

На правах рукописи

ТУХФАТУЛЛОВ МАРСЕЛЬ ЗАВДАТОВИЧ

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
АПИФИТОПРЕПАРАТА «ВИТА-ФОРЦЕ М»**

06.02.03 - ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Казань - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»)

Научный руководитель: **Низамов Рамзи Низамович**
доктор ветеринарных наук, профессор

Официальные оппоненты: **Уразаев Дмитрий Николаевич** - доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией иммунокоррекции при паразитозах ВНИИП-филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН;

Выштакалюк Александра Борисовна - доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории химико-биологических исследований института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова КНЦ РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»

Защита диссертации состоится «28» мая 2019 г. в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, Республика Татарстан, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайте <http://kazanveterinary.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г. и размещен на сайтах <http://vak2.ed.gov.ru> и <http://kazanveterinary.ru>

Ученый секретарь
диссертационного совета

Асрутдинова Резиля Ахметовна

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время, в связи с ухудшением экологической ситуации, вызванной влиянием на животных антропогенных факторов, наблюдается резкое увеличение заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, изменениями со стороны нервной, эндокринной, иммунной и прооксидантно-антиоксидантной систем (Папуниди К.Х., 2018).

Использование химических средств на этом фоне не только не приносит положительного результата, но и наоборот - ухудшает состояние организма, поскольку любое химическое вещество, вводимое в организм, способно оказывать побочные воздействия, непосредственно влияющие на его состояние (Хаитов Р.М. и др., 2000).

Для стимулирования центральной нервной, иммуногемопоетической систем, улучшения обмена веществ, а также при пребывании людей и животных в экстремальных условиях, применяют биологически активные пищевые и кормовые добавки (Сунагатуллин Ф.А., 2009; Медетханов Ф.А., 2013).

Биологически активные препараты отличаются от химических более мягким и продолжительным действием, безвредностью, эффективностью на фоне воздействия на организм стресс-факторов (Суркова О.В., 2007; 2009).

Традиционно широко в нашей стране использование продуктов пчеловодства, а также продуктов комплексной природы, содержащих как растительные компоненты, так и продукты пчеловодства (Зухрабова Л.М. 2015; Зеваков И.В., 2017). Хотя данные препараты и обладают комплексом биологически ценных качеств, все же они недостаточно адаптогенны - имеют слабовыраженные антиоксидантные свойства.

С учетом изложенного, сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» проведены исследования, в результате которых разработана технология получения натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце» на основе продуктов пчеловодства (мед, прополис, перга, обножка, пчелиный яд, пчелиный расплод, маточное молочко, воск и восковая моль, пчелиный подмор) и растениеводства (травяная мука) (Иванов А.В., Низамов Р.Н., Конюхов Г.В. 2008; 2010).

Несмотря на то, что указанная кормовая добавка обладает комплексом ценных качеств (общеукрепляющий, детоксицирующий, иммуностимулирующий, иммуномодулирующий, антиоксидантный, метаболизм-стимулирующий и радиозащитный эффекты), он далек от оптимального по составу - содержит весьма ценные и дорогостоящие пищевые (мед) и лекарственные (пчелиный яд, маточное молочко) вещества, что усложняет технологию получения и удорожает себестоимость конечного продукта. Поэтому, на наш взгляд, актуальным является оптимизация состава натуральной биологической кормовой добавки с сохранением преимуществ комплекса «Вита-Форце».

Степень разработанности темы. Теоретической базой и предпосылкой для исследования по разработке биологически активных добавок на основе продуктов пчеловодства послужили труды ряда авторов (Госманов Р.Г и др., 2000; Зеваков И.В., 2017; Маннапова Р.Т., Бакиров А.А., 2000, 2000; Маннапова Р.Т. и др., 2000; Маннапова Р.Т., Панин А.Н., Бакиров А.А., 2000; Панин А.И и др., 2000; Шагимухамметов Р.Б. и др., 2000), показавших высокую биологическую активность отдельных продуктов пчеловодства и их композиций.

В настоящее время достаточно широкое применение нашли продукты комплексной природы, содержащие как растительные компоненты, так и продукты пчеловодства, а также определенное количество жизненно важных витаминов, микроэлементов. В частности, разработан натуральный поливитаминный комплекс «Астентон» (Сейфулла Р.Д. 1997), содержащий цветочную пыльцу, левзеюсафлоровидную, аскорбиновую кислоту, альфа-токоферол, прополис, стеарат кальция, тальк и лактозу.

Для реабилитации облученных лиц разработан базовый комплекс биологически активных пищевых добавок, включающих мед, прополис, животный жир, настой растительных адаптогенов и поливитаминных растений: настой осиновой коры, гриба чаги, морс калины, рябины, витаминный травяной чай (Бураев М.Э., 2005).

На основе перги и мервы создана кормовая добавка, обеспечивающая более интенсивный рост цыплят-бройлеров и повышение сохранности поголовья птиц (Зеваков И.В., 2017).

Учитывая, что при воздействии на организм экологических стресс-факторов физической, химической и биологической природы эффективным является применение биогенных стимуляторов и адаптогенов растительного происхождения, сотрудниками ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» была разработана биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце», содержащая мед, прополис, пергу, обножку, пчелиный яд, пчелиный расплод в разных стадиях развития, маточное молочко, восковую моль и её личинки, пчелиный подмор и травяную муку (Иванов А.В. и др., 2008).

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

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

Цель и задачи исследований. Целью работы является фармако-токсикологическая оценка апифитопрепарата «Вита-Форце М».

Исходя из цели, на решение были поставлены задачи:

- теоретически обосновать оптимальный состав кормовой добавки «Вита-Форце М»;

- определить параметры острой, субхронической токсичности, кожно-резорбтивного и аллергизирующего действия апифитопрепарата «Вита-Форце М»;

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

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

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

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

Научная новизна исследований подтверждена 5 Патентами РФ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

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

Практическая значимость работы заключается в том, что в результате проведенных исследований разработана инновационная кормовая добавка «Вита-Форце М», которая предложена для ветеринарной медицины. Установлено, что разработанное средство стимулирует обмен веществ, иммунную и антиоксидантную системы, повышает усвояемость кормов, рост и развитие молодняка, сопротивляемость организма в условиях воздействия на организм стрессоров физической (облучение), химической (экоотоксиканты) и биологической (патогенная и условно-патогенная микрофлора) природы.

Получение и применение препарата регламентируется разработанными «Методическими рекомендациями по применению натуральной

биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М» для повышения общей резистентности организма к стресс-факторам», утв. ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 30 июля 2018 г.

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

Для достижения основной цели диссертационной работы - провести фармако-токсикологическую оценку апифитопрепарата «Вита-Форце М», использована совокупность адекватных методологических приемов, доступные и сертифицированные методы, включающие токсикологические, фармакологические, клинические, морфо-биохимические, иммунологические, статистические методы исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Оптимизация состава кормовой добавки «Вита-Форце»;
- Фармако-токсикологические свойства кормовой добавки «Вита-Форце М»;
- Влияние кормовой добавки «Вита-Форце М» на показатели неспецифической резистентности, иммуногематологические показатели и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы.

Степень достоверности и апробация результатов.

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на заседаниях ученого совета ФГБУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» и на Международных научно-практических конференциях.

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

Публикации. Основные результаты исследований опубликованы в 12 научных работах, в том числе 4 - в изданиях, включенных в Перечень изданий ВАК Минобрнауки РФ, 5 Патентов РФ, 1 методическая рекомендация, 3 статьи в материалах Международных научно-практических конференций и 1 статья в изданиях, включенных в международные базы данных научного цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты экспериментов, заключение,

практические предложения, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Работа содержит 24 таблицу. Список литературы включает 300 источников, из которых 243 - отечественных и 57 - зарубежных авторов.

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Материалы и методы исследований

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

В экспериментальных исследованиях и комиссионных испытаниях были использованы: 304 белые мыши, живой массой 18-20 г; 253 белые крысы, живой массой 180-200 г; 14 морских свинок, живой массой 300-350 г; 5 кроликов, живой массой 2,0-2,5 кг; 26 овец породы «Прекокс» средней живой массой 35-38 кг.

В качестве исходного материала для изготовления фитопрепаратов (травяной и хвойной муки) использовали: клевер, люцерну, подсолнечник, ель, кедр, сосну, тую, пихту; в качестве антиоксидантов зоогенного происхождения - тромбоцитарно-эритроцитарную массу (ТЭМ) периферической крови овец и лошадей; в качестве апипродуктов - мед, прополис, пергу, обножку, пчелиный яд, пчелиный расплод в разных стадиях развития, маточное молочко, восковую моль и их личинки, воск, пчелиный подмор, трутневый расплод, травяную и кровяную муку. В качестве стандартного фитозооаппрепарата использовали натуральную кормовую добавку «Вита-Форце» (Патент РФ № 2324361 2006); в качестве контрольного радиозащитного препарата - противорадиационный лечебно-профилактический иммуноглобулин (ПЛПИ).

Для моделирования лучевой болезни у животных применяли гамма-установку «Пума» с источником излучения ^{137}Cs .

Подготовку и получение технологического сырья из растительных, животных объектов и апипродуктов для приготовления усовершенствованного варианта натуральной биологически активной кормовой добавки и фитозооаппрепарата для профилактики и лечения радиационных поражений организма проводили согласно Патенту РФ № 2338546 (2006), рекомендациям Государственной Фармакопеи РФ.

Заготовку хитинсодержащего сырья (подмор пчел, хвои пихты, сосны, кедра, ели, низших и высших грибов), их химическую обработку (депротенирование - ДП и деминерализацию - ДМ), получение и активацию хитина и хитозана осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями Быковой В.М. (2004).

С учетом фитохимического состава и совместимости, безвредности для теплокровных животных и биологического действия отдельных компонентов на организм, был сконструирован многокомпонентный композиционный

препарат на основе апи-, фитопродуктов и высокодисперсной фракции бентонита - «Вита-Форце М», который был нами использован в качестве радиозащитного препарата нового поколения.

Определение токсичности и безвредности полученного потенциального радиозащитного препарата проводили согласно «Руководству по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ» (2005).

При определении острой токсичности «Вита-Форце М», готовили 10 %-ный водный экстракт и вводили перорально в дозах от 1000 до 5500 мг/кг (0,1-0,55 мл/животное).

При изучении хронической и субхронической токсичности использовали этаноловый и водный экстракты препарата.

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

О лечебной эффективности испытуемых потенциальных радиозащитных средств судили по клинико-гематологическим показателям: содержанию эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, лейкоформулы по Жербину Е.А. и Чухловину А.В. (1989); об изменении иммунологической реактивности организма на фоне применения испытуемого препарата - по состоянию гуморального (синтез иммуноглобулинов, бласттрансформирующей активности В-лимфоцитов - РБТЛ-тест) и клеточных (Т- и В-лимфоциты) звеньев иммунитета по Новикову Д.Н. (1987); факторов неспецифической защиты: фагоцитарной активности нейтрофилов - по Кост С.А. и Стенко М.И. (1974), лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки - по Кудрявцевой В.А. и др. (1996).

Радиозащитную активность испытуемых препаратов определяли по интегральному показателю - 30-суточной выживаемости облученных в дозе ЛД_{100/30} животных (Белоусова О.И., 1960). Радиомодифицирующее действие испытуемого препарата на течение острой лучевой болезни (ОЛБ) оценивали по содержанию в сыворотке крови хиноидных радиотоксинов в РБФ-тесте по Гайнуллину Р.Р. (2009), липидных радиотоксинов - по концентрации ТБК-активных соединений (Гончаренко М.С., Латинова А.И., 1985), антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутаза) - по Королюк М.А. и др. (1988), состояние цитокиновой системы - по Лобковой Ю.С. и др. (1999).

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

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Для стимулирования центральной нервной и иммунной системы, улучшения обмена веществ, в условиях пребывания с.-х. животных в экстремальных условиях, в ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» была разработана натуральная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце», содержащая: мед, прополис, пергу, обножку, пчелиный яд, пчелиный расплод в разных стадиях развития, маточное молочко, восковую моль и их личинки, воск, пчелиный подмор, травяную муку (Патент РФ № 2522339, 2014 г.).

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

Сопоставительный анализ данных таблицы 1 показывает, что компоненты «Вита-Форце»: перга, обножка, пчелиный расплод и пчелиный подмор содержат мед и пчелиный яд, а по составу и биологическому действию трутневый расплод почти идентичен маточному молочку.

Входящие в состав трутневого расплода деценовые кислоты обуславливают высокие антиоксидантные и радиопротекторные свойства данного продукта.

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

Для обеспечения организма животного в витаминах, в состав добавки целесообразно ввести источник поливитаминов – хвойную муку, содержащую максимальное количество витамина А (каротин), аскорбиновой кислоты (витамин С), витамина Е (токоферол) и микроэлементов: марганца, кобальта, цинка, железа и меди, по содержанию которых она значительно превосходит травяную муку.

Включение в состав разрабатываемой кормовой добавки природного сорбента широкого спектра действия - бентонита, придает известному препарату новое - сорбционно-детоксикационное свойство, усиливая противорадиационную активность хитин-хитозан содержащего продукта пчеловодства - пчелиного подмора с одновременным приобретением

кормовой добавкой декорпорационной (радионуклид-выводящей) активности.

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

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

Таким образом, результаты детального анализа химического состава отдельных компонентов кормовой добавки «Вита-Форце» показали, что путем изменения количества и соотношения компонентов известной добавки (перги, обножки, пчелиного подмора), замены пчелиного расплода на трутневый расплод и ввода в состав новых компонентов (квасцов и хвойной муки, бентонита), возможно, оптимизировать состав потенциальной кормовой добавки, который может содержать следующие компоненты:

прополис, пергу, обножку, пчелиный подмор, трутневый расплод, кровяную, хвойную и травяную муки, бентонит.

2.2.2 Определение оптимального соотношения компонентов и конструирование биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М»

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

Для достижения указанного технического результата, в качестве оценочного критерия использовали увеличение массы микроорганизма - медузомицета (*Medusomyces Gisevii Lindau*), при совместном культивировании тест-штамма и испытуемых образцов (проб) кормовых добавок. Оценку качества испытуемых образцов кормовых добавок и определение оптимальных соотношений компонентов осуществляли в *in vivo* тест-системе по следующей технологической схеме:

1. Выращивание микроорганизма *Medusomyces Gisevii Lindau* в 3-х литровых банках при 22-25°C в течение 12-14 суток в питательной среде;
2. Подготовка проб используемых кормов или их компонентов: измельчение, расфасовка их в марлевые мешочки по 4-5 г, завязывание их нитками;
3. Внесение проб в инкубационную среду и совместное культивирование с тест-штаммом в течение 12-14 суток;
4. Взвешивание контрольной (без испытуемых проб) и опытной биомассы гриба.
5. Оценка качества кормов или их компонентов по степени (кратности) увеличения биомассы гриба в присутствии испытуемых проб по отношению к контролю.

В качестве критериев оценки качества кормов и оптимального соотношения компонентов использован коэффициент эффективности (КЭ) при значениях: КЭ=1,1-1,65 - низкое качество или несоответствующее соотношение компонентов, КЭ=1,7-1,25 - среднее качество или минимальное соотношение компонентов, КЭ=2,6-3,0 - хорошее качество или максимальное соотношение компонентов, КЭ=3,1-4,0 - хорошее качество или оптимальное соотношение компонентов в корме.

С использованием указанной тест-системы нами были испытаны различные составы и соотношения компонентов кормовых добавок.

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

муку (2,5-2,7), хвойную муку (2,6-2,8), бентонит (2,5-3,0), травяную муку (остальное).

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

Изучение химического состава разработанной кормовой добавки «Вита-Форце М», проведенное в химико-аналитической лаборатории Всероссийского государственного научно-исследовательского института животноводства (ВГНИИЖ РАСХН, протокол испытаний № 711 от 14 декабря 2014 г.), показало, что препарат содержит протеин, жиры, клетчатку, углеводы, макро- и микроэлементы и витамины (табл. 2).

Таблица 2 - Химический состав «Вита-Форце М»

Состав	Содержание	Состав	Содержание
Влага, %	20,27	Энергетическая КЕ	1,38
Сухое вещество, %	79,63	Пер. протеин, г/кг	115,13
Протеин, г/кг	131,07	Кальций, г/кг	3,3
Жиры, г/кг	20,70	Фосфор, г/кг	4,44
Клетчатка, г/кг	41,59	Марганец, мг/кг	45,3
Углеводы, %	17,12	Железо, мкг	135,5
Зола, кг	32,02	Медь, мг/кг	0,49
Вал. энерг, МДж/кг	191,6	Цинк, мг/кг	33,2
Обм. энер, МДж/кг	13,79	Витамин Е, мг/кг	9,17
Корм. ед., кг	1,59	Каротиноид, мг/кг	0,013

2.2.3 Доклинические исследования апифитопрепарата «Вита-Форце М»

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

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

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

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

Результаты токсикологических исследований показали, что в первых 5 группах гибель животных не наблюдалась, а в группе мышей, получавших препарат в дозе 3500 мг/кг пала 1 мышь, 4000 мг/кг - 2 мыши, 4500 мг/кг - 4, 5000 мг/кг - 8 и 5500 мг/кг - 10 животных из 10 использованных в опыте. Расчеты, проведенные по Першину Г.Н. (1973), показали, что ЛД₅₀ для белых мышей при пероральном поступлении составила 4500 мг/кг, что позволяют отнести «Вита-Форце М» в соответствии с ГОСТ 12.1.007.76. по степени токсичности к IV классу опасности веществ - малоопасные.

2.2.3.2 Субхроническая токсичность «Вита-Форце М»

Исследования проводили на 60 белых мышах, живой массой 18-20 г, разделенных на 3 группы. Жидкую форму препарата вводили первой опытной группе внутримышечно, второй - подкожно. Данные методы введения использовали как путь, предполагаемый для клинического изучения. Животным третьей группы (контрольной) аналогично вводили воду для инъекций.

Животным контрольных подгрупп аналогично вводили воду для инъекций. За исходную была взята доза препарата, составляющая 1/10 от максимально используемой в острых опытах, что соответствовало 0,055 мл на одно животное. После введения белым мышам препарата в указанной дозе первые 4 суток, дозу увеличивали в 1,5 раза в каждые последующие 4 суток до завершения опыта. За животными вели клиническое наблюдение в течение всего срока назначения испытываемого средства.

Первые клинические признаки отравления были зарегистрированы на 24 сутки в группе с подкожным введением препарата в суммарной дозе 0,7 мл. Животные забивались в угол, становились менее подвижными, отказывались принимать корм. К концу 24 суток отмечали восстановление поведенческих реакций животных. Поэтому на 24 сутки опыт прекращали, так как объем вводимой жидкости на следующий день превысил бы предельно допустимую разовую дозу при внутримышечном и подкожном применении для данного вида животных.

2.2.3.3 Хроническая токсичность «Вита-Форце М»

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

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

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

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

Местно-раздражающее действие апифитопрепарата определяли методом кожных аппликаций на 10 морских свинок и 5 кроликах. Для этого участок кожи 5x5 см за 1 сутки до опыта выстригали на спине слева и справа от позвоночника. На выстриженный участок кожи наносили пропитанные 2 %-ным водным экстрактом «Вита-Форце М» тампоны из расчета 25 мг/кг, тампоны фиксировали лейкопластырем и оставляли на 4 часа. По истечении указанной экспозиции тампоны удаляли и регистрировали реакцию кожи через каждый час в течение 5 часов, а в последующем – 1 раз в сутки; противоположная сторона служила контролем - аналогичным образом делали аппликацию дистиллированной водой.

Результаты опытов показали, что использованное средство по вышеописанной схеме заметных морфофункциональных нарушений кожного покрова (покраснение, отек, изъязвления, сухость, шелушение и др.) не вызывало. После нанесения 10%-ного водного экстракта «Вита-Форце М» в объеме 0,1 мл на слизистую глаз кроликов отмечали легкую гиперемию, продолжавшуюся в течение 15 минут и приходившую в норму через 30-60 минут после его применения. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии кожно-раздражающего действия.

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

При этом учитывали время, через которое животные погибали после введения тест-препарата.

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

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

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

Результаты проведенных исследований показали, что ежедневное поступление препарата в организм беременных животных отрицательного влияния на эмбриогенез не оказывало. Таким образом, введение беременным животным «Вита-Форце М» в течение 15 суток (1 раз в сутки) не оказывало отрицательного влияния на их клиническое состояние и эмбриогенез: дефекты развития плодов, различия в количестве и массе плодов и повреждения матки - отсутствовали.

2.2.4 Влияние «Вита-Форце М» на организм лабораторных животных

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

Установлено, что из испытанных 4-х вариантов доз, оптимальной оказалось доза 0,1 г/кг (2-я группа), которая оказывала стимулирующее действие на организм. Во 2-й группе крыс масса тела была выше контрольных значений на 8,5 %, среднесуточный прирост - на 16,5 % ($P < 0,05$) и относительный прирост - на 8,7 % ($P < 0,05$). Как снижение дозы препарата в рационе (0,05 г/кг), так и её увеличение (0,15-0,20) не приводили к существенному изменению изученных показателей.

Поскольку нами была приготовлена и жидкая форма кормовой добавки, параллельно определяли оптимальную дозу инъекционной формы.

Результаты опытов показали, что оптимальной дозой является 25 мг/кг.

2.2.5 Изучение влияния длительного поступления апифито-препарата на организм

Для этой цели опыты проводили на 30 крысятах-отъемышах исходной живой массой 43 ± 2 г. Животные были разделены на 2 группы по 15 особей в каждой. Крысята 1-й группы получали обычный рацион, 2-й группы - рацион с добавлением «Вита-Форце М» из расчета 0,1 г/кг корма. Скармливание апифитопрепарата продолжалось в течение 30 суток.

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

Продолжение изучения биологического действия предложенной кормовой добавки на организм животных, в следующей серии проводили опыты по изучению влияния препарата на гематологические показатели крысят, определение у них количества гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов. Результаты исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Влияние «Вита-Форце М» на состояние периферической крови крысят

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

Из представленных в таблице 3 материалов видно, что скармливание крысятам кормовой добавки «Вита-Форце М» в течение 30 суток отрицательного влияния на гематологические показатели не оказывало - количество гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов у крысят опытной и контрольной групп были почти одинаковыми, хотя при этом просматривалась тенденция к незначительному увеличению исследованных показателей. Следовательно, скармливание животным разрабатываемой кормовой добавки оказывало стимулирующее влияние на систему гемопоза, увеличивая содержание клеток как эритроидного (в 1,05 раза), так и лейкобластического (1,09 раза) ряда.

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

Для оценки влияния испытуемого апифитопрепарата на неспецифическую резистентность организма, проводили опыты на 30 взрослых белых крысах, массой 180-200 г, разделенных на 2 группы по 10 животных в каждой.

Крысам опытной группы инъекционную форму препарата вводили в объеме $0,25 \text{ см}^3$ в дозе 25 мг/кг, животным контрольной группы в том же объеме - стерильный физиологический раствор. У животных обеих групп в динамике (через 10; 20 и 30 суток после введения препарата) тотально брали пробы крови и изучали функциональную активность перитонеальных макрофагов и нейтрофилов, лизоцимную и общую бактерицидную активность сыворотки крови, а также определяли содержание общего белка, альбуминов, α -, β - и γ -глобулинов.

Результаты исследований показали, что однократное подкожное введение препарата оказывало стимулирующее действие на факторы неспецифической защиты, увеличивая содержание общего белка на 12 %, альбуминов на 51 %, α -глобулинов - на 11 %, β -глобулинов - на 13 %, γ -глобулинов на 11 %, бактерицидный и лизоцимной активности сыворотки крови - на 6 и 12 % соответственно, фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ) - на 11 % соответственно.

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

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

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

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

Для оценки адаптогенной активности «Вита-Форце М», опыты проводили на 50 белых крысах обоего пола, с использованием модели иммобилизационного стресса, который воспроизводили путем фиксации животных в положении на спине в течение 12 часов. Животным опытной группы внутрижелудочно вводили 5 %-ный водный экстракт препарата (пероральная, жидкая форма) в объеме по 0,6 мл (25 мг/кг) в течение 7 дней до иммобилизации. Крысы контрольной группы получали указанный объем дистиллированной воды по аналогичной схеме. В качестве контрольных препаратов использовали раствор элеутерококка и фитоадаптогена

«Эраконд» в дозе 25 мг/кг в виде 10 %-ного раствора. На 8-е сутки эксперимента животных всех групп подвергали иммобилизационному стрессу по вышеописанной методике, после чего их декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли степень гипотрофии надпочечников и инволюцию тимуса, а также деструктивных повреждений в слизистой оболочке желудка. В качестве критерия оценки принимали наличие или отсутствие признаков, адаптационного синдрома Селье. Для этого разрезали желудок по большой кривизне и подсчитывали количество деструктивных повреждений (точечные кровоизлияния, эрозии, полосовидные язвы). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА), о состоянии антиоксидантной системы судили по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и содержанию восстановленного глутатиона (ГТ).

Результаты биохимического анализа сывороток крови крыс по изменению прооксидантно-антиоксидантной системы в условиях применения потенциального адаптогена «Вита-Форце М» представлены на рисунке 1.

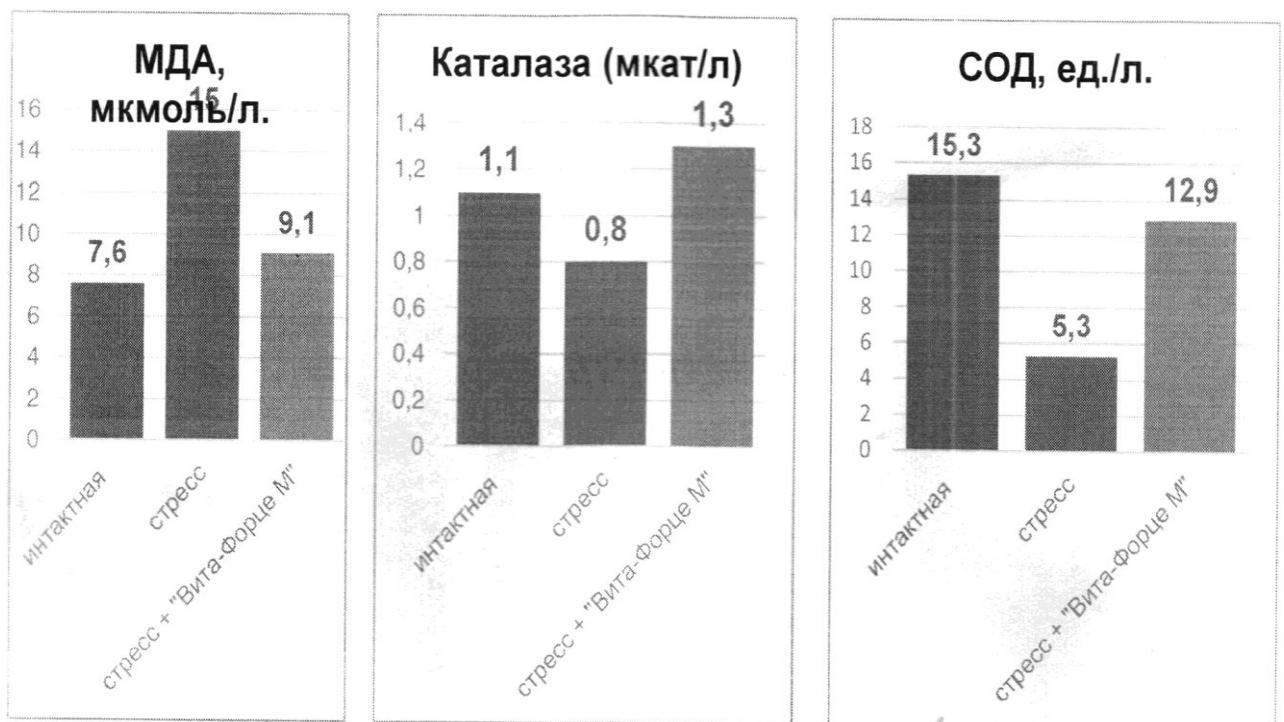


Рисунок 1 - Влияние «Вита-Форце М» на прооксидантно - антиоксидантную систему организма

Из рисунка видно, что иммобилизационный стресс у крыс сопровождался значительным нарушением системы прооксидантно-антиоксидантной защиты, которое сопровождалось достоверным повышением концентрации токсических продуктов перекисаии липидов малондиальдегида(МДА) с одновременным угнетением содержания антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы), содержание

которых у стрессированных животных было ниже контроля в 1,37 и 4,01 раза ($P < 0,001$) соответственно.

Профилактическое введение испытуемого препарата в дозе 25 мг/кг в течение 7 суток до иммобилизационного стресса оказывало стресс-протективное действие на организм, что выражалось в ингибировании образования токсических липидных радикалов - малондиальдегида с одновременным сохранением уровня антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, содержание которых на фоне применения испытуемого препарата изначально уступало таковому контрольных значений.

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

Для решения поставленной задачи опыты проводили на 204 белых мышах, разделенных на 17 групп по 12 животных и 75 белых крысах, разделенных на 5 групп по 15 животных соответственно. Животным опытных групп обоих видов в течение 10 и 20 дней до и после облучения добавляли в рацион предлагаемую кормовую добавку из расчета 0,1 г/кг корма. Контрольные животные получали обычный рацион без кормовой добавки. Животных опытных групп подвергали гамма облучению в дозах 7,7 Гр (белые мыши) и 9,0 Гр (белые крысы). За опытными и контрольными животными вели наблюдения в течение 30 дней после облучения павших и выживших животных.

Результаты проведенных исследований показали, что кормление белых мышей за 20 дней до и в течение 20 дней после облучения «Вита-Форце М» обеспечивает выживаемость 75% летально облученных животных. В опытах с белыми крысами установлено, что кормление животных в течение 15 суток до облучения и однократное подкожное введение инъекционной формы препарата за 24 часа до облучения (профилактический вариант) обеспечивало 80%-ую выживаемость летально облученных животных.

Однократное подкожное введение инъекционной формы препарата через 24 часа и 15 дневное кормление животных порошковой формы препарата после облучения обеспечивало также 80% - процентную выживаемость летально облученных животных.

Таким образом, на двух видах лабораторных животных показан, что применение кормовой добавки «Вита-Форце М» путем добавления в рацион из расчета 0,1 г/кг корма в течение 15-20 суток до и в течение 15-20 суток после облучения обеспечивало 75-80%-ную выживаемость летально облученных животных.

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

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

Повышение выживаемости летально облученных животных реализовывалось путем ингибирования панцитопении, коррекции показателей клеточного и гуморального иммунитета, коррекции нарушений прооксидантно-антиоксидантной системы путем ингибирования образования липидных радиотоксинов, сохранения активности антиоксидантных ферментов: каталазы и супероксиддисмутаза.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработана биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце М», обладающая общеукрепляющим, детоксицирующим, антиоксидантным, иммуностимулирующим, иммуномодулирующим метаболизм-стимулирующим, адаптогенным, стресспротективным и радиозащитным свойствами.

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

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

3. Кормовая добавка «Вита-Форце М» малотоксична для теплокровных животных - при пероральном введении ЛД₅₀ составляет 4500 мг/кг, не обладает тератогенным, эмбриотоксическим, аллергизирующим и раздражающим действиями.

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

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

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

облучения) и парентеральное (однократное подкожное введение инъекционной формы препарата), обеспечивает 80 %-ную защиту животных от радиационной гибели.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Низамов, Р.Н. Использование аписана в качестве иммуномодулятора при стимуляции поствакцинального иммунитета / Р.Н. Низамов, Г.Ф. Кабиров, Р.Х. Юсупов, Р.А. Сетдинов, А.А. Иванов, Р.Р. Юсупов, **М.З. Тухфатуллов**, Г.Р. Юсупова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т. 216. – С. 235-239;

2. Низамов, Р.Н. Лечебно-профилактическая эффективность пробиотика *B.bifidum*, апифитопрепарата «Вита-Форце М» и противорадиационного глобулина при экспериментальном колибактериозе на фоне радиоиндуцированной иммуносупрессии // Р.Н. Низамов, **М.З. Тухфатуллов**, Р.А. Сетдинов, А.А. Иванов, Р.Х. Юсупов, Р.Р. Юсупов // Ученые записки

Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т. 216. – С. 240-245;

3. Низамов, Р.Н. Влияние апифитопрепарата «Вита-Форце М» на систему антиоксидантной защиты в условиях воздействия на организм различных экстремальных факторов / Р.Н. Низамов, Г.Ф. Кабиров, Р.Х. Юсупов, Р.А. Сетдинов, А.А. Иванов, **М.З. Тухфатуллов**, Г.Р. Юсупова, Р.Р. Гайнуллин, К.В. Сычев // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2014. – Т. 220. – С. 171-176;

4. **Тухфатуллов М.З.** Влияние апифитопрепарата «Вита-Форце М» на оксидативный радиационный стресс / М.З. Тухфатуллов // Ветеринарный врач. – 2018. - № 4. – С. 36-38.

5. Nizamov, R.N. Research of Radioprotective Agents from the Class of Natural Antioxidants / R.N. Nizamov, Konyukhov G.V., Tarasova N.B., Yunusov I.R., Vasilevsky M.N., Tuhfatullin M.Z., Vagin K.N. // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2019. – Vol.11 (2). – P. 653-655/

Публикации в Материалах конференций

1. **Тухфатуллов, М.З.** Изучение радиомодифицирующих свойств натуральной биологически-активной кормовой добавки «Вита-Форце М» на овцах /М.З. Тухфатуллов, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, Н.Б.Тарасова, Н.М. Василевский, К.Т. Ишмухамедов // Матер. Междунар. научно-практической конф., посвящ. 90-летию со дня рождения академика РАСХН А.Д. Белова - Москва, 18-20 октября 2018 г.- М., 2018.- С. 170-172.

2. **Тухфатуллов, М.З.** Влияние апифитопрепарата «Вита-Форце-М» на каишечный биоценоз лабораторных животных / М.З. Тухфатуллов, Д.Т. Шарифуллина, Р.Н. Низамов и [др.]. // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка: матер. Междунар. научно-практ. конф., г. Витебск, 28-31 октября 2018 г. – Витебск, 2018.- С. 53-56.

3. **Тухфатуллов, М.З.** Разработка биологически-активной кормовой добавки «Вита-Форце М», как средство полифункциональной защиты с.-х животных в условиях антропогенных загрязнений / **М.З. Тухфатуллов**, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, Н.Б. Тарасова, Н.М. Василевский, К.Т. Ишмухамедов // Матер. Междунар. научно-практической конф., посвящ. научному и творческому наследию акад. ВАСХНИЛ И.С. Попова, г. Москва, 12-15 ноября 2018 г. – М., 2018. – С. 211-213.

Патенты и методические пособия

1. Патент РФ № 2522339. Натуральная биологически активная кормовая добавка «Вита-Форце М» / А.В. Иванов, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, А.А. Иванов, Р.Р. Гайзатуллин, **М.З. Тухфатуллов**, А.И. Гиндуллин, О.Г. Буланова.- Оpubл. 10.07.2014. Бюл. № 19;

2. Патент РФ № 2574691. Кормовая добавка для птицеводства и способ выращивания птицы / А.В. Иванов, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, А.А.

Иванов, Д.Т. Шарифуллина, **М.З. Тухфатуллов**, Р.Р. Гайзатуллин, Е.А. Петрова. - Оpubл. 10.02.2016. Бюл. № 4;

3. Патент РФ № 2579219. Кормовая добавка для сельскохозяйственных животных и птицы / А.В. Иванов, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, А.А. Иванов, А.Н. Чернов, К.В. Сычев, **М.З. Тухфатуллов**, Р.Р. Гайзатуллин. - Оpubл. 10.04.2016. Бюл. № 10;

4. Патент РФ № 2580762. Способ оценки качества кормов в in-vivo тест-системе / А.В. Иванов, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, К.Т. Ишмухаметов, А.А. Иванов, Р.Р. Гайзатуллин, **М.З. Тухфатуллов**, Р.У. Бикташев. - Оpubл. 10.04.2016. Бюл. № 10;

5. Патент РФ № 2641907. Биологически активная кормовая добавка для сельскохозяйственных животных и птицы / А.И. Никитин, Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, Н.М. Василевский, **М.З. Тухфатуллов**, К.В. Сычев, К.Н. Вагин, А.С. Титов.- Оpubл. 23.01.2018. Бюл. № 3;

6. Методические рекомендации по применению натуральной биологически активной кормовой добавки «Вита-Форце М» для повышения общей резистентности организма к стресс-факторам / Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, Н.М. Василевский, **М.З. Тухфатуллов**. // Утв. зам. директора ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» 30.07.2018 г. - Казань, 2018. - 4 с.