±2,55

Продолжение таблицы 44

Фагоцитарный индекс лейкоцитов					
контроль	1,12±0,18	1,14±0,23	1,42±0,37	1,94±0,15	2,16±0,21
опыт	1,08±0,16	1,42±0,18	1,56±0,34	2,29±0,15*	2,31±0,24
ЛКБ, ед.					
контроль	1,01±0,02	1,07±0,02	1,21±0,02	1,77±0,04	1,95±0,03
опыт	1,01±0,02	1,11±0,01	1,26±0,02	1,84±0,02	1,99±0,03
Ig A г/л					
контроль	-	-	-	-	2,40±0,24
опыт	-	-	-	-	2,60±0,25
Ig G г/л					
контроль	1,94±0,07	2,64±0,11	2,90±0,07	3,46±0,14	4,48±0,06
опыт	1,94±0,09	2,72±0,11	3,00±0,08	3,90±0,18*	4,54±0,09
Ig M г/л					
контроль	0,24±0,07	1,18±0,04	0,98±0,07	1,32±0,09	1,34±0,05
опыт	0,26±0,08	1,20±0,04	1,08±0,09	1,36±0,06	1,36±0,04

Примечание: * - $p < 0,05$

организма и наблюдается при патологических процессах средней и высокой степени тяжести [188, 244, 247].

Нуклеостим оказывал выраженное стимулирующее действие и на бактерицидную активность сыворотки крови. На 7-е сутки при применении препарата бактерицидность сыворотки крови возросла на 7,64% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными аналогами.

На 14-е сутки показатель приближался к контрольным значениям. На 28-е сутки в опытной группе превышение контрольных значений составило 7,15% ($p < 0,05$). К 42 дню у цыплят-бройлеров в опытных группах бактерицидная активность превышала контрольные показатели на 7,51% ($p < 0,05$).

Введение цыплятам-бройлерам нуклеостима оказало положительное влияние на фагоцитарную активность лейкоцитов крови. На 7-е сутки исследований у цыплят опытной группы наблюдалось значительное

повышение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса. Так, у цыплят опытной группы фагоцитарная активность превысила контрольные значения на 13,86%. Увеличение фагоцитарного индекса в этот период имело аналогичную закономерность. Данный показатель был выше у цыплят, получавших нуклеостим на 24,56% по сравнению с контролем.

В 14-суточном возрасте у цыплят опытной группы показатель фагоцитарной активности приближался к контрольному уровню. В возрасте 28 суток у цыплят-бройлеров опытной группы фагоцитарная активность лейкоцитов крови по сравнению с представителями контрольной группы была выше на 10,09%. К концу выращивания цыплят-бройлеров фагоцитарная активность псевдоэозинофилов у птицы опытной группы была выше контрольных значений на 2,99%. Фагоцитарный индекс у цыплят опытной группы на 14-, 28- и 42-е сутки был выше на 9,85%; 18,04% и 6,95%, чем у цыплят контрольной группы. Неферментные катионные белки, которые содержатся в лизосомах гра- нулоцитов, обладают прямым бактерицидным действием, основанным на нарушении структуры и функции мембраны микробной клетки. По аминокислотному составу эти клетки подобны гистонам, но для них характерны значительно большее содержание цистеина и меньший молекулярный вес [249, 250, 251, 255, 256]. Количество лизосомально-катионных белков у цыплят-бройлеров изменялось на протяжении эксперимента. Цыплята, получавшие нуклеостим, имели преимущества по данному показателю. Так, в 7-дневном возрасте у цыплят опытной группы количество ЛКБ было выше на 3,74%, в 14-дневном на 4,13%, в 28-дневном - на 3,95% и в возрасте 42 суток - на 2,05%.

Огромная роль в профилактике заболеваний птиц принадлежит материнским антителам. Если у млекопитающих антитела матери передаются через плаценту, то у птиц эту роль выполняет желток, где присутствует определенное количество материнских антител, главным образом G-класса, которые передаются эмбриону, начиная с 11-го дня инкубации. Нуклеостим стимулировал образование сывороточных иммуноглобулинов у подопытных

цыплят. Иммуноглобулин А появляется у цыплят с 14-дневного возраста. Нами было отмечено, что количество Ig А у цыплят в 42-дневном возрасте было выше в опыте, чем в контроле, на 8,33%. Количество Ig G у цыплят, получавших иммуностимулятор, было выше по сравнению с аналогами контрольной группы в 7-дневном возрасте на 3,03% ($p<0,01$), в 14-дневном на 3,45%, в 28- дневном на 12,72% ($p<0,01$) и в возрасте 42 суток на 1,34%. Содержание Ig М у цыплят опытной группы также было выше, чем у птиц контрольной группы, соответственно на 8,33; 1,69; 10,20; 3,03; 1,49%; данные статистически недостоверные.

Важнейшая роль в защите организма от чужеродного генетического материала принадлежит Т- и В- лимфоцитам.

Таблица 45 - Иммунологические показатели крови цыплят-бройлеров (n=100)

Показатель	Возраст цыплят, сутки				
	1	7	14	28	42
I контроль - интактные цыплята					
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	7,58±0,45	15,43±1,52	13,41±2,38	17,94±2,43	18,05±0,53
Т-лимфоциты, %	7,00±0,71	11,80±1,16	10,20±2,58	11,00±1,45	10,80±1,37
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	7,91±1,38	16,71±1,46	22,82±1,39	28,86±2,13	23,04±3,44
В-лимфоциты, %	7,60±0,68	12,80±0,66	17,20±0,66	17,80±1,21	13,80±0,97
II опыт - НС					
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	7,86±0,41	19,37±1,77*	24,13±5,18*	28,00±4,99*	27,68±3,06*
Т-лимфоциты, %	7,00±1,26	13,00±1,30*	15,40±1,68*	15,60±2,21*	15,40±2,36*
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	7,46±0,95	20,01±1,21*	31,52±3,46	37,95±4,56*	35,40±5,36*
В-лимфоциты, %	7,60±0,98	13,80±1,02	20,00±1,09	21,00±1,36*	18,60±0,93*

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

Иммуностимулятор нуклеостим способствовал увеличению у птицы количества иммунокомпетентных клеток. Так, наблюдалось достоверное повышение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов у цыплят опытной группы на протяжении эксперимента. Иммунокоррекция способствовала увеличению в крови цыплят и относительного количества Т-

лимфоцитов. По-видимому, достоверное увеличение Т-лимфоцитов указывает на усиление функциональной способности поверхностных мембранных структур Т-хелперов и укреплению рецепторного аппарата основной массы тимусзависимых лимфоцитов, и это относится, главным образом, к Т-хелперам.

3.6.5 Влияние нуклеостима на качественные показатели мяса цыплят-бройлеров

Результаты ветеринарно-санитарной характеристики мяса цыплят-бройлеров на фоне применения нуклеостима представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Ветеринарно- санитарная характеристика мяса цыплят-бройлеров (n=15)

Срок хранения, сут.	I контроль - интактные цыплята	II опыт - НС
Внешний вид тушки		
1	Поверхность сухая, беловато-желтоватого цвета, серозная оболочка грудной и брюшной полости влажная, блестящая, без слизи, жировая ткань бледно-желтого цвета.	
5	Поверхность сухая, беловато-желтоватого цвета, серозная оболочка грудной и брюшной полости влажная, блестящая, без слизи, жировая ткань бледно-желтого цвета.	
Состояние мышц на разрезе		
1	Слегка влажные, бледно-розового цвета, не оставляют влажного пятна на фильтровальной бумаге	
5	Слегка влажные, бледно-розового цвета, не оставляют влажного пятна на фильтровальной бумаге	
Консистенция мяса		

1	Плотная, упругая; при надавливании образующаяся ямка быстро выравнивается.	
5	Плотная, упругая; при надавливании образующаяся ямка быстро выравнивается.	
Определение прозрачности и аромата бульона		
1	Бульон прозрачный и ароматный	
5	Бульон прозрачный и ароматный	
Микроскопический анализ		
1	1,6±0,002 кокков и палочек	1,6±0,003 кокков и палочек
5	10,4±0,01 кокков и палочек	6,2±0,007 кокков и палочек
Летучие жирные кислоты, мг КОН		
1	3,96±0,004	4, 04±0,002
5	4,20±0,006	4, 34± 0,002
Реакция на аммиак и соли аммония с реактивом Нesslerа		
1	Вытяжка зеленовато-желтого цвета с сохранением прозрачности	
5	Вытяжка зеленовато-желтого цвета с сохранением прозрачности или слегка мутнеет	
pH		
1	5,72±0,004	5,72±0,003
5	5,92±0,003	5,86±0,005

Анализ структурных и химических компонентов мяса в значительной степени отражает его качество. Изучение химического состава мяса позволяет судить о питательности и полноценности. В процессе роста и развития животного изменяется химический состав мякоти. В значительной степени на этот показатель влияют вид, пол, возраст, порода, упитанность и характер кормления (Левахин В.И. и др., 2006).

На 42-е сутки цыплят забивали и по комплексу органолептических, физико-химических и микроскопических показателей устанавливали качество мяса цыплят через 24 часа созревания и на 5-е сутки хранения при 0-2°C и относительной влажности 85%. Мясо животных служит источником полноценного белка в питании человека, что обусловлено содержанием в нем большого количества незаменимых аминокислот. Наиболее доступным и распространенным методом оценки питательной ценности мяса является определение содержания в нем незаменимой аминокислоты триптофана и заменимой - оксипролина. Это связано с тем, что триптофан в больших количествах содержится во внутриклеточных белках - саркоплазме и миофибриллах и является положительным показателем качества мяса. Оксипролин обнаруживается, в основном, в соединительной ткани (коллагене, эластине, ретикулине) до 14% и является показателем низкого качества мяса. По соотношению этих аминокислот принято оценивать биологическую ценность мяса или белково-качественный показатель (БКП) (Левахин В.И. и др., 2002). При проведении ветеринарно-санитарной экспертизы нами установлено, что мясо цыплят опытной и контрольной групп хорошо обескровлено. Поверхность туши сухая, серозные оболочки влажные, блестящие, без слизи и плесени. Мышцы на разрезе слегка влажные, не оставляют влажного пятна на фильтровальной бумаге, консистенция их плотная и упругая, при надавливании пальцем образующаяся ямка быстро выравнивается. Запах мяса специфический, свойственный свежему мясу. Бульон прозрачный и ароматный. На 5-е сутки хранения указанные положительные органолептические свойства мяса сохранялись как в опытной, так и в контрольной группах. Величина рН мяса после суточного созревания в опытных пробах не отличалась от контроля и составляла 5,7-5,8, что характерно для доброкачественного продукта. Через 5 суток опыта данный показатель несколько увеличился и составил 5,7-6,0, что не превышало нормативные значения (6,2). Реакция на аммиак и соли аммония как в

опытных, так и в контрольных образцах показала, что вытяжка из мясного фарша цыплят-бройлеров через 24 часа и 5 суток хранения приобретала зеленовато-желтый цвет и сохраняла прозрачность при добавлении реактива Несслера, что свидетельствовало о высоком санитарном качестве продукта. Количество летучих жирных кислот в пробах мяса цыплят-бройлеров, получавших нуклеостим, и контрольной птицы через одни сутки хранения составляло 3,8-4,4 мг КОН, а через 5 суток - 4,0 -4,5 мг КОН при нормативе для свежего мяса 4,5 мг КОН. При микроскопии мазков-отпечатков, приготовленных из поверхностных слоев тушек цыплят всех групп, были видны единичные кокки и палочковидные бактерии (максимально 5 микробов). Через 5 суток хранения количество микробов несколько увеличивалось как в опытных, так и в контрольных образцах, однако в последних более значительно. В опытной группе показатель составлял 6,2 микробных тел, в контрольной - 10,4. Однако указанное количество бактерий было значительно ниже, чем в мясе, характеризующемся признаками порчи (30 м.т.). Следов распада мышечной ткани во всех образцах и на всех этапах исследования не наблюдалось. Согласно ГОСТу 1829285, 80% тушек, полученных от цыплят опытных групп, были отнесены к I категории, 65% тушек цыплят контрольной группы. Анализ химического состава мяса показал, что применение цыплятам-бройлерам нуклеостима оказало позитивное влияние на качество мышечной ткани. В мясе цыплят-бройлеров опытной группы наблюдалось снижение содержания влаги на 0,97-1,55% и увеличение количества сухого вещества на 3,2-4,5%. В грудных мышцах цыплят, которым применяли нуклеостим, произошло увеличение протеина на 3,14% ($p<0,05$), жира - на 5,6% ($p<0,05$), золы – на 31,8% ($p<0,01$). Несколько иная картина зафиксирована нами при изучении химического состава красного мяса (бедренные мышцы). Образцы мяса цыплят-бройлеров опытной группы содержали достоверно больше белка на 9,9% ($p<0,01$). Количество жира, напротив, снижалось на 21,0% ($p<0,01$), а содержание золы уменьшилось на 27,3% ($p<0,05$), по сравнению с контрольными значениями.

Изучение аминокислотного состава мяса цыплят показало, что грудные и бедренные мышцы птицы опытной группы обладали большей биологической ценностью. Так, под влиянием нуклеостима в белом мясе наблюдалось достоверное увеличение триптофана (на 11,1%) и снижение количества оксипролина (на 13,8%). БКП превышал показатели мяса цыплят контрольной группы на 29,0%. В бедренных мышцах установлена такая же закономерность, хотя и не так выраженная. Количество триптофана в красном мясе цыплятопытной группы было больше, чем в контроле, на 5,98%, а содержание оксипролина снижалось на 4,1%. Белково-качественный показатель составил $2,63 \pm 0,37$, что на 10,5% ($p < 0,05$) выше контрольного уровня.

Таблица 47 - Химический состав мяса цыплят-бройлеров, % (n=15)

Показатели	I контроль - интактные цыплята	II опыт - НС
Грудные мышцы		
Влага	$74,56 \pm 0,41$	$73,41 \pm 0,51^*$
Сухое вещество	$25,44 \pm 0,51$	$26,59 \pm 0,35^*$
Белок	$22,93 \pm 0,20$	$23,65 \pm 0,36^*$
Жир	$1,41 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,03^*$
Зола	$1,10 \pm 0,12$	$1,45 \pm 0,15^*$
Бедренные мышцы		
Влага	$76,85 \pm 0,25$	$76,11 \pm 0,31^*$
Сухое вещество	$23,15 \pm 0,37$	$23,89 \pm 0,21^*$
Белок	$18,41 \pm 0,81$	$20,25 \pm 0,62^*$
Жир	$3,05 \pm 0,28$	$2,41 \pm 0,21^*$
Зола	$1,69 \pm 0,22$	$1,23 \pm 0,14^*$

Примечание: * - $p < 0,05$

Результаты опытов, проведенных на цыплятах-бройлерах, показали, что применение нуклеостима в критические периоды развития способствует улучшению морфологического состава и иммуннобиохимических показателей крови, а также повышается мясная продуктивность цыплят и пищевая ценность мяса, полученного от цыплят-бройлеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя в совокупности полученные результаты экспериментально-гистологических исследований, мы пришли к заключению о том, что введение циклофосфана приводит к развитию иммунодефицитного состояния у лабораторных крыс. Следует особо подчеркнуть, что морфологические данные в полной мере коррелировали с установленными нами иммунологическими сведениями (лимфопения, снижение циркулирующих Т-лимфоцитов, супрессия микробицидного потенциала фагоцитирующих клеток). Подобная трактовка собственных результатов вытекает из существующих представлений о типовых изменениях в иммунной системе.

Таким образом, нами была отработана экспериментальная модель иммуносупрессии, что позволило подойти к доказательной оценке иммуномоделирующих эффектов предлагаемых лекарственных препаратов природного происхождения (глицирризиновая кислота и нуклеостим).

Введение данных препаратов умеряет сосудистую реакцию и экстравазацию плазмы крови, предотвращает деструктивные изменения иммунокомпетентных клеток (макрофагов, плазмоцитов), нормализует антигензависимую дифференцировку Т- и В-лимфоцитов в гистоструктурах лимфатических узлов и селезенки, создает адекватные условия для реализации паренхиматозными и стромальными структурами своих гистобластических и органотипических потенций.

Необходимо подчеркнуть, что корригирующий тканевой и клеточный гомеостаз со стороны выбранных нами препаратов носил сходный однонаправленный характер, что в свою очередь коррелировало с гематологическими и иммунологическими показателями.

Таким образом, проведенные нами экспериментально-гистологические исследования позволили доказательно и обоснованно проанализировать результаты дальнейшей клинической апробации иммустимулирующего действия выбранных препаратов в ветеринарной практике.

Известно, что молодняк сельскохозяйственных животных в период новорожденности отличается незрелостью иммунной системы, что способствует развитию болезней желудочно-кишечного тракта и низкой сохранности. Глицирризиновая кислота способствовала коррекции иммунодефицитных состояний у телят. Применение препарата значительно активизировало факторы естественной резистентности, клеточного и гуморального иммунитета. Глицирризиновая кислота обладала высокими лечебно - профилактическими свойствами при диареях телят.

Бронхопневмония телят имеет широкое распространение и наносит большой экономический урон животноводству. Клиническое течение бронхопневмонии сопровождалось развитием иммунологической недостаточности у телят, что и обусловило разработки комплексного лечения больных животных с использованием иммунокорригирующих препаратов. Эффективность применения глицирризиновой кислоты и нуклеостима в терапии больных бронхопневмонией телят оказалась высокой. Препараты способствовали восстановлению нарушенных звеньев иммунитета. Результаты лечебных мероприятий показали, что при традиционном лечении выздоровело 80% животных, а в опытных группах - 95 - 100%

В проведенном экспериментальном исследовании на лабораторных животных нам удалось установить кардиопротекторное и антиапоптическое действие глицирризиновой кислоты при проведении гистологических, и иммуногистохимических исследований.

Анализируя гистологические исследования крыс I опытной группы, мы отмечаем, что преобладала инфильтрация миокарда макрофагами и клетками Аничкова. Клетки Аничкова имеют характерное расположение ядерного хроматина в виде зубчатой полоски, проявляющие фагоцитарную активность. Эти клетки часто находили в очагах повреждения миокарда, вследствие чего, возникла мысль об их участии в регенерации в роли «миоцитов».

В зоне повреждения выявлялась гипертрофия кардиомиоцитов и их полиплоидия. Встречались оглушенные кардиомиоциты с явлениями пересокращения саркомер. В целом, у клеток сохранялась поперечная исчерченность саркоплазмы. Ядра кардиомиоцитов базофильные, крупные, овальные, просветленные с четкой, не размытой кариолеммой. Кровеносные сосуды расширены, просветы свободные. Явлений стаза или тромбоза не обнаружено. Выявлялась рыхлая, тонкая, паутинообразная сеть коллагеновых волокон на месте воспалительных клеточных инфильтратов. Патологически расширенных пространств, связанных с гидропической дистрофией не обнаруживалось.

В мышечной стенке левого желудочка у крыс II опытной группы, где применяли адреналин обнаруживались обширные воспалительно-клеточные инфильтраты. Выявлялись признаки зернистой дистрофии, а также признаки колликвационного некроза кардиомиоцитов, характеризующиеся изменением тинкториальных свойств цитоплазмы, лизисом и набуханием миофибрилл. В поврежденных клетках отмечался кариопикноз ядер. Ядра сморщенные, малых размеров, содержали преимущественно гетерохроматин. Возле поврежденных кардиомиоцитов наблюдались скопления макрофагов, фибробластов, лимфоцитов, адипоцитов. Определялись признаки гидропической, углеводной и жировой дистрофии миокарда.

В зонах повреждения миокарда определялся периваскулярный склероз. Периваскулярный склероз встречается при застое крови в сердце. Первыми утолщаются и деформируются стенки сосудов в малом круге кровообращения. Помимо периваскулярного склероза, в интерстиции диффузно разрастались толстые коллагеновые волокна.

Таким образом, исходя из гистологических исследований, можно сделать вывод, что применение глицирризиновой кислоты оказывает положительное влияние на гистологическую картину миокарда.

Далее, через 30 дней после проведения опыта, остальные крысы были декапитированы, чтобы увеличить срок наблюдения и посмотреть

морфологию миокарда в отдаленные сроки в контрольной и опытных группах.

После проведения опыта через 30 дней в I опытной группе после воздействия глицирризиновой кислоты на фоне применения адреналина в реактивных зонах миокарда наблюдали рыхлую волокнистую соединительную ткань, в виде тонких прожилок, которая проникала в интерстиций, практически не изменяя функционального синцитиального строения и векторной направленности сердечных волокон. Это могло указывать на сохранение прежней функциональной активности миокарда, что согласуется с физиологическими методами исследования.

В миокарде не обнаруживались очаги воспалительно-клеточной инфильтрации. Гистопластических процессов в данный момент в миокарде не происходило. Реакция со стороны кровеносных сосудов спокойная: признаков спазма или дилатации не отмечалось. В просвете сосуда обнаруживались форменные элементы крови, тромбоз и сладж эритроцитов не обнаруживались.

После применения адреналина во II опытной группе, где применяли адреналин, через 30 дней были выявлены многочисленные зоны кардиосклероза левого желудочка. В миокарде отмечались признаки разрастания аваскулярной плотной волокнистой соединительной ткани. Также выявлялась воспалительно-клеточная и макрофагально-фибробластическая инфильтрация, клетки Аничкова. В сосудах микроциркуляторного русла обнаруживался сладж эритроцитов. То есть, через 30 дней в миокарде не затухали пластические процессы, связанные с ремоделяцией миокарда.

Также обнаруживались очаги обширного очагового кардиосклероза с жировым перерождением. Часто встречались зоны с плотной волокнистой соединительной тканью, образованной на месте погибших кардиомиоцитов. Причем кардиомиоциты располагались в толще плотных пучков коллагеновых волокон, что может спровоцировать вторичную волну некроза, связанную с механическим давлением на них окружающего коллагена и прогрессированием кардиосклероза.

Также обнаруживались признаки выраженного периваскулярного склероза, утолщения сосудистой стенки за счет гиперплазии гладкомышечных клеток. Данное состояние может привести к стенозу и редукции кровеносных сосудов.

Патоморфологические изменения были зафиксированы в миокарде левого желудочка, преимущественно в мышечной стенке основания и средней трети сердца. В области верхушки сердца воспалительных явлений и склеротических не зафиксировано.

Также, при количественном определении степени фиброза в сердцах экспериментальных животных выявлено, что во II опытной группе площадь разрастания коллагеновых волокон занимала 67218 ± 19804 мкм². В I опытной первой группе площадь разрастания коллагеновых волокон занимала 8019 ± 3883 мкм², что в 8,4 раз меньше.

Анализируя иммуногистохимические исследования, можно отметить, что в контрольной группе антиген к Gata4 выявлялся в периваскулярных пространствах в составе муральных клеток. Антиген к ММР 9 определялся преимущественно в субэпикардальном пространстве. ТИМР 2-обнаруживался в интерстиции миокарда в интерстиции, в цитоплазме гистиоцитов или фибробластов. В опытной группе, где применяли глицирризиновую кислоту с адреналином Gata 4⁺ клетки локализовались в субэпикардальном пространстве и очагах ремоделиции миокарда - в зонах грануляционной ткани, возле кровеносных сосудов. ММР 9⁺ клетки определялись только в субэпикардальном пространств, а в реактивной зоне миокарда отсутствовали. ТИМР 2⁺ клетки выявлялись в интерстиции миокарда в зоне ремоделиции, а также концентрировались возле кровеносных сосудов. Во II опытной группе где применяли адреналин, Gata 4⁺ клетки также как и в первой опытной группе выявлялись в реактивной зоне. ММР 9⁺ клетки - выявлялись в единичном количестве в зоне ремоделиции и в субэпикардальном пространстве. ТИМР 2⁺ клетки выявлялись в единичных количествах в периваскулярном пространстве.

В опытных группах I и II по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение Gata 4⁺ клеток в 13 и 14 раз соответственно, но между собой группы по данному признаку никак не отличались. Следовательно, экспрессию данного антигена в клетках стимулировало только патологическое воздействие адреналина, а наличие глицирризиновой кислоты в ткани не индуцировало клеточную регенерацию.

В отношении численности MMP 9⁺ также достоверных отличий между опытными группами не выявлено, а по-сравнению с контрольной группой отмечалось лишь небольшое незначительное увеличение данных клеток.

При исследовании TIMP 2⁺ клеток выявлено, что в первой опытной группе их количество увеличивалось, по-сравнению с контролем, в 27,5 раз. Во II опытной группе численность данных клеток практически не отличалась от контрольной группы. Следовательно, глицирризиновая кислота стимулирует в миокарде экспрессию клетками TIMP 2⁺.

MMP-9 экспрессируется различными клетками соединительной ткани: мезенхимными клетками, фибробластами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, а также гладкомышечными клетками кровеносных сосудов и самими кардиомиоцитами. В данном исследовании цитокин MMP-9 практически не определялся в реактивной зоне миокарда. TIMP-2 обладает свойствами, присущими всем TIMPs ингибирующим MMPs, формируя нековалентные комплексы с активными ферментами. Помимо этого, известна роль семейства TIMP оказывать антиапоптотический эффект, тем самым способствовать росту и выживаемости тканеспецифичных клеток.

Поэтому, высокое содержание TIMP-2 в I опытной группе указывает на гистопротекторный эффект в поврежденном миокарде, вызванный использованием глицирризиновой кислоты. В I опытной группе после использования глицирризиновой кислоты стимулируют экспрессию TIMP-2 стромальными или воспалительными клетками.

В связи с этим, помимо кардиопротекторного эффекта TIMP-2 не отрицается роль клеточного кардиомиогенеза.

Коммитированные стволовые клетки GATA-4 проявляют раннюю кардиомиогенную направленность и относятся к кардиомиобластической клеточной форме. В клетках GATA-4 выполняет функцию ключевого регулятора кардиальных генов, участвует в контроле сборки саркомеров в кардиомиоцитах и в их дифференцировке (OkaT., MailletM., WattA., SchwartzRJ., AronowBJ., 2006). Полученные данные показали, что GATA-4 обнаруживались в реактивной зоне поврежденного миокарда в обеих опытных группах, но не в контроле. Следовательно, кардиомиогенез в первой опытной группе происходит за счет антиапоптотического эффекта, клеточной и внутриклеточной регенерации - гипертрофии кардиомиоцитов, что гораздо предпочтительнее рубца.

После проведения экспериментальной части исследований и доказав эффективность применения глицирризиновой кислоты при патологиях в сердце, перешли к научно-производственной части исследований. В ходе диспансеризации лошади подверглись клиническому исследованию, провели электрокардиографическую диагностику. Диспансеризация выявила, что у 24 лошадей - миокардиодистрофия.

В результате проведенных нами исследований, миокардиодистрофия была диагностирована у 37,5% лошадей, что согласуется с литературными данными по распространённости данного заболевания.

На начало опыта при проведении гематологических исследований количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита в крови во всех группах были снижены. При изучении результатов гематологического исследования крови, мы констатировали изменение некоторых показателей у лошадей с миокардиодистрофией. В частности, количество эритроцитов достоверно ниже у лошадей с миокардиодистрофией, чем у здоровых. K. Bickhardt (1992) считает, что такой показатель, как количество эритроцитов не следует использовать для диагностики без определения величины клеток, так как он весьма неточен и имеет малую диагностическую ценность. Однако в полученных нами данных прослеживается тенденция снижения количества

эритроцитов по мере ухудшения функционального состояния миокарда. Также у лошадей с миокардиодистрофией по сравнению со здоровыми достоверно ниже содержание гемоглобина.

Полученные нами данные согласуются с данными В. В. Мазуриной (1989) о том, что развитие «спортивной» анемии может служить одним из показателей перетренированности. Так называемую анемию «усталости» или анемию от чрезмерной эксплуатации у лошадей наблюдали А.А.Кудрявцев, Л. Л. Кудрявцева и Т. И. Привольнев (1969).

Также, при проведении исследований крови лошадей всех групп, обнаружили умеренное повышение лейкоцитов, она колебалась от $14,8 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$ до $15,6 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$. При исследовании лейкоцитарной формулы отмечается увеличение количества лимфоцитов, она находилась в пределах от $8,1 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$ до $8,87 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$.

По данным А. А. Кудрявцева, Л.А. Кудрявцевой и Т. И. Привольнева (1969), стойкий лимфоцитоз отмечается у хорошо тренированных лошадей. Лимфоцитоз не является самостоятельным заболеванием, он сопровождает патологические изменения и особые состояния иммунной системы организма.

Глицирризовая кислота обладала кардиопротекторным действием. В результате проведенного лечения у животных обнаружили повышение аппетита уже на 2-3 сутки, улучшение работоспособности - на 4 день, по сравнению с другими животными. Животные стали более активны, в результате повышения их мышечного тонуса. При исследовании кожи у выздоравливающих лошадей было отмечено увеличение ее эластичности.

Ночные отеки у лошадей исчезли на 3-4 дни после применения глицирризиновой кислоты.

Гематологические и биохимические исследования крови лошадей в конце проведенного лечения подтвердили нормализацию обмена веществ у лошадей.

Анализ данных показывает, что введение в организм спортивных лошадей глицирризиновой кислоты в дозе 50 мг/кг живой демонстрирует

тенденцию увеличения количества эритроцитов в 1,34 раза (на $2,7 \times 10^{12}/л$) по сравнению с интактными лошадьми. Наибольшая концентрация гемоглобина установлена у лошадей I опытной группы - 142,8 г/л, что превышает таковые показатели у лошадей контрольной группы.

Аналогичная тенденция наблюдается и по содержанию в крови лошадей лейкоцитов: их содержание у лошадей I опытной группы составляет - $9,5 \times 10^9/л$, что является нормой для данного вида животных. По сравнению с контролем у лошадей I опытной группы количество лейкоцитов увеличилось в 1,9 раз (на $4,4 \times 10^9/л$), во II понизилось на 0,9 раза (на $0,4 \times 10^9/л$). Количество лимфоцитов в крови у лошадей всех опытных групп демонстрирует тенденцию достоверного увеличения по сравнению с контролем. В I опытной группе содержание лимфоцитов увеличивается в 3,2 раз (на $3,1 \times 10^9/л$) ($P < 0,05$). Во II опытной группе содержание лимфоцитов увеличивается в 1,9 раз (на $1,3 \times 10^9/л$) ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные указывают о положительном влиянии глицирризиновой кислоты на организм лошадей, больных миокардиодистрофией. Глицирризиновая кислота в дозе 50 мг на кг живой массы лошади, оказывает наиболее стимулирующее влияние на эритропоэз в 1,34 раза, по сравнению с контрольной группой. При применении глицирризиновой кислоты в дозе 50 мг на кг нормализуется гематокрит и концентрация гемоглобина и 1,2 и 1,6 раза соответственно. Введение в организм лошадей глицирризиновой кислоты стимулировало лейкопоэз.

Таким образом, комплексный методологический подход, с использованием современных методов, который включал гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, морфометрические исследования миокарда крыс, а также клинические, электрокардиографические, гематологические, биохимические исследования крови, а также исследование антиоксидантного статуса спортивных лошадей и полученные результаты собственных исследований указывают на высокие показатели сохранности и выздоровления спортивных лошадей, что позволяет дополнительно

рекомендовать нам глицирризиновую кислоту в дозе 50 мг/кг при лечении миокардиодистрофии спортивных лошадей.

Изученные нами иммуностимуляторы глицирризиновая кислота и нуклеостим показали высокую эффективность в свиноводстве. Применение препаратов свиноматкам и пороссятам способствовало повышению продуктивного потенциала животных. Нами отмечено улучшение показателей морфологического состава крови и факторов естественной резистентности, нормализовался обмен веществ. Свиноматки опытных групп характеризовались лучшими воспроизводительными качествами. У поросят к моменту отъема живая масса была выше, чем у контрольных сверстников, кроме того, повысилась сохранность молодняка свиней.

Использование нуклеостима в птицеводстве в критические фазы развития цыплят-бройлеров способствовало устранению у них возрастного иммунодефицита. Наблюдалось снижение отхода цыплят, повышение мясной продуктивности и улучшение качественных характеристик мяса [268, 269, 270].

Представленные результаты экспериментов, проведенных на различных видах животных, свидетельствуют, что применение препаратов, глицирризиновой кислоты и нуклеостима способствует профилактике иммунодефицитных состояний.

Проблема иммунокоррекции является центральной в клинической иммунологии. Она включает в себя как поиск и создание эффективных иммунокорригирующих средств, так и разработку новых методов иммунодиагностики.

Актуальность фармакокоррекции иммунологической недостаточности обусловлена широким распространением иммунодефицитных состояний у животных, являющихся следствием, а порой и первопричиной различных заболеваний, успех лечения которых во многом зависит от выбора адекватных средств и методов иммунокоррекции. Установлено, что иммунодепрессивным свойством обладают многие факторы: несоответствующие условия

содержания и кормления, стрессы, бактерии и вирусы, токсические вещества, ионизирующая радиация и др.

Термин «иммунодефицит» обозначает нарушения нормального иммунологического статуса организма, которые обусловлены дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Разработанный Р.В. Петровым и др. (1984) системно-функциональный подход к оценке иммунного статуса у людей в полной мере приемлем и для иммунологического мониторинга организма животных. Ю.Н. Федоров и др. (1999) на первом этапе предлагают определить относительное и абсолютное число лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, относительное и абсолютное количество Т- и В- лимфоцитов, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов отдельных изотипов (IgG, IgM, IgA), фагоцитарную активность лейкоцитов. На втором этапе для более глубокого анализа нарушений в отдельных звеньях иммунной системы оценивают функциональную активность субпопуляций регуляторных Т- лимфоцитов, антитело-секретирующих В-лимфоцитов, несущих поверхностные иммуноглобулины и др. Современная ветеринарная фармакология обладает значительным арсеналом лекарственных средств иммуностимулирующего действия, что позволяет профилактировать и лечить болезни животных, связанные с иммунологической недостаточностью.

Применение иммуотропных веществ преследует следующие цели: восстановление подавленной функции иммунной системы при иммунодефицитных состояниях незаразной этиологии или при аутоиммунных заболеваниях; повышение степени защиты организма против развития инфекционного заболевания при попадании в него возбудителя; потенцирование действия других фармакологических веществ, оказывающих влияние на иммунную систему; многократное повышение титра антител в сыворотке крови животных с целью приготовления из нее иммунных сывороток или иммунных глобулинов для лечения и профилактики инфекционных болезней или получения диагностических и стандартных

препаратов.

Из множества лекарственных средств, обладающих иммуностимулирующим действием, в последние годы все большее внимание исследователей привлекают препараты природного происхождения. Большинство из них имеет ряд преимуществ перед синтетическими препаратами: многоплановость влияния на организм, иммуномодулирующее действие, низкая токсичность, активация функций нервной и эндокринной систем, стимуляция процессов регенерации, ослабление действия стрессфакторов, повышение иммунного ответа при вакцинации, снижение кратности применения химиотерапевтических средств и повышение их лечебного действия, кроме того, многие иммуностимуляторы природного происхождения обладают выраженным ростостимулирующим действием.

Суммируя результаты наших экспериментальных данных и сведения других исследователей (Исмагилова А.Ф. и др., 2001; Гизатуллина Ф.Г. и др., 2001), можно выделить ключевые моменты и основные показания для назначения иммуномодуляторов животным. Применению иммунокорригирующих средств должно предшествовать тщательное клинико-иммунологическое исследование животных, оценка форм проявления иммунологического дисбаланса, выявление преобладающих причин изменений в изученных звеньях иммунного гомеостаза. Назначение иммуностимуляторов следует проводить под контролем иммунологических показателей с предварительной оценкой чувствительности к ним иммунокомпетентных клеток в тестах *invitro*. В случае, когда это невозможно, следует ориентироваться на известный механизм действия препарата. Выбор времени введения иммуномодулирующих средств должен обеспечить максимальную защиту в критические периоды жизни животных, например, при профилактике стресс-факторов. Используемые иммуномодулирующие препараты необходимо применять со средствами этиотропной, симптоматической, патогенетической терапии и увязывать с технологическим процессом в животноводстве. Иммуномодуляторы не должны снижать

качество продукции животноводства. При проведении иммунокоррекции учитывают иммуотропное действие традиционных лекарственных средств. Следует подбирать комбинации стимуляторов иммунитета, обеспечивающие синергидный эффект. Длительное и необоснованное применение иммуностимуляторов в завышенных дозах может вызвать различные аутоиммунные процессы в организме. Фармакологическая коррекция иммунодефицитных состояний является важной составной частью в комплексном лечении и профилактике многих болезней у животных.

По результатам проведенных исследований были сделаны следующие выводы:

1. Действие циклофосфана сопровождается значительным снижением уровня гематологических показателей. Глицирризиновая кислота и нуклеостим оказывают стимулирующее воздействие на гемопоэз и метаболизм. На фоне их применения достоверно увеличивается содержание эритроцитов на 25,1-28,7%, гемоглобина – на 16,4-17,7%, лейкоцитов – на 22,6-35,4% до физиологической нормы.

2. У экспериментальных животных иммуносупрессия, вызванная циклофосфаном, приводит к развитию выраженного вторичного иммунодефицита. Применение иммуностимуляторов (глицирризиновая кислота, нуклеостим) способствует коррекции нарушенных клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. Количество Т- и В-лимфоцитов у экспериментальных животных увеличивается на 30,46-39,4% и 74,0-75,0%, соответственно. Повышается фагоцитарная активность нейтрофилов на 30,28-30,92%, оптимизируются показатели естественной резистентности.

3. Включение глицирризиновой кислоты и нуклеостима в комплекс лечения телят, больных острой формой бронхопневмонии, нормализует нарушенный иммунный гомеостаз и позволяет сократить продолжительность болезни. При этом, экономическая эффективность проведенных терапевтических мероприятий на 1 руб. затрат при использовании глицирризиновой кислоты в комплексной терапии бронхопневмонии

составила 1,11 руб., а нуклеостима – 1, 21 руб.

4. Применение телятам глицирризиновой кислоты с первых дней жизни, способствует снижению уровня заболеваемости животных желудочно-кишечными болезнями, сопровождающихся диареей. Экономическая эффективность профилактики и лечения на 1 руб. затрат при использовании глицирризиновой кислоты в дозе 50 мг/кг в течение 5 суток составила 14, 44 руб., а в течение 10 суток – 28,80 рублей.

5. Глицирризиновая кислота обладает высокими противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, которые при хроническом отравлении фосфорорганическими соединениями способствуют повышению продуктивности лактирующих коров и улучшению санитарного качества молока и мяса.

6. Пониженная доза синтетического аналога простагландина F2 α , в комплексе с глицирризиновой кислотой, обладает достаточным лютеолитическим действием и таким образом эффективно стимулирует появление полноценных феноменов стадии возбуждения полового цикла с последующей овуляцией. Предложенный комплексный препарат обладает терапевтическим эффектом при персистентном желтом теле яичника. Повторное введение этого препарата через 11-12 суток усиливает лечебную эффективность и восстанавливает половую цикличность коров больных гиподисфункциональной формой этой дисфункции овариальных желез.

7. Применение глицирризиновой кислоты при адреналиновой модели повреждения сердца сопровождается признаками стимуляции клеточной и внутриклеточной регенерации миокарда. Таким образом, предотвращается грубое рубцевание сердечной мышцы в пораженных участках. С помощью иммуногистохимического исследования установлено, что это обусловлено повышением экспрессии клетками тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2), который, обладая антиапоптотическим эффектом, способствует росту и выживаемости кардиомиоцитов.

8. Применение глицирризиновой кислоты лошадям с миокардиодистрофией, способствует улучшению сердечной деятельности (снижение артериального пульса, нормализация артериального кровяного давления, тоны сердца непрерывные, цельные и однородные, сердечный толчок умеренной силы, ограниченный, ритмичный и умеренной продолжительности,), нормализации обмена веществ и оказывает положительное влияние на иммунный статус (увеличение содержания Т- и В-лимфоцитов, увеличение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса).

9. Использование глицирризиновой кислоты и нуклеостима в свиноводстве способствует повышению естественной резистентности, воспроизводительной функции свиноматок, повышает сохранность, ускоряет рост и развитие новорожденных поросят.

10. Применение нуклеостима в дозе 10 г/кг корма увеличивает прирост живой массы цыплят-бройлеров на 16,3 % и повышает сохранность птиц в условиях промышленной птицефабрики. Нуклеостим оказывает стимулирующее воздействие на эритро-, лейкопоз и интенсивность обменных процессов. Содержание эритроцитов увеличивается на 14-16%, гемоглобина – на 24%, лимфоцитов – на 8%. Применение нуклеостима оказывает стимулирующее влияние на фагоцитарную активность и показатели естественной резистентности. Иммуностимулирующее действие выражается в физиологической гиперплазии органов иммунитета за счет повышения численности макрофагов CD68, замедлении процессов возрастной инволюции тимуса и бursы, предотвращении акцидентальной инволюции тимуса цыплят-бройлеров.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для профилактики иммунодефицитных состояний, лечения телят, больных бронхопневмонией, следует использовать глицирризиновую кислоту в комплексе терапевтических мероприятий внутрь в рекомендуемой дозе 50 мг/кг живой массы один раз в день в течение 5 дней и нуклеостим внутрь в дозе 5 г/10 кг живой массы с кормом 2 раза в день ежедневно в течение 10-14 дней.

2. Для профилактики желудочно-кишечных болезней телят следует выпаивать глицирризиновую кислоту в дозе 50 мг/кг вместе с молоком теленку в течение 5 дней один раз в день во время кормления в течение 5-10 дней.

3. С целью нормализации физиологических процессов в организме свиноматок и стимуляции продуктивности животных, рекомендуем применять глицирризиновую кислоту и нуклеостим за 30 дней до опороса в рекомендованных дозах 50 мг/кг живой массы и 5 г/10 кг живой массы с кормом 2 раза в день ежедневно, в течение 5 дней. В целях повышения сохранности новорожденных поросят рекомендуем трехкратное применение нуклеостима с интервалом 24 часа в дозе 5 г/10 кг массы тела.

4. Для лечения лошадей, больных миокардиодистрофией, рекомендуем использовать глицирризиновую кислоту внутрь вместе с кормом в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение 14 суток в составе комплексной терапии для нормализации обмена веществ и повышения факторов естественной резистентности, сокращения сроков лечения.

5. С целью повышения продуктивности и сохранности цыплят - бройлеров следует применять нуклеостим в критические фазы развития в дозе 1 кг/ 100 кг корма путем выпаивания.

6. Для синхронизации охоты и лечения коров с персистентным желтым телом рекомендуем использовать синтетический аналог простагландина F2 α в комплексе с глицирризиновой кислотой в

рекомендуемой дозе 500 мкг внутримышечно однократно. При отсутствии течи инъекцию повторяют через 11 – 12 суток.

7. Для снижения патогенного действия фосфорорганических соединений и повышения санитарного качества продукции в молочном скотоводстве, рекомендуем использовать глицирризиновую кислоту коровам в дозе 50 мг/кг в виде водных растворов внутрь ежедневно в течение 5 - 7 суток.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного диссертационного исследования влияния новых препаратов на основе глицирризиновой кислоты и нуклеостима, обладающих иммуностимулирующим действием при патологии сердца, органов дыхания и пищеварения, а так же в критические фазы развития свиней и поросят, цыплят-бройлеров, могут быть полезны с целью дальнейшего изучения морфологии и функции иммунной системы, иммуностимуляторов растительного и животного происхождения, а также эффективной разработки методов лечения и профилактики вторичных иммунодефицитов. Дальнейшие исследования, с использованием современных иммуногистохимических методов, позволит получить новые данные о механизмах стимуляции органов иммунной системы. Опираясь на это, можно целенаправленно разрабатывать методы коррекции патологических процессов в организме животных, при этом минимизировать использование синтетических препаратов для достижения терапевтического эффекта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АДВ - активно действующее вещество
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АОК - антителообразующие клетки
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- БАС - бактерицидная активность сыворотки
- БАСК - бактерицидная активность сыворотки крови
- ВЛКРС - вирус лейкоза крупного рогатого скота
- Гамма-ИФ - гамма-интерферон
- ГК - глицирризиновая кислота
- ГЛК - глицирретовая кислота
- ГЦ - герминативный центр
- ЖТ - желтое тело
- ИЛ-2 - интерлейкин-2
- ЛКБ - лизосомальные катионные белки
- МЗ - мантийная зона
- ММР 9 - Матриксная металлопротеиназа 9
- НС - нуклеостим
- НСТ – нитросиний тетразолий
- ПАЛМ - периартериальная лимфатическая муфта
- ПЛУ - первичный лимфоидный узелок
- ПМЭ - Псевдомногослойный эпителий
- ПС - полисахариды
- ПТЛ - предшественники Т-лимфоцитов
- РГЗТ - реакция гиперчувствительности замедленного типа
- СОМО - сухой обезжиренный молочный остаток
- СОЭ - скорость оседания эритроцитов
- ТКИН- тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность
- ТМТД - Тетраметилтиурамдисульфид
- ФАН - фагоцитарная активность

ФИ - фагоцитарный индекс

ФСБ – фосфатносолевой буферный раствор

ФЧ - фагоцитарное число

ХЛЛ - хронический лимфолейкоз

ЦА - центральная артерия

ЦБ - цыплята-бройлеры

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС- центральная нервная система

ЭДТА-К2 - этилендиаминтетраацетата

Caspasa 3 - протеолитический фермент

PCNA - антинуклеарные тела

TIMP 2 - Тканевой ингибитор металлопротеиназы-2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авзалов, Р.Х. Влияние биологически активных веществ (БАВ) на гематологические показатели и бактерицидную активность сыворотки крови кур // Пути повышения эффективности АПК в условиях вступления России в ВТО. Материалы Международной научно-практической конференции. – Оренбург, 2003. - С. 216-218.
2. Авзалов, Р.Х. Влияние различных режимов применения Селенита натрия на гематологический и иммунный статус и прирост живой массы цыплят кросса «Смена» // Пути повышения эффективности АПК в условиях вступления России в ВТО. Материалы Международной научно-практической конференции. – Оренбург, 2003. - С. 219-220.
3. Азаубаева, Г.С. Неспецифические защитные реакции гусей родительского стада при использовании кормовой добавки Ветосел Е форте // Вестник Курганской ГСХА. – Курган, 2016. - С.24-27.
4. Андреева, А. В. Влияние пробиотика «Бификол» на некоторые показатели крови спортивных лошадей / А. В. Андреева, Р. Р. Заварзина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. - 2010. - Т.203. - С. 10-15.
5. Андреева, А.В. Изменение морфологических и биохимических показателей крови спортивных лошадей под влиянием пробиотика Бификол / А. В. Андреева, Р. Р. Заварзина // Аграрный вестник Урала. - 2010. - №3 (69). - С. 72-74.
6. Андреева, А.В. Влияние сочетанного применения иммуностимуляторов на показатели бактерицидной, лизоцимной активности сыворотки крови и фагоцитарной активности лейкоцитов / А.В. Андреева // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: матер. Международной научно-практической конф. - Воронеж, 2002. - С.72-75.

7. Андреева, А.В. Иммунный статус при эндометритах коров и методы его коррекции / А.В. Андреева, Р.Т. Маннапова. – Москва; Уфа, 2003. - 322 с.
8. Андреева, А.В. Миелограмма костного мозга коров, больных гнойно-катаральным эндометритом / А.В. Андреева, Р.Т. Маннапова // Иммунобиологические, технологические, экономические факторы повышения производства продукции сельского хозяйства: материалы конф. – Москва; Уфа, 2002. - С.18-20.
9. Андреева, А.В. Некоторые показатели естественной резистентности организма коров, больных эндометритом / А.В. Андреева // Вестник ветеринарии: научные труды Академии ветеринарной медицины. - Оренбург, 2002. – Вып. V. - С.13-17.
10. Андреева, А.В. Фармакокоррекция лимфоцитарного звена иммунитета у коров при эндометритах / А.В. Андреева // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях : матер. Междунар. научно-практической конф. - Воронеж, 2002. - С.70-72.
11. Андреева, Н.Л.. Биологическая модель для испытания фунгистатиков / Н.Л. Андреева, Т.М. Темирганов // Новые фармакологические средства в ветеринарии: матер. XVI Междунар. межвуз. научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2004. - С.39.
12. Антипов, В.А. Состояние ветеринарного лекарства в России / В.А. Антипов // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях : матер. Междунар. научно-практической конференции. - Краснодар, 2006. - С. 20-25.
13. Арестов, И.Г. Фармакология / А.Г. Арестов. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. – 320 с.
14. Асадуллина, Ф.Ф. Применение биологически активных веществ при выращивании телят / Ф.Ф. Асадуллина // Научные труды Башкирской научно-производственной ветеринарной лаборатории: посвящается 105-летию образования ветеринарной лаборатории в Башкортостане. – Уфа, 2002.

- С.58-60.

15. Базекин, Г.В. Изучение адаптогенных свойств новых производных глицирризиновой кислоты / Г.В. Базекин, А. Ф. Исмагилова // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. - 2003. - № 3. - С. 51-54.

16. Базекин, Г.В. Стимуляция клеточных и гуморальных факторов неспецифической резистентности новыми производными глицирризиновой кислоты у телят больных диспепсией / Г.В. Базекин, З.Ф. Исмагилова, А.Ф. Исмагилова, Л. А. Балтина, Г. А. Толстиков // Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук. - 2003. - № 6. - С. 63.

17. Базекин, Г.В. Влияние глицирризиновой кислоты на кумулятивные свойства ТМТД в организме белых крыс / Г. В. Базекин, А. Ф. Исмагилова // Труды Кубанского государственного аграрного университета. - 2009. - № 1-1. - С. 258-259.

18. Базекин, Г.В. Влияние глицирризиновой кислоты на параметры острой токсичности ТМТД для белых мышей и кумулятивные свойства ТМТД в организме белых крыс / Г. В. Базекин, А. Ф. Исмагилова // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. - 2010. - № 1. - С. 35-38.

19. Базекин, Г.В. Научно-экспериментальное обоснование применения глицирризиновой кислоты и её производных в ветеринарии / Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова. – Уфа: БГАУ, 2010. - 86 с.

20. Базекин, Г.В. Влияние глицирризиновой кислоты на ветеринарно-санитарные показатели молока во время хронической интоксикации фосфорорганическими соединениями / Г. В. Базекин, А. Ф. Исмагилова // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. - 2012. - № 1. - С. 231-237.

21. Базекин, Г.В. Изучение токсикологических свойств лекарственных средств на основе новых производных глицирризиновой кислоты / Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова // Ученые записки Казанской

государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2012. - Т. 210. - С. 20-23.

22. Базекин, Г.В. Изучение эмбриотоксических, тератогенных и мутагенных свойств глицирризиновой кислоты / Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. - 2013. - № 1 (9). - С. 90-92.

23. Базекин, Г.В. Лабораторный практикум по клинической диагностике внутренних незаразных болезней животных: электронный ресурс / Г.В. Базекин. – Уфа: БГАУ, 2014. – 194 с. Режим доступа <http://biblio.bsau.ru/metodic/28389>.

24. Базекин, Г.В. Влияние глицирризиновой кислоты на формирование мясных качеств свиней после дегельминтизации против аскаридоза / Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. - 2015. - № 1 (51). - С. 115-117.

25. Базекин, Г.В. Применение глицирризиновой кислоты в спортивном коневодстве при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы: научно-практические рекомендации / Г.В. Базекин, И.Р. Гатиятуллин, А. С. Зиганшин. - Уфа, 2018. - 20 с.

26. Базекин, Г.В. Использование биостимулятора Нуклеостим при выращивании цыплят-бройлеров кросса росс-308 и цыплят кросса родонит и его влияние на центральные органы иммунитета / Г.В. Базекин, И.Р. Долинин, И.Р. Гатиятуллин, С.В. Кузнецов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. - 2020. - №6. - С. 26-41.

27. Балакирев, Н.А. Эффективность использования аркусита в рационах норок / Н.А. Балакирев, И.И. Багдонас // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. - 2016. - №11. - С.48-61.

28. Балтина, Л. А. Получение глицирризиновой кислоты из экстракта солодки / Л.А. Балтина, Н.Г. Сердюк, Л.В. Краснова // Химико-фармацевтический журнал. - 1994. - №9. - С.51-54.

29. Бессарабов, Б.Ф. Незаразные болезни птиц / Б.Ф. Бессарабов. - Москва: КолосС, 2007. – 175 с.
30. Большакова, Г.Б. Структурные характеристики репарации миокарда в возрастном аспекте / Г.Б. Большакова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2009. - № 2. - С. 27-32.
31. Большакова, Г.Б. Репарация миокарда крыс в онтогенезе: специальность 03.00.25 «Гистология, цитология и клеточная биология» : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Большакова Галина Борисовна.; Науч.-исслед. ин-т морфологии человека РАМН. – Москва, 2009. - 40 с.
32. Бондаренко, Д. А. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д.А. Бондаренко // Цитокины и воспаление. - 2010. - Т.9, № 4. - С. 28-31.
33. Бородуллиная, И.В. Постнатальное развитие фабрициевой бursы, тимуса, печени и яичников кур под влиянием некоторых адаптогенов: специальность «Патология, онкология и морфология» 16.00.02: автореф. дис. канд. вет. наук / Бородуллиная Ирина Владимировна; ФГОУ ВПО «Красноярский гос. аграрный ун-т. - Красноярск, 2009. – 18 с. – Место защиты: ФГОУ ВПО «Алтайский гос. аграрный ун-т».
34. Брендин, Н.В. Симуляция воспроизводительной функции кур за счет добавок в корм селенопирана и тиопирана / Н.В. Брендин //Актуальные проблемы производства и переработки продукции животноводства и птицеводства: сб.научных трудов. - Уфа, 2000. - С.46-50.
35. Вараксина, Ж.В. Миокардиодистрофия физического перенапряжения у лошадей: специальность «Диагностика болезней и терапия животных» 16.00.01: автореф. дис. канд. вет. наук / Вараксина Жанна Владиславовна; С.- Петерб. гос. акад. вет. медицины. - Санкт-Петербург, 2002. - 19 с.
36. Видиркер, М.А. К вопросу о неспецифической резистентности при ассоциативных инвазиях / М.А. Видиркер, Т.А. Индирякова // Актуальные

проблемы ветеринарной медицины: материалы Международной научно-практ. конф. - Ульяновск, 2003. – Т. I. - С.161-162.

37. Волков, А.Х. Причастность гельминтов к проявлению ложных туберкулиновых реакций у крупного рогатого скота / А.Х. Волков, М.А. Сафин, М.В. Харитонов // Ветеринарный врач. - 2000. - №2. - С.17-19.

38. Гадиев, Р.Р. Зависимость продуктивных и воспроизводительных качеств птицы от содержания в комбикорме Биотрина / Р.Р. Гадиев // Проблемы и перспективы развития агропромышленного комплекса регионов России.-Уфа,2002. - С.76-77.

39. Гадиев, Р.Р. Перспективы использования Биотрина в птицеводстве / Р.Р. Гадиев // Птицеводство. - 2004. - С.12-13.

40. Гадиев, Р.Р. Эффективность использования Бетулина при выращивании цыплят-бройлеров / Р.Р. Гадиев // Российский электронный научный журнал. - 2015. - С.89-96.

41. Гадиев, Р.Р. Эффективность использования биологически активных добавок в рационах цыплят-бройлеров и кур-несушек: монография / Р.Р. Гадиев. – Кинель: РИО СГСХА, 2017. – 208 с.

42. Гадиев, Р.Р., Эффективность технологических приемов выращивания молодняка кур / Р.Р. Гадиев, Д.Д. Хазиев // Современные научные и практические проблемы животноводства, ветеринарной медицины и перспективы их решения; Материалы республиканской научно-практ. конференции. - Уфа, 1999. - С. 109 – 110.

43. Газеев, А.Р. Фармакологическое обоснование применения препарата "Ферсел" в индейководстве: специальность «Ветеринарная фармакология с токсикологией» 06.02.03: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Газеев Артур Равилевич; ФГБОУ ВПО «Казанская гос. акад. вет. медицины имени Н.Э. Баумана». - Казань, 2012. – 23 с. – Место защиты: «Фед. центр токсиколог., радиац. и биолог. безопасности».

44. Гайсина, Д.А. Функциональная морфология органов пищеварения цыплят при применении пробиотиков: специальность «Патология, онкология

и морфология» 06.00.02: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Гайсина Диляра Азатовна; ФГОУ ВПО «Башкирский гос. аграрный ун-т. – Уфа, 2007. – 18 с.

45. Галактионов, В.Г. Иммунология / В.Г.Галактионов. - Москва: Нива России, 2000. - 488 с.

46. Гатиятуллин, И.Р. Биохимические и антиоксидантные показатели крови лошадей при миокардозе // Междунар. научно-практ. конф. «Аграрная наука в инновационном развитии АПК» (в рамках XXVI Международной специализированной выставки Агрокомплекс-2016). - Уфа: Баш ГАУ, 2016. - С. 87-90.

47. Гатиятуллин, И.Р. Влияние глицирризиновой кислоты в комплексе с катозалом на антиоксидантный статус и биохимические показатели лошадей, больных миокардиодистрофией / И. Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин // «Инновационные достижения науки и техники АПК». Материалы Междунар. научно-практ. конференции. - Кинель: Самарская государственная сельскохозяйственная академия, 2017. - С. 30-33.

48. Гатиятуллин, И.Р. Влияние глицирризиновой кислоты на антиоксидантный статус и морфо-биохимические показатели спортивных лошадей, больных миокардиодистрофией / И. Р. Гатиятуллин, Г. В. Базекин, И.В. Чудов // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. –2018. –№ 1 (45). – С. 53-58.

49. Гатиятуллин, И.Р. Влияние глицирризиновой кислоты на клинический статус при миокардозе / И.Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. –№4. – С. 13-21.

50. Гатиятуллин, И. Р. Влияние катозала на антиоксидантный статус лошадей, больных миокардозом / И.Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин // Материалы Междунар. научно-практ. конф. молодых ученых и специалистов «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». - Троицк: ЮУрГАУ, 2015. - С. 40-42.

51. Гатиятуллин, И.Р. Диагностика и профилактика миокардоза у спортивных лошадей / И. Р. Гатиятуллин, Г. В. Базекин // Материалы VII Всероссийской студенческой научной конференции. - Уфа: БГАУ, 2013. - С. 162.

52. Гатиятуллин, И.Р. Клиническая картина болезней миокарда у спортивных лошадей и пути её коррекции / И.Р. Гатиятуллин // Материалы Всероссийской очно-заочной научно-практ. конф. с международным участием «Современные тенденции инновационного развития ветеринарной медицины, зоотехнии и биологии». - Уфа: БашГАУ, 2017. - С. 38-42.

53. Гатиятуллин, И. Р. Клиническое проявление болезней миокарда у спортивных лошадей / И.Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин // Материалы VIII Всероссийской научно-практ. конф. молодых ученых «Наука молодых - инновационному развитию АПК». - Уфа: БашГАУ, 2015. - С. 85-88.

54. Гатиятуллин, И.Р. Клиническое проявление миокардоза у спортивных лошадей и влияние Катозала на их антиоксидантный статус / И.Р. Гатиятуллин // Российский электронный научный журнал. - 2016. - № 4 (22). - С. 31-38.

55. Гатиятуллин, И. Р. Морфофункциональная оценка миокарда крыс линии Wistar при применении глицирризиновой кислоты / И.Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин, И.В. Чудов // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. - 2018. - № 2 (46). - С. 66-72.

56. Гатиятуллин, И.Р. Морфофункциональная характеристика миокардиодистрофии спортивных лошадей / И.Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин // Морфология. - 2018. - Т. 153, № 3. - С. 73.

57. Гатиятуллин, И.Р. Применение нового комплекса симптоматической и патогенетической терапии ранней стадии миокардиодистрофии у спортивных лошадей / И.Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин // Материалы X юбилейной Всероссийской научно-практ. конф. молодых ученых «Наука молодых - инновационному развитию АПК». - Уфа: БашГАУ, 2017. - С. 124-128.

58. Гатиятуллин, И.Р. Разработка нового высокоэффективного комплекса симптоматической и патогенетической терапии ранней стадии миокардиодистрофии у спортивных лошадей / И.Р. Гатиятуллин // Материалы Междунар. конкурса научных работ студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновации в агрохимии, ветеринарии, сельском хозяйстве и экологии». - Тамбов: ТГУ им. Г. Р. Державина, 2016. - С. 27.

59. Гатиятуллин, И.Р. Сравнительная оценка влияния глицирризиновой кислоты на клиническую картину при миокардиодистрофии у спортивных лошадей / И.Р. Гатиятуллин, Г.В. Базекин // Материалы Международной научно-практической конференции в рамках XXVIII Междунар. специализированной выставки «Агрокомплекс-2018». - Уфа: БашГАУ, 2018. - С. 32-37.

60. Гатиятуллин, И.Р. Электрокардиографическая диагностика спортивных лошадей, больных миокардозом / И.Р. Гатиятуллин // Материалы 102-й Междунар. научно-практ. конф. студентов и аспирантов «Молодежь - науке и практике АПК». - Витебск: Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, 2017. - С. 10.

61. Герасименко, В.В. Возрастные особенности показателей естественной резистентности гусей при использовании пробиотиков / В.В. Герасименко // Известия Оренбургского ГАУ. - 2005. - №2. - С.37-39.

62. Гизатуллина, Ф.Г. Болезни сердца собак (диагностика, лечение и профилактика) / Ф.Г. Гизатуллина, А.Н. Гизатуллин, А.В. Ермолин, Ф.И. Василевич, И.А. Шкуратова. - Троицк: УГАВМ, 2002. - 144 с.

63. Гизатуллина, Ф.Г. Коррекция нарушений иммунной системы собак при вирусной патологии // Ф.Г. Гизатуллина. - Троицк: 2006. - 28 с.

64. Гизатуллин, Р.Р. Влияние тканевого препарата «Биостим» на некоторые морфологические и биохимические показатели крови телят // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. - Уфа, 2000. - С. 93-94.

65. Гиззатуллин, Р.С. Возможность использования биотрина в птицеводстве // Современные научные и практические проблемы животноводства, ветеринарной медицины и перспективы их решения. - Уфа: Академия наук Республики Башкортостан, 1999. - С.72-73.

66. Гильванов, М.М. Продуктивные качества уток при введении в рацион ферментного препарата // Проблемы и пути интенсификации племенной работы в отраслях животноводства. - 2004. - С.167-169.

67. Горлов, И.Ф. Применение препарата тодикамп - идеал для лечения диарейного синдрома у новорожденных телят / И.Ф. Горлов, Б.А. Тимофеев, О.С. Юрина //Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях. Матер. Междунар. научно-практ. конф. - Воронеж, 2002. - С.196-198.

68. Гребенькова, Н.В. Коррекция иммунного статуса при диспепсии телят препаратами пиримидинового и фторхинолонового ряда в комплексе с прополисом и пробиотиком: специальность «Ветеринарная эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология»: автореф. дис. ... канд. биол. наук 16.00.03 / Гребенькова Наталья Васильевна; ФГОУ ВПО «Башкирский гос. аграрный ун-т. - Уфа, 2002. - 24 с.

69. Губайдуллин, А.С. Эффективность применения кормовой добавки Диронакс при откорме гусей белой венгерской породы / А.С. Губайдуллин // Проблемы видовой и возрастной морфологии животных. Материалы Всероссийской научно-практ. конф. с международным участием, посвящённой 100-летию профессора К.А.Васильева. - Улан-Удэ, 2018. - С.18-25.

70. Гумеров, Р.М. Профилактика лейкоза крупного рогатого скота - общенародная проблема / Р.М. Гумеров // Повышение эффективности и устойчивости развития агропромышленного комплекса. Матер. Всероссийской научно-практ. конф. - Уфа, 2005. - Ч.III. - С. 183-185.

71. Гущин, А. И. Критерии оценки данных эхокардиографии и электрокардиографии в диагностике миокардиодистрофии спортивных

лошадей / А.И. Гущин, А.Н. Шестакова, С.Н. Копылов // Иппология и ветеринария. - 2016. - № 4 (22). - С. 11-16.

72. Давлетова, В.Д. Влияние препаратов «Солвимин Селен» и «Селемаг» на морфофункциональное состояние печени мускусных уток: специальность «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» 06.02.01: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Давлетова Вилена Дамировна; ФГБОУ ВО «Башкирский гос. аграрный ун-т. – Уфа, 2013. – 20 с.

73. Даричева, Н.Н. Тканевая терапия в ветеринарной медицине / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев. – Ульяновск: УГСХА, 2011. – 168 с.

74. Дементьев, Е.П. Значение зоогигиенических условий в сохранении здоровья животных / Е.П. Дементьев // Современные научные и практические проблемы животноводства, ветеринарной медицины и перспективы их решения. – Уфа, 1999. - С.26-31.

75. Дементьев, Е.П. Применение тканевого препарата "Биостим" при выращивании телят / Е.П. Дементьев, В.Б. Галямшин, Р.Р. Галямшин // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. Научный сб. трудов. – Уфа, 2000. – С. 123-124.

76. Дементьев, Е.П., Галямшин, В.Б., Галямшин, Р.Р. Применение тканевого препарата "биостим" при выращивании телят // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. Сборник научных трудов по Материалам Первой международной конференции. 70 лет Башкирскому государственному аграрному университету. Башкирский государственный ордена Трудового Красного Знамени аграрный университет. – Уфа, 2000. - С.123-124.

77. Демина, Т.М. Особенности роста и репродуктивная способность самцов норок (*mustela vision schreber*) из больших пометов // Современные проблемы животноводства. Материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 70-летию образования зооинженерного факультета. – Казань, 2000. - С.42-43.

78. Джавадов, Э.Д. Диагностика иммунодефицита птиц (серологический, патоморфологический, бактериологический методы) / Э.Д. Джавадов, Ф.И. Полежаев // Ветеринария. - 2004. - №3. - С.15-18.

79. Джавадов, Э.Д. Диагностические методы оценки состояния иммунитета домашней птицы / Э.Д. Джавадов, Ф.И. Полежаев, М.Г. Маноян // Конференция по птицеводству. - Зеленоград, 2003. - С.213-214.

80. Долгих, В.Т. Основы иммунологии / В.Т. Долгих. - Москва: Медицинская книга; Н.- Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 204 с.

81. Долинин, И.Р. Влияние биопрепарата Нуклеостим на рост, развитие и сохранность цыплят-бройлеров кросса росс 308 / И.Р. Долинин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии. Сборник научных трудов Междунар. учебно-метод. и научно-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня основания ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина. – Москва, 2019. - С.222-224.

82. Долинин, И.Р. Выращивание цыплят-бройлеров с применением биостимуляторов нового поколения / И.Р. Долинин // Актуальные вопросы патологии, морфологии и терапии животных. Матер. 20-й национальной научно-практ. конф. с международным участием по патологической анатомии животных. – Уфа: БашГАУ, 2020. - С.83-88.

83. Долинин, И.Р. Исследование влияния биопрепарата Нуклеостим на организм цыплят-бройлеров кросса росс 308 / И.Р. Долинин // Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК. Матер. Междунар. науч. конф. студентов, аспирантов и учащейся молодежи. - 2019. - С. 38-40.

84. Долинин, И.Р. Изучение адаптагенных свойств «Нуклеостима» при выращивании цыплят-бройлеров кросса росс 308 / И.Р. Долинин, Г.В. Базекин // Наука молодых – инновационному развитию АПК. Материалы XII национальной научно-практ. конф. молодых ученых. - Уфа: БашГАУ, 2019.- С.255-258.

85. Долинин, И.Р. Гистологическая характеристика миокарда цыплят-бройлеров при применении Нуклеостима / И.Р. Долинин, Г.В. Базекин, Е.Н. Сковородин, А.И. Лебедева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2020. – Т. 244, №4. - С.81-85.

86. Долинин, И.Р. Морфологическая характеристика печени цыплят-бройлеров при применении Нуклеостима / И.Р. Долинин, Г.В. Базекин, Е.Н. Сковородин, И.В. Чудов, А.И. Лебедева // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – Уфа, 2020. - С.38-47.

87. Долинин, И.Р. Влияние биологического стимулятора Нуклеостим на центральные органы иммунитета у цыплят-бройлеров / И.Р. Долинин, Г.В. Базекин, Е.Н. Сковородин, И.В. Чудов, А.И. Лебедева, // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – Уфа, 2020. - С.47-56.

88. Донник, И.М. Иммунограмма животных в клинической практике / И.М. Донник // Ветеринарная патология. - 2003. - №2. - С. 56-58.

89. Донник, И.М. Изучение путей ослабления токсического прессинга на организм животных в загрязненных промышленными выбросами территориях посредством введения в рацион энтеросорбентов хитозана и глауконита / И.М. Донник, М.Ю. Кадочников // Актуальные проблемы ветеринарии в современных условиях. Матер. Междунар. научно-практ. конф. - Краснодар, 2006. - С. 5-53.

90. Донник, И.М. Показатели иммунной системы животных, инфицированных вирусом лейкоза / И.М. Донник // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и борьбы с лейкозами сельскохозяйственных животных и птиц. - Екатеринбург: Свердловская НИВС, 2000. - С.73-75.

91. Донник, И.М. Экология и здоровье животных / И.М. Донник, П.Н. Смирнов. - Екатеринбург: Издательско – редакционное агентство УТК, 2001. - 331с.

92. Донник, И.М. Экология и здоровье животных / И.М. Донник, П.Н. Смирнов. - Екатеринбург: Издательско - редакционное агентство УТК, 2001. - 331 с.

93. Дроздова, Л.И. Морфологическая реакция органов В-системы иммунитета на вакцинацию против болезни гамборо / Л.И. Дроздова, У.И. Кундрюкова, Л.Н. Ивашкина // Аграрный вестник Урала. - 2010. - С.52-53.

94. Дюльгер, Г.П. Основы ветеринарии: учебное пособие [Электронный ресурс] / Г.П. Дюльгер, Г.П. Табаков. - Санкт-Петербург: «Лань», 2013. - 480 с. - Режим доступа: <http://e.lanbook.com/book/12972>.

95. Евглевская, Е.П. Динамика прироста живой массы цыплят на фоне выпойки иммуннометаболической композиции «Цыпарик-1» / Е.П. Евглевская // Агропромышленный комплекс: контуры будущего. Материалы IX Междунар. научно-практ. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. - 2018. - С.241-242.

96. Еременко, С.В. Терапевтическое действие ларивитола при токсическом поражении печени лабораторных животных и гепатозах цыплят-бройлеров: специальность «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» 06.02.01: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Еременко Сергей Васильевич; ФГБОУ ВПО «Белгородский гос. сельскохозяйственная академия имени В.Я. Горина». - Белгород, 2012. - 19 с.

97. Ермаков, С.Е. Обмен веществ и продуктивные качества цыплят-бройлеров при включении в их рацион энергопротеинового концентрата «ЭСПК»: специальность «Физиология»: автореф. дис. ...канд. биол наук / Ермаков Сергей Евгеньевич; ФГБОУ ВО «Брянский гос. аграрный ун-т. - Брянск, 2017. – 20 с. - Место защиты: ФГБОУ ВО «Белгородский гос. аграрный ун-т имени В.Я. Горина».

98. Ермолова, Е.М. Качество куриных яиц при использовании ферментных кормовых добавок Санфайз и Санзайм / Е.М. Ермолова // Мичуринский агрономический вестник. - 2020. - С.7-12.

99. Жаров, А.В. Иммуноморфология и иммунокоррекция при острых респираторных заболеваниях телят (экспериментальное исследование) / А.В. Жаров // Матер. Междунар. научной конф., посвящ. 125-летию академии. - Казань, 1998. - Ч.1. - С.40-42.
100. Жаров, А.В. Влияние Т- и В-активина на крыс при экспериментальном сальмонеллёзе / А.В. Жаров, Е.В. Зимина, А.Б. Шошич // Ветеринария. - 2001. - №9. - С. 23-26.
101. Зайцев, С.Ю. Биохимия животных: фундаментальные и клинические аспекты: учебник / С.Ю. Зайцев, Ю.В. Конопатов. – Санкт-Петербург: Лань, 2004. - 340 с.
102. Захаров, П.Г. Профилактика и лечение гинекологических заболеваний коров: практические рекомендации / П.Г. Захаров. – Санкт-Петербург.: ГИОРД, 1998. - С.21-23.
103. Зданович, С.Н. Использование биологически активной добавки на основе продуктов пчеловодства в кормлении цыплят-бройлеров кросса ISA-JV / С.Н. Зданович // Достижения науки и техники АПК. -2012. - С.41-43.
104. Змушко, Е.И. Клиническая иммунология / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. – Санкт-Петербург: Питер, 2001. - 576 с.
105. Икаева, К.С. Диагностика, меры профилактики и лечения нарушений обмена веществ и их последствий у лошадей / К. С. Икаева, Р. Ш. Омаров // Достижения науки - сельскому хозяйству. Материалы Всероссийской научно-практ. конф. (заочной). - Владикавказ: Горский государственный аграрный университет, 2017. - С. 192-194.
106. Иммунология / Е.С. Воронин, А.М. Петров, М.М. Серых, Д.А. Девришов; под ред. Е.С. Воронина. - Москва: «Колос-Пресс», 2002. – 408 с.
107. Исайкина, Е.Ю. Морфофункциональные показатели крови коров, больных субклиническим маститом в сухостойный период и после него / Е.Ю. Исайкина // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и биологии: матер. межд. научно-практ. конф. - Оренбург, 2003. - С.54-56.

108. Исмагилов, А.М. Т – лимфоциты и их субпопуляции при мелофагозе овец / А.М. Исмагилов, Р.Т. Маннапова // Морфология и хирургия в практической ветеринарии и медицине. Сб. научных работ. - Оренбург, 1999. - С.85 - 86.

109. Исмагилова, А. Ф. Влияние глицирризиновой кислоты на рост, развитие, естественную резистентность и антиоксидантный статус больных острой формой бронхопневмонии телят / А. Ф. Исмагилова, Г. В. Базекин // Ветеринарный врач. - 2015. -№ 3. - С. 25-28.

110. Исмагилова, А. Ф. Иммунный статус животных. Возможности коррекции иммунодефицитных состояний новыми производными глицирризиновой кислоты / А.Ф. Исмагилова, Г.В. Базекин. - Уфа: БГАУ, 2001. – 157 с.

111. Каблучеева, Т.И. Значение БАВ для пищеварительной системы птицы / Т.И. Каблучеева // Птицеводство. – 2007. - №2. – С. 17-18.

112. Кармолиев, Р.Х. Биохимические механизмы повышения естественной резистентности организма цыплят-бройлеров / Р.Х. Кармолиев, В.А. Лукичева // Ветеринария. - 2002. - С.42-43.

113. Кирилова, Ю.В. Влияние препарата "Биостим" на рост и развитие цыплят / Ю.В. Кирилова, Е.П. Дементьев // Научные труды БашНПВЛ. – Уфа, 2002. - С.82-86.

114. Клиническая диагностика внутренних болезней животных: учебник / С.П. Ковалев, А.П. Курдеко, Е.Л. Братушкина, А.А. Волков. – Санкт-Петербург: Лань, 2014. - 544 с.

115. Клиническая иммунология / Е.И. Соколов, П.В. Глян, Т.И. Гришина [и др.]; под ред. Е.И. Соколова. – Москва: Медицина, 1998. – 269 с.

116. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В.Д. Соколов, Н.Л. Андреева, З.Н. Мухина [и др.]. – Санкт-Петербург, 1998. – 122 с.

117. Кожевников, С.В. Научное и практическое обоснование эффективности использования кормовых добавок и пробиотиков в мясном птицеводстве: специальность «Кормопроизводство, кормление

сельскохозяйственных животных и технология кормов» 06.02.08: автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук / Кожевников Сергей Васильевич; ФГБОУ ВПО «Курганская гос. сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева». – Курган, 2014. – 36 с.

118. Колесниченко, С.П. Эффективность использования карофлавина при гепатозах цыплят-бройлеров / С.П. Колесниченко // Ученые записки Казанской гос. акад. ветеринар. медицины имени Н.Э.Баумана. – Казань, 2017. – С.85-89.

119. Колкунова, Л.Е. Клинико-фармакотоксикологическое обоснование применения препарата "Овсар" при токсических гепатозах птицы: специальность «Ветеринарная фармакология с токсикологией» 06.02.03: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Колкунова Людмила Евгеньевна; ФГБОУ ВПО «Воронежский гос. аграрный ун-т имени Императора Петра I». – Воронеж, 2013. – 21 с. – Место защиты: ГНУ Всерос. науч.- исслед. ветеринар. ин-т патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии.

120. Кондратенко Р. М. Комплексные соединения глицирризиновой кислоты с противомикробными препаратами / Р. М. Кондратенко, Л. А. Балтина, С. Р. Мустафина, А. Ф. Исмагилова, Ф. С. Зарудий, В. А. Давыдова, Г. В. Базекин, Г. Ф. Сулейманова Г. А. Толстиков // Химико-фармацевтический журнал. -2003. -Т. 37, № 9. - С. 32-35.

121. Кончугова, Т.В. Иммуномодулирующие эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения / Т.В. Кончугова, С.Б. Першин, А.А. Миненков // Вопросы курортологии, физиотерапии ЛФК. - 1997. - №1. - С.42-45.

122. Копылов, С.Н. Холтеровское мониторирование ЭКГ у крупного рогатого скота и лошадей / С.Н. Копылов, М.П. Рощевский, А.Н. Шестакова. - Киров: Вятская ГСХА, 2011. - С. 30.

123. Копылов, А.С. Морфология печени бройлеров кросса "Смена-7" в норме и при применении "Гамавита": специальность «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» 06.02.01:

автореф. дис. ... канд. биол. наук / Копылов Александр Сергеевич; ФГБОУ ВПО «Брянская гос. сельскохозяйственная академия». - Саранск, 2011. - 23 с.
– Место защиты: ГОУ ВПО «Мордовский гос. ун-т им. Н.П. Огарева»

124. Корнева, Е.А. Введение в иммунофизиологию / Е.А. Корнева. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2003. – 48 с.

125. Крыжановский, С.А. Современные лекарственные препараты: полное практическое руководство / С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова. - Москва: РИПОЛ классик, 1999. – 1040 с.

126. Кузнецова, А.В. Продуктивность гусей при использовании кормовой добавки Ветосел Е форте: специальность «Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства кормление сельскохозяйственных животных и технология корм» 06.02.10: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук / Кузнецова Анна Васильевна; ФГБОУ ВПО «Курганская гос. сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева». – Курган, 2016. – 19 с.

127. Кулаченко, И.В. Развитие и функциональное состояние иммунокомпетентных и детоксикационных органов цыплят-бройлеров при воздействии липосомных фитопрепаратов // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. - 2017. - С.13-20.

128. Куриленко, А.Н. Инфекционные болезни молодняка сельскохозяйственных животных / А.Н. Куриленко, В.Л. Крупальник. - Москва: Колос, 2001. -144 с.

129. Лебедева, И.А. Перспективы применения бетулина для оздоровления и продления продуктивного долголетия сельскохозяйственных животных и птиц / И.А. Лебедева, Л.И. Дроздова, Н.И. Женихов // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции: материалы I-й Междунар. конф. по ветеринарно-санитарной экспертизе. - Воронеж: Воронежский государственный аграрный университет, 2015. - С. 124-127.

130. Логинов, С.И. Иммунные комплексы у животных и человека:

норма и патология / С.И. Логинов, П.Н. Смирнов, А.Н. Трунов. - Новосибирск, 1999. – 144 с.

131. Лукьянов, А.Ф. Биологически активные вещества - потенциальный резерв повышения продуктивности водоплавающей птицы / А.Ф. Лукьянов, А.Я. Сенько, Г.М. Топурия. – Оренбург, 2006. - 192 с.

132. Мажитов, С.Р. Эффективность применения суспензии хлореллы в рационах гусей родительского стада / С.Р. Мажитов, Ч.Р. Галина, Р.Р. Гадиев // Известия ОГАУ, 2015. – Вып. 5(55). - С. 160-163.

133. Маннапов, А.Г. Влияние на завершенность фагоцитоза и иммунобиологический статус организма минеральной воды "кургазак" и бапп / А.Г. Маннапов, Г.Х. Бакирова // Апитерапия сегодня. Материалы VII научно-практической конференции по апитерапии. 2003. - С. 222-223.

134. Маннапов, А.Г. Перестройки в t- и b-зависимых зонах селезенки при стимуляции птиц тканевым препаратом "Биостим" / А.Г. Маннапов, Ш.Ф. Каримов, Е.П. Дементьев // Современные проблемы патологической анатомии, патогенеза и диагностики болезней животных: материалы Всерос. научно-метод. конф. патологоанатомов ветеринарной медицины. - 2003. - С.222-223.

135. Маннапов, А.Г. Динамика Т-лимфоцитов в крови телят полученных от вакцинированных, стимулированных прополисом и оксиметилурацилом коров / А.Г. Маннапов, А.Н. Панин // Региональная научно-производ. конф., посвящённая 70-летию Башкирского государственного аграрного университета «Методы повышения продуктивных и защитных функций организма животных в республике Башкортостан». - Уфа, 2000. -С.166 -169.

136. Маннапова, Р.Т. Иммунитет и его коррекция при субклинических маститах коров / Р.Т. Маннапова, В.М. Шириев, Р.Б. Хазилов // Современные проблемы иммуногенеза, теории и практики борьбы с паразитарными и инфекционными болезнями сельскохозяйственных животных. Матер. Межд. научно-практ. конф. – Москва; Уфа, 2004. - С.190-194.

137. Маннапова, Р.Т. Иммунный статус и его коррекция прополисом в комплексе с политрилом при диспепсии телят / Р.Т. Маннапова, Н.В. Гребенькова // Современные иммуноморфологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционно-инвазионных заболеваниях и использовании для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. - Москва, 2001. - С. 44-45.

138. Маннапова, Р.Т. Реакция ЦИУ и иммуноглобулинов в организме больных лейкозом коров / Р.Т. Маннапова, Р.Р. Якупов, А.В. Рашитов // Повышение эффективности и устойчивости развития агропромышленного комплекса. Матер. Всерос. научно-практ. конф. – Уфа, 2005. – Ч. III. - С. 219 - 220.

139. Маннапова, Р.Т. Хелперные и супрессорные реакции в организме телят, больных диспепсией, под влиянием политрила в комплексе с прополисом / Р.Т. Маннапова, Н.В. Гребенькова // Современные иммуноморфологические проблемы развития животных при ассоциативных инфекционно-инвазионных заболеваниях и использовании для их профилактики биологически активных продуктов пчеловодства. - Москва, 2001. - С.48-50.

140. Маннапова, Р.Т. Динамика Т-Е-РОК-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и В-ЕАС-лимфоцитов в крови при мелофагозе и иммуностимуляции организма биологически активными препаратами / Р.Т. Маннапова, А.М. Исмагилов // Материалы II Междунар. конф. по апитерапии. – Уфа, 2000. - С. 138-145.

141. Маннапова, Р.Т. Биологически активные продукты пчеловодства и иммунитет / Р.Т. Маннапова, А.Н. Панин // Региональная научно-производ. конф., посвящ. 70-летию Башкирского гос. аграрного университета «Методы повышения продуктивных и защитных функций организма животных в республике Башкортостан». – Уфа, 2000. - С.178-182.

142. Маннапова, Р.Т. Профилактика иммунодефицитов и дисбактериозов кумысом и биологически активными продуктами пчеловодства / Р.Т Маннапова, А.Н. Панин, А.А. Бакиров, А.Г. Маннапов // Методы повышения продуктивных и защитных функций организма животных в Республике Башкортостан. – Уфа: Башкирский государственный аграрный университет, 2000. - С.171-173.

143. Маслов, М.Г. Продуктивные и воспроизводительные качества уток и гусей при использовании в комбикормах биологически активных веществ и разных способов содержания: специальность «Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства» 06.02.10: автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук / Маслов Михаил Григорьевич; ФГБОУ ВПО «Оренбургский гос. аграрный ун-т». – Оренбург, 2011. – 44 с.

144. Махалов, А.Г. Научное обоснование использования биологически активных веществ в кормлении гусей: специальность «Кормление сельскохозяйственных животных и технология кормов» 06.02.02: автореф. дис. ... д-ра с. - х. наук / Махалов Александр Геннадьевич; ФГБОУ ВПО «Курганская гос. сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева». – Сергиев Посад, 2008. – 43 с. – Место защиты: Всерос. научно-иссл. и технологический ин-т птицеводства.

145. Мельник, В.В. Рост и развитие цыплят, выращиваемых в условиях повышенных температур и при скармливании сульфатного препарата илеомукозы / В.В. Мельник // Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии. – Уфа, 2000. - С.197-200.

146. Методические рекомендации по оценке и коррекции неспецифической наук: 16.00.02. - Якутск, 2009. - 23 с.

147. Мирошников, С.А. Продуктивное действие на организм цыплят-бройлеров ферментного препарата и пробиотика на основе *Vac. subtilis* / С.А. Мирошников, О.Ю. Сипайлова, С.С. Мартыненко //Актуальные проблемы и пути развития животноводства в Республике Башкортостан. Матер. Всерос. научно-практ. конф. - Уфа, 2006. - С.217-220.

148. Мирошников, С.А. Переваримость питательных веществ при добавлении в рацион цыплят-бройлеров пробиотика споробактерин / С.А. Мирошников, О.Ю. Сипайлова // Современные проблемы ветеринарной диетологии и нутрициологии. Матер. III Междунар. симпозиума. – Санкт-Петербург, 2005. – С.94-96.

149. Михайловская, О. Напряженность поствакцинального иммунитета против болезни Ньюкасла на фоне микстинвазии / О. Михайловская // Современные проблемы иммуногенеза, теории и практики борьбы с паразитарными и инфекционными болезнями сельскохозяйственных животных. Матер. Междунар. научно-практ. конф. – Москва; Уфа, 2004. – С.201-202.

150. Морозов, В.Г. Пептиды тимомиметики / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин. – Санкт-Петербург: Наука, 2000. – 158 с.

151. Морфофункциональное состояние вилочковой и щитовидной желез у оренбургской пуховой козы в онтогенезе / М.С. Сеитов, Ш.М. Биктеев, Б.П. Шевченко, В.В. Дегтярев - Оренбург: Издательский центр ОГАУ, 2006. – 170 с.

152. Муромцева, О.О. Иммунокоррекция гельминтозов сельскохозяйственных животных / О.О. Муромцева // Повышение эффективности лечения и профилактики акушерско-гинекологических болезней и биотехники размножения животных. Матер. Межд. научно-практ. конф. - Киров, 2005. - С.108 - 109.

153. Неврова, Е.В. Применение комбинированного гистохимического метода окраски для полисахаридов и протеидов в ветеринарии / Е.В. Неврова, Н.В. Клейменова // Сетевой научный журнал ОрелГАУ. - Орел: Орловский государственный аграрный университет имени Н.В. Парахина, 2014. - Т.2, №2. - С. 56-58.

154. Невская, А.А. Повышение качества печени цыплят-бройлеров путем применения адсорбента и пробиотика в технологических схемах выращивания: специальность «Частная зоотехния, технология производства

продуктов животноводства» 06.02.10: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Невская Александра Александровна; ФГБНУ «Уральский научно-исслед. ветер. ин-т»; ФГБОУ ВО «Уральский гос. аграрный ун-т». - Екатеринбург, 2016. - 23 с. – Место защиты: ФГБНУ Поволж. науч.-исслед. ин-т производства и переработки мясо-молочной продукции РАСХН.

155. Никулин, В.Н. Биологические основы применения пробиотических препаратов в сельском хозяйстве / В.Н. Никулин, Б.В. Тараканов, В.В. Герасименко. - Оренбург: Издательский центр ОГАУ, 2007. - 112 с.

156. Никулин, И.А. Сопоставление электрокардиограммы и морфологии сердца при миокардиодистрофии у телят / И.А. Никулин, Ю.А. Шумилин, К.О. Зернов // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных: материалы Междунар. научно-производ. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения проф. А.А. Авророва. - Воронеж: Научная книга, 2006. - С. 172-176.

157. Ноздрин, Г.А. Динамика приростов у гусей в условиях сочетанной фармакопрофилактики гомобиотиками, пробиотиками на основе рекомбинантных штаммов бацилл и энрофлоксацина / Г.А. Ноздрин, Н.А. Готовчиков, М.С. Яковлева, Н.С. Яковлева, М.В. Лазарева // Вестник НГАУ. – 2019. - №2(51). – С. 104-110.

158. Ноздрин, Г.А. Влияние пробиотического препарата ветом 1 на физиологическое состояние индеек / Г.А. Ноздрин, А.А. Леляк, Я.В. Новик, [и др.] // Теория и практика современной аграрной науки. сборник национальной (Всероссийской) научной конференции. - Новосибирск: Новосибирский государственный аграрный университет, 2018. - С. 422-424.

159. Опыт применения хитозана и препаратов на его основе в ветеринарии и животноводстве /А.И. Албуов, М.А. Фролов, А.Я. Самуйленко [и др.] // Управление функциональными системами организма: матер. Межд. научно- практ. интернет – конференции. - Ставрополь, 2006. - С. 51-53.

160. Орлова, Н.Е. Изменение гематологических показателей у скаковых лошадей под действием физической нагрузки / Н.Е. Орлова, С.А. Позов, М.Е. Пономарёва // Ветеринарный врач. - 2010. - №2. - С. 54-57.

161. Орлова, Н.Е. Изменения гематологических показателей у скаковых и конкурных лошадей под воздействием физической нагрузки / Н. Е. Орлова, С. А. Позов, М. Е. Пономарёва // Ветеринарный врач. - 2009. - № 4. - С. 40-43.

162. Орлова, Н.Е. Конный спорт и проблемы заболевания сердечно-сосудистой системы у спортивных лошадей / Н.Е. Орлова, С.А. Позов // Ветеринарная служба Ставрополя. - 2001. - №5. - С. 20-23.

163. Орлова, Н.Е. Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у спортивных лошадей (диагностика, лечение, профилактика): специальность «Диагностика болезней и терапия животных» 16.00.01; автореферат дис. ... канд. вет. наук / Орлова Надежда Евгеньевна; Ставропольский гос. аграрный ун-т. - Воронеж, 2004. - 24 с. – Место защиты: Всерос. науч.-исслед. ветеринарный ин-т патологии, фармакологии и терапии.

164. Орлова, Н. Е. Экспресс метод диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы с помощью аппарата для определения точек акупунктуры / Н.Е. Орлова, С.А. Позов // Ветеринарная служба Ставрополя. - 2004. - №3. - С. 31-33.

165. Папуниди, К.Х., Применение обработанного закваской Леснова комбикорма и цеолитов для профилактики нарушения минерального обмена у свиней / К.Х Папуниди, Р.С. Чахмачев, О.В. Березина // Ветеринарный врач. - 2001. - №3(7). - С.75-77.

166. Пептидергическая регуляция гомеостаза / В.Х. Хавинсон, И.М. Кветной, В.В. Южаков [и др.]. – Санкт-Петербург: Наука, 2003. – 194 с.

167. Петров, А.М. Стимуляция иммунных реакций у телят-трансплантантов /А.М. Петров // Ветеринария. - 2001. - №10. - С. 22-24.

168. Преображенский, С.Н. Фармакокоррекция технологических стрессов в птицеводстве препаратами лития / С.Н. Преображенский, И.А.

Евтинов // Новые фармакологические средства в ветеринарии: матер. XVI Междунар. межвуз. научно-практ. конф. - Санкт-Петербург, 2004. - С. 87-88.

169. Применение производных хитина в животноводстве / А.Р. Таирова, Е.В. Лазарева, О.В. Голубева, Л.Г. Хайруллина // Современные проблемы ветеринарной терапии и диагностики болезней животных: матер. юбилейной Междунар. научно - практ. конф. - Троицк, 2007. - С.108.

170. ГОСТ Р 53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики: национальный стандарт Российской Федерации: издание официальное: утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. N 544-ст: дата введения 2010-03-01. - Москва: Стаидартинформ. 2009. - 12 с. – Текст: непосредственный.

171. Просекина, О.В. Морфогистологические изменения железистого желудка, двенадцатиперстной кишки и печени при добавлении к корму курам-несушкам цеолита Кемпендйского месторождения : специальность «Патология, онкология и морфология животных» 16.00.02: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Просекина Оксана Васильевна; ФГОУ ВПО «Якутская гос. с.-х. академия. – Якутск, 2009. – 23 с. – Место защиты: ФГОУ ВПО «Дальневосточный гос. аграрный ун-т».

172. Рыжкова, Г.Ф. Влияние биостимуляторов на основе янтарной кислоты на морфологические и биохимические показатели крови цыплят-бройлеров / Г.Ф. Рыжкова, Е.В. Александрова, А.А. Евглевский, Е.П. Евглевская // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. - Курск, 2011. - №5. - С. 71-73.

173. Профилактика факторных инфекционных болезней поросят с использованием иммуностимуляторов / С.И. Прудников, А.А. Духовский, Т.М. Прудникова, Ю.С. Аликин / Актуальные вопросы микробиологии и инфекционной патологии животных: матер. научно - произв. конф. - Омск, 2004. - С. 414 - 422.

174. Разумовская, В.В. Лейкоз крупного рогатого скота красной степной породы / В.В. Разумовская, В.Н. Васанова // Повышение эффективности лечения и профилактики акушерско-гинекологических заболеваний и биотехники размножения животных: матер. Междунар. научно-практ. конф. - Киров, 2005. - С.134-135.

175. Ремизова, С.Е. Иммуноморфологические реакции при аскаридозно-гетеракидозном заболевании кур / С.Е. Ремизова, С.В. Ларионов, Р.Т. Маннапова // Ветеринария. - 2004 - №5. - С. 35-36.

176. Решетников, И.С. Возрастная морфогенетическая корреляция между анатомическими показателями и гистологическими структурами тимуса / И.С. Решетников // Актуальные аспекты экологической, сравнительно-видовой, возрастной и экспериментальной морфологии: матер. Межд. научно-практ. конф. - Улан-Удэ, 2004. - С. 143-145.

177. Решетников, И.С. Тимус северного оленя / И.С. Решетников, Л.Н. Владимиров. - Москва: ИКЦ «Академкнига», 2002. - 238 с.

178. Родькина, А.А. Некроз и апоптоз в фабрициевой сумке у цыплят при болезни Гамборо /А.А. Родькина // Матер. Всерос. научно-метод. конф. патологоанатомов ветеринарной медицины. - Москва, 2003. - С.117-118.

179. Сабетова, К.Д. Влияние препарата «Кудесан» на клиническую картину у телят при миокардиодистрофии / К. Д. Сабетова // Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе: материалы 69-й Международной научно-практ. конф. в 3-х томах; под ред. Ю. В. Панкратова, Н.Ю. Парамоновой. - Караваево: Костромская государственная сельскохозяйственная академия, 2018, - С. 219-223.

180. Салаутин, В.В. Адаптивная реакция у цыплят при стрессах / В.В. Салаутин // Ветеринария. - 2000. - №1. - С.23-25.

181. Самохин, В.Т. Профилактика нарушений обмена микроэлементов у животных / В.Т. Самохин. - Воронеж, 2003. – 136 с.

182. Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев): СНИП 1045-73, утв.

06.04.1973. – Москва: Госстандарт, 2011. - 15 с.

183. Селезнев, С.Б. Постнатальный органогенез иммунной системы птиц и млекопитающих (эволюционно-морфологическое исследование): специальность «Патология, онкология и морфология животных» 16.00.02; «Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология и иммунология» 16.00.03: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Селезнев Сергей Борисович; Российский ун-т дружбы народов. - Иваново, 2000. -27 с. – Место защиты: Ивановская гос. с.-х. академия.

184. Селезнев, С.Б. Морфофункциональные особенности домашних птиц: лекция / С.Б. Селезнев, Г.А. Ветошкина, Л.Л. Овсищев. – Москва: «Красногорское ОАО», 2001. -22 с.

185. Сизякина, Л.П. Справочник по клинической иммунологии / Л.П. Сизякина, И.И. Андреева. - Ростов-на - Дону: Феникс, 2005. - 448 с.

186. Сковородин, Е.Н. Ультраструктура центральных органов иммунитета суточных утят / Е.Н. Сковородин // Современные тенденции инновационного развития ветеринарной медицины, зоотехнии и биологии: материалы Всерос. очно-заочной научно-практ. конф. с международным участием. - Уфа: Башкирский государственный аграрный университет, 2017. - С.133-140.

187. Сковородин, Е.Н. Морфологическое обоснование применения антиоксидантов при выращивании птицы / Е.Н. Сковородин, Г.В. Базекин, Г.З. Бронникова, О.В. Дюдьбин // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. - Уфа: Башкирский государственный аграрный университет, 2020. - С.114-125.

188. Сковородин, Е.Н. Цитология гепатоцитов перепелов при применении препарата диронакс / Е.Н. Сковородин, Г.З. Бронникова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии: сборник научных трудов Междунар. учебно-метод. и научно-практ. конф., посвящ. 100-летию со дня основания ФГБОУ ВО МГАВМиБ - МВА имени К.И. Скрябина. - Москва: ФГБОУ ВО «Московская государственная академия

ветеринарной медицины и биотехнологии - МВА имени К.И. Скрябина», 2019. - С. 171-173.

189. Соколов, М.Н. Фармако-токсикологические свойства гепрасана и его применение в птицеводстве: специальность «Ветеринарная фармакология с токсикологией» 06.02.03: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Соколов Максим Николаевич; Краснодарский науч.- исслед. вет. ин-т – обособленное структурное подразделение федерального гос. бюджетного науч. учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». - Краснодар, 2018. -23 с. – Место защиты: ФГБОУ ВО «Кубанский гос. аграрный ун-т имени И.Т. Трубилина».

190. Судаков, К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы / К.В. Судаков // Иммунология. - 2003. - №6. - С. 372 - 381.

191. Сулайманова, Г.В. Влияние повышенных доз тилозина на биохимические показатели крови и содержание малонового диальдегида в печени цыплят / Г.В. Сулайманова, Н.В. Донкова // Вестник ИрГСХА . - Иркутск: Иркутский. гос. аграрный ун-т им. А. А. Ежевского, 2018. - С. 149.

192. Суханова, С.Ф. Научное и практическое обоснование эффективности использования кормовых средств в гусеводстве / С.Ф. Суханова, Г.С. Азаубаева. - Курган: Курганская ГСХА, 2015. – 472 с.

193. Таирова, А.Р. Влияние хитозана на некоторые показатели иммунитета коров в условиях экологического неблагополучия /А.Р. Таирова, Г.В. Мещерякова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: матер. Межд. научно-практ. конф. - Троицк, 2005. - С. 128-129.

194. Таирова, А.Р. Влияние различных доз хитозана на иммунный статус бычков /А.Р. Таирова, А.И. Кузнецов / Ветеринарный врач. - 2001. - № 4. - С. 49-51.

195. Таирова, А.Р. Возможность практического применения хитозана при техногенных микроэлементозах крупного рогатого скота / А.Р. Таирова, Е.В. Лазарева, Р.Л. Миргалимов // Зоогигиена, ветеринарная санитария и

экология - основы профилактики заболеваний животных: матер. Межд. научно-практ. конф. - Москва, 2006. - С. 119-121.

196. Таирова, А.Р. Использование хитозана для коррекции уровня тяжелых металлов в продуктах убоя скота /А.Р. Таирова // Зоотехния. - 2001. - № 9. - С. 27-29.

197. Таирова, А.Р. Токсикологическая оценка хитозана из панциря камчатского краба / А.Р. Таирова, А.Я. Самуйленко, А.И., А.И. Албулов // Доклады РАСХН. - 2002. - № 1. - С. 40-41.

198. Терентьева, Е.Ю. Морфологические показатели органов и тканей цыплят-бройлеров и их коррекция при использовании Версал Ликвид: специальность «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» 06.02.01: автореф. дис. канд. вет. наук / Терентьева Евгения Юрьевна; ФГБОУ ВО «Саратовский гос. аграрный ун-т». - Саратов, 2018. - 21 с.

199. Толстиков, Г.А. Глицирризиновая кислота / Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, Э.Э. Шульц // Биоорганическая химия. - 1997. - Т.23, №9. - С. 691 - 709.

200. Толстиков, Г.А. Комплексы В - глицирризиновой кислоты как новые транспортные формы / Г.А. Толстиков, Ю.И. Муринов, Л.А. Балтина // Химический фармацевтический журнал. - 1990. - №8. - С.26-27.

201. Топурия, Л.Ю. Иммунологические показатели у телят под действием хитозана / Л.Ю. Топурия //Аграрная наука. - 2005. -№7. - С. 28-29.

202. Топурия, Л.Ю. Влияние рибава на естественную резистентность организма телят / Л.Ю. Топурия, Г.М. Топурия // Ветеринария. -2002. - №10. - С. 44 - 46.

203. Тюренок, И.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению кардиотонической активности лекарственных средств: часть первая / И.Н. Тюренок, В.Н. Перфилова. - Москва: Гриф и К., 2012. - С. 375 - 384.

204. Уша, Б.В. Клиническая диагностика внутренних незаразных болезней животных: учебник / Б.В. Уша, И.М. Беляков, Р.П. Пушкарев. -

Москва: КолосС, 2003. – 487 с.

205. Уша, Б. В. Ветеринарная пропедевтика: учебник / Б.В. Уша, И.М. Беляков; под ред. Б.В. Уша. - М. : КолосС, 2008. – 526 с.

206. Фаритов, Т.А. Цеолиты – уникальная природная кормовая добавка / Т.А. Фаритов, А.Е. Андреева // Научное обеспечение устойчивого функционирования и развития АПК: материалы Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием в рамках XIX Международной специализированной выставки "АгроКомплекс-2009". - 2009. - С.136-138.

207. Фархутдинов, С.М. Продуктивные качества цыплят-бройлеров при использовании препарата натурального происхождения Бетулин / С.М. Фархутдинов, Р.Р. Гадиев // Известия ОГАУ. – Оренбург, 2013. – №1(39). – С. 110-112.

208. Фисинин, В.И. Кормление сельскохозяйственной птицы: учебник / В.И. Фисинин, И.А. Егоров, И.Ф. Драганов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 344 с.

209. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: учебное пособие / Р.У. Хабриев; под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Изд-во Медицина, 2005. – 826 с.

210. Хазиев, Д.Д. Пробиотическая кормовая добавка Ветаспорин-актив в составе рациона цыплят-бройлеров / Д.Д. Хазиев, Р.Р. Гадиев, А.Ф. Шарипова, В.И. Косилов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – Оренбург, 2018. - С. 259-262.

211. Хамитова, З.И. Морфология застенных пищеварительных желез при применении полиферментативного препарата "Гимизим": специальность Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных 06.02.01: автореф. дис. ... канд.. биол. наук / Хамитова Земфира Идрисовна; ФГБОУ ВПО «Казанская гос. академия вет. медицины имени Н.Э. Баумана». – Саранск, 2011. – 20 с. – Место защиты: ФГБОУ ВПО «Мордовский. гос. ун-т им. Н.П. Огарева».

212. Хисамутдинова, Р.Ю. Антиаритмическая активность комплекса лаппаконитина с глицерризиновой кислотой (глиалин): специальность «Фармакология, клиническая фармакология» 14.00.25; автореферат дис. ... канд. биол. наук / Хисамутдинова Регина Юрисовна; Ин-т органической химии Уфимского научного центра РАН. - Уфа, 2007. - 21 с. – Место защиты: ГОУ ВПО «Волгоградский гос. мед. ун-т».

213. Хныченко Л. К. Стресс и его роль в развитии патологических процессов / Л.К. Хныченко, Н.С. Сапронов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2003. - Т. 2, № 3. - С. 2 - 15.

214. Худолеев, А.А. Стресс у спортивных лошадей /А.А. Худолеев, О.Г. Сапожникова, В.А. Оробец // Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных: сборник научных трудов по материалам 73-й науч.-практ. конф. - Ставрополь: АГРУС, 2009. - С 108-109.

215. Чарыев, А.Б. Качественные показатели мяса цыплят-бройлеров кросса ROSS 308 в условиях Туркменистана / А.Б. Чарыев, Г.Г. Гошаев, Р.Р. Гадиев // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. - 2010. - С. 39-43.

216. Чарыев, А.Б. Эффективность использования пробиотика субтилис при выращивании бройлеров / А.Б. Чарыев, Р.Р. Гадиев // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – Оренбург, 2014. - С. 139-141.

217. Чарыев, А.Б. Мясные качества цыплят-бройлеров при использовании кормовой добавки Гидролактив / А.Б. Чарыев, Р.Р. Гадиев, Ч.Р. Галина // Современное состояние, традиции и инновационные технологии в развитии АПК. - Уфа: Башкирский государственный аграрный университет, 2019. - С. 139-141.

218. Чуваев, И.В. Изучение кардиопротекторных свойств препарата Гепакардин / И.В. Чуваев, С.В. Глотова, А.А. Кудряшов., Ю.В. Ганкина // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. - 2010. - №2. - С. 26-33.

219. Чудинова, Ю.В. Эффективность применения пробиотика "субтилис" и мультиэнзимных премиксов при выращивании бройлеров высокопродуктивного кросса / Ю.В. Чудинова, Р.Р. Гадиев // Научные исследования в современном мире: проблемы, перспективы, вызовы. - Уфа: Башкирский государственный аграрный университет, 2012. - С. 295-298.

220. Чудов, И.В. Токсико-фармакологические свойства диалкилдисульфида с тиюфансульфоксидом: специальность «Ветеринарная фармакология с токсикологией» 16.00.04: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Чудов Иван Владимирович; Башкирский гос. аграрный ун-т. - Троицк, 2002. - 19 с. – Место защиты: Уральская гос. академия вет. медицины.

221. Чудов, И.В. Фармако-токсикологические свойства производных смоляных кислот, монометилового эфира кетотетракарбоновой кислоты и их применение в животноводстве: специальность «Ветеринарная фармакология с токсикологией» 06.02.03: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Чудов Иван Владимирович; ФГБОУ ВПО «Башкирский гос. аграрный ун-т». - Казань, 2014. - 41 с. – Место защиты: Федеральный центр токсиколог., радиац. и биол. безопасности.

222. Шагимухаметов, Р.Б. Стимуляция Т – и В-систем иммунитета при стрептококкозе телят биологически активными продуктами пчеловодства / Р.Б. Шагимухаметов, Р.Т. Маннапова, А.Н. Панин // Материалы II Междунар. конф. по апитерапии. - Уфа, 2000. - С. 201-206.

223. Blood Hematological and Biochemical Constituents, Antioxidant Enzymes, Immunity and Lymphoid Organs of Broiler Chicks Supplemented with Propolis, Bee Pollen and Mannan Oligosaccharides Continuously or Intermittently // Poultry Science. - 2017. - N96. -P. 4182-4192.

224. A.A. The impact of virginiamycin and probiotics on intestinal microbiome and growth performance traits of chicken broilers // Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya, 2021. - P.1220-1232.

225. Adamcova M., Potacova A., Popelova O. et al. Cardiac remodeling and MMPs on the model chronic daunorubicin - induced cardiomyopathy in rabbit. *Physiol. Res.* - 2010; 59: - P. 831-836.
226. Adetunji Adeniran, G. Ohore, O.G. ,Jarikre,T.A.,Oyebanji,V.,Emikpe,
227. Alloui, N., Sellaoui, S., Bennoune O., Ayachi, A. Relation between the bursa of Fabricius evolution and the weight of broiler chickens in intensive poultry flocks in Algeria // *Livestock Research for Rural Development*.-2020. - №32.
228. Anversa, P., Kajstura J., Rota M., Leri A. Regenerating new heart with stem cells. *J Clin Invest.* -2013.-123(1): 62 - 70.
229. Attia, Y.A., Al-Khalaifah, H., Ibrahim, M.S., Al-Harthi, M.A., El-Naggar, B.O. Humoral and mucosal immune responses in challenged chickens vaccinated with Infectious bursal disease vaccine using gums from *Cedrela odorata* and *Khaya senegalensis* as delivery agents // *Journal of Immunoassay and Immunochemistry.* - 2019.-N40. - P. 630-641.
230. Baltina L. A., Kondratenko R. M., Baschenko N. Z., Stolyarova O. V., Plyasunova, O. A., 2009. Synthesis and biological activity of new glycyrrhizic acid conjugates with amino acids and dipeptides. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 35 (4): 510-517.
231. Baltina L. A., Kondratenko R. M., Galin F. Z. , Plyasunova O. A., Tolstikov G. A., 2006. Synthesis of glycyrrhizic acid conjugates containing l-lysine // *Chemistry of Natural Compounds.* 42 (5): 543-548.
232. Baltina L. A., Kondratenko R. M., Stolyarova O. V., Plyasunova, O. A., Pokrovskii A. G., 2010. Synthesis and antiviral activity of 18 α -glycyrrhizic acid and its esters. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 44 (6): 299-302.
233. Baltina, L.A., Kondratenko, R.M., Baltina Jr., L.A., Plyasunova, O.A., Pokrovskii, A.G., Tolstikov, G.A., 2009. Search for new drugs: Prospects for the creation of new antiviral drugs based on glycyrrhizic acid and its derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 10: 539-548.

234. Baltina, L.A., Kondratenko, R.M., Mustafina, S.R., Flekhter, O.B. and MurinovYu.I. et al., 2001. Synthesis of glycyrrhizic acid from glycyrram and pharmacological characterization of the product. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1: 40-44.

235. Bazekin G. V., Ismagilova A. F., 2010. Effect of glycyrrhizic acid on parameters of acute toxicity of TMTD To white mice and the cumulative properties of TMTD In the organism of white rats. *Bulletin Bashkir state agrarian University*. 1: 35-38.

236. Bazekin G. V., Ismagilova A. F., 2012. Effect of glycyrrhizic acid on veterinary, sanitary characteristics of milk during chronic intoxication with organophosphorus compounds. *Russian journal problems of veterinary sanitation, hygiene and ecology*. 1: 231-237.

237. Bazekin G. V., Ismagilova A. F., 2012. The Study of Toxicological properties of drugs on the basis of new derivatives glycyrrhizic acid. *Scientific notes of the Kazan state Academy of veterinary medicine. N. Eh. Bauman*. 210: 20-23.

238. Bazekin G. V., Ismagilova A. F., 2015. Effect of glycyrrhizic acid on the formation of meat quality of pigs after deworming against ascariasis. *Proceedings of the Orenburg state Agrarian University*. 1 (51): 115-117.

239. Bertagnon, H.G., Batista, C.F., Santos, K.R., Gomes, R.C., Bellinazzi, J.B.andLibera, A.M., 2019. Alveolar macrophage functions during the transition phase to active immunity in calves. *Journal of Animal Science Volume 9 (96)*: 3738-3747.

240. Berisha, B *Molecular Reproduction and Development* / B Berisha, D Schams, D Rodler. - : Issue, 2018. - 622-634 c.

241. Bliard Ch., Massiot G., Nazabadioko S. Glycosylation of acids under phase transfer conditions. Partial Synthesis of saponins. // *Tetrahed. Lett.* - 1994.- V. 35, N 33. - P. 6107-6108.

242. Bliard Ch., Massiot G., Nazabadioko S., 1994. Glycosylation of acids under phase transfer conditions. Partial Synthesis of saponins. *Tetrahed. Lett.* 35 (33): 6107-6108.

243. Y.A. Attia, H. Al-Khalaifah, M.S. Ibrahim, A.E. Abd Al-Hamid, M.A. Al-Harthi, A. El-Naggar. Blood Hematological and Biochemical Constituents, Antioxidant Enzymes, Immunity and Lymphoid Organs of Broiler Chicks Supplemented with Propolis, Bee Pollen and Mannan Oligosaccharides Continuously or Intermittently // Poultry Science Association. - 2017.
244. Bruner-Tran K. L., Eisenberg E. et al. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4782-4791.
245. Byoung-Ki, An., Je-Hun, Ki.,; Lan, Zheng., Byung-Hern, Moon., Kyung, Woo Lee. Effects of dietary supplementation with detoxified *Rhus verniciflua* sap on egg production, yolk lipid and intestinal microflora in laying hens // *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences.* -2018.-№1.-P.86-90.
246. Carruthers, Hoffman, S.G., B., Melmon, K., Nierenberg, D. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology // Elsevier Inc, 2012. - P. 356.
247. Carvalho, D., Herpich, J.I., Chitolina, G.Z., De Souza Moraes, H.L., Pippi Salle, C.T. Characterization of immune and enteric systems of broilers after immunosuppression with dexamethasone // *Acta Veterinariae.* -2018. -N46. -P. 1606.
248. Cazaban, C., Majo Masferrer, N., Dolz Pascual, R., Costa, T., Gardin, Y. Proposed bursa of fabricius weight to body weight ratio standard in commercial broilers // *Poultry Science.* - 2015. - №94(9)
249. Chand, N., Durrani, F.R., Ahmad, S., Khan, A. Immunomodulatory and hepatoprotective role of feed-added *Berberis lycium* in broiler chicks // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* - 2011. - N91. - P.1737-1745.
250. Chand, N., Durrani, F.R., Ahmad, S., Khan, A. Immunomodulatory and hepatoprotective role of feed-added *Berberis lycium* in broiler chicks // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* - 2011. - N91. - P.1737-1745.
251. Chand, N., Durrani, F.R., Ahmad, S., Khan, A. Immunomodulatory and hepatoprotective role of feed-added *Berberis lycium* in broiler chicks // *Journal of the Science of Food and Agriculture.* -2011. -N91. - P.1737-1745.

252. Chernyi, N. V. Hematological and biochemical parameters of the blood sport shorses of ukrainian riding and trakenskoyebreeds / N.V. Chernyi, O. S. Machula, A. O. Krylova, P. P. Antonenko, Voronyak V.V. // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. - 2017. - V. 19, N 73. - С. 118-121.

253. Ciftci, M. , Guler, T. , GulcihaniSimsek, U., Dalkilic, B. , Bicer, Z. Theeffect of thymus vulgaris l. oil as growth promoter in broilers // Indian VeterinaryJournal.-2009.-№86.-P.930-932.

254. Cockhram F. Isolation of Bordetellobronchiseptica from a horse. Austr. V Cet. J., 1981, 57, 7, p.348.

255. Cran, H. Uterine prolapse in the mare // Vet. Rec., - 1975. - 97. - 1. - p.19.

256. Daneshmand, A., Kermanshahi, H., Danesh Mesgaran, M., King,A.J., Ibrahim, S.A. Effect of purine nucleosides on growth performance, gut morphology, digestive enzymes, serum profile and immune response in broiler chickens // BritishPoultryScience.-2017. -№58.-P.536-543.

257. Dementyev E.P., Bazekin G.V., Tokarev I.N., Lobodina G.V., Karimov F.A., Andreeva A.V., Gizatullin R.S., Ilyasova Z.Z., Giniyatullin M.G. and Bliznetsov A.V, 2018. The Application of Physical and Biological Stimulants in Livestock Breeding. Journal of Engineering and Applied Sciences, 13: P. 8325-8330.

258. Dolinin, I., Bazekin, G., Skovorodin, E., Sharipov, A., Chudov, I. The use of biostimulant for increasing the body weightgain of chickens // Periodico Tche Quimica. -2020. -N35. - P.800-812.

259. Duskaev, G., Rakhmatullin, S., Kwan, O. Effects of Bacillus cereus and coumarin on growth performance, blood biochemical parameters, and meat quality inbroilers // Veterinary World, 2020. - P. 2484-2492.

260. Edna Carvajal, B., Walter Hernández, A., María Torres, C. , Egberto Rueda, G., María Vásquez, R. Antimicrobial resistance of Escherichiacoli strains isolated from the bursa of Fabricius in broilers. // Journal of Veterinary Research of

Peru. -2019. -N30.- P. 430-437.

261. Effect of dietary supplementation with quercetin on broiler immunological characteristics // *Animal Feed Science and Technology*. -2014. - N198. - P.224-230.

262. Evans, D.L. Relationships between electrocardiographic findings, racing performance and training in standardbred horses / D.L.Evans, K.E.Polglaze // *Aust. Vet. J.*, 1994,-71(11).-P.375-378.

263. Gabitov I., Mudarisov S., Gafurov I., Ableeva A., Negovora A., Davletshin M., Rakhimov Z., Khamaletdinov R., Martynov V. and Yukhin G., 2018. Evaluation of the Efficiency of Mechanized Technological Processes of Agricultural Production. *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 13: P. 8338-8345.

264. Gabitov I., Negovora A., Khasanov E., Galiullin R., Farhshatov M., Khamaletdinov R., Martynov V., Gusev D., Yunusbaev N. and Razyapov M., 2019. Risk Reduction of Thermal Damages of Units in Machinery Heat Preparation for Load Acceptance. *Journal of Engineering and Applied Sciences*, 14: 709-716.

265. Gatiyatullin I. R., Bazekin G. V., Chudov I. V., 2018. Morphological and functional assessment of the myocardium of rats of Wistar line while applying glycyrrhizic acid. *Bulletin Bashkir state agrarian University*. 2 (46): 66-71.

266. Gatton, D. D. et al. Increased matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 in the monkey uveoscleral outflow pathway after topical prostaglandin F_{2α}-isopropylester treatment. *Arch Ophthalmol*. 2001; - 119: - 1165-1170.

267. Grossmann, J. Molecular mechanisms of “detachment-induced apoptosis-anoikis”. *Apoptosis*. 2002; 7: 247-260.

268. Guo, Y.L., Li, W.B., Chen, J.L. Influence of nutrient density and lighting regime in broiler chickens: Effect on antioxidant status and immune function // *British Poultry Science*. -2010. -№51.-P.222-228.

269. A.L., Goliomytis, M., Delis, S., Deligeorgis Impact of stocking density on broiler growth performance, meat characteristics, behavioural components and indicators of physiological and oxidative stress // *Poultry Science Association*. - 2014.

270. Hani, M., Hamodi. Comparative Anatomical, Histological and Histochemical Study of the Liver in Three Species of Birds // Raf. J. Sci. - 2013. - N5. - C.12-23.

271. Hoffman-Pennesi, D. , Wu, C. The effect of thymol and thyme oil feed supplement ationon growth performance, serum antioxidant levels, and cecal Salmonella population in broilers //Journal of Applied Poultry Research. - 2010. - №19.

272. Hosseini, S.M. Study on the effects of Saccharomysec cerevisiae SC47 on visceral and immune organs of broiler chickens // Global Veterinary. - 2011. - N7. - P.297-300.

273. Houshmand, M., Azhar, K., Zulkifli, I., Bejo, M.H., Kamyab, A. Effects of prebiotic, protein level, and stocking density on performance, immunity, and stress indicators of broilers // Poultry Science. - 2012. - N91. - P. 393-401.

274. Ito T. et al. Effects of antiglaucoma drops on MMP and TIMP balance in conjunctival and subconjunctival tissue. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: P. 823-830.

275. Jahanian, R. Immunological responses as affected by dietary protein and arginine concentrations in starting broiler chicks // Poultry Science. - 2009. – N.88. - P.1818-1824.

276. Kendall, M.D. Avian thymus glands: a review // J. Developmental and Comparative Immunology. - 1980. -N.1. - P.191-209.

277. Kim W.U., Min S.Y., Cho M.L. et al. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis Arthritis. Res Ther. 2005; 7(1): P. 71 - 79.

278. Kot, K. Transvaginal, ultrasound-guided biopsy of the corpus luteum in cattle / K. Kot et al. // Theriogenology. 1999, 52 (6). P. 987-993.

279. Lee K.S., Min K.H. et al. Vascular endothelial growth factor modulates matrix metalloproteinase-9 expression in asthma. 2006; 174: 161-170.

280. Lluri G., Langlois G.D., Soloway P.D. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) regulates myogenesis and beta1 integrin expression in vitro. *Exp. Cell Res.* 2008; 314: 11 - 24.

281. Madej ,J.P., Bednarczyk, M. Effect of in ovo-delivered prebiotics and symbiotic son the morphology and specific immune cell composition in the gut - associated lymphoid tissue // *Poultry Science.* -2016. – N.95. - P.19-29.

282. Madej, J.P. , Stefaniak, T., Bednarczyk, M. Effect of in ovo-delivered prebiotics and synbiotics on lymphoid - organs' morphology in chickens // *Poultry Science.* - 2015. – N.94. - P.1209-1219.

283. Maksymovych I. Electrocardiographic in dicat or shut sulhorses breed / I Maksymovych. // *Науковий вісник ветеринарної медицини.* - 2014. - №14 (114) –С. 40-43.

284. Maksymovych I. The influence of gender on blood biochemical parameters in sport horses / Maksymovych I., Slivinska L. // *Науковий вісник ветеринарної медицини.* - 2016. - N 1 (127). - P. 57-64.

285. Manafi, M., Umakantha, B., Narayana Swamy, H., Mohan, K. Evaluation of high-grade sodium bentonite on performance and immune status of broilers, fedochratoxin and aflatoxin // *World Mycotoxin Journal*, 2009. -P. 435-440.

286. Marbach W. AP unde AST Blutplasmasals Parametr der Kondition von Wirkung von Coforta. *Vet.Ved. Nachr.*, 1980, 1, P. 63-69.

287. Marbach W. Ergebnisse der Verabreichung von Catosalon Sportferde in Argentinien. *Vet. Ved. Nachr.*, 1980, 1, P. 83-92.

288. Mengshol J.A., Vincenti M.P., Brinckerhoff C.E. IL-1 induces collagenase-3 (MMP-3) promoter activity in stably transfected chondrocytic cells: requirement for Runx-2 and activation by p38 MAPK and JNK pathways. *Nucl Acids Res.* 2001; 29: P. 4361-4372.

289. Mihara, M. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCl4 intoxication and vitamin E deficiency/M. Mihara, M. Uchiyama, K. Fukuzawa // *Biochem. Med.* - 1980. - V. 23,

N.3. -P.302-311.

290. Ming, L.J., Yin, A.C.Y. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid, 2013. Natural Product Communications, 8 (3): 415-418.

291. Morrison J.C. et al. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. Exp Eye Res. 1997; 64: 85-96.

292. M' Sadeq, S.A., Wu, S.-B., Choct, M., Swick, R.A. Influence of tracemineral sources on broiler performance, lymphoid organ weights, apparent digestibility, and bonemineralization// PoultryScience.-2018.-№97.-P.3176-3182.

293. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. J Biol Chem. 1999; 274: P. 21491-21494.

294. Nishi Y., Tsukano, K., Otsuka, M., Tsuchiya, M. and Suzuki, K., 2019. Relationship between bronchoalveolar lavage fluid and plasma endotoxin activity in calves with bronchopneumonia. The Journal of veterinary medical science. 7 (81): 1043-1046.

295. Nozdrin G. A. Hematological blood indexes of various age sport horses at use of probiotic medicine Vetom 3.22 / Nozdrin G.A., Didenko E.A., Lelyak A.I., Lelyak A.A., Andreeva Z.V. // Journal of Animal and Veterinary Advances. 2015. - V. 14, N.13. - P. 399-406.

296. Nozdrin, G.A., Rafikova, E.R., Lelyak, A.I., et al. New preparation basedon duddingtoniaflagrans as an alternative trigger for growth stimulating factors in theorganisms of broilers // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. - N10. - P.253-254. N.92. - P.956-965.

297. Oka T, Maillet M, Watt A, Schwartz R.J, Aronow B.J. et al. Cardiac-specific deletion of Gata4 reveals its requirement for hypertrophy, compensation, and myocyte viability. Circ Res. – 2006. - V.98. - P.837 - 845.

298. Otsuka A. Physico-chemical properties of glycyrrhizic acid in aqueous media. I. Surface-active properties and formation of molecular aggregates. // Yakugaku Zasshi. -1976. -V.96, N 2, - P.203-208.

299. Oznurlu, Y. , Celik, I. , Telatar, T. , Sur, E. Histochemical and histologicalevaluations of the effects of high incubation temperature on embryonic

development of thymus and bursa of Fabricius in broiler chickens // British Poultry Science, 2010. - P.43-51.

300. Rajput, I.R., Li, L.Y., Xin, X., Yu, D.Y., Li, W.F. Effect of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus subtilis* B10 on intestinal ultrastructure modulation and mucosal immunity development mechanism in broiler chickens // Poultry Science. - 2013. -

301. Rama Rao, S.V., Prakash, B., Raju, MVLN, Poonam, S., Murthy, O.K. Effect of supplementing organic selenium on performance, carcass traits, oxidative parameters and immune responses in commercial broiler chickens // Asian – Australasian Journal of Animal Sciences. -2013. -N.26. -P. 247-252.

302. Reef V.B. Treatment of atrial fibrillation in horses: new perspectives / V.B. Reef, J.M. Reimer, P.A. Spencer // J. Vet. Intern. Med, - 1995. - V.9(2). - P. 57-67.

303. Reirner, J.M. Ventricular arrhythmias in horses 21 cases (1984-1989) / J.M. Reimer, V.B. Reef, R.W. Sweeney // J. Am. Vet. Med. Assoc., 1992. – V.201(8). -P. 1237-1243.

304. Roesch X. Verlaufsberichte in equinen Herpesinfektion mit EHV-1 und EHV - 4 - Vi Prakt. Tierarzt. -1992, -V.73, N.11,- P. 1050-1056.

305. Romppanen, T. Post embryonic development of the chicken bursa of Fabricius: a light microscopic histoquantitative study // J. Poultry Sci, November. -1982.-№11.-P.2261-2270.

306. Ryu, S.-T., Park, B.-S., Bang, H.-T., Kang, H.-K., Hwangbo, J. Effects of anti-heat diet and in ventilation on growth performance, immune organ, microorganism and short chain fatty acids of broiler chickens under heat stress // Journal of Environmental Biology. -2016. – N.37. -P.185-192.

307. Schlötzer-Schrehardt U. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci.2003; 44 (3): 1117-1125.

308. Shah, M., Zaneb, H., Masood, S., Amanullah, H., Rehman, H.. Effect of zinc and probiotics supplementation on performance and immune organs morphology in heat stressed broilers // South African Journal of Animal Sciences. - 2018. – N.48. - P.1017-1025.

309. Siahpour, S., Karimi Torshizi, M.A., Shariatmadari, F., Niknafs, F. Effect of vitamin and mineral premixes with drawal time on growth and economic performance of broiler chickens // Journal of Veterinary Research.-2010.-№65.- P.13-18.

310. Skovorodin E. N., Bagautdinov A. M., Gimranov V. V., Ivanov A. I., Karimov F. A., Kirilov V. G., Khokhlov R.Yu., Bazekin G. V., Gatiyatullin I. R. and Dyudbin O. V., 2018. Morphogenesis of Bovine Ovaries in Prenatal Ontogenesis in Norm and in Pathology of Metabolism in Cows-Mothers. Journal of Engineering and Applied Sciences, 13: P. 8768-8781.

311. Slivinska L. G. Biochemical profile of sport horses blood / Slivinska L. G., Maksymovych I. A. // БІОЛОГІЯ ТВАРИН. - 2016. - V.18, N. 2. - P. 105-112.

312. Solcan, C., Solcan, G., Oprisan ,B., Spataru, C., Floristean, V. Immunotoxic action of aflatoxin B1 against lymphoid organs is coupled with the high expression of Bcl-2 by reticulo-epithelial cells in broiler chickens // Journal of Animal and Veterinary Advances. -2014. -N.13. -P. 937-944.

313. Tyurina, D.G., Laptev, G. Yu. , Yildirim, E.A., Dunyashev, T.P., Grozina The impact of virginiamycin and probiotics on intestinal microbiome and growth performance traits of chicken(gallus gallus l.) Broilers // Agricultural Biology Editorial. - 2020.

314. Valente P., Fassina G., Melchiori A. et al. TIMP-2 over-expression reduces invasion and angiogenesis and protects B16F10 melanoma cells from apoptosis. Int. J. Cancer. - 1998. -V.75. - P. 246 - 253.

315. Wang H., Keiser J.A. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells. Circ Res. - 1998. -V.83. - P. 832-840.

316. Wang H., Keiser J.A. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells. *Res.* - 1998. - V.83. - P.832-840.
317. Woessner J.F. The family of matrix metalloproteinases. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 732: 11-21.
318. Zahner G. et al. Prostaglandin E2 stimulates expression of matrix metalloproteinase-2 in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int.* - 1997. - V.51. - P. 1116-1123.
319. Zammit, V.A., Park, S.O. Effect of Smart Poultry on Growth Performance, Blood Biochemical Parameters and Caecal Fermentation Indices of Broiler Chickens // *Animal Nutrition and Feed Technology.* -2020. -N.20. -P. 419-432.
320. Zhang, T., Xie, J., Zhang, M., Fu, N., Zhang, Y. Effect of a potential probiotics *Lactococcus garvieae* B301 on the growth performance, immune parameters and caecum microflora of broiler chickens // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition.* -2016. -N.100. - P. 413-421.
321. Zheng, L., Ma, Y.E., Gu, L.Y., Guo, X.Y., Zhan, X.A. Growth performance, antioxidant status, and nonspecific immunity in broilers under different lighting regimens // *Journal of Applied Poultry Research.* -2013. -N.22. -P. 798-807.
322. Zheng, L., Ma, Y.E., Gu, L.Y., Guo, X.Y., Zhan, X.A. Growth performance, antioxidant status, and nonspecific immunity in broilers under different lighting regimens // *Journal of Applied Poultry Research.* -2013. - N.22. - P. 798-807.
323. Zhou, M., Tao, Y., Lai, C., Zhou, Y., Yong, Q. Relation between the bursa of Fabricius evolution and the weight of broiler chickens in intensive poultry flocks in Algeria // *Animals.* - 2019. -N.9.- P. 817.
324. Jameson J.L. *Endocrinology: Adult and Pediatric E-Book.* Elsevier Health Sciences. 2015. P. 2179.
325. Neves, M.M. Tamanho amostral para estudo da proporção volumétrica

dos constituintes do corpólúteobovino / M.M. Neves, Jr. Maques // Arch. Vet. Sci, 7, P. 81-85.

326. Parkinson, T.J., Turvey, A., Jenner, L.J. 1994. A morphometric analysis of the corpus luteum of the cow during the estrous cycle and early pregnancy // Theriogenology. - 1994. V. 41 (5), - P. 1115-1126.

327. Siqueira, L.G. Vascular and morphological features of the corpus luteum 12 to 20 days after timed artificial insemination in dairy cattle / L.G. Siqueira, E.K. Arashiro, A.M. Ghetti et al. // Journal of Dairy Science. - 2019. - V.102 (6), - P. 5612-5622.

328. Skovorodin, E.N. Morphogenesis of Bovine Ovaries in Prenatal Ontogenesis in Norm and in Pathology of Metabolism in Cows Mothers / E.N. Skovorodin, V.V. Gimranov, F.A. Karimov et al. // Journal of Engineering and Applied Sciences. - 2018. - V.13 (Special Issue 11) - P. 8768-8781.

329. Cools, S. Topographic distribution of the different cell types, connective tissue and vascular tissue lumina within a functional bovine corpus luteum and its association with breed, type of fixation protocol and stage during the cycle / S. Cools, W. Van den Broeck, S. De Vliegher et al. // Reproduction in Domestic Animals. - 2013. - V.48 (4). - P. 627-635.

330. Kot, K. Transvaginal, ultrasound-guided biopsy of the corpus luteum in cattle / K. Kot et al. // Theriogenology. - 1999. -V.52 (6). -P. 987-993.

331. Walusimbi, S.S. Luteal cells from functional and regressing bovine corpora lutea differentially alter the function of gamma delta T cells / S.S. Walusimbi, J.L. Pate // Biology of reproduction. - 2014. - V.90 (6). P. 1 - 10.

332. Vargas, L.R. Morfologia e grânulos citoplasmáticos do corpólúteo de vacas aneladas (*Bos taurus indicus*) gestantes e não gestantes / L.R. Vargas, P.R. Xavier, C.A. Rezende et al. // Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. - 2015. - V.67, N.2, - P. 411-416.

333. Jaskowski, B.M. Corpus luteum with a cavity in cattle: An overview of past and present knowledge / B.M. Jaskowski // Medycyna Weterynaryjna. - 2019. - V.75 (6). -P. 340-346.

334. Berisha, B. Changes in the expression of prostaglandin family members in bovine corpus luteum during the estrous cycle and pregnancy / B. Berisha, D. Schams, D. Rodler et al. // Molecular Reproduction and Development. - 2018. - V. 85, Issue 7. - P. 622-634.

335. Jonczyk, A.W. Effects of prostaglandin F₂ α (PGF₂ α) on cell-death pathways in the bovine corpus luteum (CL) / A.W. Jonczyk, K.K. Piotrowska-Tomala, D.J. Skarzynski // BMC Veterinary Research. - 2019. - V. 15, Issue 1, P.21.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Общая схема и объем исследований. С. 54.
2. Таблица 1 – Условия опытов. С. 55.
3. Таблица 2 – Морфологический состав крови крыс. С. 73.
4. Рисунок 2 - Изменения количества лейкоцитов в крови крыс. С. 74.
5. Таблица 3 - Содержание Т- и В-клеточных популяций лимфоцитов в крови подопытных крыс. С. 75.
6. Рисунок 3 - Динамика относительного количества Т-лимфоцитов в крови крыс. С. 76.
7. Рисунок 4 - Динамика относительного количества В-лимфоцитов в крови крыс. С. 77.
8. Таблица 4 - Иммунологические показатели крови крыс. С. 79.
9. Рисунок 5 - Динамика количества лизоцима в сыворотке крови крыс. С. 80.
10. Рисунок 6 - Изменения бактерицидной активности сыворотки крови крыс. С. 81
11. Рисунок 7 - Динамика активности комплемента у крыс. С. 82.
12. Рисунок 8 - Изменения фагоцитарной активности нейтрофилов крови крыс. С. 83.
13. Таблица 5 - Биохимические показатели крови крыс. С. 85.
14. Рисунок 9 – Динамика количества общего белка сыворотки крови крыс. С. 87.
15. Рисунок 10 - Динамика количества альбуминов сыворотки крови крыс. С. 87.
16. Рисунок 11 – Динамика количества α -глобулинов в сыворотке крови крыс. С. 88.
17. Рисунок 12 – Динамика количества β -глобулинов в сыворотке крови крыс. С. 89.

18. Рисунок 13 – Динамика количества γ -глобулинов в сыворотке крови крыс. С. 89.
19. Рисунок 14 - Изменения активности АСТ крови у крыс. С. 90.
20. Рисунок 15 - Изменения активности АЛТ крови у крыс. С. 90.
21. Таблица 6 –Иммунологические показатели кровителят. С. 96.
22. Таблица 7 – Иммунологические показатели телят, больных бронхопневмонией при разных способах лечения. С. 100.
23. Таблица 8 - Биохимические показатели крови телят после применения глицирризиновой кислоты. С. 102.
24. Рисунок 16 –Иммунологические показатели здоровых и больных бронхопневмонией телят. С. 103.
25. Рисунок 17 - Динамика иммуноглобулинов в сыворотке крови телят. С. 104.
26. Таблица 9 –Результаты лечения больных бронхопневмонией телят. С. 105.
27. Таблица 10 - Иммунологические показатели организма телят. С. 110.
28. Рисунок 18 – Содержание количества лизоцима в сыворотке крови телят. С. 112.
29. Рисунок 19 - Динамика бактерицидной активности сыворотки крови телят С. 112
30. Таблица 11 - Содержание лейкоцитов в крови телят. С. 113.
31. Рисунок 20 – Количество лейкоцитов в крови телят. С. 115.
32. Рисунок 21 –Динамика количества лимфоцитов в крови телят. С. 115.
33. Таблица 12 - Содержание иммуноглобулинов в крови телят. С. 116.
34. Рисунок 22 - Динамика количества IgG в сыворотке крови телят. С. 117.
35. Рисунок 23 - Динамика количества Ig M в сыворотке крови телят. С. 117.
36. Рисунок 24 - Динамика количества Ig A в сыворотке крови телят. С. 118.

37. Таблица 13 – Профилактическая эффективность глицирризиновой кислоты. С.118.

38. Таблица 14- Терапевтическая эффективность глицирризиновой кислоты. С. 119.

39. Таблица 15 - Исследование острой токсичности высокоочищенной глицирризиновой кислоты у белых мышей. С. 125.

40. Таблица 16 - Противовоспалительная активность глицирризиновой кислоты на различных моделях воспаления, вызванных каррагенином и лидокаином. С. 128.

41. Таблица 17 - Противовоспалительная активность глицирризиновой кислоты на различных моделях воспаления, вызванных формалином и яичным белком. С. 128.

42. Таблица 18 - Исследование острой токсичности глицирризиновой кислоты у белых мышей при отравлении Рогор– С. 130.

43. Таблица 19 - Ветеринарно-санитарные показатели молока дойных коров опытных и контрольной групп. С. 131.

44. Рисунок 25 – Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального полового цикла. Крупные лютеиновые клетки со светлым ядром и мелкозернистой цитоплазмой. Тека-лютеиновые клетки по ходу соединительнотканых перегородок. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 200. С. 142.

45. Рисунок 26 - Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального полового цикла. Крупная лютеиновая клетка. Светлое ядро с инвагинациями. Цитоплазма с обилием ультраструктур. Электроннограмма. Ув. 20 000. С. 142.

46. Рисунок 27 – Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального полового цикла. Крупная лютеиновая клетка. Светлое ядро с инвагинациями. Цитоплазма с гипертрофированными митохондриями. Электроннограмма. Ув. 20 000. С. 143.

47. Рисунок 28 – Желтое тело яичника на 11-е сутки нормального

полового цикла. Тека-лютеиновая клетка. Светлое ядро с инвагинациями. Цитоплазма с умеренным числом ультраструктур. Электроннограмма. Ув. 20 000. С. 145.

48. Рисунок 29 – Желтое тело яичника через 4-е суток после введения простагландина (250 мкг). Лютеиновые клетки сморщенные, вытянутые и вакуолизированные. Окр. Гематоксилин и эозин. Ув. 200. С. 148.

49. Рисунок 30 – Желтое тело яичника на 4-е сутки после введения простагландина (250 мкг). Ультраструктурные признаки лютеолизиса. Расширенные межклеточные пространства. Гиперхромные ядра и плотные конденсированные ядрышки. Электроннограмма. Ув. 8000. С. 149.

50. Рисунок 31 – Желтое тело яичника на 4-е сутки после введения простагландина (500 мкг). Ультраструктурные признаки лютеолизиса. Гибель лютеиновых клеток путем апоптоза. Электроннограмма. Ув. 8 000. С. 149.

51. Рисунок 32 – Желтое тело яичника на 2-е сутки после введения простагландина (1000 мкг). Ультраструктурные признаки лютеолизиса. Кровоснабжение резко нарушено. Расширенный и разрушающийся капилляр. Фенестры не выражены. Гиперхромные ядра эндотелиоцитов. Электроннограмма. Ув. 8 000. С. 150.

52. Рисунок 33 – Структура стенки левого желудочка сердца крысы I опытной группы. Высокая клеточная плотность кардиомиоцитов. Признаки некроза кардиомиоцитов отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40 С. 155.

53. Рисунок 34 – Инфильтрация макрофагами, клетками Аничкова в миокарде у крыс I опытной группы. Кариокинез ядер (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200 С. 156.

54. Рисунок 35 – Инфильтрация миокарда макрофагами, клетками Аничкова, малодифференцированными клетками и их митоз (↑) у крыс I опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. Вставка- ув. 400.С. 156.

55. Рисунок 36 – Сеть тонких коллагеновых волокон между мышечными волокнами в миокарде крыс I опытной группы. Окраска по Маллори. Ув. 100.С. 157.

56. Рисунок 37 – Воспалительно-клеточные инфильтраты в мышечной стенке левого желудочка у крыс II опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. С. 158.

57. Рисунок 38 – В мышечной стенке левого желудочка у крыс II опытной группы присутствует жировая дистрофия. Некроз кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. С. 158.

58. Рисунок 39 – В интерстиции миокарда, у крыс II опытной группы, лимфоциты распределены диффузно. Вставка - диапедез эритроцитов и лимфоцитов из кровяного русла. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. Вставка – ув. 400. С. 159.

59. Рисунок 40 – Зоны повреждения миокарда – склероз миокарда, у крыс II опытной группы. Окраска по Маллори. Ув. 200. С. 160.

60. Рисунок 41 – Миокард левого желудочка крыс III группы. Плотное прилегание пучков сердечных мышечных волокон. Полнокровие кровеносных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. С. 160.

61. Рисунок 42 – Миокард левого желудочка крыс III группы. Поперечная исчерченность кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. С. 162.

62. Рисунок 43 – Левый желудочек сердца крыс III группы. Тонкая сеть коллагеновых волокон в интерстиции в периваскулярном пространстве. Окраска по Маллори. Ув. 40.С. 162.

63. Рисунок 44 – Рыхлая соединительная ткань в интерстиции и перимизиомиокарда у крыс I группы через 30 дней. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 40. С. 163.

64. Рисунок 45 - Строение миокарда крыс I опытной группы через 30 суток (ГК+адреналин). Отсутствие очагов воспалительно-клеточной инфильтрации миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40. С. 164.

65. Рисунок 46 – Гемокапилляры в миокарде крыс I опытной группы через 30 дней (ГК+адреналин). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. С. 164.

66. Рисунок 47 - Разрастание аваскулярной плотной волокнистой соединительной ткани в интерстиции и перимизии миокарда крыс во II опытной группе через 30 дней. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 40. С. 165

67. Рисунок 48 - Воспалительно-клеточная инфильтрация, клетки Аничкова. Сладж эритроцитов в гемокапиллярах у крыс во II опытной группе через 30 дней. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200. С. 166.

68. Рисунок 49 - Жировое перерождение рубца в тканях миокарда у крыс II опытной группы через 30 дней. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 100. С. 166.

69. Рисунок 50 - Кардиосклероз в тканях миокарда у крыс II опытной группы через 30 дней. Окраска по Маллори. Ув. 200. С. 167.

70. Рисунок 51 - Периваскулярный склероз в тканях миокарда у крыс II опытной группы через 30 дней. Окраска по Маллори. Ув. 200. С. 168.

71. Рисунок 52 – Количественное определение степени фиброза на поперечных срезах сердца крыс через 30 дней после применения адреналиновой пробы повреждения миокарда. С. 169.

72. Рисунок 53 – Выявление Gata 4+ клеток (↑) в миокарде у крыс контрольной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ клеток с докраской гематоксилином. Ув.200. С. 171.

73. Рисунок 54 - Выявление MMP 9+ клеток в миокарде у крыс контрольной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMP 9+ с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 171.

74. Рисунок 55 - Выявление Timr-2+ клеток в миокарде у крыс контрольной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Timr-2+ с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 172.

75. Рисунок 56 - Выявление Gata 4+ клеток в миокарде крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 172.

76. Рисунок 57 – Выявление Gata 4+ клеток в миокарде крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ с докраской гематоксилином. Ув. 200 С. 173.

77. Рисунок 58 - Выявление MMR 9+ клеток в субэпикардальном пространстве миокарда у крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMR 9+ с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 173.

78. Рисунок 59 - Выявление MMR 9+ клеток в реактивной зоне миокарда крыс первой опытной группы. Реакция отрицательная, антиген отсутствует. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMR 9+ с докраской гематоксилином. Ув. 100 С. 174.

79. Рисунок 60 – Выявление Timr-2+ клеток в миокарде крыс первой опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Timr-2+ с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 174.

80. Рисунок 61 – Выявление Gata 4+ клеток в миокарде крыс второй опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Gata 4+ с докраской гематоксилином. Ув. 100. С. 175.

81. Рисунок 62 – Выявление MMR-9+ клеток в зоне ремоделиции миокарда крыс второй опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMR-9+ с докраской гематоксилином. Ув. 200. С.176.

82. Рисунок 63 – Выявление MMR-9+ клеток в субэпикардальном пространстве миокарда крыс II опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления MMR-9+ с докраской гематоксилином. Ув.100. С. 176.

83. Рисунок 64 - Выявление TIMP-2+ клеток в миокарде крыс второй опытной группы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления TIMP-2+ с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 177.

84. Таблица 20 – Количественное определение антигенов в реактивных зонах миокарда крыс - в зонах его ремоделиции / воспалении через 30 дней

после начала эксперимента. С. 178.

85. Рисунок 65 – Динамика численности антигенов в реактивных зонах миокарда крыс на фоне применения глицирризиновой кислоты. С. 178.

86. Рисунок 66 – Электрокардиограмма Кассиуса-Клея. Малый вольтаж зубца R при сравнительно большом зубце T (25 мм/с, 10 мВ). С. 183.

87. Рисунок 67 – Электрокардиограмма Варшавы. Малый вольтаж зубцов, расширение зубца T и деформация комплекса QRS (25 мм/с, 10 мВ). С. 183.

88. Рисунок 68 – Электрокардиограмма Ударника. Неполная АВ блокада (25 мм/с, 10 мВ). С. 183.

89. Рисунок 69 – Электрокардиограмма Каракума. Деформация комплекса QRS, зубца T (25 мм/с, 10 мВ). С. 183.

90. Рисунок 70 – Электрокардиограмма Довода. Деформация комплекса QRS. Относительное удлинение интервалов PQ, QT (25 мм/с, 10 мВ). С. 183.

91. Таблица 21 – Данные электрокардиограммы лошадей по II отведению до лечения. С. 185.

92. Таблица 22 – Гематологические и иммунологические показатели лошадей до лечения. С. 188

93. Таблица 23 – Иммунобиохимические показатели лошадей до лечения. С. 189

94. Таблица 24 – Данные электрокардиограммы лошадей по II отведению после применения глицирризиновой кислоты. С. 191.

95. Таблица 25 – Гематологические и иммунологические показатели лошадей после применения глицирризиновой кислоты. С. 193.

96. Таблица 26 – Иммунобиохимические показатели лошадей после применения глицирризиновой кислоты. С. 195.

97. Таблица 27 – Морфологический состав крови свиноматок. С. 197.

98. Таблица 28 – Фагоцитарные свойства нейтрофилов крови свиноматок. С. 199.

99. Таблица 29 – Иммунологические показатели крови свиноматок. С. 200

100. Таблица 30 –Содержание АСТ и АЛТ в крови свиноматок. С. 201.
101. Таблица 31– Биохимические показатели крови свиноматок.С. 202.
102. Таблица 32 – Показатели минерального обмена свиноматок. С. 203.
- 103.Таблица 33 – Показатели воспроизводительной функции свиноматок. С. 205.
104. Таблица 34 – Морфологические показатели крови поросят. С. 208.
- 105.Таблица 35– Иммунологические показатели крови поросят. С. 210.
- 106.Таблица 36– Фагоцитарные свойства нейтрофилов крови поросят. С. 211.
107. Таблица 37– Химический состав длиннейшей мышцы свиней при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима. С. 214.
108. Таблица 38 – Показатели контрольного убоя свиней, получавших глицирризиновую кислоту и нуклеостим. С. 215.
109. Таблица 39– Аминокислотный состав белка мяса свиней, при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима. С. 215.
110. Таблица 40 – Содержание макро- и микроэлементов в мясе свиней, при применении глицирризиновой кислоты и нуклеостима. С. 216.
111. Таблица 41 – Влияние нуклеостима на рост массы тела цыплят-бройлеров.С. 218.
112. Таблица 42 – Масса центральных органов иммунной системы цыплят-бройлеров в возрасте 42-х дней. С. 220.
113. Рисунок 71 – Тимус цыплят-бройлеров в опытной группе. Четкая дифференциация коркового и мозгового слоев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. С. 222.
114. Рисунок 72 – Тимус цыплят-бройлеров в контрольной группе. Четкая дифференциация коркового и мозгового слоев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100. С. 222.
115. Рисунок 73 – Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.200. С. 223.
116. Рисунок 74 – Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров

контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. С. 224.

117. Рисунок 75 –Тимус цыплят-бройлеров контрольной группы. Кровеносные сосуды со свободным просветом. Окраска по ван-Гизону. Ув. 200. С. 224.

118. Рисунок 76. - Тимус цыплят-бройлеров опытной группы. Умеренное утолщение рыхлой волокнистой соединительной ткани. Окраска по ван-Гизону. Ув. 400. С. 225.

119. Рисунок 77 – PCNA+ клетки в мозговом веществе цыплят-бройлеров контрольной группы. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 650. С. 226.

120. Рисунок 78 - PCNA+ клетки в мозговом веществе цыплят-бройлеров опытной группы. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA. Непрямая стрептавидин- биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 650. С. 226.

121. Рисунок 79 – Величина тимусной дольки цыплят-бройлеров опытной и контрольной групп (мкм). Ось у - мкм, ось х- исследуемые параметры при ув. 40. С. 227.

122. Рисунок 80 – Толщина коркового и мозгового слоев тимусной дольки. Ось у- мкм, ось х- исследуемые параметры при ув. 40. С. 228.

123. Рисунок 81 – Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров контрольной группы. Выявление caspasa 3+ клеток (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к caspasa 3. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской ядер гематоксилином. Ув. 200. С. 229.

124. Рисунок 82 – Мозговое вещество тимуса цыплят-бройлеров опытной группы. Выявление caspasa3+ клеток (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к caspasa 3. Непрямая стрептавидин-

биотининовая система детекции с докраской ядер гематоксилином. Ув. 200. С. 229.

125. Рисунок 83 – Численность Caspasa 3+клеток в мозговом слое тимуса у цыплят-бройлеров контрольной и опытной групп. Ось у - количество клеток в полях зрения (штуки), ось х- исследуемые параметры при ув. 400. С. 230.

126. Рисунок 84 - Тимус цыплят-бройлеров контрольной группы. CD 68+ клетки. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Ув. 200.

127. Рисунок 85 – CD 68 клетки (↑) в мозговом веществе тимуса цыплят-бройлеров опытной группы. CD 68+ клетки в ткани тимуса. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Непрямая стрептавидин-биотининовая система детекции с докраской ядер гематоксилином. Ув. 200. С. 231.

128. Рисунок 86 - Численность CD 68 клеток в ткани тимуса у цыплят-бройлеров контрольной и опытной групп. Ось у - количество клеток в полях зрения (штуки), ось х- исследуемые параметры при ув. 400. С. 232.

129. Рисунок 87 – Складки бursы цыплят-бройлеров контрольной группы. Признаки редукции и запустевания отдельных лимфоидных узелков. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40. С. 233.

130. Рисунок 88 - Складки бursы у цыплят-бройлеров опытной группы. Многорядное размещение лимфоидных узелков. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40. С. 234.

131. Рисунок 89 – Долька (лимфоидный фолликул) клоакальной сумки цыплят-бройлеров контрольной группы. К- корковое и М- мозговое вещество. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200. С. 235.

132. Рисунок 90 – Строма складок бursы цыплят-бройлеров опытной группы. Окраска по ван-Гизону. Ув. 100. С. 236.

133. Рисунок 91 – Многорядный цилиндрический эпителий бursы цыплят-бройлеров опытной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40. С. 237.

134. Рисунок 92 - Количество лимфоидных фолликулов в складках бursы

у цыплят-бройлеров опытной и контрольной групп. Ось у - количество фолликулов в полях зрения (штуки), ось х- исследуемые параметры. С.237.

135. Рисунок 93 - Проплиферация клеток в лимфоидных фолликулах бursы цыплят-бройлеров А - контрольной и В - опытной групп. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к PCNA. Непрямая стрептавидин-биотин-система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 238.

136. Рисунок 94 - Многочисленные герминативные центры в лимфоидных фолликулах бursы у цыплят-бройлеров опытной группы. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к PCNA. Непрямая стрептавидин-биотин-система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 400. С. 239.

137. Рисунок 95 - Численность герминативных центров в лимфоидных фолликулах бursы цыплят-бройлеров опытной и контрольной групп при ув. 100. Ось у - количество центров (штуки), ось х- исследуемые параметры. С. 239.

138. Рисунок 96 - Численность CD 68+ клеток в лимфоидном фолликуле бursы цыплят-бройлеров. Ось у - количество клеток в полях зрения (штуки), ось х- исследуемые параметры при ув. 400. С. 240.

139. Рисунок 97 - Бурса цыплят-бройлеров в контрольной группе. CD 68+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Непрямая стрептавидин-биотин-система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 241.

140. Рисунок 98 - Бурса цыплят-бройлеров в опытной группе CD 68+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD 68. Непрямая стрептавидин-биотин-система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 241.

141. Рисунок 99 – Численность caspase 3+ клеток в лимфоидном фолликуле бursы цыплят-бройлеров. Ось у - количество клеток в полях зрения (штуки), ось х- исследуемые параметры при ув. 400. С. 242.

142. Рисунок 100 – Бурса цыплят бройлеров в контрольной группы. Caspasa 3+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Caspasa 3. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 242.

143. Рисунок 101 - Бурса цыплят-бройлеров в опытной группе. Caspasa 3+ клетки (↑). Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Caspasa 3. Непрямая стрептавидин-биотиновая система детекции с докраской гематоксилином. Ув. 200. С. 243.

144. Таблица 43 - Содержание форменных элементов и гемоглобина в крови цыплят-бройлеров. С. 244.

145. Таблица 44 - Иммуно-биохимические показатели крови цыплят-бройлеров. С. 247.

146. Таблица 45 - Иммунологические показатели крови цыплят-бройлеров. С. 250.

147. Таблица 46 - Ветеринарно-санитарная характеристика мяса цыплят-бройлеров. С. 251.

148. Таблица 47 - Химический состав мяса цыплят-бройлеров. С. 255.

Приложение 1

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной и
инновационной деятельности
ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ
Е. И. В. Чудов
«30» 12 2020 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Главный ветеринарный врач
ОАО «Турбаслинские бройлеры»
А. И. Хорошевский
«30» 12 2020 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательских работ в высших учебных
заведениях

Заказчик ОАО «Турбаслинские бройлеры» Благовещенского района РБ
(наименование организации)

в лице главного ветеринарного врача Хорошевского Алексея Петровича
(ф. и. о., руководителя организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты: внедрения
инновационного биологического стимулятора «Нуклеостим» для
сельскохозяйственных животных и птиц в рамках плановых научно-
исследовательских работ кафедры морфологии, патологии, фармации и
незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ (номер госрегистрации
АААА-А17-117011210024-6) (наименование темы, № гос. регистрации)

выполненного ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный
университет»
(наименование вуза, НИИ, КБ)

выполняемой с 01 октября 2019 г. по 30 декабря 2020 г.
(сроки выполнения)

внедрены в ОАО «Турбаслинские бройлеры» Благовещенского района РБ при
проведении испытаний биологического стимулятора «Нуклеостим»

1. Вид внедренных результатов: технология применения биологического
стимулятора «Нуклеостим»
(эксплуатация изделия, работы технологии); производство (изделия, работы, технологии)
2. Характеристика масштаба внедрения: партия
(уникальное, единичное, партия, массовое, серийное)
3. Форма внедрения: промышленный образец биологического стимулятора

«Нуклеостим»

4. Методика (метод): технология, кормовая биологический стимулятор
5. Новизна результатов научно-исследовательских работ: качественно новые (пионерские, принципиально новые, качественно новые, модификация, модернизация старых разработок)
6. Объем внедрения: биологический стимулятор внедрен на 1000 голов
Научно-производственный эффект: применение Нуклеостима оказывало благоприятное воздействие на иммунобиологические показатели организма цыплят-бройлеров: увеличивает содержание эритроцитов на 14-16%, гемоглобина на 24%, увеличивает содержание лимфоцитов до 8%; повышается фагоцитарная активность лейкоцитов на 18% и уровня комплемента на 28,9%. Обладает выраженным ростостимулирующим действием: увеличение живой массы цыплят – бройлеров при откорме до 30%; сокращение сроков выращивания до 6-7 дней при сохранности 100%. Экономическая окупаемость проведенных мероприятий с применением биостимулятора Нуклеостим у цыплят-бройлеров при выращивании составила 22 ,5 рублей на голову. Улучшает качества мяса за счет повышения биохимической полноценности, аминокислотного состава, витамином, макро- и микроэлементов.

Исполнители: профессор Чудов И.В., доцент Базекин Г.В., ассистенты Шарипов А.Р., Гатиятуллин И.Р., аспирант Долинин И.Р.

От вуза

Руководитель НИР к.б.н., доцент кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней

От предприятия

Главный ветеринарный врач ОАО «Турбаслинские бройлеры» Благовещенского района РБ


 Базекин Г.В.
 «30»  2020 г.


 Хорошевский А.П.
 _____ 2020 г.

Приложение 2



Приложение 3

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
УПРАВЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
ООО «ЭКОХИМТЕХ»

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель министра сельского
хозяйства Республики Башкортостан



Р.Р. Байтуллин

2019 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по применению новых инновационных разработок «НУКЛЕОСТИМ»,
«СПОРОВЕТИН», «КОСТОПРАВ» в птицеводстве

УФА 2019

УДК 619:636.5.001.7
ББК 46.8
М 54

Рассмотрено и одобрено научно-техническим советом министерства сельского хозяйства Республики Башкортостан

Рецензенты:

А.К. Галиуллин – доктор ветеринарных наук, заведующий кафедрой микробиологии
ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ им. Н.Э. Баумана», г. Казань

В.М. Ширнев – доктор биологических наук, профессор, директор по науке ООО «Гард Сервис», г. Уфа

Разработчики:

Г.В. Базекин – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

И.В. Чудов – доктор биологических наук, профессор кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

А.Р. Шарипов – ассистент кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

И.Р. Долинин – аспирант кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

Д.Е. Денисов – директор ООО «Экохимтех» г. Уфа

М54 Методические рекомендации по применению новых инновационных разработок «Нуклеостим», «Спороветин», «Костоправ» в птицеводстве : научно-практические рекомендации / Г.В. Базекин, И.В. Чудов, А.Р. Шарипов, И.Р. Долинин, Д.Е. Денисов – Уфа, 2019. – 24 с.

ISBN 978-5-7456-0745-5

В научно-практических рекомендациях использованы материалы собственных исследований авторов, направленных на внедрение инновационных разработок «Нуклеостим», «Спороветин», «Костоправ», производимых в ООО «Экохимтех» в качестве ростостимулирующих средств, повышающих сохранность поголовья и оказывающих положительное влияние на метаболические системы организма птиц.

Установлено, что данные разработки улучшают рост и развитие цыплят, способствуют повышению сохранности птиц, проявляют антиоксидантные свойства.

Предназначены для зооветеринарных специалистов, студентов специальности Ветеринария и направления Зоотехния.

УДК 619:636.5.001.7
ББК 46.8

ISBN 978-5-7456-0745-5

© Министерство сельского хозяйства
Республики Башкортостан, 2019
© Г.В. Базекин, И.В. Чудов, А.Р. Шарипов,
И.Р. Долинин, Д.Е. Денисов

Приложение 4

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РЕСПУБЛИКИ
БАШКОРТОСТАН

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»



УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Премьер-министра
Правительства Республики
Башкортостан –
министр сельского хозяйства
Республики Башкортостан
И.И. Фазрахманов
« » 2021 года

ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО СТИМУЛЯТОРА НУКЛЕОСТИМ В
ПРОМЫШЛЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

(научно-практические рекомендации)

Уфа 2021

УДК 636.087.7:636.5

ББК 46.8

П 76

Рассмотрено и одобрено научно-техническим советом министерства сельского хозяйства Республики Башкортостан

Рецензенты:

А.И. Лебедева – доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник отдела морфологии ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ

С.В. Кузнецов – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии имени А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

Разработчики:

Г.В. Базекин – кандидат биологических наук, доцент кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

И.Р. Долинин – аспирант кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

П76 Применение биологического стимулятора нуклеостим в промышленном производстве : научно-практические рекомендации / Г.В. Базекин, И.Р. Долинин. – Уфа, 2021. – 20 с.

ISBN 978-7456-0744-8

В научно-практических рекомендациях использованы материалы собственных исследований авторов, направленных на внедрение биологического стимулятора Нуклеостим для ветеринарной практики с целью повышения сохранности птицы при промышленном выращивании.

Установлено, что Нуклеостим оптимизирует трофику внутренних органов, препятствует развитию в тканях органов нарушений клеточных механизмов метаболизма, ведущих к развитию структурных изменений.

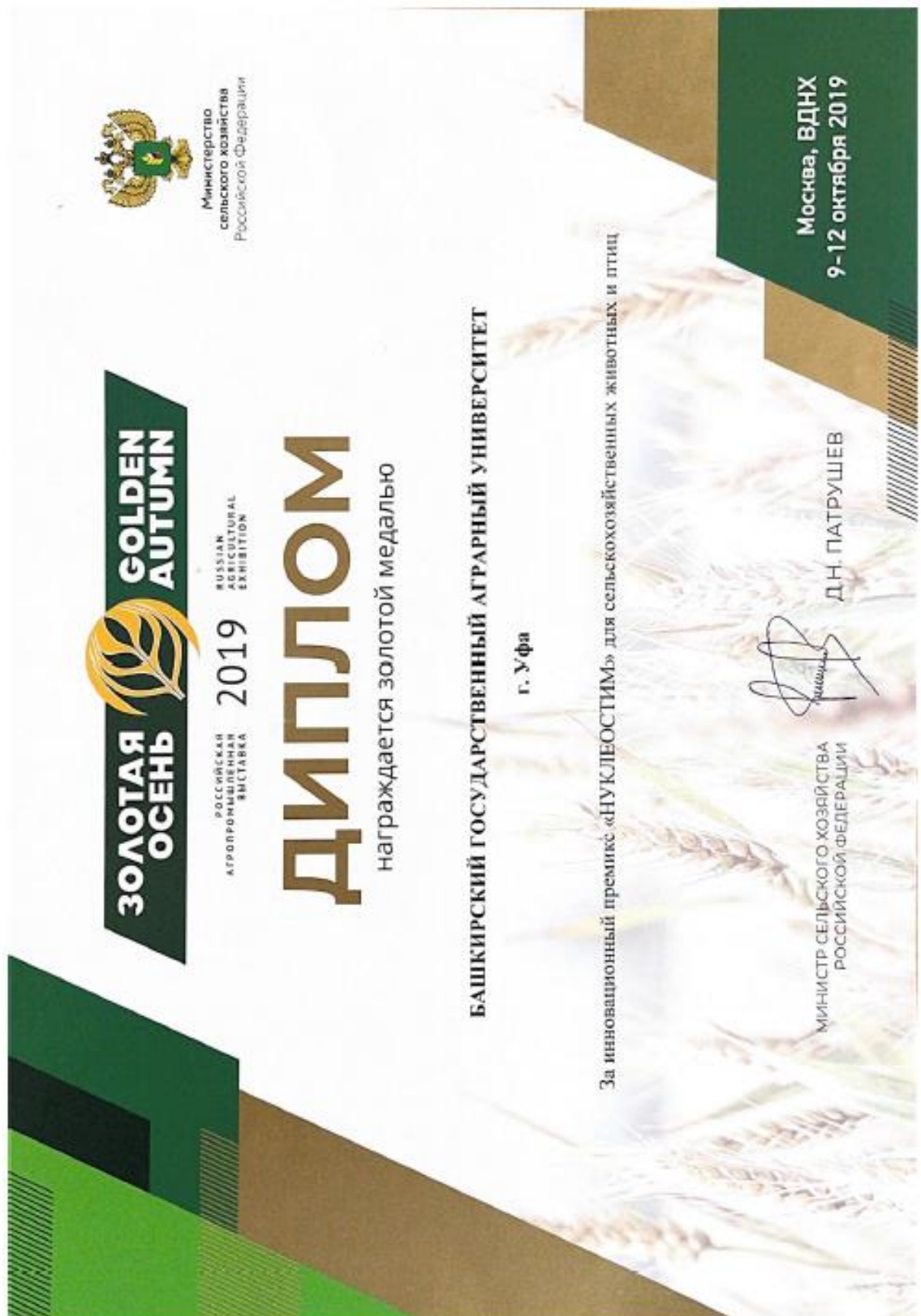
Предназначены для ветеринарных специалистов, студентов специальности Ветеринария.

УДК 636.087.7:636.5
ББК 46.8

ISBN 978-7456-0744-8

© Министерство сельского хозяйства
Республики Башкортостан, 2021
© Г.В. Базекин, И.Р. Долинин

Приложение 5



Приложение 6



Приложение 7

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ СОВЕТ МИНСЕЛЬХОЗА РБ
секция по современным технологиям в животноводстве

ПРОТОКОЛ № 3

«9» сентября 2012 г.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Разработка БГАУ. Тема: рекомендации «Лечение жирового гепатоза у молодняка крупного рогатого скота на откорме и фармакопрофилактика лекарственных поражений печени у собак при применении макроциклических лактонов».

Авторы: Исмагилова А.Ф. – доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующая кафедрой внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ; Чудов И.В. – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ.

2. Разработка БГАУ. Тема: рекомендации «Применение глицирризиновой кислоты для снижения отрицательного действия фосфорорганических соединений и производных карбаминовой кислоты у продуктивных животных».

Авторы: Исмагилова А.Ф. – доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующая кафедрой внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ; Базекин Г.В. – кандидат биологических наук, доцент кафедры внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ.

Оппоненты: члены секции НТС РБ.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Зиганшин А.С. – председатель секции, первый заместитель министра сельского хозяйства РБ.
2. Шириев В.М. – заместитель председателя секции, директор БНИИСХ, доктор биологических наук.
3. Буранбаев В.С. – член секции, начальник Управления ветеринарии РБ, кандидат биологических наук.
4. Гизатуллин Р.С. – член секции, доктор сельскохозяйственных наук, профессор.
5. Исламов Р.Х. – член секции, главный зоотехник Управления сельского хозяйства МР Татышлинский район РБ.
6. Олейник Н.Н. – член секции, начальник Управления сельского хозяйства МР Уфимский район РБ.

7. Сахаутдинов И.Р. – член секции, генеральный директор ГУСП «Башплемсервис» РБ.
8. Юмагузин И.Ф. – член секции, заведующий отделом животноводства Башкирского НИИСХ.
9. Нигматуллин Ю.М. – член секции, директор ГБУ БашНПВЛ.
10. Яруллин Р.А. – член секции, главный зоотехник отдела интенсификации животноводства МСХ РБ.
11. Салимгареев О.Ф. – секретарь секции, ведущий специалист-эксперт – старший врач отдела Управления ветеринарии РБ.
13. Файзуллин И.М. – кандидат технических наук ФГБОУ ВПО Баш. ГАУ.
14. Белов А.Е. – начальник отдела взаимодействия с научно-образовательными учреждениями, внешних связей и связям со СМИ, кандидат ветеринарных наук, учсый секретарь президиума ИТС МСХ РБ.
15. Исмагилова А.Ф. – приглашенный, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующая кафедрой внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ.
16. Чудов И.В. – приглашенный, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ.
17. Базекин Г.В. – приглашенный, кандидат биологических наук, доцент кафедры внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ.

Заседание открыл Зиганшин А.С. – председатель секции ИТС, ознакомил с повесткой дня.

ЗАСЛУШАЛИ:

1. По первому вопросу выступили: Исмагилова А.Ф. – доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующая кафедрой внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ и Чудов И.В. – кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ. Авторы темы рекомендации «Лечение жирового гепатоза у молодняка крупного рогатого скота на откорме и фармакопрофилактика лекарственных поражений печени у собак при применении макроциклических лактонов».

В настоящее время постоянно растущие потребности человека в продуктах питания животного происхождения способствует интенсификации одной из ведущих отраслей сельского хозяйства – скотоводства. Однако, в условиях интенсификации животноводства на промышленной основе и активного увеличения поголовья возрастают экстремальные воздействия, способствующие развитию заболеваний нарушенного обмена.

Большой процент заболеваний органической патологии, возникающей на фоне нарушения обмена веществ в организме животных, приходится на

болезни печени, представленные гепатозами, которые в свою очередь запускают механизмы «порочного круга», характеризующиеся нарушением всех видов обменных реакций и эндогенной интоксикации. На фоне таких изменений у животных резко нарушаются механизмы естественной резистентности, и повышается их восприимчивость к другим патологиям инфекционной и незаразной этиологии, снижению продуктивности и качества получаемой продукции животноводства. Подверженность печени токсическому влиянию лекарственных веществ связана с анатомо-функциональными особенностями этого органа, а также важной ее ролью в метаболизме веществ экзогенного происхождения. При этом необходимо также учитывать и тот факт, что токсические эффекты могут возникнуть в печени как при локализации лекарственных средств в нативной форме, так и при образовании из них метаболитов. В образовании токсичных метаболитов большую роль играет индивидуальная иммунная реактивность и наличие других, сопутствующих нарушений обмена веществ в организме животного, что приводит к непредсказуемости вероятности проявления не прямых лекарственных поражений печени даже при применении сравнительно безопасных групп лекарственных средств. В свою очередь возникающие таким образом явления способствуют усугублению уже имеющегося патологического состояния, к хронизации процессов, а также к необходимости поиска новых лекарственных средств, лишенных подобного патологического влияния на организм животного.

Наиболее часто лекарственные поражения печени у животных встречаются при назначении им антибактериальных, противоопухолевых и противопаразитарных лекарственных средств, в том числе и такого макроциклического лактона как ивомек — широко используемого в ветеринарной практике препарата для лечения и профилактики арахно-энтомозов и нематодозов, а также распространяющегося на территории Республики Башкортостан дирофиляриоза.

Нами разработано принципиально новое экологически чистое и безопасное лечебно-профилактическое средство многонаправленного действия, эффективное при лечении острых и хронических форм гепатозов различного генеза с одновременной регуляцией обмена веществ животных, а также предупреждающее повреждение структур печени под влиянием других лекарственных препаратов.

Результаты исследований, рекомендуемые производству, указывают на выраженные гепатопротекторные свойства композиции МЭК+А+П (1:2:0,2) в дозе 25 мг/кг на фоне общетерапевтических воздействий, проявляющееся стимуляцией клеточного метаболизма, активацией синтеза белков и фосфолипидов в гепатоцитах и, при этом, препятствием разрушения их клеточных мембран при лечении острого жирового гепатоза у крупного рогатого скота на откорме. Семидневный курс назначения композиции МЭК+А+П (1:2:0,2) в дозе 25 мг/кг полностью препятствует возникновению гепатотоксического эффекта при лечебно-профилактическом назначении макроциклического лактона — ивомек, у собак.

Лечебно-профилактическое назначение композиции МЭК+А+П (1:2:0,2) позволит повысить естественную реактивность организма животных, значительно снизит затраты на получение единицы продукции, а также позволит сохранить породные качества служебных и декоративных собак.

Оппонент: Яруллин Р.А. – член секции, главный зоотехник отдела интенсификации животноводства МСХ РБ

В конце методических рекомендаций было бы более целесообразно представление более конкретизированных и лаконичных схем применения композиции МЭК+А+П для лечения и профилактики жирового гепатоза у молодняка крупного рогатого скота, а также для назначения собакам с целью профилактики токсического гепатоза на фоне применения макроциклических лактонов.

2. По второму вопросу выступили: Исмагилова А.Ф. – доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Башкортостан, заведующая кафедрой внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ и Базекин Г.В. – кандидат биологических наук, доцент кафедры внутренних незаразных болезней, клинической диагностики и фармакологии ФГБОУ ВПО Башкирский ГАУ. Авторы темы рекомендации «Применение глицирризиновой кислоты для снижения отрицательного действия фосфорорганических соединений и производных карбаминовой кислоты у продуктивных животных».

Важной задачей работников сельского хозяйства является увеличение поголовья животных и их продуктивности. На рост производства продуктов животноводства оказывает сохранения и правильного выращивания с/х животных. Все увеличивающееся влияние различных техногенных факторов на организм вызывает глубокие изменения в нем с появлением определенных системных патологий, которые раньше протекали спорадически и не являлись проблемными в медицине и ветеринарии. Поэтому возникла целенаправленная необходимость их коррекции с помощью лекарственных веществ.

Для решения многих проблем терапии современной фармакологией интенсивно внедряются препараты широкого спектра действия, с ценной биологической активностью, для лечения различных патологических процессов, а также с целью повышения естественной резистентности и продуктивности животных. Из всех направлений на сегодняшний день наиболее перспективное и инновационное значение имеет разработка лекарственных препаратов из растительного лекарственного сырья, а также синтетических аналогов распространенных биологически активных веществ растительного происхождения. Большой интерес уделяется группе веществ, имеющих общее название – гликопептиды, к которым относятся такие соединения как глицирризиновая, глицирретовая кислоты и ее агликон, широко распространенных в природе.

Нами впервые обнаружено, что новые гликопептиды глицирризиновой кислоты следует рассматривать как перспективные лекарственные соединения. Этот факт открывает перспективы использования данных соединений для лечения в качестве детоксикационной терапии при отрицательном действии пестицидов и тяжелых металлов на организм продуктивных животных. Этим обосновывается целесообразность проведения дальнейших исследований по определению направлений практического использования полученных результатов, в том числе в ветеринарии в качестве детоксикационной терапии при отрицательном действии пестицидов и тяжелых металлов на организм продуктивных животных. Определены некоторые токсико-фармакологические свойства новых гликопептидов глицирризиновой кислоты, изучены наименее токсичные и перспективные в этом отношении гликопептиды. Практическая значимость применения новых гетероциклических соединений и гликопептидов глицирризиновой кислоты подтверждается положительными результатами испытаний в сельскохозяйственных предприятиях Республики.

Оппонент: Яруллин Р.А. – член секции, главный зоотехник отдела интенсификации животноводства МСХ РБ

Методические рекомендации следует дополнить сведениями о влиянии ГК на показатели естественной резистентности и качество молока дойных коров.

РЕШЕНИЕ:

По первому вопросу – темы: рекомендации «Лечение жирового гепатоза у молодняка крупного рогатого скота на откорме и фармакопрофилактика лекарственных поражений печени у собак при применении макроциклических лактонов».

Рекомендовать для практического использования руководителям животноводческих хозяйств, специалистам в ветеринарии и разведения мелких домашних животных.

Голосовали: за – единогласно.

По второму вопросу – темы: рекомендации «Применение глицирризиновой кислоты для снижения отрицательного действия фосфорорганических соединений и производных карбаминовой кислоты у продуктивных животных».

Рекомендовать для практического использования руководителям животноводческих хозяйств, специалистам в ветеринарии и разведения мелких домашних животных.

Голосовали: за – единогласно.

Председатель секции НТС МСХ РБ

А.С. Зиганшин

Секретарь секции НТС МСХ РБ

О.Ф. Салимгареев



Приложение 8

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «Всероссийский
научно – исследовательский институт
экспериментальной ветеринарии
имени Я.Р. Коваленко (ФГБНУ ВИЭВ),
академик РАН, доктор ветеринарных
наук М.И. Гулюкин М.И. Гулюкин

« 16 » декабря 2015 год

**ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ
В ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЕ**
(методические рекомендации)

Уфа 2015 г.

УДК 619:616:636.2

ББК 48.7

П76

Рассмотрено и рекомендовано ученым советом ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко» (ФГБНУ ВИЭВ)

Рецензенты:

И.М. Санородина – доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры физиологии и фармакологии ФГБОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины», г. Троицк

В.М. Ширнев – доктор биологических наук, профессор, директор ГНУ «Башкирский научно-исследовательский институт сельского хозяйства», г. Уфа

Разработчики:

Г.В. Базекин – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ

А.Ф. Исмагилова – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ

В.В. Стаффорд – старший научный сотрудник сектора патоморфологии ФГБНУ ВИЭВ

П76 Применение глицирризиновой в ветеринарной медицине: методические рекомендации / Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова, В.В. Стаффорд. – Уфа. – 13 с.

ISBN 978-5-7456-0470-6

Методические рекомендации содержат результаты исследований токсико-фармакологических свойств глицирризиновой кислоты и предназначены для использования при поиске и создании новых высокоэффективных лекарственных средств для ветеринарной медицины, а также при проведении занятий по внутренним незаразным болезням сельскохозяйственных животных, фармакологии.

УДК 619:616:636.2

ББК 48.7

ISBN 978-5-7456-0470-6

© ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко», 2015

© Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова, В.В. Стаффорд

Приложение 9

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «Всероссийский
научно – исследовательский институт
экспериментальной ветеринарии
имени Я.Р. Коваленко (ФГБНУ ВИЭВ),
академик РАН, доктор ветеринарных
наук  М.И. Гулюкин

« 16 » декабря 2015 год

**ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРОИЗВОДНЫХ
КАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПРОДУКТИВНЫХ ЖИВОТНЫХ И
ПОВЫШЕНИЯ МЯСНЫХ КАЧЕСТВ СВИНЕЙ ПОСЛЕ
ДЕГЕЛЬМИНТИЗАЦИИ**

(методические рекомендации)

Уфа 2015 г.

УДК 619:616:636.2

ББК 48.7

П76

Рассмотрено и рекомендовано ученым советом ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко» (ФГБНУ ВИЭВ)

Рецензенты:

И.А. Лыкасова – доктор ветеринарных наук, профессор, декан факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины», г. Троицк

В.М. Ширев – доктор биологических наук, профессор, директор ГНУ «Башкирский научно-исследовательский институт сельского хозяйства», г. Уфа

Разработчики:

Г.В. Базекин – кандидат биологических наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ

А.Ф. Исмагилова – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ

И.В. Полякова – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ФГБНУ ВИЭВ

П76 Применение глицирризиновой кислоты для снижения трипастельного действия фосфорорганических соединений и производных карбаминовой кислоты у продуктивных животных и повышения мясных качеств свиней после дегельминтизации: методические рекомендации / Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова, И.В. Полякова. – Уфа. – 14 с.

ISBN 978-5-7456-0469-0

В рекомендациях использованы материалы собственных исследований авторов, направленных на внедрение глицирризиновой кислоты в форме водных растворов в ветеринарную практику.

Установлено, что глицирризиновая кислота имеет высокую терапевтическую, антидотную эффективность для снижения отрицательного действия фосфорорганических соединений и производных карбаминовой кислоты у продуктивных животных и способствует улучшению качества мясной продукции благодаря накоплению в органах и тканях макро- и микроэлементов.

УДК 619:616:636.2

ББК 48.7

ISBN 978-5-7456-0469-0

© ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко», 2015

© Г.В. Базекин, А.Ф. Исмагилова, И.В. Полякова

Приложение 10

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Утверждаю
Директор ГАУ ипподром «Акбузат»
им. Т. Т. Кусимова
Республики Башкортостан
Артёмов В. И.



2018 г.

Утверждаю
Директор научной и
инновационной деятельности
ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ
Артёмов В. И.



2018 г.

АКТ

о проведении научно-исследовательской работы

Мы, ниже подписавшиеся, представители ГАУ ипподром «Акбузат» им. Т. Т. Кусимова Республики Башкортостан главный ветеринарный врач, Кильдигушев Х. М. с одной стороны, и исполнители: декан факультета биотехнологий и ветеринарной медицины Базекин Г. В., доцент кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней Файрушин Р. Н. и аспирант кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней Гатиятуллин И. Р. С другой стороны, составили настоящий акт о том, что в период с 4 мая до 31 октября 2016 г. и с 3 мая до 27 октября 2017 г. сотрудники ФГБОУ ВО Башкирского ГАУ проведена в ГАУ ипподром «Акбузат» им. Т. Т. Кусимова научно-исследовательская работа по изучению влияния глицирризиновой кислоты при миокардиодистрофии спортивных лошадей.

В процессе ее проведения выполнены следующие работы:

1. Проведены научно-экспериментальные исследования на группе здоровых и больных животных с признаками миокардиодистрофии спортивных лошадей.
2. Осуществлена комплексная клиническая диспансеризация всего конского поголовья, содержащегося в ГАУ ипподром «Акбузат» им. Т. Т. Кусимова.
3. Проведены гематологические, биохимические исследования крови спортивных лошадей.
4. Проведены электрокардиографические исследования и оценен антиоксидантный статус под влиянием применения глицирризиновой кислоты.

Установлено, что применение глицирризиновой кислоты положительно влияет на организм спортивных лошадей и способствуют более быстрому выздоровлению.

Исполнители:

Кильдигушев Х. М.

Базекин Г. В.

Файрушин Р. Н.

Гатиятуллин И. Р.



Приложение 11

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и
инновационной деятельности
ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ
И.В. Чудов

«01»

2020 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ООО «Башкирская
мясная компания» Благоварского
района РБ

Р.М. Зайнуллин

«01»

2020 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательских работ в высших учебных
заведенияхЗаказчик ООО «Башкирская мясная компания» Благоварского района РБ
(наименование организации)

Зайнуллин Ринат Мударисович

(ф. и. о. руководителя организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты: внедрения иммунного стимулятора растительного происхождения – «Глицерризиновая кислота» и биологического стимулятора - «Нуклеостим» для сельскохозяйственных животных и птиц в рамках плановых научно-исследовательских работ кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ (номер госрегистрации АААА-А17-117011210024-6)
(наименование темы, № гос. регистрации)

выполненного ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

(наименование вуза, НИИ, КБ)

выполняемой с 09 сентября 2019 г. по 30 ноября 2020 г.

(сроки выполнения)

внедрены в ООО «Башкирская мясная компания» Благоварского района РБ при проведении испытаний иммунного стимулятора растительного происхождения - «Глицерризиновая кислота» и биологического стимулятора - «Нуклеостим»

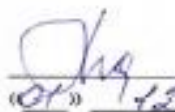
1. Вид внедренных результатов: технология применения иммунного стимулятора растительного происхождения – «Глицерризиновая кислота» и биологического стимулятора - «Нуклеостим»
(эксплуатация изделия, работы технологии); производство (изделия, работы, технологии)
2. Характеристика масштаба внедрения: партия
(уникальное, единичное, партия, массовое, серийное)
3. Форма внедрения: промышленные образцы иммунного стимулятора растительного происхождения – «Глицерризиновая кислота» и биологического стимулятора - «Нуклеостим»
4. Методика (метод): технология, растительный и биологический стимуляторы

5. Новизна результатов научно-исследовательских работ: качественно новые (пионерские, принципиально новые, качественно новые, модификация, модернизация старых разработок)
6. Объем внедрения: иммунный стимулятор растительного происхождения – «Глицерризиновая кислота» и биологический стимулятор - «Нуклеостим» внедрены на 900 голов свиней
7. Научно-производственный эффект: применение иммунного стимулятора растительного происхождения – «Глицерризиновая кислота» и биологического стимулятора - «Нуклеостим» оказывало благоприятное воздействие на иммунобиологические показатели организма свиней: увеличивает фагоцитарную активность нейтрофилов крови на 13-15%, увеличивает показатели естественной резистентности: лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови свиней на 3,91-11,61%, улучшает биохимические показатели обмена веществ, общий белок, общие липиды, холестерин, глюкоза, оказывает выраженное стимулирующее влияние на рост поросят в подсосный период на 12-32% при применении Глицерризиновой кислоты, на 7,5-19,9% при применении Нуклеостима, достоверно повышают содержание эритроцитов на 6-14% по сравнению с контрольными животными, увеличивают содержание гемоглобина на 9-13%, способствуют увеличению количества лейкоцитов%, оказывает существенное влияние на иммунологические показатели крови свиней. Использование Глицерризиновой кислоты и Нуклеостима в свиноводстве повышает рентабельность отрасли.

Исполнители: профессор Сковородин Е.Н., доцент Базекин Г.В., Белов А.Е., преподаватели: Шарипов А.Р., Гатиятуллин И.Р., Долгин И.Г.


От вуза

Руководитель НИР к.б.н.,
доцент кафедры морфологии,
патологии, фармации и
незаразных болезней ФГБОУ
ВО Башкирский ГАУ

 Базекин Г.В.
«01» 12 2020 г

От предприятия

Главный ветеринарный врач
ООО «Башкирская мясная
компания» Благоварского
района РБ

 Дорохин А.В.
«01» 12 2020 г

Приложение 12

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной и
инновационной деятельности
ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ
И.В. Чудов
«01» 11 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ООО ПХ «Артемида»
Кармаскалинского района РБ
Е.В. Пожидаев
«01» 11 2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательских работ в высших учебных заведениях

Заказчик ООО Племенное хозяйство «Артемида» Кармаскалинского района
Республики Башкортостан

(наименование организации)

Пожидаев Евгений Викторович

(ф. и. о., руководителя организации)

Настоящим актом подтверждается, что результаты: внедрения иммунного стимулятора растительного происхождения – глицирризиновой кислоты и биологического стимулятора «Нуклеостим» для сельскохозяйственных животных и птиц в рамках плановых научно-исследовательских работ кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ (номер госрегистрации АААА-А17-117011210024-6)

(наименование темы, № гос. регистрации)

выполненного в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный

(наименование вуза, ПИБ, Ю)

университет» выполняемой с 01 октября 2018 г. по 01 июля 2019 г.; с 09 сентября 2019 г. по 30 ноября 2020 г.; с 08 февраля 2021 г. по 25 октября 2021 г.

(сроки выполнения)

внедрены в ООО Племенное хозяйство «Артемида» Кармаскалинского района Республики Башкортостан при проведении испытаний иммуностимулятора растительного происхождения – глицирризиновая кислота и биологический стимулятор «Нуклеостим»

1. Вид внедренных результатов: технология применения иммуностимулятора растительного происхождения – глицирризиновой кислоты и биологического стимулятора «Нуклеостим»
(эксплуатация изделия, работы технологии); производство (изделия, работы, технологии)
2. Характеристика масштаба внедрения: партия
(уникальное, единичное, партия, массовое, серийное)
3. Форма внедрения: промышленные образцы иммуностимулятора

растительного происхождения – глицирризиновой кислоты и биологического стимулятора «Нуклеостим»

4. Методика (метод): технология, кормовая растительный и биологический стимуляторы
5. Новизна результатов научно-исследовательских работ: качественно новые (пионерские, принципиально новые, качественно новые, модификация, модернизация старых разработок)
6. Объем внедрения: Глицирризиновая кислота и нуклеостим внедрены на 300 головах телят. Научно-производственный эффект: применение глицирризиновой кислоты и нуклеостима оказывало благоприятное воздействие на иммунобиологические показатели организма телят: увеличивают содержание эритроцитов на 10-18%, гемоглобина на 18-22%, увеличивают содержание лимфоцитов до 10%; повышают фагоцитарную активность лейкоцитов на 19-26% и уровень иммуноглобулинов G, M, A классов на 12-36,9%. Обладают выраженным ростостимулирующим действием: увеличение живой массы телят при откорме до 35%; увеличения сохранности молодняка при бронхопневмонии до 95 - 100%; способствуют значительному снижению заболеваемости и падежа животных при заболеваниях, протекающих с диарейным синдромом до 83-85%. Экономическая окупаемость проведенных мероприятий с применением глицирризиновой кислоты и нуклеостима при выращивании телят составила от 14 до 28 рублей.

Исполнители: профессор Сковородин Е.Н., доценты Базекин Г.В., Белов А.Е. ст. преподаватели Шарипов А.Р., Гатиятуллин И.Р., ассистент Долинин И.Р.

От вуза

Руководитель НИР к.б.н., доцент кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ


Базекин Г.В.
«И» 11 2021 г.


От предприятия

Главный ветеринарный врач ООО Племенное хозяйство «Артемида» Кармаскалинского района Республики Башкортостан


Алимгафаров В.В.
«И» 11 2021 г.


Приложение 13

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

А.Ф. ИСМАГИЛОВА

Г.В. БАЗЕКИН

ИММУННЫЙ СТАТУС ЖИВОТНЫХ.
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ
СОСТОЯНИЙ НОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ
ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

УФА 2001

УДК 619:616 – 085

ББК 48

Б17

Исмагилова А.Ф., Базекин Г.В.

Иммунный статус животных. Возможности коррекции иммунодефицитных состояний новыми производными глицирризиновой кислоты. Монография.- Уфа: Башкирский государственный аграрный университет, 2001. – 157 с.

В монографии впервые обобщены данные литературы и собственных исследований авторов о фармакологических и токсикологических свойствах новых производных глицирризиновой кислоты и результаты применения их в животноводстве и птицеводстве. Структура и содержание книги рассчитаны на широкое применение научными сотрудниками, аспирантами, студентами медико – биологических и ветеринарных факультетов

Под научной редакцией академика, директора института органической химии Сибирского отделения РАН **Г.А. Толстикова**

Рецензент: заведующий кафедрой фармакологии Уральской государственной академии ветеринарной медицины, Заслуженный деятель науки РФ доктор ветеринарных наук, профессор **М.И. Рабинович**

ББК 48

ISBN 5-7456-0006-3

© Исмагилова А.Ф., Базекин Г.В., 2001

© Башкирский государственный
аграрный университет, 2001

Приложение 14

Г.В. Базекин

А.Ф. Исмагилова

**НАУЧНО - ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ
ПРОИЗВОДНЫХ В ВЕТЕРИНАРИИ**

УДК 616.740.01(0)

УДК 619:616 – 085

ББК 48

Б17

Базекин Г.В., Исмагилова А.Ф.

Научно – экспериментальное обоснование применения глицирризиновой кислоты и ее производных в ветеринарии. Монография/МСХ РФ, БГАУ. – Уфа, 2010. – 86 с.

Под научной редакцией академика РАН, председателя президиума Сибирского отделения РАН **Г.А. Толстикова**

исследований авторов о фармакологических и токсикологических свойствах
В монографии обобщены данные литературы и собственных новых производных глицирризиновой кислоты и результаты применения их в животноводстве и птицеводстве. Структура и содержание книги рассчитаны на широкое применение научными сотрудниками, аспирантами, студентами медико – биологических и ветеринарных факультетов

Рецензент: заведующий кафедрой фармакологии Уральской сельскохозяйственной академии, доктор ветеринарных наук, профессор **М.И. Рабинович**

Приложение 15



Сведения об объемах произведённого Нуклеостима и его реализации.

Предприятие ООО Экохимтех в период с 10.08.2017 по 20.09.2019 выпустило и реализовало

Наименования	Выпуск	Реализация
Нуклеостим 1кг	10532 шт	9865 шт
Нуклеостим 100 г	3246 шт	2876 шт

Денисов Д.Е.

Приложение 16



Автор(ы) изобретения:

*Кондратовско Римма Минибиевна,
 Мустафина Светлана Рамилевна,
 Балтина Лидия Ашрафовна, Васильева Наталья Геннадьевна,
 Исмаилова Асия Фахретдиновна,
 Базекин Георгий Вячеславович, Галин Фанур Зуфарович,
 Шелстинков Генрих Александрович*



RU 2203385

С 07 В 0700 А 61 К 31/00

ИЗОБРЕТЕНИЕ
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

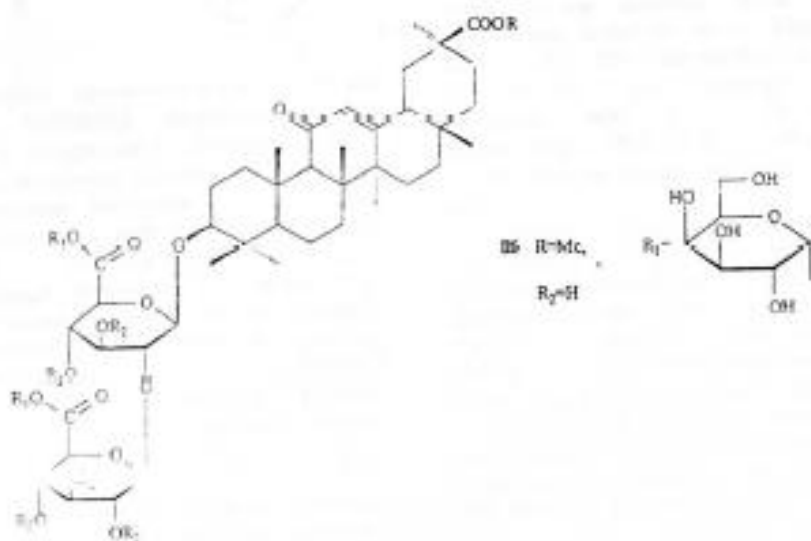
К патенту Российской Федерации

№ 10 9/04 (20.03.2005)
№ 10 9/04
№ 10 9/04
№ 10 9/04
№ 10 9/04
№ 10 9/04
№ 10 9/04
№ 10 9/04
№ 10 9/04
№ 10 9/04

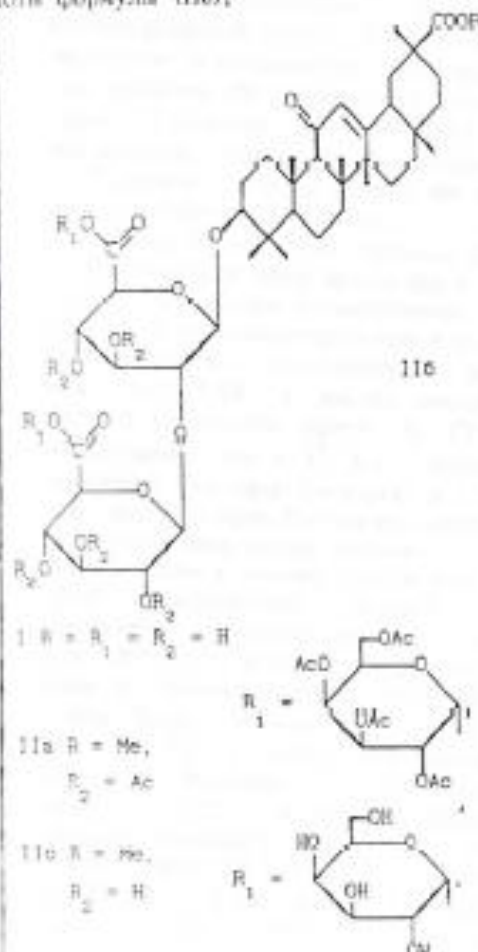
(71) (73) Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН, Башкир-
ский государственный аграрный университет
(56) Толстиков Г.А. и др. Глицирризиновая
кислота. - Биологическая химия, 1997, т.
23, №9, с. 691-701. Толстиков Г.А. и др.
Глицирретовая кислота. - Хим-фарм. жур.,
1998, №8, с. 5-14. Finney R.S.H., Tarnoky
A.L. The pharmacological properties of
glycyrrhetic acid hydrogen succinate // J.
Pharmacy and pharmacology, 1960, v. 12, p.
49-58.

Зарево для переработки (Форм. 54, от
Октябрь, 71, Институт органической химии
УНЦ РАН, изобретение № 10 9/04 (20.03.2005)
(54) САПОНИН ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОВИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Изобретение относится к лекарственным
соединениям, в частности к сaponинам
глицирретовой кислоты - 6',6"-ди- α -D-галак-
топиранозилкарбоксилат 3-O-[2'-O-(β -D-
галактуронопиранозил)- β -D-галактуронопирано-
зил] метилового эфира глицирретовой ки-
слоты формулы I16, проявляющему противо-
вирусную активность. Соединение I16 явля-
ется малотоксичным веществом, обладающим
высокой противовирусной активностью,
превосходящей эффект известного противо-
вирусного препарата карбоксиколон в 2 раза
при пероральном введении в 2 раза меньшей
дозе. 1 табл.



соединение относится к новым химическим соединениям, конкретно к новому аналогу тритерпенового гликозида - глицирризиновой кислоты (ГК) (I) - сапонину глицирретовой кислоты: 6',6''- Ди- α -D-галактопиранозилкарбоксилат 3-O-[2'-O-(β -D-глюкуронопиранозил)- β -D-глюкуронопиранозид] метилового эфира глицирретовой кислоты формулы (IIb),



проявляющему противоопухолевую (ПО) активность. Указанное соединение и его свойства в литературе не описаны.

Глицирризиновая кислота (ГК) - основной компонент экстракта корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и уральской (*G. uralensis*) - известна своей высокой и разнообразной биологической активностью (противовоспалительной, противоопухолевой, антиаллергической, антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой и др.) (Толстыков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота. // Биоорган. химия, 1997, т. 23, № 9, с. 691-709).

Заявленное техническое решение, заключающееся в описании новых модифицированных

аналогов ГК, обладающих высокой ПО активностью.

В заявленном техническом решении синтезировано новое химическое соединение - сапонин глицирретовой кислоты формулы (IIb), проявляющий противоопухолевую активность.

Острая токсичность сапонина (IIb) определялась на белых беспородных мышках массой 13-20 г при введении в желудок по методу Кербера (Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. С. 47-48). Данное соединение в дозе до 1000 мг/кг токсических явлений не вызывало и может быть отнесено к III классу малоопасных веществ.

Противоопухолевое действие сапонина (IIb) изучено на модели ацетилсалициловых язв желудка у крыс. Изучаемое соединение вводили животным однократно в желудок в дозах 25 и 100 мг/кг за 1 ч до воспроизведения деструкции желудка. Противоопухолевое действие сапонина (IIb) сравнивали с активностью известного противоопухолевого препарата - карбенксолона (динатриевой соли кислого сукцината глицирретовой кислоты), являющегося одновременно структурным аналогом исследуемого соединения. Клиническое использование карбенксолона ограничено в связи с наличием побочного эффекта (псевдоальдостеронизма) (Finley R.S.H., Tamoky A.L. The pharmacologic properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate (disodium salt). // J. Pharmacy and Pharmacology, 1960, v. 12, p. 49-58; Толстыков Г.А., Балтина Л.А., Сердюк Н.И. Глицирретовая кислота. // Хим. - фарм. жур., 1998, № 8, с. 5-14). Кроме того, карбенксолон является более токсичным препаратом: LD₅₀-101 мг/кг (Finley R.S.H., Tamoky A.L. The pharmacologic properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate (disodium salt). // J. Pharmacy and pharmacology, 1960, v. 12, p. 49-58).

Результаты опытов представлены в таблице.

Как видно из данных таблицы, сапонин (IIb) обладает выраженным противоопухолевым действием в исследованных дозах, причем противоопухолевый эффект соединения (IIb) превосходит эффект карбенксолона (50 мг/кг) - в 2 раза при введении в дозе 25 мг/кг, т.е. в 2 раза меньшей дозе.

Синтез сапонина (IIb) проводили путем конденсации 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-галактопиранозилкарбоксилата с метиловым эфиром пента-О-ацетил-ГК (I) в присутствии

свежеприготовленного Ag_2CO_3 (реактива Фетизона) в белых условиях в дихлорэтаноле. Фильтрат сапонина (IIb) выведен и высушен по ТСХ с помощью колонночной хроматографии на силикагеле с выходом 66%. Деацетилирование сапонина (IIa) 0,5% раствором KOH в смеси метанола-хлористого метилена привело к тритерпеновому олигосахариду (сапонину) (IIb), содержащему 2 остатка α -D-галактопиранозы, связанных с диглюкуроновой частью ГК сложными связями и являющемуся модифицированным аналогом ГК с удлиненной углеводной цепью. Структура сапонина (IIb) была подтверждена спектральными методами.

Сущность технического решения поясняется следующими примерами.

Пример 1. Получение сапонина (IIb).

1. 30-Метилловый эфир перацетата 6',6''-ди-O- α -D-галактопиранозилкарбоксилат 3-O-[2'-O- β -D-глюкуронопиранозид]- β -D-глюкуронопиранозид) глицирретовой кислоты (IIa). Смесь 1,04 г (1 ммоль) пента-O-ацетата 30-метилового эфира ГК (I), 1 г молекулярных сит 4 A⁰, 1,4 г свежеприготовленного реактива Фетизона* и 2 ммоль перацетата 1- α -бром-D-галактопиранозы в 50 мл сухого дихлорэтана кипятили 6 ч без доступа влаги в темноте. Осадок серебряных солей отфильтровали, промыли 20 мл дихлорэтана, фильтрат упарили в вакууме при $\sim 50^\circ\text{C}$. Сухой остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью бензола-аcetона, 25:1 (v/v) с контролем по ТСХ в системе хлороформ-спирт, 25:1 (v/v). Фракция с целевым продуктом (IIa) (R_f 0,77) обесцветили, упарили и перекристаллизовали дважды из водного этанола. Выход 0,8 г (66%). Белый порошок. $[\alpha]_D^{20} +62^\circ$ (с 0,04; MeOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1760 (OAc); 1670 ($\text{C}^{11}=\text{O}$). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (lg ϵ): 246 нм (4,1). Найдено, %: C 54,78; H 6,44. $\text{C}_{81}\text{H}_{110}\text{O}_{39} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 55,22; H 6,29. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,74; 0,80; 1,00; 1,12; 1,15; 1,22; 1,34 (все с, 21 H, 7 CH_3); 2,0-2,2 (все с, 39 H, 13 Ac); 3,68 (с, 3H, OCH₃); 3,9-4,1 (м, H-5', H-5'' GK; 2 H-5 Galp; 4 H-6 Galp); 4,46 (д, J=6,7 Гц; 1 H, H-1' GK); 4,96 (д, 1 H, J=6,8 Гц; H-1'' GK); 5,0-5,3 (м, 2 H-3 Galp; 2 H-4 Galp; H-3', H-3'' GK); 5,42 (д, 1H, J=3,1 Гц; H-1_a Galp); 5,50 (д, 1 H, J=3,2 Гц; H-1_b Galp); 5,60 (с, 1H, $=\text{C}^{12}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 103,50 (C1' GK); 102,74 (C1'' GK); 170,87 (C6' GK); 170,76 (C6'' GK); 94,16 (C1 α -D-Galp); 91,92 (C1 α -D-Galp); 61,80 и 61,63 (2 C6 Galp). Другие сигналы углеводной части: 77,26;

73,15; 72,99; 72,86; 72,04; 71,89; 71,68; 71,42; 70,41; 69,50; 68,37; 68,23; 67,66; 67,29; 67,09; 66,25. Ацилирование: 19,19 (C1); 90,06 (C2); 33,22 (C4); 81,15 (C9); 200,05 (C11); 128,58 (C12); 170,44 (C13); 45,38 (C14); 48,42 (C18); 43,18 (C20); 176,97 (C30); 51,80 (C31); CH_3CO : 170,27; 170,16; 170,08; 169,72; 169,23; 169,14; 169,00; 167,07 (CO); 20,96; 20,83; 20,66 (CH_3).

2. 30-Метилловый эфир 6',6''-ди-O- α -D-галактопиранозилкарбоксилат 3-O-[2'-O- β -D-глюкуронопиранозид]- β -D-глюкуронопиранозид) глицирретовой кислоты (IIb). 0,5 г перацетата (IIa) перемешали в 20 мл 0,5% раствора KOH в $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ при $20-22^\circ\text{C}$ 1 ч, обработали катионитом КУ-2-8 (H^+ -форма) до pH ~ 5 и упарили в вакууме при $\sim 20^\circ\text{C}$. Остаток перекристаллизовали из сухого метанола эфиром. Выход 0,39 г (78%). Гигроскопическое аморфное вещество желтоватого цвета. $[\alpha]_D^{20} +45 \pm 2^\circ$ (с 0,04; EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3600-3200 (OH); 1725 (OCH₃); 1660 ($\text{C}^{11}=\text{O}$). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (lg ϵ): 244 нм (4,1). Найдено, %: C 53,85; H 6,80. $\text{C}_{55}\text{H}_{74}\text{O}_{26} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 54,35; H 6,94.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMF}-d_7$, δ , м.д.): 0,73; 0,78; 0,97; 1,08; 1,14; 1,26; 1,40 (все с, 21H, 7 CH_3); 2,40 (с, 1H, H-9); 3,65 (с, 1H, OCH₃); 4,36 (д, 1H, H-1' GK); 4,48 (д, 1H, H-1'' GK); 4,70 (ум. с, 1H, H-1 α -D-Galp); 5,10 (ум. с, 1H, H-1 α -D-Galp); 5,50 (с, 1H, $=\text{C}^{12}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMF}-d_7$, δ , м.д.): 104,54 (C1' GK); 103,24 (C1'' GK); 172,50 (C6' GK); 173,0 (C6'' GK); 98,62 (C1 α -D-Galp); 93,79 (C1 α -D-Galp). Другие сигналы: 77,78; 77,15; 76,10; 75,80; 74,76; 74,00; 73,49; 72,95; 72,29; 72,00; 71,80; 71,40; 70,75; 70,14; 69,51; 68,50 (C2-C5 2Galp; C3', C3'', C4', C4'', C5', C5'' GK); 64,02 и 63,50 (2 C6 Galp). Агликоновая часть: 39,80 (C1); 89,26 (C3); 55,12 (C5); 61,83 (C9); 200,00 (C11); 128,25 (C12); 167,65 (C13); 45,73 (C14); 48,97 (C18); 43,70 (C20); 177,24 (C30); 51,93 (C31).

Пример 2. Изучение противовоспалительного действия сапонина (IIb).

Противовоспалительную активность сапонина (IIb) изучали на белых беспородных крысах массой 180-210 г на модели экспериментальной язвы желудка, вызванной ацетилсалициловой кислотой. За сутки до моделирования язвы животных лишали пищи и воды, содержали в помещении вивария при температуре не выше $+16^\circ\text{C}$. Исследуемое соединение вводили через зонд в желудок в дозах 25 и 100 мг/кг. Через 1 ч интравенно вводили ацетилсалицило-

ную кислоту в дозе 150 мг/кг двукратно с интервалом в 6 ч. Через 1 сутки животных забивали под эфирным наркозом, извлекали желудок и визуально учитывали все поражения слизистой оболочки. О противовоспалительной активности препаратов судили по уменьшению количества деструкции слизистой оболочки желудка крыс. В качестве референс-препаратов использовали известное противовоспалительное средство карбенексолол. Результаты опытов приведены в таблице.

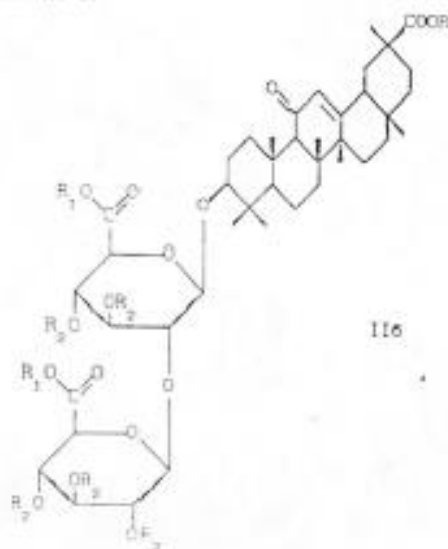
Установлено, что противовоспалительное действие соединения (II6) в дозе 25 мг/кг превосходит действие карбенексолола в дозе 50 мг/кг в 2 раза. Данное соединение является менее токсичным веществом, чем карбенексолол.

Источники информации

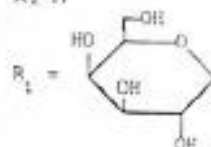
1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота. // Биорган. химия, 1997, т. 23, № 9, с. 691-709.
2. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. С. 47-48.
3. Finney R.S.H., Tarnoky A.L. The pharmacologic properties of glycyrrhetic acid hydrogen succinate (disodium salt). // J. Pharmacy and pharmacology, 1960, v. 12, p. 49-58.
4. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Сердюк Н.Г. Глицирретовая кислота. // Хим.-фарм. жур., 1998, № 8, с. 5-14.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение глицирретовой кислоты формулы (II6)



R=Me,
R₂=H



проявляющий противовоспалительную активность.

Влияние сапонина (ПБ) на экспериментальные язвы желудка у крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Среднее число деструкций, вызванных ацетилсалициловой кислотой (р)
Сапонин (ПБ)	25	6	2,50±0,17 (<0,05)
	100	6	4,00±0,70 (<0,02)
Карбеноксолон	50	6	4,83±0,34 (<0,02)
Контроль		6	6,16±0,34

Заказ 12 Подписное

ФИПС, Рег. ДР № 040921

Научно-исследовательское отделение по
подготовке официальных изданий

Федерального института промышленной собственности

Бережковская наб., д.30, корп.1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995

Отпечатано на полиграфической базе ФИПС
Отделение по выпуску официальных изданий