

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И. Т. ТРУБИЛИНА»

На правах рукописи



АНТИПОВА Анастасия Валерьевна

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ КОБАМЕТИН
В СВИНОВОДСТВЕ И ПТИЦЕВОДСТВЕ**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология,
фармакология и токсикология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель

доктор биологических наук, профессор,
академик РАН Кощаев Андрей Георгиевич

Краснодар, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Биологическая роль метионина и кобальта для живого организма.....	11
1.2 Характеристика органических носителей, применяемых для синтеза хелатных соединений.....	30
1.3 Применение хелатных комплексных соединений в кормлении, лечении и профилактике минеральной недостаточности у животных	33
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
3.1 Разработка и определение сроков годности кормовой добавки кобаметин.....	55
3.1.1 Обоснование использования основных компонентов кормовой добавки кобаметин.....	55
3.1.2 Синтез, определение срока годности и физико-химических показателей кобаметина	57
3.2 Токсикологическая оценка кормовой добавки кобаметин	63
3.2.1 Определение общей токсичности на простейших.....	63
3.2.2 Определение параметров острой токсичности на лабораторных крысах	65
3.2.3 Определение параметров хронической токсичности на лабораторных крысах	71
3.2.4 Влияние добавки на микрофлору кишечника крыс в хроническом опыте	89
3.2.5 Изучение местнораздражающего действия добавки.....	96
3.3 Фармакологические свойства кормовой добавки кобаметин.....	100
3.3.1 Оптимальные дозы и безопасность применения кобаметина при выращивании цыплят-бройлеров.....	100

3.3.2 Оптимальные дозы и безопасность применения кобаметин	
при выращивании поросят на откорме	114
4 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	145
ПРИЛОЖЕНИЯ	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Повышения продуктивности, сохранности и получения качественной продукции при промышленном ведении свиноводства и птицеводства можно достичь за счет полноценного кормления, обеспечивающего организм животных всеми необходимыми нутриентами участвующих в процессах метаболизма [Иванов И. С., Руденок В. А., 2016].

В технологии кормления, помимо основных питательных веществ, участвующих в образовании энергии, а к таковым относятся белки, жиры и углеводы, должно уделяться большое внимание содержанию минеральных соединений в кормах. Учитывая тот факт, что усвоение минералов организмом животных из кормов может проходить не полностью, для восполнения недостающих элементов требуется дополнительное их введение в состав основного рациона в виде кормовых добавок [Усанов В. С. с соавт., 2016].

Основная биологическая роль минеральных соединений сводится к их участию в построении органов и тканей, поддержанию кислотно-щелочного равновесия, активации ферментативной системы и к образованию ряда биологически активных соединений, таких как витамины. Недостаточное или избыточное поступление минеральных соединений вызывает патологические состояния, выражающиеся в нарушении работы различных систем и органов. Чаще регистрируют пониженное содержание минеральных элементов, этиологией этого состояния может быть, как недостаточное количество их в составе кормов, так и в нарушении процессов усвоения организмом [Горлов И. Ф. с соавт., 2007].

Для предупреждения гипомикроэлементозов применяют кормовые добавки как органического, так и неорганического происхождения. Органические формы минеральных кормовых добавок имеют ряд преимуществ перед неорганическими. Одним из них является более высокая биодоступность и минимизация побочного действия на живой организм [Голохваст К. С., 2010, Дельцов А. А., 2008, Иващенко А. Ю., 2014].

В качестве органических носителей для синтеза хелатных соединений используются аминокислоты, которые не только доставляют микроэлементы в организм, но и сами участвуют в процессе метаболизма [Кадырова Р. Г. с соавт., 2014].

Разработка органических форм кормовых добавок с вовлечением в процесс их синтеза незаменимых аминокислот, оказывающих стимулирующее влияние на процессы метаболизма, синтез биологически активных органических соединений является актуальной задачей, стоящей перед ветеринарными фармакологами и фарм-производителями.

Степень разработанности темы исследования. Теоретической и методологической предпосылкой для разработки состава, синтеза и исследования кормовой добавки кобаметин послужили научные труды ученых, занимающихся разработкой и изучением хелатных соединений.

Ряд ученых изучали влияние ДАФС-25 + Полизон на показатели крови и продуктивность телят, ими было определено влияние препарата Полизон на продуктивные качества, морфологический и биохимический состав крови свиней и кур [Толмачев П. В. с соавт., 2013; Константинов В. А., 2004].

В научных опытах установлено влияние композиции «полизон + тиамин бромид» на секреторную активность желудочно-кишечного тракта больных гастроэнтеритом поросят, определено влияние «полизона» на развитие внутренних органов цыплят [Тухфатова Р. Ф., 2005; Белова И. А., 2005].

Б. П. Струниным (2005, 2010) были разработаны синтез, физико-химические методы контроля качества кормовой добавки полизон и кобаметин.

Из зарубежных ученых в направлении разработки и изучения хелатных форм лекарственных препаратов и кормовых добавок работали А. Taylor и V. Marks (1996, 2002), Р. S. Kumar (2010), F. Yan, G. Murugesan и H. Cheng (2019), R. S. Young (1985), F. A. Baxter с соавт. (2005), L. V. Tkachik и S. A. Tkachik (2019), Y. M. Bao (2010), D. Gille (2015).

Несмотря на многие научные разработки и исследования в области изучения свойств хелатных препаратов и кормовых добавок, научные изыскания по синтезу, изучению фармако-токсикологических свойств, безопасности их применения

остаются главными задачами, стоящими перед ветеринарными фармакологами. Эти направления послужили предпосылкой для создания новых хелатных форм минеральных соединений, изучения их токсикологических и фармакологических свойств, безопасности и эффективности применения в свиноводстве и птицеводстве.

Цель и задачи исследования. Целью научной работы явилась разработка хелатной кормовой добавки кобаметин, определение фармако-токсикологических свойств, обоснование использования в свиноводстве и птицеводстве.

Для осуществления поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- разработать хелатную кормовую добавку содержащую кобальт (II), изучить физико-химические характеристики и установить сроки годности кобаметина;
- определить токсикологические свойства кобаметина на лабораторных животных;
- установить эффективные и безопасные дозы для использования кобаметина при выращивании цыплят-бройлеров и поросят на откорме;
- провести расчет экономической эффективности кобаметина в птицеводстве и свиноводстве.

Научная новизна. Впервые разработан состав и синтезирована хелатная кормовая добавка, имеющая химическое название 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II). Изучены ее физико-химические показатели, определен срок годности. Установлены токсикологические характеристики на лабораторных животных. Изучено биологическое действие кобаметина в отношении ряда микроорганизмов.

В рамках изучения фармакологических свойств установлены эффективные и безопасные дозировки для включения в состав рациона поросят на откорме и при выращивании цыплят-бройлеров.

Определено влияние кобаметина на зоотехнические показатели поросят и цыплят-бройлеров, на основные гематологические и биохимические показатели крови, проведена ветеринарно-санитарная экспертиза с целью исключения негативного влияния на качество произведенной продукции. Рассчитана экономическая

эффективность при включении в состав основного рациона поросят на откорме и при выращивании цыплят-бройлеров.

Научная новизна подтверждена одним патентом РФ на изобретение (от 24.04.2025 № 2839002 «Способ получения кормовой добавки для повышения продуктивности поросят на откорме и кур»), и четырьмя заявками на изобретения (от 27.05.2024 № 2024112360 «Способ выращивания поросят на откорме», от 19.08.2024 № 2024124070 «Способ кормления цыплят бройлеров», от 06.05.2024 № 2024112460 «Кормовая добавка для повышения продуктивности поросят на откорме и кур», от 20.08.2024 № 2024124266 «Способ повышения продуктивности кур-несушек»).

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость научной работы позволяет расширить знания в области синтеза, биологического действия, токсикологических и фармакологических характеристик хелатных кормовых добавок, а также об их стимулирующем влиянии на процессы метаболизма и систему крови.

Результаты научного исследования позволяют нам рекомендовать для использования кормовую добавку в практике ветеринарии и животноводства. Кормовая добавка в определенных нами дозировках, включаемая в состав основного рациона поросят на откорме и при выращивании цыплят-бройлеров, показала высокую эффективность и безопасность, что подтверждено положительным влиянием на продуктивность, сохранность, морфологический и биохимический состав крови, а также на качество полученной продукции.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебную и научно-исследовательскую деятельность восьми аграрных вузов страны (Кубанский ГАУ, Оренбургский ГАУ, Ставропольский ГАУ, Чувашский ГАУ, ГАУ Северного Зауралья, Нижегородский ГАУ, Уральский ГАУ, Башкирский ГАУ).

Результаты научной работы апробированы в учебно-опытном хозяйстве «Кубань» и УПК «Пятачок» (г. Краснодар), что подтверждается двумя актами внедрения. Подготовлены и утверждены методические рекомендации по применению кобаметина, разработана инструкция по применению.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели использовали методологические подходы для анализа информации из отечественных и зарубежных литературных источников, а также для системного изучения объектов нашего исследования, проведения всестороннего анализа полученных результатов. Для выполнения диссертационной работы использовалось современное оборудование, токсикологические, гистологические, клинические, биохимические, гематологические и другие методы исследования. Статистическую обработку результатов научных экспериментов проводили с применением программы Microsoft Excel и Statistica 5.0. Критерии Стьюдента использовались для расчета средних арифметических значений, а также коэффициент вариации и достоверность различия сравниваемых показателей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Обоснование состава кобаметина, фармацевтическая разработка и показатели качества.
2. Экспериментальные данные по определению токсикологических характеристик кобаметина.
3. Эффективные и безопасные дозировки кобаметина при выращивании поросят на откорме и цыплят-бройлеров.
4. Оценка экономической эффективности кобаметина в составе основного рациона поросят на откорме и цыплят-бройлеров.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Материалы диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научных конференциях ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ (Краснодар, 2021–2024 гг.), а также результаты экспериментальных и клинических исследований были представлены и обсуждены на конференциях различного уровня: Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Кубанского государственного аграрного университета имени И. Т. Трубилина «Инновационные подходы к повышению продуктивности сельскохозяйственных животных» (Краснодар, 2021 г.); ежегодной научно-практической конференции преподавателей по итогам НИР за 2022 г. «Точки научного роста: на старте десятилетия науки и технологии» (Краснодар,

2023 г.); Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2023 г.); II Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию академика В. Г. Рядчикова «Современные проблемы в животноводстве: состояние, решения, перспективы» (Краснодар, 2024 г.); XXI Международной конференции «Мировое и российское птицеводство: Динамика и перспективы развития – научные разработки по генетике и селекции сельскохозяйственной птицы, кормлению, инновационным технологиям производства и переработки яиц и мяса, ветеринарии, экономики отрасли» (Сергиев Посад, 2024 г.); XIX Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности, здоровья животных и продовольственной безопасности» (Краснодар, 2025 г.).

Результаты исследований вошли составной частью в конкурсные проекты, отмеченные дипломом и бронзовой медалью на выставке «Золотая осень – 2022» (Москва), дипломом и золотой медалью на выставке «Агрорусь – 2023» (Санкт-Петербург) и дипломом и золотой медалью на выставке «Агрорусь – 2024» (Санкт-Петербург).

Личное участие автора. Автором лично составлен обзор литературы, поставлены цели и задачи научной работы, подобраны и изучены методики проведения научных опытов. По каждому разделу экспериментальной части дано заключение. Проведена статистическая обработка данных, сделано заключение, выводы и предложение производству. По научным материалам опубликованы тезисы и статьи.

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 6 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России (из них четыре по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология в журналах – Труды Кубанского государственного аграрного университета, Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана). Получен один патент и подано четыре заявки РФ на изобретение, изданы методические рекомендации и инструкция по применению.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, собственные исследования, экономическая эффективность, раскрывающий данные об оказываемой эффективности применения кормовой добавки кобаметин, заключение, список использованной литературы, приложения. Диссертация изложена на 189 страницах компьютерного текста, содержит 26 таблиц и 18 рисунков. Список использованной литературы включает 232 источника, в том числе 52 – иностранных авторов.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Биологическая роль метионина и кобальта для живого организма

Аминокислоты являются структурными составляющими всех существующих белков, обладают высокой биологической активностью. Наряду с жирами, углеводами, нуклеиновыми кислотами, при попадании в живой организм, включаются в процесс метаболизма с образованием новых органических соединений и с выработкой энергии в виде аденозинтрифосфорной кислоты, обеспечивающей процессы энергообеспечения живого организма [16, 17].

Аминокислота метионин является производной масляной кислоты. Относится к серосодержащей аминокислоте. В организме ее синтез из других соединений невозможен, поэтому она является незаменимой.

Одной из важных функций метионина является инициирование трансляции белка и взаимодействие с матричной РНК, ее первым кодоном, это взаимодействие необходимо для образования пептидной связи, благодаря которой происходит построение молекул в цепочку белка. Как и другие аминокислоты, подвергается реакциям дезаминирования и трансаминирования [31].

Метионин в своей структуре содержит активную метильную группу (CH_3^-), для ее активации происходит присоединение аденозина с образованием аденозилметионина. Аденозилметионин-соединение, находящееся в каждой клетке организма, является активной формой метионина, и его образование происходит в присутствии АТФ и фермента метионин-аденозилтрансферазы. Метильная группа в составе аденозилметионина является реактивной и способна осуществлять синтез новых соединений благодаря реакции трансметилирования. В результате этой реакции аденозилметионин переходит в S-аденозил-гомоцистеин, который может гидролизироваться до аденозина и гомоцистеина. Гомоцистеин способен на обратную реакцию превращения в метионин при наличии в реакциях метил- H_4 -фолат и цианокобаламина [69, 70, 83].

S-аденозилметионин принимает участие в образовании соединения 7-метилгуанозина, защищающего матричную мРНК от преждевременного распада [92].

В ходе обмена веществ метильная группа с S-аденозилметионина может переходить на ряд соединений с образованием таких биологически активных соединений, как холин, карнитин, креатин, фосфатидилхолин и др. Помимо синтеза новых соединений, S-аденозилметионин способен инактивировать естественные продукты метаболизма, такие как биогенные амины, а также участвовать в процессах детоксикации токсических соединений в печени, в частности, лекарственные препараты. S-аденозилметионин под действием фермента фосфатидилэтаноламин-трансметилазы может переходить в фосфатидилхолин (лецитин), этот процесс протекает в клетках печени. Это соединение играет большую роль в построении клеточных мембран и синтезе липопротеинов, осуществляющих транспорт липидов в организме. В другие клеточные структуры организма лецитин трансформируется в виде липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Большая роль отводится фосфатидилхолину в формировании липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [98]. S-аденозилметионин принимает активное участие в синтезе карнитина, активного переносчика ацильных групп в митохондриях для их дальнейшего окисления. Этот синтез осуществляется в результате реакции метилирования γ -аминомасляной кислоты [99].

В процесс синтеза креатина вовлечены три аминокислоты – метионин, аргинин и глицин. В начале в реакцию вступают аминокислоты аргинин и глицин, этот процесс берет свое начало в почках. В результате взаимодействия двух этих аминокислот образуется соединение гуанидинацетат, которое поступает в печень. В печени в результате реакции трансметилирования с S-аденозилметионином гуанидинацетат превращается в креатин. В дальнейшем происходит его распространение в мышечную ткань и головной мозг [103, 119].

Из креатина под действием фермента креатинкиназы в клетках организма образуется макроэргическое соединение, являющееся запасным энергетическим веществом для работы нервной и мышечной ткани, – креатинфосфат. В мышце, находящейся в состоянии покоя, количество этого соединения в разы превышает содержание

АТФ. Особо велика роль этого соединения в начальный период физической двигательной активности. Впоследствии в работающей мышце количество АТФ находится на одном уровне, а содержание креатинфосфата снижается. При мышечной работе креатин и креатинфосфат трансформируются в креатинин, выведение которого из организма происходит с мочой [122, 126].

В синтезе аминокислоты цистеин принимают участие аминокислоты метионин и серин. В данном синтезе метионин является источником атома серы. Образование цистеина происходит из гомоцистеина при непосредственном участии фермента пиридоксальфосфата. Если имеет место генетический дефект в структуре данного фермента, то гомоцистеин может превращаться не в цистеин, а в гомоцистин. Данное соединение может в больших количествах накапливаться в тканях организма, выделяться с мочой. Такое заболевание может привести к гомоцистинурии. Клинически это заболевание проявляется смещением хрусталика, остеопорозом, умственной отсталостью [170, 178].

Кобальт наряду с другими минеральными элементами играет большую роль в жизнедеятельности организма. Если рассматривать кобальт с химической точки зрения, то это химический элемент, относящийся к металлам, серебристо-белого цвета с синевато-фиолетовым оттенком. Впервые был открыт Георгом Брантом, который извлекал его из руды «кобольд» в местности Саксония. Еще с давних времен этот химический элемент был использован для приготовления синей краски, рецепт и технология которой сохранялись очень длительное время [10, 164, 181].

В древности работники при контакте с рудой получали частые отравления, поэтому кобальт переводится как зловредный гномик, мешающий работать и извлекать кобальт из рудной массы. Впоследствии получаемый химический элемент был назван кобальтом, относится к девятой подгруппе, четвертого периода, атомный номер 27, молекулярная масса – 58,9332 [3, 134].

В природе кобальт встречается редко, в земной коре находится в очень малых количествах. Большие месторождения кобальта были обнаружены в России, Канаде, Республике Конго, США. Кобальт входит в состав незначительного количества

минералов – не более тридцати. В составе метеоритов, в воде мировых источников содержание кобальта не более 0,5 % [106].

В организме растений и животных кобальт входит в витамин B₁₂ и находится в очень малом количестве. Кобальт обнаруживается в гидротермальных источниках в соединениях с медью, никелем, серой и мышьяком. Содержание кобальта в глиняных почвах и песчаных почвах значительно больше, чем в известняках [189, 190].

Кобальт наравне с железом играет большую роль в жизнедеятельности организма животных и человека. Количество этого элемента напрямую зависит от его содержания в почве, а также в растениях, которые и являются основными источниками кобальта для организма человека и животных. Растения с разной степенью интенсивности накапливают этот элемент. Бобовые культуры являются лидером по накоплению кобальта по сравнению со злаковыми культурами и овощами. Входя в ферментативные системы клубеньковых бактерий, кобальт участвует в процессах захвата азота из атмосферы, положительно влияя на рост и развитие растений из семейства бобовых [211].

Морские водоросли обгоняют наземные растения по своей способности концентрировать этот элемент, хотя в морской воде кобальта значительно меньше, чем в почвах. Потребность в кобальте для организма животных и человека небольшая и в среднем составляет от 7 до 15 мкг, основными источниками являются корма и продукты питания. Из всего поступившего в организм кобальта усваивается лишь около 20 %. В среднем в организме человека его содержание составляет до 1,5 мг. Распределяется он в основном в печени, скелетных мышцах, костной ткани, волосах. Одной из основных функций кобальта является ферментативная, также он участвует в образовании гормонов щитовидной железы. Кобальт является ингибитором при обмене йода в организме. Повышает выделительную способность почек [12, 227].

В организме человека и животных атомы кобальта входят в центральную структуру цианкобаламина, массовая доля этого элемента в составе этого витамина отмечается на уровне 4,5 %. Доказана роль кобальта в синтезе гема из железа и протопорфирина, установлено участие его в синтезе эритропоэтинов

и дальнейшем образовании ретикулоцитов, ведущих к созреванию эритроцитов, что предотвращает анемию [23, 25, 32].

Циркулируя в организме, кобальт образует ряд биологически активных комплексных соединений со многими белками и тканями организма. Находят его в составе сывороточных белков, он имеет способность встраиваться в молекулу некоторых аминокислот. Находящийся в печени кобальт более чем на 40 % связан с белковыми фракциями.

Большая роль отводится кобальту в формировании липидных и белковых структур нервных тканей, в частности миелинового слоя нервных тканей. Включение кобальта в состав коферментной части многих ферментов, участвующих в процессе метаболизма основных нутриентов, белков, жиров и углеводов, активизирует их каталитические функции [129].

Особое значение отводится кобальту в усвоении железа и синтезе хромопротеида гемоглобина. Кобальт является одним из ведущих элементов, повышающих процесс эритропоэза. За счет увеличения синтеза нуклеиновых кислот под влиянием кобальта в организме значительно интенсивнее протекают процессы восстановления поврежденных тканей после перенесенных заболеваний различной этиологии. Нормальное функционирование поджелудочной железы также зависит от содержания этого элемента. Помимо регуляции практически всех обменных процессов в организме, без кобальта невозможен процесс образования эритроцитов, выполняющих важную роль в транспорте кислорода, необходимого для всех биохимических процессов в организме [1].

Кобальт в организме способствует синтезу витамина В₁₂. Суточная потребность в этом элементе зависит от множества факторов, прежде всего от пола, возраста, продуктивности животных и птицы. Потребность в кобальте в сутки составляет для жвачных около 20 мг, для овец несколько ниже – около 7 мг. Жвачные животные особо нуждаются в кобальте, так как этот элемент необходим для жизнедеятельности симбионтной микрофлоры, населяющей рубец и активно участвующей в процессе пищеварения. Недостаток кобальта замедляет процесс кроветворения, приводит к эндемическому заболеванию – а kobальтозу, ингибированию

фермента транскарбоксилазы, фермента имеющего большое значение в реакциях окисления лейцина. Это сложный фермент, в состав его коферментной части входят такие важные компоненты, как биотин, кобальт [239].

Кобальт способствует нормализации метаболизма, регулируя деятельность эндокринной системы, входит в состав энзимов, принимает участие в катаболизме питательных веществ при участии аскорбиновой, фолиевой и пантотеновой кислот. Кобаламин при участии химических соединений запускает синтез ДНК и РНК, стимулируя обновление клеток организма, содержащих всю наследственную информацию. Участвует в синтезе белковых соединений [221].

Благодаря необходимому содержанию кобаламина в остеобластах происходит стимуляция роста костной ткани, что наиболее важно для молодняка в период активного роста. Кобальт приводит к снижению уровня холестерина в крови и выводит его из организма, препятствует отложению на стенках сосудов, тем самым снижая риск развития атеросклероза [177, 233].

Органические соединения кобальта увеличивают активность лейкоцитов, тем самым оказывая положительное воздействие на иммунитет организма. Изменение в нормальном метаболизме кобальта можно отследить по уменьшению его количества в сыворотке крови и эритроцитах. При почечной недостаточности увеличивается его выделение с мочой и уменьшается с каловыми массами. При уменьшении массы функционирующей паренхимы почек количество кобальта в таких органах, как сердце, легкие, печень, повышено. Недостаточное содержание кобальта в организме приводит к уменьшению каталитической активности многих ферментов, особенно это касается каталазы, фосфатазы, карбоксипептидазы, в связи с этим в организме происходит замедление процессов гликолиза с одновременным синтезом триглицеридов в печени. Эта тенденция, ведущая к образованию жировой дистрофии печени у животных, особенно заметна при одновременном дефиците в организме кобальта и марганца. Большие потери кальция из-за гипокобальтоза приводят к усилению катаральных процессов, приводящих к нарушению всасывания и проникновения биологически активных соединений в организм [84, 236].

Костная ткань неравномерно окрашивается, происходит размягчение коркового слоя кости, что приводит к искривлению позвоночника, переломам костного

скелета. Из костной ткани вымываются различные минеральные соединения, нарушается их соотношение, что еще больше усугубляет патологическое состояние живого организма.

Проявления деструктивного изменения в костной ткани особенно заметны в хвостовых позвонках, в роговых отростках, реберных и бедренных костях. Задевает эта патология и преджелудки у жвачных животных, в результате чего происходит увеличение кислотности рубцового содержимого, за счет этого снижается количество полезной микрофлоры, участвующей в процессах переваривания и синтеза многих биологически активных соединений. Катаральные процессы замедляют процессы пристеночного пищеварения [4].

Велика роль кобальта в переходе депонированного железа в состав гемоглобина. Под его влиянием происходит созревание нормобластов и их быстрое поступление в кровь уже в зрелом состоянии [48].

Этиология гипокобальтоза разнообразна, начиная с эндемического фактора, мальабсорбции, образования соединения кобальта с бета-глобулином, которое ведет к перциозной анемии [65].

Клинически гипокобальтоз характеризуется снижением активности животных, нарушением процессов роста и развития организма. Нарушение метаболизма кобальта может отмечаться не только при его недостатке в организме, но и избыточное содержание кобальта тоже негативно сказывается на организме. Чаще избыточное содержание кобальта в организме может наблюдаться у людей, работающих в таких отраслях промышленности, как цементная, металлургическая и др. Частицы кобальта, поступающие в организм человека с пылью, могут вызвать легочные кровотечения и отек местной ткани. Повышенный прием витамина В₁₂ ведет к повышенному содержанию в организме. В пивоваренной промышленности используют соли кобальта, излишнее употребление пива может привести к нарушению сердечной деятельности [68].

При изучении токсикологических параметров была установлена летальная доза этого элемента была на уровне 25–30 мг/кг. Наибольшей токсичностью обладает

карбонат и хлорид кобальта. Токсическое проявление при отравлении кобальтом характеризуется негативным влиянием на нервную ткань, работу сердечно-сосудистой системы, нарушением метаболизма йода.

Повышенное поступление в организм железа и белка затормаживает процесс всасывания кобальта в тонком отделе кишечника. Наиболее чувствительным из продуктивных животных к недостатку кобальта является крупный рогатый скот. Клинические симптомы гипокобальтоза характеризуются кахексией, анемией, остеодистрофией. При тесном контакте с порошковой формой кобальта может происходить поражение дыхательной системы, системы кроветворения. В процессе метаболизма происходят нарушения окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты, что в дальнейшем отражается на работе нервной системы. Метаболизм йода нарушается при избыточном поступлении кобальта, отмечают разрастание клеточных структур щитовидной железы. Оптимальное содержание кобальта в организме животного до 48 нмоль/л [72].

Кобальт является нормируемым микроэлементом для сельскохозяйственных животных. Биологическая эффективность обусловлена его присутствием в молекуле цианкобаламина. Биологическое действие в организме не ограничивается только вхождением в цианокобаламин, через активацию ферментативных систем этот элемент способен влиять на углеводный, азотистый, минеральный обмены. С помощью кобальта активируются такие ферменты, как каталаза, альдолаза; ингибируется действие таких ферментов, как уреазы, цитохромоксидазы. Имеются научные исследования по влиянию кобальта на процесс синтеза тироксина и трийодтиронина и включению в этот процесс йода. Содержание кобальта в различных почвах в Российской Федерации неоднородно, имеются регионы, в которых кобальт находится в очень малых количествах. Ряд ученых своими научными экспериментами доказали, что при достаточном обеспечении кормов витамином В₁₂ в кормовом рационе молодняка моногастрических животных не требуется дополнительного введения кобальта. Однако по мере роста животных и птиц потребность в кобальте значительно увеличивается за счет процессов активации ферментов, стимулирования процесса гидролиза углеводов [74].

В организме жвачных животных синтез витамина B_{12} осуществляется при наличии кобальта, суточная норма кобальта варьирует от 0,3 до 1,0 мг/кг сухого вещества корма. Недостаточное его содержание может привести к заболеванию акогоальтозом, которое характеризуется потерей аппетита и живого веса, замедлением роста, жировой дистрофией печени, у животных регистрируют бледность слизистых оболочек [73].

Недостаток кобальта у жвачных животных может привести к гиповитаминозу цианкобаламина, так как его синтез осуществляется в рубце при непосредственном участии этого микроэлемента. Для крупного рогатого скота суточная норма находится в пределах от 0,3 до 1,0 мг на один килограмм сухого веса. Клинические симптомы акогоальтоза у животных отмечаются в отсутствии аппетита, замедлении роста, изменении шерстного покрова, бледности слизистых оболочек. Гистологическая картина печени характеризуется жировым перерождением. Уменьшается активность нейтрофилов, в связи с этим теряется способность к защите организма от проникновения патогенных микроорганизмов [72].

При составлении рационов учитывают взаимодействие минеральных веществ между собой. Кобальт в одностороннем порядке может подавлять усвоение железа и йода. В кормах относительно большое содержание кобальта отмечено в кормовых дрожжах, подсолнечном шроте. Недостаточное количество кобальта в рационе сельскохозяйственных животных и птиц можно восполнить, включая в состав рациона премиксы, содержащие неорганический кобальт: углекислый кобальт, сернокислый кобальт. Биодоступность кобальта из сульфатов, хлоридов, карбонатов высокая, а из оксидов значительно ниже. Гиповитаминоз витамина B_{12} может происходить вследствие замедления его всасывания и процессов усвоения.

Биологический синтез витамина B_{12} в организме моногастричных животных и человека осуществляют такие микроорганизмы, как актиномицеты и бактерии [187]. В кормах животного происхождения наибольшее содержание отмечается в мясокостной и рыбной муке, молоке. Из внутренних органов при нормальной обеспеченности витамином B_{12} его можно обнаружить в печени, почках, костном мозге [192].

Железо играет важную роль в поддержании организмом всех его биологических функций. Метаболизм железа практически исключает его потери, хотя всасывается строго определенное количество [172].

Основная часть железа, находящаяся в организме, обнаружена внутри клетки, незначительная часть входит в состав порфиринового кольца и присутствует в хромопротеиде-гемоглобине. Каждый эритроцит в своем составе имеет свыше 250 млн молекул гемоглобина. Эритроциты в организме живут около 120 дн, при их старении гемоглобин подвергается обработке клетками ретикулоэндотелиальной системы макрофагами, фермент гемооксигеназа способствует высвобождению железа из порфиринового кольца, что в дальнейшем приводит к образованию из него биливердина, часть идет на деятельность железосодержащих белков ферритина и трансферрина. Белки-транспортеры железа регулируют его постоянство во внутренней среде организма, которая регулируется деятельностью дуоденальной абсорбции и, как следствие, – кумуляцию железа. Регулирование содержания железа позволяет не только восполнять его недостаток в организме, но и предотвращать его избыток. В процесс регуляции содержания железа на уровне клетки большой вклад вносят такие соединения, как гепсидин и ферропортин [73].

Гепсидин относится к гормонам, вырабатываемым в печени, его синтез наступает в ответ на поступления железа в организм, потребности которого возрастают при гемопоэзе, воспалительных процессах и при гипоксии. Гепсидин может синтезировать дополнительные белковые соединения, необходимые для всасывания железа, а также может подавлять его экспорт на уровне тканей. В организме в ответ на увеличение количества железа происходит синтез гепсидина, который впоследствии вызывает распад ферропортина, который локализуется на внешней оболочке макрофагов. После прохождения через ретикулоэндотелиальные системы гепсидин снижает отдачу железа [78].

В организме при повышенном содержании железа включаются все механизмы защиты от его негативного влияния, в частности, источника энергии для многих патогенных микроорганизмов, инициатора процессов перекисного окисления липидов, деструктора биологических мембран. Большую роль оказывает железо и на

метаболизм грибов, вирусов и бактерий. Для ограничения доступности железа для патогенных микроорганизмов белки – лактоферрин, трансферрин, ферритин – извлекают железо свободное и за пределами клетки. Этот эволюционно сложившийся механизм запускается при многих патологических процессах, включая сепсис, с целью ограничения подпитки бактерий железом [79].

Патогенные микроорганизмы с целью захвата железа для своего метаболизма создали свои защитные механизмы. Они направлены на изменение количества железа в окружающей среде. При попадании в организм и оценки содержания железа в окружающих тканях стафилококки выделяют токсин, который приводит к распаду эритроцитов и высвобождению железа. Эти бактерии, обладая гемолитическим действием, приводят к повреждению эритроцитов, происходит лизис и высвобождение свободного железа [84].

В ходе научных исследований было доказано, что *Staphylococcus pneumoniae* в присутствии эритроцитов может не подвергаться действию антибиотиков. Концентрация свободного гемоглобина в первые дни септического состояния организма значительно выше за счет гемолиза эритроцитов, в дальнейшем концентрация железа может определить исход течения патологического инфекционного процесса [90].

Многие патогенные микроорганизмы имеют на внешней мембране рецепторы, благодаря которым им удастся связывать железо из трансферрина в хелатные формы. Помимо этого, патогенные микроорганизмы могут синтезировать специфические белки гемофоры. Основным свойством этих белков является способность связывать гем и переносить белок в микробную среду посредством рецепторного взаимодействия. Специфические белки гемофоры обнаружены как у грамположительных, так и у грамотрицательных микроорганизмов [102].

Возможен и второй путь получения железа патогенными микроорганизмами за счет выработки сидерофоров. Их выработка приводит к миграции бактерий в периферические органы, что вызывает активацию цитокинов, обуславливая местную защиту помимо того, что сидерофоры обеспечивают бактериальные клетки железом [95].

Они могут трансформировать *Klebsiella pneumoniae* в селезенке. Микроорганизмы в процессы эволюции разработали сложные системы транспорта и регуляции с целью обеспечения своей жизнедеятельности железом. Самым богатым источником для них является гемосодержащие структуры [104].

Значительный интерес в их биохимических показателях заслуживает ферритин – железосодержащий хромопротеид, выполняющий в организме важную биологическую роль, сводящуюся к накоплению и транспорту железа. Особый интерес этот белок представляет в диагностике острой фазы воспаления. Работами многих ученых доказано его антиоксидантное действие, тормозящее процессы перекисного окисления липидов при многих инфекционных патологиях, особенно в острой фазе заболевания. Ферритин приводит к накоплению железа в нетоксической форме, делает его физиологически доступным для организма [118].

Впервые был получен ферритин из селезенки лошадей. Позднее был обнаружен в растениях и микроорганизмах. В состав ферритина входит апоферритин и коллоидный гидроксид железа. Последнего в ферритине может содержаться до 30 % от общей массы молекулы. Для захвата железа в составе ферритина необходим молекулярный кислород, в этом процессе ферритину присуща ферроксидазная активность, для образования железа (III) в результате переноса кислорода с железом (II) образуются радикалы, получившие название цитотоксических агентов. В связи с этим ферритин считают белком с цитотоксическим и цитотропным действием [114].

По химической природе ферритин состоит из белковой оболочки – апоферритина, в который входит свыше двадцати субъединиц, включающих L- и H-формы, которые синтезируются различными генетическими структурами. Молекулярная масса у них различна, у них различается значение активной реакции среды, при которой они способны переходить в изoeлектрическое состояние. Распределение различных субъединиц в организме неодинаково. Например, в селезенке и печени их количество до 90 %, составляют L-формы, H-формы до 20 %. В селезенке и печени находится до 90 % L-субъединиц и до 20 % H-субъединиц. В сердце находится больший процент H-субъединиц.

До конца биологическая роль ферритинов не установлена, известно точно, что они способствуют накоплению и хранению железа. Находясь в слизистой оболочке кишечника ферритин способствует продвижению железа из просвета кишечника к белку трансферрину, находящемуся в сыворотке крови

Ферритин, находящийся в плаценте, доставляет железо непосредственно к плоду. Ферритин ретикуло-эндотелиальной системы захватывает железо, образованное в результате разрушения эритроцитов, для дальнейшего его использования в составе хромопротеида гемоглобина.

Образование ферритина отмечено в лейкоцитах, а также во многих органах и тканях организма. Важной функцией ферритина является защитная. Ферритин способен сводить до минимума количество ионизированного железа, содержащегося как внутри клетки, так и во внеклеточной среде. Образовавшийся ферритин в незначительной концентрации поступает в сыворотку крови [123, 124].

Для определения содержания ферритина в сыворотке крови применяют радиоиммунный, иммуноферментный и флуоресцентный методы анализа.

В практике клиницистов уровень сывороточного ферритина необходим для определения запасов железа в организме. Этот показатель достоверно отражает содержание тканевого железа, недостаток которого может привести к железодефицитной анемии. Увеличение содержания железа также может иметь важное диагностическое значение. Повышенное значение сывороточного ферритина может указывать на многие воспалительные процессы как инфекционной, так и незаразной этиологии. Накопление негликолизированного ферритина, отмеченное в острой фазе патологического процесса, свидетельствует о высоком уровне иммунного ответа организма.

В научных экспериментах на животных рядом ученых был установлен высокий уровень ферритина при различных негативных воздействиях на организм [129].

Механизм повышения содержания ферритина можно объяснить недостаточностью кислорода и закислением на фоне нарушения кровоснабжения тонкого

отдела кишечника и изменения валентности железа (III) на железо (II). При таком состоянии ферритин может связывать свободное железо, не давая такой возможности это делать белку трансферрину [140].

Научными исследованиями у ферритина были установлены новые функции, не связанные с накоплением и транспортом железа. Н-ферритин способен угнетать пролиферацию клеток, входящих в кроветворную систему. Задерживая процесс разрастания миелоидных и лимфоидных клеток, ферритин способствует остановке роста новообразований злокачественной природы [145].

В процессе пролиферации происходит соединение ферритина с активными формами кислорода, так называемый феррооксидазный эффект. Эти соединения оказывают токсическое действие на организм и тормозят рост и развитие миелоидных клеток, предшественников моноцитов и гранулоцитов.

Н-ферритин способен замедлять и даже подавлять образование миелоидных клеток, но не влияет на рост клеток-предшественников лейкоза. Научными исследованиями было установлено, что клетки крови нейтрофилы способны менять формы железа, находящегося в составе ферритина. Они также доказали, что железо может катализировать процессы перекисного окисления липидов. Единственным открытым и обсуждаемым остается вопрос, в какой валентности железо участвует в этих процессах. Н-изоформа ферритина способна задерживать миграцию лимфоцитов, Т-розеткообразование. Имеется предположение, что все эти свойства обнаружены у лимфоцитов благодаря их поверхностным рецепторам, направленным к ферриту. Количество общего ферритина растет при острой фазе воспаления, поэтому его можно отнести к диагностическим маркерам острого воспаления [150, 151].

В научных работах имеются сведения о цитопротекторном свойстве ферритина. Было доказано его нахождение в панкреатической железе, а также роль глюкозы в образовании апоферритина β -клетках островков Лангерганса. Хотя физиологическая роль этого свойства не определена, так как содержание железа в панкреатическом изоферритине очень мало. Имеются предположения, что ферритин может влиять на количество цинка, находящегося в инсулярных клетках. Цинк может составлять конкуренцию железу в составе ферритина и трансферрина [161].

Ферритин обладает антиоксидантным действием, а β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы являются наиболее чувствительными к действию свободных радикалов [44].

Ферритин предотвращает распад β -клеток, подвергшихся действию свободных радикалов, выполняя при этом защитную роль. Рядом ученых доказано действие ферритина при новообразованиях различной этиологии. Отмечено, что при доброкачественных новообразованиях их количество значительно ниже, чем при злокачественных. Увеличение количества ферритина ученые связывают с ростом доли Н-изоформы.

Отмечено значительное увеличение сывороточного ферритина при различных формах гепатопатологии, это связано с разрушением гепатоцитов при патологических процессах. При различных формах печеночной патологии изоформы ферритина могут разительно отличаться между собой.

Повышение уровня ферритина может наблюдаться не только при попадании в организм различных ксенобиотиков, но и при некоторых заболеваниях различной этиологии. При этих процессах происходит некроз и выход ферритина из клеток [156].

Концентрацию ферритина при различных патологиях определяют не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях. Ферритин служит маркером не только некроза клеток организма, но и маркером острой фазы воспаления. В научных работах имеются данные о подавлении ферритином защитных сил организма за счет подавления антител и лимфоцитов [171].

Проведенными исследованиями установлено, что ферритин не может проникать через брюшину, плевральную оболочку, но в то же время при различных патологиях брюшной полости в серозном выпоте их количество значительно выше, чем в сыворотке крови. Это объясняется образованием этого белка в местах воспалительного процесса.

Внутреннее кровотечение стимулирует образование в макрофагах ферритина за счет выделения его в плевральную полость гранулицитами, лимфоцитами.

Железо способно стимулировать этот процесс. Увеличение содержания ферритина отмечается при таких заболеваниях, как туберкулез, при злокачественных

новообразованиях, особенно этот рост отмечен на стадиях пролиферации и склерообразования [172].

В работах ученого Р. Я. Гильмутдинова [25] проведены исследования по изменению уровня ферритина в зависимости от степени механического повреждения черепно-мозговой области. Эти исследования помогают в диагностике, лечении, а также в прогнозе заболеваний, связанных с этой патологией.

Дистрофические изменения, которые наблюдают при различных патологиях костной системы, приводят к накоплению железа в различных тканях, а также в синовиальной жидкости [21].

Большая роль отводится железу в патогенезе септических процессов в организме человека и животных. Иммунный ответ организма на инфекцию отражается в понятии сепсис. В настоящее время не разработана схема его специфического лечения. В имеющиеся схемы лечения септических процессов в организме включены препараты железа, так как этот процесс приводит к развитию железодефицитной анемии. Это происходит потому, что рост и развитие патогенных микроорганизмов непосредственно связан с наличием железа в организме. После насыщения белка трансферрина железом оставшееся железо становится добычей для патогенных микроорганизмов с целью его использования в своем метаболизме. В результате развития септического процесса снижается уровень гемоглобина, быстро развивается анемия. На сегодняшний день нет методики для определения количества железа при воспалительном процессе [26].

При септическом состоянии сильно страдает процесс эритропоэза, что приводит к развитию ранней анемии.

Процесс эритропоэза находится под контролем эритропоэтина – гликопротеида, вырабатываемого эритроблантами. Эритропоэтин продуцирует эритроферрон, который замедляет синтез гепсидина, что впоследствии облегчает транспорт железа во время изменения эритропоэза. Количество эритропоэтина увеличивается, когда организм входит в состояние гипоксии и анемии. Дисбаланс железа в организме наступает сразу после генерализованного распространения патогенных микроорганизмов.

Низкий уровень железа может оказывать положительное влияние на организм при различных патологических состояниях, так как железо может включаться в метаболизм патогенных организмов. Железо, находящееся в свободном виде, может оказать токсическое влияние на организм за счет образования свободных форм кислорода и активации процессов перекисного окисления липидов. Цитокины регулируют содержание железа в макрофагах.

Низкий уровень железа в организме при патологических состояниях может привести к железодефицитной анемии. Отсюда следует вывод, что многие введения железа в схему лечения могут либо улучшить состояние анемии, либо вызвать побочные эффекты [47].

Во многих научных работах отражено, что в организме при септических состояниях происходят изменения в содержании железа, что требует использования его хелатных форм. Учеными разрабатывается подход к лечению инфекционных заболеваний незаразной этиологии железом в хелатной форме, так как оно необходимо макроорганизму для включения его в биохимические процессы. Применение железа в хелатной форме будет делать его доступным для организма в целом, и недоступным для включения в метаболизм патогенов [51].

Терапия хелатированными формами железа должна ослаблять рост и развитие многих патогенных микроорганизмов. Различные формы микроорганизмов по-разному будут проявлять свое отношение к хелатируемым формам железа. Новые хелатные формы железа, которые не могут действовать как ксеносидерофоры, могут воспрепятствовать усвоению железа бактериальными клетками. Патогены очень чувствительны к железу, некоторые хелатные формы которого повышают эффективность применяемой против них химиотерапии [53, 198].

Основным направлением фармакологов в этом случае является создание таких форм железа, которые были бы доступными для организма в целом и не доступны микроорганизмам, для осуществления их метаболизма.

При патологических процессах в организме возникает конкурентная борьба за усвоение железа, необходимого для обеспечения процессов жизнедеятельности микро- и макроорганизма. В случае конкурентной борьбы в пользу патогенных

микроорганизмов может возникать септическое состояние с его последующими летальными исходами [50].

Железо является необходимым элементом для всех уровней живых организмов, но сделать его доступным для усвоения является нелегкой задачей.

Для восполнения железа в организме переливание крови является действенным методом, но сопряженным с некоторыми рисками для пациентов [52].

Метаболизм железа в септическом состоянии организма должен быть под постоянным контролем для отслеживания и улучшения показателей, связанных с показателями метаболизма железа. При инфекционных процессах метаболизм железа может идти в различных направлениях. При этом происходит распад фосфатидилхолина с выходом фосфатидилсерина из эритроцитов, что сохраняет срок жизни эритроцитов. На первый план выходит эритрофагоцитоз и снижение эритропоэза за счет уменьшения количества кислорода, необходимого для протекания биохимических процессов. При воспалении усиливается активность цитокинов, которые уменьшают репаративные процессы эритроида [57].

В ответ на воспалительные цитокины увеличивается количество белка гепсидина, которое влечет за собой уменьшение количества белка в сыворотке крови. Гепсидин способен вызывать распад ферропортина, в результате чего происходит распад железа внутри клеток, приводящее к его пониженному содержанию в плазме крови. Разница между пониженным содержанием при железодефицитной анемии и сепсисе заключается в том, что при воспалительных процессах в организме снижается его доступность при достаточности в организме [104].

В начале XX в. впервые были описаны эксперименты по использованию кобальта для стимуляции эритропоэза у лабораторных крыс. Этот минеральный элемент является составляющей частью многих растений и животных. Доказана его роль в фиксации азота у бобовых культур [130].

Многочисленными исследованиями содержания кобальта в различных биогеохимических провинциях доказано, что оно очень низкое, поэтому в растительном сырье он накапливается в количестве менее 0,1 мг/кг сухого вещества [160].

Биологическая роль кобальта очень велика, особенное значение этому элементу начали уделять после получения цианкоболомина (витамина B₁₂), так как он входит в химическую структуру данного соединения. Рядом ученых установлен тот

факт, что кобальт не накапливается в организме жвачных животных, и поэтому постоянно должен поступать с кормом в составе дневного рациона [162]. Выделение из организма кобальта в основном происходит с каловыми массами, за сутки таким путем удаляется до 70 мкг. В научных исследованиях отмечено положительное влияние кобальта на микробиом желудочно-кишечного тракта животных и птицы. У жвачных под влиянием препаратов кобальта увеличилось количества инфузорий в рубце [65].

Доказано положительное влияние кобальта на процесс выделения слюны, панкреатического и желудочного соков, усиления под его воздействием гликолитической и протеолитической активности, а также лучшего усвоения кальция и фосфора из кормов [164].

Основная биологическая функция кобальта, по мимо того, что он входит в структуру витамина В₁₂, – это каталитическая. Благодаря ему осуществляются процессы активации ряда ферментов, таких как каталаза, аргиназа, карбоксипептидаза, аминопептидаза и др.

При анаэробном окислении глюкозы в первой подготовительной стадии кобальт является активатором фермента альдолазы, гидролизующим фруктозо-1,6-дифосфат на две триозы – фосфодиоксиацетон и 3-фосфоглицериновый альдегид. В цикле трикарбоновых кислот активизирует процессы синтеза аденозинтрифосфорной кислоты [169].

Важная роль отводится кобальту в процессах кроветворения. Под его влиянием происходит нормализация образования эритроцитов, их молодых форм ретикулоцитов и гемоглобина. Положительный гемопоэтический эффект кобальта улучшается при одновременном применении с солями марганца, железа и меди. Это научное утверждение нашло отражение в работе ряда ученых [167].

Замечена роль кобальта в повышении резистентности организма, его положительное влияние на процесс фагоцитоза и выработку антител. Кобальт оказывает свое действие на образование мышечных белков, общее количество сывороточного белка за счет глобулиновой и альбуминовой фракций [174, 215].

Недостаточное содержание кобальта в составе рациона животных способствует возникновению акогобальтоза. При этом из клинических симптомов можно

отметить отсутствие аппетита, уменьшение его содержания в мышцах и печени, а также уменьшение образования витамина В₁₂.

Доказана роль кобальта в обмене углеводов. В опытах на кроликах установлено, что в малых количествах он может способствовать незначительному увеличению глюкозы в крови [183].

В больших количествах кобальт оказывает ингибирующее действие на синтез гормонов щитовидной железы, в частности тироксина, а также на цитохромоксидазу [190, 199]. В работах F. M. Aarestrup с соавторами [191] отмечено положительное влияние кобальта на рост, развитие и продуктивность сельскохозяйственных животных и птицы.

Ученые установили особенности и количество кобальта в организме животных и пришли к заключению, что наибольшее его количество находится в поджелудочной железе, печени и почках. Биодоступность этого минерального элемента доходит до 60–80 %, в зависимости от формы, в которой он попадает в организм: в неорганической или на органическом носителе, в хелатной форме. Неусвоенный организмом кобальт выделяется с калом, мочой и молоком [22].

1.2 Характеристика органических носителей, применяемых для синтеза хелатных соединений

В практике лечения и профилактики сельскохозяйственной птицы и животных многие годы применялись неорганические формы металлов, такие как медь, железо, цинк, марганец, кобальт и др.

Минеральное питание заслуживает более прогрессивных методов, так как имеются сложности в усвоении неорганических элементов организмом животных и птиц. Зачастую органические соединения помогают в усвоении неорганических форм микро- и макроэлементов [20, 188]. Такие соединения являются хелатными. Особый интерес представляют соединения металлов с аминокислотами и органическими кислотами. Эти комплексы представляют новый класс биологически

активных соединений, отличающийся от других классов как по химической природе, так и по физико-химическим свойствам.

В разработке и производстве таких хелатных форм особое место в качестве органического источника отводится аминокислотам и витаминам. В новой форме они, помимо изменения физико-химических свойств, приобретают совершенно новую биологическую активность. Ионы металлов в комплексе с органическими носителями становятся менее токсичными, что ослабляет негативное влияние на организм животных.

Благодаря снижению токсического воздействия минеральных элементов, открывается возможность для создания препаратов нового поколения, оказывающих всестороннее влияние на протекание биохимических процессов, запуска ферментативной системы, отвечающей за синтез как энергии аденозинтрифосфорной кислоты, так и новых биологически активных соединений [5]. Связанные в хелатную форму минеральные соединения лучше усваиваются организмом, положительно влияют на рост и развитие продуктивных животных и птицы, что в конечном итоге сказывается на качественных показателях получаемой продукции.

В качестве источников органических носителей используется аминокислота глицин. Эта аминокислота является производной уксусной кислоты, представителем кислот жирного ряда. Биологическая функция сводится к успокаивающему влиянию на процессы возбуждения в разных отделах центральной нервной системы. Обладает ноотропным действием [110].

Дипептид, состоящий из двух молекул глицина, входит в состав лекарственных препаратов, обладающих кровоостанавливающими свойствами.

Аминокислота глицин является протеиногенной, оптически неактивной. В организме животных и растений находится в свободном состоянии. Обнаруживают эту кислоту в составе таких соединений, как глутатион, нейропептиды, антибиотики. Эта аминокислота также входит в состав клеточной стенки бактерий. Была выделена из желатина в начале XIX в. Глицин является исходным соединением для биосинтеза заменимых аминокислот, в синтезе хромопротеида гемоглобина эта аминокислота является «поставщиком» аминогруппы. Входя в состав полипептидной цепи, участвует в формировании первичной структуры всех белков. Доказано участие глицина в биосинтезе протопорфирина, являющегося предшественником

пигмента хлорофилла и гема. Аминокислоту глицин можно отнести к аминокислотам-нейромедиаторам, все процессы, которые регулирует глицин, сводятся к метаболическим и рецепторным действиям. Рецепторы, в которые входит глицин, находятся в составе участков спинного и головного мозга. Глицин, воздействуя на рецепторы, уменьшает высвобождение из них глутаминовой кислоты, гамма-аминомасляной [60, 111].

В результате повышенного выброса глутамата глицин наряду с глутаминовой кислотой защищает организм от процессов перевозбуждения. Глицин может проявлять ингибирующее действие как с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты, так и с собственными рецепторами. В качестве органического носителя глицин используют в современной фармакологии в создании хелатных соединений с щелочными и щелочноземельными металлами, такими как литий, кальций, магний. В научных работах имеются данные по влиянию хелатных соединений аминокислот с литием на рост и развитие сельскохозяйственных животных [57].

В результате стрессового воздействия эта композиция нормализует работу гипоталамо-гипофизарной системы, ослабляя влияние стрессирующих факторов на организм. Хелатные соединения лития были изучены в сравнительном аспекте. Глицинат лития и его карбонат профилактируют анемию, оказывают положительное влияние на рост и развития организма, но глицинат лития проявляет более сильный эффект при стрессовых ситуациях при промышленном выращивании сельскохозяйственных животных и птицы [68].

Соединения аминокислот с солями магния и кальция проявляют сильное биологическое действие, в фармакологической промышленности представлены в качестве самостоятельных лекарственных средств.

Глицинат магния способствует лучшей адсорбции и магния в кишечнике, делая его более доступным для участия в процессах биологического окисления с целью выработки энергии аденозинтрифосфорной кислоты, укрепления костной ткани, снятию напряжения мышечного тонуса [81].

Гамма-аминомасляная кислота незаменима при истощении катехоламинергической системы, при возбуждении коры головного мозга, при нервном перенапряжении. В организме синтез этой аминокислоты осуществляется в результате

процесса декарбоксилирования глутаминовой кислоты под действием фермента глутаматдекарбоксилазы [80, 195].

Э. Фишер в начале прошлого века впервые выделил L-оксипролин. В настоящее время это соединение получают из коллагена и других белков в результате гидролиза [91].

С химической точки зрения это заменимая аминокислота при биосинтезе белка не включается в пептидную связь, ее образование происходит в результате гидроксилирования пролина. В результате метаболизма гидроксипролина в организме образуются пиррол-2-карбоновая и глутаминовая кислоты. В белок коллаген входят аминокислоты гидроксипролин, глицин, пролин. Сама молекула белка коллагена имеет форму трехмерной спирали. Аминокислота гидроксипролин, помимо участия в образовании белков, принимает участие в синтезе эластина и коллагена. Соединения L-пролина, 4-гидроксипролина, а также солей на их основе входят в состав лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным и жаропонижающим действием [100, 200].

Соединение 4-гидроксипролин применяют в качестве основного субстрата при синтезе препаратов, обладающих противогрибковым действием. На клеточном уровне это соединение, влияя на синтез коллагена, восстанавливает поврежденные клеточные структуры, что нашло свое применение в косметологии. В литературе известны хелатные соединения 4-гидроксипролина с солями лития, кальция, магния, но нет данных о физико-химических характеристиках и ее синтезе. Все реакции получения солей 4-гидроксипролина с литием, натрием, магнием основаны на реакции нейтрализации [106, 116].

1.3 Применение хелатных комплексных соединений в кормлении, лечении и профилактике минеральной недостаточности у животных

Хелатные соединения представляют собой обширный класс органических соединений с металлами. В природе встречаются достаточно широко. Многие из этих соединений выполняют очень важные функции в организме растений и животных.

В конце XIX в. была предложена координационная теория комплексных соединений, согласно которой металл занимает центральное место. С металлом связаны нейтральные молекулы или ионы, их называют лигандами [113, 121].

Исследования Л. Р. Гатулина [24] показали, что хелатные соединения меди и кобальта с использованием аминокислот триптофана и метионина при их подкожном введении активировали процесс переваривания белка, улучшали использование азота корма, что способствовало увеличению суточных приростов.

Хелатное соединение меди с метионином обеспечивало процесс образования молока у лактирующих коров. Глицинат меди и глутаминат цинка оказали положительное влияние на продуктивности шерсти у овец. Всесторонними исследованиями А. Н. Куликова с соавторами [60] доказана эффективность хелатов при многих гипомикроэлементозов у овец, влияние хелатов на воспроизводительную функцию у овец, значительное увеличение выхода поголовья молодняка и увеличение их мясной и шерстной продуктивности.

Хелатные соединения образуются в результате присоединения ионов металла к двум донорным атомам органического соединения. В этих соединениях металл как бы охвачен комплексообразователем в клешни, эти комплексы обладают большой устойчивостью. Наиболее устойчивыми считаются циклы из пяти и шести звеньев [63, 117].

Органические соединения, которые имеют в своей молекуле кислотные и основные центры, определяются как комплексоны. К этой группе относятся многоосновные кислоты. Соединения металлов с комплексонами образуют комплексоны или хелатные соединения. В водных растворах они находятся в форме анионов. Такие биологически активные соединения, как аминокислоты, ферменты, витамины, в организме представлены в форме комплексонов и комплексонов [82, 201].

Комплексоны и комплексоны характеризуются малой токсичностью и высокой биологической активностью. Соединения, которые образуются при их разрушении, не оказывают токсического действия на организм. Повышенная усвояемость этих биоорганических соединений характеризуется высокой проникающей

способностью через биологические мембраны организма. Хелатные, комплексные соединения различных минеральных соединений, используемые в питании, а также в качестве лекарственных препаратов, играют важную роль в организме сельскохозяйственных животных и птицы. Органические комплексы, образованные аминокислотами и ионами двухвалентных металлов, образуют два вида связей – в одной задействована карбоксильная группа, в другой аминогруппа. В этих соединениях минералы становятся доступными для организма. Находясь в так называемой «оболочке», минералы легко проходят через эпителий тонкого отдела кишечника и полностью усваиваются организмом [75].

Усвоение этих элементов происходит путем присоединения металла к транспортному белку, благодаря чему ион металла попадает в кровеносное русло. По сравнению со своими неорганическими аналогами хелатные соединения усваиваются организмом на 20 % лучше, являются менее токсичными, не вызывают в рекомендуемых дозах побочных эффектов. Из минеральных соединений, которые выбирают для хелатирования, особое место занимают такие элементы, как цинк, медь, марганец. Выбор этих элементов не случайный, каждый из них играет особую, важную роль в жизнедеятельности организма [90, 143].

Цинк входит в состав большого количества клеточных ферментов. Велика его роль в процессах регенерации клеток, развитии иммунореактивности клеточных структур, а также участие в процессах перекисного окисления липидов. По сравнению с оксидом и сульфатом цинка его комплексное соединение с органическим носителем усваивается значительно быстрее, и биологический эффект наступает без каких-либо негативных проявлений в отношении живого организма [101, 153].

Минеральные элементы марганец и медь, как и цинк входят в состав многих ферментов, катализирующих процессы образования энергии аденозинтрифосфорной кислоты, кожного покрова, костной ткани, а также процессов защиты организма от патогенных микроорганизмов. Велика их роль в репродуктивной функции организма, в системе кроветворения и пищеварения [108].

По химической структуре все хелатные соединения являются гетероциклическими, такая структура обеспечивает гарантию полного всасывания и усвоения

организмом. Благодаря этой химической структуре, хелатные соединения и отличаются от своих неорганических аналогов. На хелатной основе разработан в частности препарат «Хеламикс», представляющий собой соединение аминокислот глицина и метионина с микроэлементами железа, меди, цинка, селена. Доказано фармакологическое действие препарата в качестве адаптогена и иммуностимулятора. Большое влияние этот препарат оказывает на нормализацию метаболических процессов [112].

Препарат «Flexagen Olimp», поддерживающий опорно-двигательный аппарат, получен как целостный коллаген, так и его гидролизат, в своем составе содержит не только комплекс минеральных соединений, но и аскорбиновую кислоту и пиридоксин.

Сбалансированное кормление сельскохозяйственных животных и птицы является важным звеном технологического их выращивания и получения качественной продукции. Нарушения процессов метаболизма у животных связаны прежде всего либо с недостатком, либо с избыточным содержанием таких нутриентов, как белки, жиры и углеводы. Биологически активными соединениями, обеспечивающими все стороны метаболизма в организме животных, являются витамины и минеральные соединения [112].

Основными источниками макроэлементов, микроэлементов и витаминов являются корма животного и растительного происхождения [116].

Биохимическая функция этих веществ сводится к активизации ферментативных процессов, обеспечивающих образование энергетических ресурсов организма в виде аденозинтрифосфорной кислоты, а также в регуляции построения органов и тканей. Недостаточное поступление этих веществ в составе рациона может привести к болезням незаразной, бактериальной, вирусной этиологии, что в итоге приводит к рождению нежизнеспособного молодняка, значительному падежу и выбраковке [131, 154].

Основную часть минеральных соединений и витаминов животные и птица получают с кормом. Практически для всех видов животных существуют суточные нормы, обеспечивающие физиологические потребности в минеральных соединениях и витаминах. Помимо того, что эти элементы должны быть для организма

доступными для усвоения, они должны обладать низкой токсичностью и не иметь побочных эффектов при их применении [135].

До разработки хелатных препаратов в практике животноводства и ветеринарии использовали неорганические препараты на основе минеральных соединений. Все неорганические формы обладали высокой токсичностью и множественными побочными эффектами.

Подбор органических носителей, исследование токсикологических характеристик новых хелатных препаратов открывают новые возможности не только для высокой и безотходной технологии выращивания, но, что очень важно, влияют и на качество получаемой продукции [133].

Многими научными разработками доказано, что в качестве наиболее удобных носителей органической природы являются аминокислоты и органические кислоты, благодаря их способности встраиваться в молекулу неорганических соединений и витаминов осуществляется практически беспрепятственная доставка в организм для осуществления процессов метаболизма.

В основном минеральные соединения корма усваиваются организмом животных и птицы лишь до 30 %. Усвоение некоторых элементов остается на уровне 3–10 %. Этот фактор учитывается при составлении суточных рационов, их балансировка должна быть таковой, чтобы обеспечивать нормальное течение процессов метаболизма, в особенности активацию ферментативной системы.

Содержание минеральных соединений в организме животных и птицы напрямую связано с содержанием их в почве. Трансформаторами их в растения являются фульвокислоты, которые содержатся в гумусовом слое почвы и определяют ее плодородие [141, 220].

В растениях минеральные соединения связываются с белками, аминокислотами, в таком состоянии они достигают организма животных и птиц для участия в метаболических процессах. В составе органических соединений макро- и микроэлементы имеют активность, характерную ионному состоянию молекул [155].

Комплексные неорганические соединения, имеющие в своем составе минеральные вещества, зачастую имеют неприятный вкус, этот фактор необходимо

учитывать при составлении премиксов и кормовых добавок, предназначенных для сельскохозяйственных животных. Фармакологическая наука поставила задачу создания таких органических соединений, чтобы неорганический носитель доставлял минеральное соединение и минерал входил в него в виде лиганда, потенцируя природные биокоординационные соединения. Циклические формы органических молекул образуют с минеральными соединениями структуру, которая напоминает «клешни», эти структуры захватывают ионы металла [152].

Одно из важных позиций среди хелатных соединений занимают комплексоны, которые в минерализованных водных растворах способны образовывать комплексоны. У всех комплексонов, несмотря на их многообразие, имеются общие свойства, среди которых участие во многих окислительно-восстановительных реакциях, чувствительность к активной реакции среды, они способны проявлять нуклеофильные и электрофильные свойства [180].

Работами многих ученых установлено, что хелатные соединения на органических носителях в виде аминокислот имеют ряд преимуществ перед сульфатными формами.

Минеральные соединения, применяемые в таких формах, практически полностью усваиваются организмом животных и птиц, повышают усвояемость питательных веществ корма, благотворно влияют на рост и развитие организма в целом.

Эти соединения отличаются низкой токсичностью, благодаря чему могут участвовать во многих биохимических реакциях организма, положительно влияя на все стороны метаболизма [183].

Особенностью применения таких органических комплексов является то, что при одном и том же биологическом эффекте можно в несколько раз сократить применяемые дозы. Как следствие, уменьшается загрязнение окружающей среды минеральными соединениями, особенно это актуально для стран с высоким уровнем ведения животноводства.

В желудочно-кишечном тракте аминокислотный хелат не подвергается никаким изменениям вплоть до тонкого отдела кишечника, где всасывается различными клетками [184].

В связи с тем, что хелатные соединения являются нейтральными, они не вступают в различные химические взаимодействия, что позволяет не сталкиваться с веществами, блокирующими их активность.

Для нормального обеспечения процессов метаболизма, скорости протекания биохимических реакций организму животных и птицы необходимы как макроэлементы, так и микроэлементы. Важное значение в их питании занимают такие элементы, как кобальт, марганец, железо, цинк, медь [186].

Свойства хелатов могут проявлять практически все соединения, за исключением серебра (I), меди (I). Каждый из минеральных соединений оказывает свое биологическое действие на организм.

Организм животных сохраняет свою жизнеспособность без минеральных соединений не более 5 сут, хотя без органических веществ и воды он может более длительно сохранять свой гомеостаз. Помимо того, что минеральные соединения входят в состав сложных ферментов и напрямую отвечают за их активность, они входят в структуру тканей тела животных. В каждой клетке организма в том или ином количестве находится определенное количество минеральных соединений. Костная ткань по сравнению с другими тканями более богата минеральными веществами [187].

Велика роль минеральных веществ в процессах пищеварения. Они создают определенную pH внутренней среды организма, при которой ферменты наиболее активно работают. Фермент пепсин вырабатывается в форме профермента пепсиногена, активация которого происходит под действием соляной кислоты, вырабатываемой клетками дна желудка. Минеральные соединения могут играть определенную роль в работе мышечной и нервной систем, а также в работе других систем и органов.

Важную роль минеральные соединения играют в период формирования и вынашивания плода. Их недостаток может привести к бесплодию, рождению мертвых или нежизнеспособных плодов. Минеральные вещества включают в состав рациона в количестве, которое находится в зависимости от возраста животных и птицы, репродуктивного периода и с учетом их максимальной продуктивной способности [108, 219].

По количественному признаку все минеральные соединения можно разделить на макроэлементы – их содержание колеблется от 0,09 до 9 % от массы тела. К ним относятся магний, кальций, фосфор, калий, натрий, сера, хлор. Концентрация микроэлементов от массы тела находится в пределе от 0,00009 до 0,01 %.

Микроэлементы для полноценного питания играют большее значение, они регулируют основные биохимические процессы в животном организме, которые обеспечивают процессы кроветворения, дыхания, размножения. Некоторые, например, йод, входят в состав гормонов, регулирующих обмен белков, жиров и углеводов [193].

В местностях с пониженным содержанием минеральных веществ у животных и птиц регистрируют гипомикроэлементозы, эндемические болезни. Для их профилактики недостающие минеральные элементы необходимо включать в рацион. Из микроэлементов, которые являются для животных и птиц жизненно необходимыми, являются марганец, йод, железо, медь, кобальт, цинк.

Хелатные соединения обладают широким спектром биологического действия, начиная от увеличения ферментативной активности многих важных ферментов до обеспечения процессов защиты организма от неблагоприятных внешних факторов [197].

Этиология гипокобальтоза и акогобальтоза характеризуется недостаточным поступлением, пониженной кислотностью желудочного сока, дисфункцией поджелудочной железы, изменением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Некоторые соединения, такие как медь и цинк, могут усиливать усвоение кобальта, оказывая так называемый синергический эффект. Избыточное содержание белка и железа замедляют процесс его всасывания в желудочно-кишечном тракте [196, 218].

Многочисленными исследованиями была подтверждена роль минеральных соединений в организме человека и животных, определены суточные нормы, а также основные источники поступления. Установлены биогеохимические провинции с определенным содержанием макро- и микроэлементов в почве, в растениях, а также их влияние на физиологическое состояние животных, содержащихся в этих зонах [203].

С середины прошлого столетия учеными Казанской академии ветеринарной медицины ведутся научные работы по исследованию хелатных форм минеральных соединений. Основные металлокомплексы были получены на основе меди и таких органических соединений, как лактоказеин и лактоальбумин, а также хелаты меди с деструктивными белками, которые были выделены из тканей и органов животных [194].

Доказано положительное влияние металлоорганических соединений на синтез белка кератина, белков сыворотки крови. Выраженное действие металлохелаты оказывают на выработку антител при различных видах вакцинации. Инъекционные формы хелатов меди, кобальта, йода способны увеличивать защитные функции организма за счет увеличения содержания сиаловых кислот, пропердина, церрулоплазмина, гамма-глобулиновой фракции белков. Эти данные были подтверждены как на лабораторных животных, так и на опытном поголовье многих сельскохозяйственных животных [210].

Железодефицитная анемия в организме животных наступает вследствие недостатка в организме железа, входящего в состав хромопротеида гемоглобина, обеспечивающего транспорт кислорода в организме.

Проявление этого заболевания характеризуется снижением роста, снижением естественной резистентности молодняка сельскохозяйственных животных, особенно к недостатку железа чувствительны поросята. Железо необходимо для осуществления всех жизненно важных функций организма, обеспечивающих рост организма и соответственно объема циркулирующей крови. У поросят интенсивно протекают все обменные процессы, поэтому они чувствительны к его недостатку. Железо в организм поросят поступает с молоком матери в первые сутки жизни, с кормом, а также эндогенным путем при распаде эритроцитов. В составе молока свиноматок достаточно биологически активных соединений, участвующих в синтезе новых соединений, аденозинтрифосфорной кислоты, но мало железа. За счет распада эритроцитов в кровяное русло поступает в сутки не более 1 % железа. Поглощает его из плазмы клетки ретикуло-эндотелиальной системы [202, 208].

Эта система у молодняка функционирует недостаточно, нарушается процесс депонирования железа, поэтому возникает его дефицит в организме поросят.

Усугубляется прогрессирование этого заболевания тем, что поросята рождаются с запасом железа не более 50 мг. Поэтому, если отсутствует поступление железа извне, то его дефицит в организме обнаруживается уже через неделю после рождения, а через месяц у них регистрируют анемию. Тяжесть течения заболевания усугубляется недостатком поступления в организм минеральных соединений и витаминов [213].

Рассматривая патогенез железодефицитной анемии, можно констатировать, что кроме уменьшения количества гемоглобина, а также активности железосодержащих ферментов, особенно цитохромов, участвующих в цепи биологического окисления, железо, входящее в состав гемоглобина, создает комплекс, состоящий из железа и кислорода, принимающего активное участие в обменных процессах. При его недостатке наблюдают явление гипоксии, отрицательно влияющее на работу всех органов.

В условиях гипоксии возникают компенсаторные механизмы, которые могут привести к гипертрофии органов. В первые дни жизни практически у молодняка всех видов животных наблюдают недостаток железа, но у телят, жеребят и ягнят это состояние временное и не переходит в хроническую форму. Поросята наиболее подвержены этой патологии, наиболее интенсивно клинические симптомы проявляются через полтора месяца после рождения [214].

Клинические симптомы железодефицитной анемии проявляются бледной окраской видимых слизистых оболочек, которые в последствие обретают желтую окраску. Животные вялые, отстают в росте, щетина взъерошена, кожа выглядит морщинистой. Аппетит либо отсутствует, либо извращен. Отмечается также нарушение пищеварения – запоры чередуются с поносами. Содержание эритроцитов остается в норме, однако изменяется их качественный состав, в крови обнаруживают эритробласты [222].

Для постановки диагноза проводят определение количества железа и гемоглобина в крови, в других паренхиматозных органах. Для правильной постановки диагноза цветной показатель крови служит специфическим маркером анемии. Одновременно проводят анализ рациона кормления. При дифференциальном

диагнозе исключают анемию, возникшую на фоне инфекционных и инвазионных заболеваний [229].

Фармакотерапия железодефицитной анемии должна быть направлена на все звенья патогенеза заболевания. Любая болезнь в зависимости от этиологического фактора несет в себе определенный симптомокомплекс, на нормализацию которого и должна быть направлена терапия соответствующими лекарственными средствами. Заболевание в организме начинается с патологического изменения функционирования клеточных структур, впоследствии отражающегося на функционировании систем и органов. В процессе заболевания в организме осуществляются все метаболические процессы, но они претерпевают значительные изменения. При этом вначале происходит угнетение различных органов и систем, а затем и организма в целом [204].

Степень патологических изменений, происходящих в организме, во многом будет зависеть от этиологического фактора, местного органотропного воздействия, степени токсического воздействия на организм, а также сопротивляемости организма. Фармакотерапевтическое вмешательство при железодефицитной анемии должно быть направлено на нормализацию всех звеньев патологического процесса, на устранение всех симптомов заболевания [202].

Большое научное значение в терапии и профилактике железодефицитной анемии отводится ферродекстрановым препаратам, в составе которых находится в коллоидном состоянии железо (III), связанное с углеводами. Данные препараты производятся практически во всех странах мира. Основное отличие всех производимых препаратов между собой в том, что углеводы, входящие в эти препараты, образуют разные химические соединения и содержание железа в них колеблется на уровне от 50 до 200 мг/мл [9].

Преимущество ферродекстрановых препаратов перед препаратами, содержащими соли железа, заключается в том, что практически одна инъекция в дозе 3 мл оказывает терапевтическое действие на организм животного, предупреждает развитие железодефицитной анемии. При значительном повышении дозировки в крови может увеличиваться количество железа, приводящее к развитию гемосидероза [13].

Мнения ученых относительно дозировок для парэнтерального введения разнятся. Имеются разработки по получению противоанемических препаратов комбинированного действия. В состав таких препаратов входит хлорид меди, соли натрия и кобальта. Большое значение в составе этих препаратов играют витамины, особенно группы В [232].

В составе этих препаратов может входить сырье растительного и животного происхождения, аминокислоты, биогенные плаценты. Совместимость минеральных и витаминных добавок в премиксах и комбикормах обеспечивает их биодоступность [15, 205].

В различных видах корма, премиксах биологически активные соединения могут находиться либо в антагонистических, либо синергических отношениях. За их комплексное действие отвечают такие химические элементы, как сера, кислород и азот. Они могут осуществлять координационную связь и заполнять электронную конфигурацию иона, располагающегося в центре, за счет образования парных электронных связей [46, 225].

В клетках и тканях организма хелатные соединения характеризуются наличием прочных связей между катионом и лигандом, такие связи положительно влияют на гемо- и эритропоэз. Начиная с середины прошлого века, препараты кобальта применялись в медицине в основном в виде кобальта хлорида [132, 228].

При гипоксии кобальт способствует выработке гормона эритропоэтина, который активизирует образование эритроцитов и увеличивает кислородную емкость крови. Научными исследованиями доказано, что рекомбинантный эритропоэтин активностью 1 МЕ по своему биологическому действию соответствует 5 мкмоль хлорида кобальта.

В научных трудах имеются факты того, что высокие дозы кобальта могут вызывать интоксикацию организма, с изменением клинического статуса затрагивающие пищеварительную, сердечно-сосудистую и нервную системы [97].

На основании этих данных с начала 80-х гг. прошлого столетия применение неорганических форм кобальта практически прекратилось, а через некоторое время для симптоматического лечения были разрешены препараты рекомбинантного эритропоэтина [240].

На основании того, что кобальт положительно влияет на эритропоэз и способствует выносливости, в 2015 г. он был включен в Запрещенный список Всемирного антидопингового агентства (ВАДА) в соответствии со ст. S2 «Пептидные гормоны, факторы роста, подобные субстанции и миметики» п. 1.2 «Активаторы гипоксии-индуцируемого фактора» [107, 231]. Несмотря на это, в биологических жидкостях не установлено нормируемое его количество. По современным данным кобальт разрешен для приема спортсменам. Главной задачей антидопингового контроля является правильное разделение в определении связанного кобальта с кобаламином [132].

В организме кобальт (III) находится в составе кобаламина в хелатной форме. Незначительное количество кобальта синтезируется микрофлорой кишечника. Главные источники – в основном продукты животного происхождения. Дополнительное введение в состав рациона не увеличивает выносливости организма [137].

Кобальта в структуре кобаламина содержится примерно около 4 %. В сутки потребность в этом элементе колеблется от 3 до 7 мкг. Обычный рацион питания человека содержит примерно от 10 до 15 мкг кобальта. При употреблении продуктов с высоким содержанием этого элемента количество поступившего кобальта увеличивается до 70–100 мкг. В разных странах, в зависимости от разнообразия продуктов питания, уровень поступления витамина В₁₂ значительно варьирует [147, 226].

Кобальт выводится из организма почками, поэтому для обнаружения его в организме используют в качестве биологического материала мочу. Некоторые исследователи определяют наличие кобальта в плазме крови [182].

Определение кобальта в биологических материалах проводят с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнялась в 2021–2024 гг. на кафедре биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина». Исследования на лабораторных животных проводились на базе научно-испытательного центра «Ветфармбиоцентр», являющегося структурным подразделением ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ. Результаты научной работы апробированы в учебно-опытном хозяйстве «Кубань» и УПК «Пятачок» (г. Краснодар).

Диссертационная работа является частью тематического плана НИОКР, утвержденного Ученым советом ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ на 2021–2025 гг. (протокол № 10 от 20.12.2020) «Разработка инновационных природоподобных селекционно-технологических методов и способов повышения производства высококачественной продукции животноводства на основе современных ресурсосберегающих систем и технологий» (номер госрегистрации 121032300057-2).

При постановке научных опытов нами использовались токсикологические, фармакологические, физиологические, клинические, морфологические, биохимические, гистологические и другие методы исследований.

Объектом нашего исследования являлась хелатная кормовая добавка кобаметин, представляющая собой мелкодисперсный порошок розового цвета без запаха.

Органолептические и физико-химические показатели кормовой добавки кобаметин определяли, руководствуясь требованием, утвержденным в Государственной Фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания.

Изучение стабильности и определение сроков годности кормовой добавки кобаметин проводили по ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» [98].

Для установления токсикологических свойств кормовой добавки мы опирались на следующие документы: «Методические рекомендации, по токсико-экологической оценке, лекарственных средств, применяемых в ветеринарии» (по М. Н. Аргунову с соавт., 1998) [82]; «Руководство по проведению доклинических исследований

лекарственных средств» (по А. Н. Миронову, 2010) [120]; «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под общ. ред. Р. У. Хабриева, 2005) [121], методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств [121].

Работа с лабораторными животными была проведена при соблюдении правил, предусмотренных «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью» (ETS № 123) [47].

Для определения общей токсичности кормовой добавки кобаметин руководствовались ГОСТ 31674-2012 «Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения общей токсичности» [35].

Все манипуляции, проводимые с лабораторными животными, осуществлялись в соответствии ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» [37], методическим рекомендациям [132].

При проведении токсикологических исследований использовали клинически здоровых аутбредных лабораторных крыс и кроликов породы альбинос. Содержание лабораторных животных соответствовало рекомендуемой и нормативной документации, они имели свободный доступ к воде и получали лабораторный гранулированный корм, произведенный по ГОСТ 34566–2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия» [38].

Лабораторные животные были выбраны рандомизированно, ранее не участвовали в научных экспериментах. Проводилась маркировка индивидуальными идентификаторами, с последующим прохождением карантина в течение 14 дн, и дальнейшей акклиматизацией в экспериментальном помещении в течение трех суток. В период карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного с целью исключения отклонений в их физиологическом статусе.

Исследования по определению острой токсичности кормовой добавки кобаметин проводили в три этапа: первый предварительный, второй предварительный и окончательный. В соответствии со способом дальнейшего применения, предполагаемым для внедрения в животноводческую практику, кормовую добавку кобаметин вводили внутривентрально через зонд, предварительно растворяли в дистиллированной

воде. При этом учитывали, что максимальный объем жидкости, рекомендованный для введения в желудок для данного вида животных и с массой тела более 200 г, составляет 5,0 мл.

При проведении первого предварительного этапа по изучению острой токсичности животные были разделены на две группы (опыт и контроль) по 9 гол. в каждой, со средней массой тела $208,90 \pm 1,27$ г. Введение добавки проводили утром, натощак, после 12-часовой голодной диеты, в девяти различных дозировках (200, 300, 450, 675, 1000, 1500, 2250, 3375, 5000 мг/кг массы тела). Контрольной группе, аналогичным способом, вводили дистиллированную воду, температура которой составляла 38°C , в дозе 5,0 мл/гол.

При проведении второго предварительного этапа животные были разделены на две группы (опыт и контроль) по 6 гол. в каждой, с массой тела в среднем $209,88 \pm 1,19$ г. Введение добавки проводили утром, натощак, после 12-часовой голодной диеты, в шести различных дозировках (1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 мг/кг массы тела). Контрольной группе, аналогичным способом, вводили дистиллированную воду, температура которой составляла 38°C , в дозе 5,0 мл/гол.

На заключительном этапе животные были разделены на шесть групп (пять опытных и шестая контрольная) по 6 гол. в каждой, с массой тела в среднем $208,00 \pm 0,66$ г. Введение добавки проводили утром, натощак, после 12-часовой голодной диеты, в шести различных дозировках (1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650 мг/кг массы тела). Контрольной группе, аналогичным способом, вводили дистиллированную воду.

За всеми подопытными животными вели наблюдение в течение 14 дн, в первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением. О токсическом действии добавки судили по результатам мониторинга общего состояния животных, участвовавших в исследовании.

Оценка хронической токсичности кормовой добавки на половозрелых крысах разного пола велась на протяжении 90 дн. Для этой цели были сформированы три группы крыс: две опытные и одна контрольная, каждая из которых насчитывала по десять особей (пять самок и пять самцов) в возрасте 3,0–3,5 мес со средней массой

тела 228,33 г. Величина LD₅₀ (летальная доза, вызывающая гибель 50 % испытуемых животных) кормовой добавки в остром опыте составляла 1533,4 мг/кг. Для выбора доз в первой опытной группе животных была взята 1/10 от LD₅₀, что составило 153 мг/кг массы тела, а для второй опытной группы 1/5 от LD₅₀, что составило 307 мг/кг массы тела. Третья группа крыс служила в качестве биологического контроля и получала дистиллированную воду. Кормовая добавка вводилась животным ежедневно через специальный зонд однократно внутрь желудка. Схема эксперимента предусматривала наблюдение за животными на протяжении 90 дн с целью оценки их клинического состояния, поведения, потребления корма и воды, а также контроля массы тела.

В начале и конце эксперимента проводились взвешивания лабораторных крыс с целью изучения влияния кобаметина на массу тела. В конце эксперимента у всех подопытных крыс под общей анестезией был осуществлен забор крови для определения влияния кормовой добавки на гематологические и биохимические показатели. Интерпретация результатов крови проводилась согласно справочнику «Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики» (по И. П. Кондрахину, 2004) [70] и «Методические указания по применению унифицированных биохимических методов исследования крови, мочи, молока в ветеринарных лабораториях» (1981) [83].

Для проведения общего анализа крови использовался автоматический анализатор, позволяющий измерять широкий спектр гематологических параметров URIT-5160 Vet производства URIT Medical Electronic Co. (Китай). Биохимический анализатор DIRUI CS-600 производства Dirui Industrial Co. Ltd (Китай) обеспечивал высокоточное измерение различных биохимических маркеров. Полученные данные были статистически обработаны для выявления значимых изменений.

Патоморфологические исследования проводили в лаборатории патоморфологии кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ под руководством доктора ветеринарных наук, доцента В. М. Кравченко. Все исследования были проведены согласно методике вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы) [80]. Для патогистологического исследования

проводили отбор кусочков сердца, печени, почек, желудка (донной и пилорической части), тонкого отдела кишечника (двенадцатиперстной кишки), легких, селезенки, бронхиальных, средостенных, портальных, околопочечных, желудочных и брыжеечных лимфоузлов. Отобранный материал сразу фиксировали в растворе 10%-го нейтрального формалина. Фотографирование микропрепаратов осуществляли при помощи цифрового микроскопа марки Levenhuk MED Stries и цифрового планшета к нему.

Определение местнораздражающего действия проводили методом конъюнктивной пробы и накожных аппликаций, согласно ГОСТ 32436—2020 [38]. Для проведения эксперимента было задействовано 6 кроликов породы альбинос. Кролики были клинически здоровыми с чистыми кожными покровами.

Биологического действия кобаметина в отношении микроорганизмов определяли по способности ингибировать их рост и влиять на микробиом кишечника. Определение способности ингибирования роста микроорганизмов кормовой добавкой кобаметин было выполнено с помощью микробиологического метода анализа. Питательной средой служили мясопептонный агар, а также агаризованная бифидум-среда. В качестве тест-организмов использовались штаммы *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus johnsonii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Выделение и идентификацию бактерий кишечного микробиома лабораторных крыс проводили с использованием общепринятых микробиологических методов. Материалом для исследования служили пробы содержимого тонкого и толстого отделов кишечника крыс, задействованных в хроническом опыте, из которых были проведены посевы на плотные питательные среды.

Фармакологические исследования, в рамках которых определяли эффективную и безопасную дозировку кобаметина, были проведены на клинически здоровых цыплятах-бройлерах породы Росс 308.

Выращивание птицы отвечало технологическому регламенту, отраженному в рекомендациях «Методика проведения научных и производственных исследований по кормлению сельскохозяйственной птицы (по И. А. Егорову, В. А. Манукян, Т. Н. Ленковой, 2013) [48].

Кормовую добавку кобаметин включали в состав основного рациона, начиная с 7-дневного возраста и до 42 дн. В опыте было задействовано 150 гол. цыплят-бройлеров, которых разделили по 30 гол., сформировав пять групп. Начиная с 7 по 10 дн для птицы всех групп проводили подготовительный период, она содержалась на основном рационе. Птицу содержали групповым методом в клетках. Перед применением кормовую добавку в определенных нами количествах (2,0 и 2,5 мг/кг) смешивали с комбикормом. Для птицы был свободный доступ к воде. Постановка опыта согласована с общепринятыми методиками, рекомендованными для научных производственных испытаний по кормлению различных видов сельскохозяйственной птицы. Основные рационы согласовывались с нормами Всесоюзного научно-исследовательского и технологического института птицеводства (ВНИИТИП). Во 2-й опытной группе (группа сравнения) применяли кормовую добавку – коммерческий аналог произведенной нами кормовой добавки кобаметин, сходство данной кормовой добавки заключается в одинаковом органическом носителе. Третья и четвертая опытные группы были сформированы с целью выяснения целесообразности внесения кормовой добавки в основной рацион с комбикормом в количестве 2,5 мг/кг комбикорма на 10 или на 15 дн скармливания, в 5 опытной группе кормовую добавку вводили в состав рациона в меньшей дозировке, она составила 2,0 мг/кг, начиная с 10 по 42 день. Процесс кормления цыплят бройлеров осуществлялся с помощью подвесных кормушек вручную.

Схема основного рациона цыплят-бройлеров представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Схема основного рациона цыплят-бройлеров

Период выращивания (дни)	Тип комбикорма
1–15	«Старт – ПК-5-1»
15–28	«Рост – ПК-5-2»
29–42	«Финиш – ПК-5-3»

Клиническое наблюдение за цыплятами-бройлерами вели в течение всего 42-дневного опыта. Из основных зоотехнических показателей нами были выбраны:

прирост массы тела за весь период опыта, среднесуточный привес массы тела, сохранность поголовья, расход корма и конверсия.

Для лабораторных исследований с целью влияния кобаметина на основные гематологические и биохимические показатели крови цыплят бройлеров от пяти голов в каждой группе была взята кровь в конце эксперимента.

Взвешивание птицы всех групп, задействованных в эксперименте, было произведено на 7, 10, 15, 42 дни опыта.

С целью исключения негативного влияния кормовой добавки кобаметин на тушки птицы нами была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза. Для ее определения мы опирались на следующие нормативные документы:

- ГОСТ 31470-2012 «Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований» [33];
- ГОСТ 31962-2013 «Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части). Технические условия» [36].

С целью определения эффективной и безопасной дозы при выращивании поросят, кормовую добавку кобаметин включали в состав суточного рациона поросят опытных групп от 60-дневного возраста до окончания технологического цикла выращивания, согласно периодам, принятым в хозяйстве. Весь период опыта длился 103 дня. Масса тела в среднем по группам: в контрольной группе – $12,18 \pm 0,25$ кг, в 1 опытной – $12,24 \pm 0,23$ кг, во 2 опытной – $11,96 \pm 0,18$ кг, в 3 опытной – $12,10 \pm 0,20$ кг. В контрольной группе поросята в составе рациона кормовую добавку кобаметин не получали, содержались на основном рационе.

Поросятам 1 опытной группы в состав основного рациона включали коммерческий аналог кормовой добавки в дозировке 3 мг/кг живой массы; 2 опытная группа в составе основного рациона получала кормовую добавку кобаметин в дозировке 3 мг/кг живой массы; в 3 группе кормовая добавка в состав основного рациона добавлялась в дозе 4 мг/кг живой массы.

В период проведения эксперимента учитывали в опытной и контрольной группах следующие зоотехнические показатели: живая масса одной головы в среднем (кг) при постановке на опыт и снятие с опыта; возраст достижения 100 кг массы

тела; среднесуточный (г) и общий прирост массы тела (кг); среднесуточное потребление комбикорма в среднем на 1 гол. (кг); затраты комбикорма, необходимые на 1 кг прироста (кг), сохранность поголовья.

После окончания научного эксперимента у пяти поросят каждой группы, задействованных в опыте, была взята кровь с целью изучения влияния кормовой добавки кобаметин на морфологические и биохимические показатели крови.

Ветеринарно-санитарная экспертиза туш поросят после убоя с целью выявления негативного влияния на мясную продукцию осуществлялась согласно ГОСТ 31476-2012 «Свиньи для убоя. Свинина в тушах и полутушах. Технические условия» [34].

Экономическую эффективность кормовой добавки кобаметин рассчитывали по результатам производственного опыта на цыплятах-бройлерах и поросятах на откорме в соответствии с «Методическими рекомендациями по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в агропромышленном комплексе» (2007) [36, 45].

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты собственных исследований опубликованы в научных статьях в представленных изданиях:

Изучение на лабораторных животных хронической токсичности новой комплексной кормовой добавки кобаметин / А. Шантыз, А. Косых, Е. Еганян, Е. Марченко // Ветеринария сельскохозяйственных животных, 2025, № 1 (226), с. 45–51; Влияние хелатной кормовой добавки на иммунобиологический статус и продуктивные качества свиней / А. В. Антипова, Н. Е. Горковенко // Тенденции развития науки и образования, 2025, № 117-7, с. 58–65; Патоморфологические исследования внутренних органов лабораторных крыс при изучении хронической токсичности кормовой добавки кобаметин / В. М. Кравченко, А. В. Косых, А. Х. Шантыз, Е. С. Еганян // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2024, т. 259, № 3, с. 105–113; Изучение хронической токсичности кормовой добавки кобаметин на лабораторных животных / А. Х. Шантыз, А. В. Косых, А. Ю. Шантыз, Е. С. Еганян, Е. Ю. Марченко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2024, т. 259, № 3, с. 271–276; Иммунологические аспекты использования кобаметина в рационах цыплят-бройлеров / А. Г. Кощаев, А. В. Косых, Н. Е. Горковенко, А. Х. Шантыз // Ветеринария Кубани, 2024, № 2, с. 18–20; Хелатные соединения и их использование для коррекции микроэлементозов сельскохозяйственных животных (обзор литературы) / А. Г. Кощаев, Н. Е. Горковенко, А. В. Косых, Д. В. Антипова // Ветеринария сегодня, 2024, т. 13, № 2, с. 136–142; Изучение местнораздражающего и кожно-резорбтивного действия кормовой добавки кобаметин / А. В. Антипова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии, 2024, т. 13, № 2, с. 90–92; Изучение острой токсичности нового хелатного соединения на основе кобальта / И. С. Жолобова, А. В. Косых // Точки научного роста: на старте десятилетия науки и технологии : материалы ежегодной научно-практической конференции преподавателей по итогам НИР за 2022 г., Краснодар, 2023, с. 211–213; Влияние хелатной кормовой добавки на микробиом

3.1 Разработка и определение сроков годности кормовой добавки кобаметин

3.1.1 Обоснование использования основных компонентов для синтеза кормовой добавки кобаметин

В промышленном кормопроизводстве широко используются кормовые добавки с различным составом биологически активных соединений, предназначенных для включения в состав рационов при выращивании сельскохозяйственных животных и птицы.

Особое внимание уделяется производству хелатных минеральных кормовых добавок, так как в такой форме они обладают высокой биодоступностью и менее токсичны для организма животных.

В разные периоды выращивания организму животных требуется необходимое количество макро и микроэлементов, основная функция которых сводится к обеспечению протекания метаболических процессов, за счет включения их в коферментную часть сложных ферментов [18].

Перед нами стояла задача синтезировать хелатную кормовую добавку, которая бы в первую очередь обладала метаболической активностью, а этого можно было достичь за счет кобальта (II) в ее составе.

В организме этот элемент приводит к активизации ферментативной системы, участвующей в процессах трансфосфорилирования с образованием аденозинтрифосфорной кислоты, мышечного и сывороточного белков, что очень важно для повышения продуктивности животных и птицы за счет роста мышечной массы.

Иммуностимулирующее действие кобальта нашло свое подтверждение в научных работах ряда ученых. Ими доказана роль кобальта в повышении резистентности организма, его положительное влияние на процесс фагоцитоза и выработку антител [164].

Физиологическая роль кобальта в работе системы кроветворения заключается в том, что он принимает активное участие в синтезе витамина В12, под его влиянием происходит нормализация образования эритроцитов, их молодых форм ретикулоцитов и гемоглобина [170].

Соединение 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II) в своем составе содержит метионин. Метионин в состав кормовой добавки выбран в качестве органического носителя. Рассмотрим основные биохимические функции аминокислоты.

Данная аминокислота является незаменимой, одной из важных функций метионина является инициирование трансляции белка и взаимодействие с матричной РНК, ее первым кодоном, это взаимодействие необходимо для образования пептидной связи, благодаря которой происходит построение молекул в цепочку белка. Как и другие аминокислоты метионин подвергается реакциям дезаминирования и трансаминирования, с образованием новых органических соединений.

Исходя из этого можно утверждать, что метионин выполняет белоксинтезирующую функции, как и кобальт.

В своей химической структуре метионин содержит активную метильную группу ($^-\text{CH}_3$), для ее активации происходит присоединение аденозина с образованием аденозилметионина – соединения, находящегося в каждой клетке организма, являющегося активной формой метионина, и его образование происходит в присутствии АТФ и фермента метионин-аденозилтрансферазы. Метильная группа в составе аденозилметионина является реактивной и способна осуществлять синтез новых соединений благодаря реакции трансметилирования. В результате этой реакции аденозилметионин переходит в S-аденозилгомоцистеин, который может гидролизироваться до аденозина и гомоцистеина. Гомоцистеин способен на обратную реакцию превращения в метионин при наличии в реакциях метил-Н₄-фолата и цианокобаламина.

В ходе обмена веществ метильная группа с S-аденозилметионина может переходить на ряд соединений с образованием таких биологически активных соединений, как холин, карнитин, креатин, фосфатидилхолин и др.

Детоксицирующая функция метионина заключается в том, что образовавшееся в ходе биохимических реакций соединение S-аденозилметионин способен инактивировать естественные продукты метаболизма, такие как биогенные амины, а также участвовать в процессах детоксикации токсических соединений в печени, в частности лекарственных препаратов.

Соединение S-аденозилметионин под действием фермента фосфатидилэтаноламинтрансметилазы может переходить в фосфатидилхолин (лецитин), этот процесс протекает в клетках печени. Это соединение играет большую роль в построении клеточных мембран, что доказывает гепатопротекторное действие метионина через образование S-аденозилметионина.

В клеточные структуры организма лецитин, образовавшийся из S-аденозилметионина, трансформируется в виде липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Большая роль отводится фосфатидилхолину в формировании липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), обладающих антиатерогенным действием. [74].

Таким образом, обобщая выше сказанное, можно утверждать, что синтезированная нами хелатная кормовая добавка кобаметин, благодаря наличию в своем составе кобальта (II) и метионина должна обладает высокой фармакологической активностью, проявлять метаболическое, иммуностимулирующее, детоксикационное, мембранопротекторное действие и оказывать положительное влияние на систему кроветворения.

3.1.2 Синтез, определение срока годности и физико-химических показателей кобаметина

Кормовая добавка кобаметин была синтезирована в ООО «Базис» (г. Уфа). Разработка, контроль качества осуществлялась под руководством доктора технических наук Б. П. Струнина.

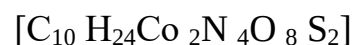
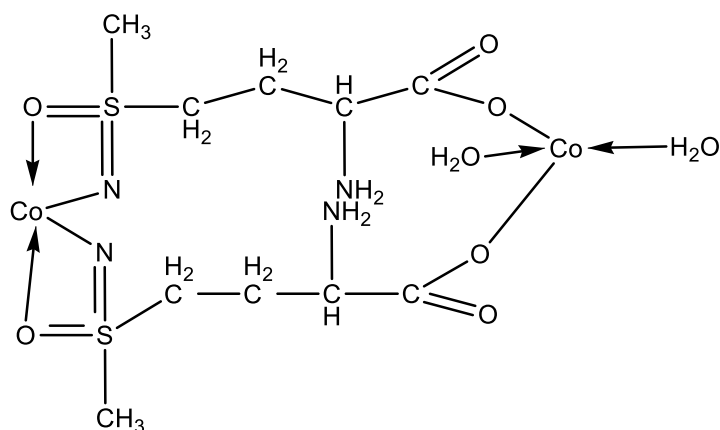
Для получения кормовой добавки кобаметин, предварительно получают комплекс 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты. Для получения этого соединения в количестве 10 кг необходимо использовать следующие основные компоненты: метионин – 15,1 кг; азид натрия – 7,6 кг; серная кислота – 4,4 кг; кальций углекислый – 3,0 кг; спирт изопропиловый – 9,8 кг.

Необходимое количество метионина и 30%-ую перекись водорода загружают в реактор с перемешивающим устройством. Затем подают охлажденную воду, поддерживают температуру в зоне реакции в пределах 40–50 °С в течение 3 ч. Сливают массу и упаривают при остаточном давлении 80–120 мм.рт.ст. Сушат полученное соединение 2-амино-4-(метилсульфинил)-бутановой кислоты до остаточной влажности не более 1,0 % с дальнейшим поступлением на стадию иминирования, с добавлением расчетного количества концентрированной серной кислоты, олеума и азидата натрия с последующим охлаждением до комнатной температуры, смешиванием с изопропиловым спиртом, нейтрализацией гидроксидом кальция и дальнейшим смешиванием фосфорной кислотой. Затем полученное соединение 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты в количестве 13,3 кг смешивают с хлоридом кобальта (II) (14,7 кг) в мольном соотношении 1 : 1, добавляют необходимое количество дистиллированной воды в количестве 20,7 л до образования легкоподвижной суспензии, перемешивают при комнатной температуре 10 мин. Затем доводят до pH 8 неорганическим основанием гидроксидом натрия, взятым в количестве 2,1 кг и перемешивают еще в течение 10 мин. Выпавший фиолетовый осадок отфильтровывают через бумажный фильтр. Далее осадок промывают небольшим количеством дистиллированной воды и высушивают при температуре 50–60 °С, получают комплекс 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II), комплекс находится в виде гидрата с двумя молекулами воды.

Кормовая добавка кобаметин представляет собой соединение 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II).

Анализ: содержание кобальта 23,7 % масс.

Химическая формула



Данные ИК-спектроскопии: полоса 3400 см^{-1} соответствует колебаниям (V_{OH}) и полосам $570\text{--}600\text{ см}^{-1}$ соответствует колебаниям V_{CO} O и C_{ON} .

По внешнему виду представляет собой мелкодисперсный порошок однородный по консистенции, розового цвета, без запаха, не растворимый в воде, растворим в кислотах.

Компоненты кобаметина обладают метаболическим, мембранопротекторным, детоксицирующим, иммуностимулирующим действием.

Нами были изучены физико-химические свойства кормовой добавки кобаметин. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Физико-химические свойства кормовой добавки кобаметин

Показатель	Характеристика
Форма	Мелкодисперсный порошок
Цвет	От розового до светло-розового
Запах	Без запаха
Вкус	Нейтральный
Гигроскопичность	Гигроскопичен
Растворимость в воде	Малорастворим в воде, хорошо растворим в кислотах
Содержание 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II), %	Кобальт (II) – 23,7, соединение 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты – остальное
Потеря массы при высушивании, %	Не более 0,5
Зольный остаток, %	Не более 0,1
Тяжелые металлы, %	Не более 0,001

В научных исследованиях последних десятилетий было выявлено, что в патогенезе многих патологий ведущую роль играют нарушения на молекулярно-клеточном уровне, приводящие к сбою в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Большое наличие в организме свободных радикалов приводит к деструктивным изменениям клеточных мембран и в дальнейшем гибели клеточных структур организма.

Мембраностабилизирующую активность кормовой добавки кобаметин определяли с целью выяснения способности противостоять негативному воздействию

разрушающих агентов на клеточные структуры. В качестве тест-модели клеточной структуры нами были взяты парамеции. Разрушающим соединением служила 3 % перекись водорода. Эксперимент был проведен в три этапа.

Поскольку у парамеций имеются α - и β -адренорецепторы, проверку исходного состояния проводили с помощью добавления капли растворов 0,9 % NaCl и 0,5 % KCl, которые ускоряли и замедляли скорость их движения соответственно.

На первом этапе на предметные стекла с углубленными лунками с помощью дозатора нанесли 0,05 мл среды, содержащей инфузории, и одну каплю пероксида водорода 3 %, который считается клеточным ядом из-за перекисного окисления липидов клеточной стенки. Мы наблюдали за постепенным замедлением движения инфузорий, потом остановку движения и затем их исчезновение на лизирующей стадии. Повторили эксперимент в трех повторностях, рассчитали среднее время замедления, остановки и лизиса инфузорий. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Влияние перекиси водорода (3 %) на двигательную активность и целостность инфузорий

Повторность	Время наблюдения, мин		
	замедление движения	остановка движения	лизис
1	2,23	5,17	5,33
2	2,28	5,03	5,25
3	2,16	4,59	5,20
Среднее значение	$2,22 \pm 0,03$	$4,93 \pm 0,17$	$5,26 \pm 0,04$

При изучении влияния перекиси водорода 3 % на двигательную активность и целостность инфузорий можно сделать вывод, что среднее значение, при котором происходит замедление инфузорий, составило 2,22 мин, а остановка движения – 4,93 мин. Исчезновение инфузорий (лизис) из наблюдаемой области произошло через 5,26 мин.

На втором этапе мы проверили влияние различных концентраций кормовой добавки кобаметин на выживаемость инфузорий. Замедления, остановки движения и лизиса в течение 10 мин проведения опыта не произошло.

На третьем этапе тестирования проводили наблюдение за клеточной стенкой инфузории при совместном взаимодействии кормовой добавки кобаметин и 3 % перекиси водорода. Стадия замедления инфузорий начиналась через 2,34 мин после начала опыта, стадия остановки – через 5,37 мин и лизис – через 5,51 мин. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Влияние различных концентраций кормовой добавки кобаметин и перекиси водорода на инфузории

Концентрация кормовой добавки кобаметин, % + перекись водорода 3 %	Время наблюдения, мин		
	замедление движения	остановка движения	лизис
0,5	2,29	5,27	5,43
1,0	2,41	5,50	5,59
3,0	2,37	5,39	5,55
5,0	2,31	5,33	5,48
10,0	2,35	5,37	5,52
Среднее значение	2,34	5,37	5,51

Согласно данным, представленным в таблице 4, можно сделать вывод, что кормовая добавка кобаметин обладает наибольшей мембраностабилизирующей активностью в концентрации 1 % по сравнению с другими концентрациями и увеличивает время выживаемости инфузорий в среднем на 0,25 мин.

В наших исследованиях мы определили сроки годности кормовой добавки кобаметин. Данный показатель необходим при проведении процедуры использования как лекарственных препаратов, так и кормовых добавок в кормлении и лечении сельскохозяйственных животных птицы.

Согласно фармакопейной статье определение срока годности кормовой добавки определяли методом ускоренного старения. Принцип этого исследования заключается в том, что на кормовую добавку воздействовали различными температурами, каждый последующий режим увеличивали на 10 °С. При этом в несколько раз увеличивается скорость протекания химических и физических реакций, что

делает возможным проследить за состоянием химического соединения за более короткие сроки.

Стабильность кобаметина оценивали по количеству кобальта в комплексном соединении 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II) согласно ГОСТ 10398–2016 «Реактивы и особо чистые вещества. Комплексометрический метод определения основного вещества» [31].

Образец кормовой добавки был помещен в термостат, без прямого воздействия солнечного и искусственного света.

Согласно нормам хранения порошков, сыпучих веществ, имеющих способность впитывать влагу, их хранение осуществляется при температурном режиме не более 25 °С.

Нами был смоделирован процесс ускоренного старения при воздействии на кормовую добавку 20 °С, 30 °С и 40 °С. Длительность эксперимента была 120 дн.

Расчет срока годности кормовой добавки кобаметин проводили по формуле:

$$C = K \cdot C_{\text{э}}, \quad (1)$$

где C – срок годности, $C_{\text{э}}$ – экспериментальный срок годности, K – коэффициент соответствия.

$$K = A^{\frac{t_{\text{э}} - t_{\text{хр}}}{10}}, \quad (2)$$

где $t_{\text{хр}}$ – температура хранения, $t_{\text{э}}$ – температура экспериментального хранения, A – температурный коэффициент скорости химической реакции = 2,5.

Полученные экспериментальные данные отражены в таблице 5.

На начало эксперимента в кормовой добавке кобаметин при оптимальной температуре хранения 25 °С содержалось не менее 23,7 % действующего вещества 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II), расчет которого проводили по содержанию кобальта (II).

Анализируя полученные данные, мы пришли к следующему заключению, что количество 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II) претерпевает изменения при температуре хранения 20 °С и 30 °С, в течение 120 дн, а при температуре хранения 40 °С в течение 90 дн.

Таблица 5 – Влияние температуры на стабильность кормовой добавки кобаметин

Показатель	Температура											
	20 °С				30 °С				40 °С			
	Дни											
	30	60	90	120	30	60	90	120	30	60	90	120
Содержание 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–
Признаки слеживаемости	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Признаки гигроскопичности	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Примечание: «+» – содержание действующего вещества не ниже 23,7 %; «–» – содержание действующего вещества ниже 23,1 %.												

При температуре воздействия на кормовую добавку 40 °С в течение 120 дн происходят изменения в количественном составе основного действующего вещества, его содержание становится ниже 23,7 %. Для определения срока годности дальнейший расчет проводили с учетом этой температуры.

На основании сделанных расчетов:

$$K = 2,5^2 = 6,25,$$

$$C = 6,25 \times 90 = 562,5 \text{ дн} \sim 1,5 \text{ года}.$$

Согласно нашим определениям кормовая добавка кобаметин является стабильным соединением, установленный срок годности без заметной потери активности составляет не менее 1,5 года.

3.2 Токсикологическая оценка кормовой добавки кобаметин

3.2.1 Определение общей токсичности на простейших

Для определения общей токсичности кормовой добавки кобаметин руководствовались ГОСТ [35]. Из простейших нами были выбраны стилонихии, которые

мы содержали в условиях, определенных ГОСТом. Простейших кормили хлебопекарными дрожжами один раз в неделю. Для опыта были выбраны простейшие в фазе их активного роста.

Перед проведением эксперимента нами была рассмотрена степень раздробленности кормовой добавки и, так как она была достаточно мелкой, предварительного просеивания ее не потребовалось. Для опыта были взяты химические колбы со шлифом на 200 мл, в них помещали 10 г кормовой добавки, и чередованием взбалтывания и отстаивания, подготавливали пробу к опыту. Предварительно в колбы на 200 мл была подготовлена среда Лозина-Лозинского в объеме 80 мл. В колбу со средой с помощью автоматической пипетки выливали 0,5 мл надосадочной жидкости (полученной из первой колбы с кормовой добавкой). Затем брали шесть предметных стекол с углубленными лунками, каждую помещали в чашку Петри, добавляли стилонихии вместе с культуральной жидкостью в объеме 20 мкл, в пять лунок добавляли в таком же объеме ацетоновый экстракт кормовой добавки. В шестой лунке были только стилонихии, она служила контролем.

Для наблюдения за стилонихиями использовали микроскоп и проводили наблюдение за простейшими в течение не менее 2 мин, фиксировали их количество. После чего в каждую лунку был внесен водный ацетоновый экстракт в объеме 200 мкл.

Во избежание высыхания пробы в чашки Петри помещали фильтровальную бумагу, смоченную дистиллированной водой.

После 60-минутной экспозиции (время воздействия ацетонового экстракта) в пробах нами было подсчитано количество выживших стилонихий. Опыт проводили в трех повторностях.

Полученные результаты отражены в таблице 6.

Количество выживших стилонихий рассчитывали (в %) по формуле 3:

$$N = N_2/N_1 \times 100. \quad (3)$$

1) $59/65 \times 100 = 90,7 \%$;

2) $37/43 \times 100 = 86,0 \%$;

3) $53/58 \times 100 = 91,3 \%$.

Таблица 6 – Влияние кормовой добавки кобаметин на выживаемость простейших

Общее количество стилонихий, шт.		
на начало эксперимента	на конец эксперимента	% выживших простейших
65	59	90,7
43	37	86,0
58	53	91,3
Итого		
166	149	89,3

Количество выживших стилонихий рассчитывали (в %) по формуле 3:

$$N = N_2/N_1 \times 100. \quad (3)$$

4) $59/65 \times 100 = 90,7 \%$;

5) $37/43 \times 100 = 86,0 \%$;

6) $53/58 \times 100 = 91,3 \%$.

Результаты полученных нами данных позволяют нам отнести кормовую добавку кобаметин к умеренно-токсичному соединению, так как процент выживших стилонихий был на уровне 89,3 %.

3.2.2 Определение параметров острой токсичности на лабораторных крысах

Целью исследования является изучение параметров острой токсичности новой кормовой добавки кобаметин.

Исследования проводились на базе специализированного вивария, являющегося структурным подразделением ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина».

Изучение токсикологических свойств кормовой добавки проводили, основываясь на общепринятые методики и нормативные документы.

Класс опасности препарата определяли согласно ГОСТ [32].

Все эксперименты проведены с соблюдением правил, определенных Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [54].

При проведении испытаний были использованы клинически здоровые половозрелые аутбредные лабораторные крысы (самки), полученные из вивария, содержащиеся по требованиям, отраженным в методических рекомендациях по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений [120].

Лабораторные животные были выбраны случайным образом, маркировались индивидуальными идентификаторами и проходили акклиматизацию в течение 14 дн до начала дозирования.

Исследования по определению острой токсичности кормовой добавки проводили в три этапа: первый предварительный, второй предварительный и окончательный. В соответствии с путем введения, предполагаемым для внедрения в животноводческую практику, кормовую добавку вводили внутрижелудочно с помощью металлического зонда. Добавку предварительно растворяли в дистиллированной воде, температура которой составляла 38 °С. При этом учитывали, что максимальный объем жидкости, рекомендованный для введения в желудок для данного вида животных и с массой тела более 200 г, составляет 5,0 мл.

При проведении первого предварительного этапа по изучению острой токсичности животные были разделены на две группы (опыт и контроль) по 9 гол. в каждой, с массой тела, в среднем, $208,90 \pm 1,27$ г. Введение добавки проводили утром, натощак, после 12-часовой голодной диеты, в девяти различных дозировках (200, 300, 450, 675, 1000, 1500, 2250, 3375, 5000 мг/кг массы тела). Контрольной группе, аналогичным способом, вводили дистиллированную воду, температура которой составляла 38 °С, в дозе 5,0 мл/гол.

При проведении второго предварительного этапа животные были разделены на две группы (опыт и контроль) по 6 гол. в каждой, с массой тела, в среднем, $209,88 \pm 1,19$ г. Введение добавки проводили утром, натощак, после 12-часовой голодной диеты, в шести различных дозировках (1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 мг/кг

массы тела). Контрольной группе, аналогичным способом, вводили дистиллированную воду, температура которой составляла 38 °С, в дозе 5,0 мл/гол.

На заключительном этапе животные были разделены на шесть групп (пять опытных и шестая контрольная) по 6 гол. в каждой, с массой тела, в среднем, $208,00 \pm 0,66$ г. Введение добавки проводили утром, натощак, после 12-часовой голодной диеты, в шести различных дозировках (1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650 мг/кг массы тела). Контрольной группе, аналогичным способом, вводили дистиллированную воду, температура которой составляла 38 °С, в дозе 5,0 мл/гол.

За всеми подопытными животными вели наблюдения в течение 14 дн, в первый день после введения животные находились под непрерывным наблюдением. О токсическом действии добавки судили по результатам мониторинга общего состояния животных, участвовавших в исследовании.

Результаты предварительного этапа исследований по определению острой токсичности кормовой добавки представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Определение острой токсичности кормовой добавки клбаметин, предварительный этап (n = 9)

№	Масса тела, г	Доза, мг/кг массы тела	Доза на одно животное	Ожидаемый эффект
1	2	3	4	5
Опыт (мг/животное)				
1	206,24	200	41,2	Реакция на введение
2	212,82	300	63,8	
3	202,14	450	91,0	
4	209,56	675	141,5	
5	205,42	1000	205,4	
6	218,26	1500	327,4	Учащение дыхания, сильное угнетение, нарушение координации движения, потеря ориентации в пространстве, повышенная реакция на внешние раздражители, судороги. Гибель
7	214,16	2250	481,9	
8	202,50	3375	683,4	
9	209,48	5000	1047,4	

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5
Контроль (мл/животное)				
1	217,26	–	5,0	Реакция на введение
2	202,82	–	5,0	
3	213,34	–	5,0	
4	209,22	–	5,0	
5	201,16	–	5,0	
6	208,38	–	5,0	
7	211,44	–	5,0	
8	213,92	–	5,0	
9	202,18	–	5,0	

Состояние опытных животных в значительной мере отличалось от контрольных. Кормовая добавка в дозировках от 1500 до 5000 мг/кг массы тела вызывала учащение дыхания, сильное угнетение, нарушение координации движения, потерю ориентации в пространстве, повышенную реакцию на внешние раздражители, судороги. Гибель животных регистрировали во временном промежутке от 1 до 9 сут.

Вскрытие павших животных проводилось через 30–60 мин после смерти животных. При наружном исследовании трупов отмечена анемичность и цианоз открытых участков кожи и видимых слизистых оболочек.

Кормовая добавка в дозировках от 200 до 1000 мг/кг вызвала схожие с контрольной группой признаки стрессовой реакции, которые уходили в течение 40–120 мин. Результаты проведения второго предварительного этапа представлены в таблице 8.

В результате исследований установлено, что кормовая добавка в дозировках от 1000,0 до 1400,0 мг/кг живой массы тела крыс вызвала учащение дыхания и легкое угнетение, нарушение координации движения, что является реакцией на принудительное введение кормовой добавки. Состояние стабилизировалось в течение 25–40 мин.

Таблица 8 – Определение острой токсичности кормовой добавки кобаметин, второй предварительный этап (n = 6)

№	Масса тела, г	Доза, мг/кг массы тела	Доза на одно животное	Ожидаемый эффект
Опыт (мг /животное)				
1	207,66	1000	207,7	Реакция на введение
2	204,54	1100	225,0	
3	204,38	1200	245,3	
4	203,42	1300	264,4	
5	210,36	1400	294,5	
6	212,21	1500	318,3	Учащение дыхания, сильное угнетение, нарушение координации движения, потеря ориентации в пространстве, повышенная реакция на внешние раздражители, судороги. Гибель.
Контроль (мл/животное)				
1	214,08	–	5,0	Реакция на введение
2	211,56	–	5,0	
3	209,62	–	5,0	
4	213,48	–	5,0	
5	210,74	–	5,0	
6	216,52	–	5,0	

Добавка в дозировке 1500 мг/кг вызвала признаки интоксикации: учащение дыхания, сильное угнетение, нарушение координации движения, судороги. Гибель регистрировали через 10 сут.

У контрольных животных после введения дистиллированной воды наблюдались вялость и легкое угнетение, связанное со стрессом на введение раствора, которые прошли через 20–40 мин. Других значимых нарушений общего состояния и поведения контрольных животных отмечено не было.

В результате проведения заключительного этапа исследований острой токсичности кормовой добавки (таблица 9) установлено, что доза 1400 мг/кг не вызывает

гибели у подопытных животных. У животных данных групп было зарегистрировано учащение дыхания, легкое угнетение, нарушение координации движения. Состояние стабилизировалось в течение 20–45 мин.

Таблица 9 – Определение острой токсичности кормовой добавки кобаметин, окончательный этап (n = 6)

Группа	Доза, мг/кг	Количество животных		Процент гибели
		выживших	погибших	
1	1400	6	0	0
2	1450	5	1	16,6
3	1500	4	2	33,3
4	1550	3	3	50,0
5	1600	1	5	83,3
6	1650	0	6	100,0
7	Дистиллированная вода	6	0	0

Во второй группе (1450 мг/кг живой массы тела) была зарегистрирована смерть одной головы подопытной крысы через 8 сут. У остальных животных данной группы было зарегистрировано учащение дыхания, легкое угнетение, нарушение координации движения. Состояние стабилизировалось в течение 30–50 мин. Данная реакция связана со стрессом на насильственное введение кормовой добавки.

В третьей группе (1500 мг/кг) летальность составила 33,3 %. Смерть животных данной группы была зафиксирована в период от 5 до 7 сут.

В четвертой группе (1550 мг/кг) летальность составила 50 %. Время смерти животных данной группы варьировалось от 4 до 7 сут.

В пятой группе (1600 мг/кг) в промежутке от 4 до 8 сут был зарегистрирован падеж 5 гол.

В шестой группе (1650 мг/кг) пало 100 % животных в период от 3 до 6 сут.

У контрольных животных после введения дистиллированной воды наблюдались вялость и легкое угнетение, связанное со стрессом на введение раствора,

в течение первых 25–50 мин. Других значимых нарушений общего состояния и поведения контрольных животных не регистрировали.

Для расчета параметров токсичности и средней смертельной дозы использовали статистический метод анализа по Г. Н. Першину [6]. Было установлено, что LD₅₀ хелатного комплекса при его однократном внутрижелудочном введении аутбредным крысам составляет 1533,4 мг/кг массы тела.

В результате проведенных исследований установлено, что при внутрижелудочном введении новой кормовой добавки лабораторным аутбредным крысам LD₅₀ составило 1533,4 мг/кг массы тела. Кормовая добавка согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к III классу опасности (вещества умеренно опасные).

3.2.3 Определение параметров хронической токсичности на лабораторных крысах

Минеральные вещества являются одними из важнейших биологически активных веществ, необходимых для различных катаболических и анаболических биохимических реакций, и физиологических функций в организме, а также для оптимального роста, производства и размножения у животных. Биодоступность многих минералов, присутствующих в кормах, оставляет желать лучшего, и минеральные добавки часто необходимы в больших количествах по сравнению с фактическими потребностями на клеточном уровне [5, 6].

Применение полифункциональных кормовых добавок и комплексных препаратов, в которых содержатся жизненно важные компоненты для здоровья животных, позволяет совершенствовать деятельность их функциональных систем и органов [2, 7].

Хелатные соединения обладают широким спектром биологического действия, начиная от увеличения ферментативной активности многих важных ферментов, а также обеспечения процессов защиты организма от неблагоприятных внешних факторов. Одним из них является кобальт, который образует ряд биологически

активных комплексных соединений со многими белками и тканями организма. Находят его в составе сывороточных белков, он имеет способность встраиваться в молекулу некоторых аминокислот. Находящийся в печени кобальт более чем на 40 % связан с белковыми фракциями. Большая роль отводится кобальту в формировании липидных и белковых структур нервных тканей, в частности, миелинового слоя нервных тканей. За счет включения кобальта в состав коферментной части многих ферментов, участвующих в процессе метаболизма основных нутриентов белков, жиров и углеводов, активизирует их каталитические функции [1, 3].

Важную роль в организме играет кровь, которая несет информацию отражающую происходящее в органах и тканях. Состав крови может меняться в зависимости от возраста, продуктивности, сезонности, условий кормления и содержания животных, все параметры показателей отражаются в гематологических и биохимических исследованиях [4, 7].

Целью настоящих исследований явилось изучение действия новой кормовой добавки кобаметин при длительном введении на сохранность, динамику живой массы тела, гематологические и биохимические показатели белых крыс в хроническом опыте.

В рамках данного исследования проводилась оценка хронической токсичности кормовой добавки на половозрелых крысах разного пола на протяжении 90 дн. Для этой цели были сформированы три группы крыс: две опытные и одна контрольная, каждая из которых насчитывала по десять особей (пять самок и пять самцов) в возрасте 3–3,5 мес со средней массой тела 228,33 г. Величина LD₅₀ (летальная доза, вызывающая гибель 50 % испытуемых животных) кормовой добавки в остром опыте составляла 1533,4 мг/кг. Для выбора доз в первой опытной группе животных была взята 1/10 от LD₅₀, что составило 153,0 мг/кг массы тела, а для второй опытной группы – 1/5 от LD₅₀, что составило 307,0 мг/кг массы тела. Третья группа крыс служила в качестве биологического контроля и получала дистиллированную воду. Кормовая добавка вводилась животным ежедневно через специальный зонд однократно внутрь желудка. Схема эксперимента предусматривала наблюдение за животными на протяжении 90 дн

с целью оценки их клинического состояния, поведения, потребления корма и воды, а также массы тела.

В начале и конце эксперимента проводились взвешивания лабораторных крыс с использованием лабораторных весов ВК-3000 производства АО «Масса-К» (Россия). В конце эксперимента у всех подопытных крыс под общей анестезией был осуществлен забор крови.

В результате анализа полученных данных по определению хронической токсичности кормовой добавки при ее длительном внутрижелудочном введении лабораторным животным, установлено: в 1 опытной группе был зафиксирован падеж одной головы на 14-й день эксперимента, во 2 опытной группе – падеж одной крысы на 9-й день эксперимента, в контрольной группе сохранность составила 100,0 %. У павших животных за 14–38 ч до гибели отмечались учащенное дыхание, снижение двигательной активности, отказ от воды и корма. У выживших животных 1 опытной группы отмечалось легкое угнетение спустя 10 дн после начала хронического опыта продолжительностью от 2 до 4 сут; у животных 2 опытной группы, начиная с 4 сут эксперимента, – также угнетение и снижение двигательной активности продолжительностью до 7 сут.

Изменения показателей живой массы тела у животных опытных и контрольной групп (таблица 10) не имели значительной разницы и соответствовали физиологическим показателям для возрастной группы данного вида животных. Однако стоит отметить, что среднегрупповая масса тела крыс 1 опытной группы на 30-е сутки опыта была достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной группе на 7,12 % ($p \leq 0,05$), во 2 группе – на 9,15 % ($p \leq 0,01$). Через 60 дн после начала хронического эксперимента масса тела крыс контрольной группы составила в среднем $283,45 \pm 7,09$ г, что достоверно выше показателя 1 опытной группы на 7,48 % ($p \leq 0,05$) и в сравнении со 2 опытной группой – на 13,15 % ($p \leq 0,051$).

Прирост живой массы тела относительно фоновых значений в контроле составил 24,09 % против 18,39 % в 1 опытной группе и 4,73 % во 2 опытной группе. В конце опыта между животными группы биологического контроля и опытными группами достоверной разницы в массе тела установлено не было, общий привес

за опыт в контрольной группе составил 76,55 г, что ниже показателя 1 опытной группы на 17,01 %, но выше показателя 2 опытной группы на 13,53 %. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты влияния кормовой добавки на живую массу лабораторных крыс ($M \pm m$; $n = 10$)

Группа	Масса тела животных, г				Прирост за опыт, г
	в начале опыта	через 30 дн	через 60 дн	в конце опыта	
Контроль-ная	228,42 $\pm$ 2,21	260,37 $\pm$ 5,42	283,45 $\pm$ 7,09	304,97 $\pm$ 6,61	76,55
1-я опытная	221,50 $\pm$ 2,37	241,84 $\pm$ 2,91*	262,24 $\pm$ 3,95*	311,14 $\pm$ 8,24	89,64
2-я опытная	235,06 $\pm$ 3,00	238,62 $\pm$ 3,70**	246,18 $\pm$ 5,57**	301,25 $\pm$ 3,90	66,19
Примечание: результаты достоверны по отношению к группе биологического контроля (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$).					

В конце эксперимента у пяти животных из каждой группы были взяты пробы для определения биохимических показателей и общего анализа крови (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты общего и биохимического анализа крови у крыс ($M \pm m$; $n = 5$)

Показатель	Группа			Норма
	контрольная	1-я опытная	2-я опытная	
1	2	3	4	5
Гематологические показатели				
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,37 $\pm$ 0,39	7,35 $\pm$ 0,64	9,09 $\pm$ 0,72***	5,00–9,80
Гемоглобин, г/л	119,20 $\pm$ 5,01	126,80 $\pm$ 1,11	135,60 $\pm$ 20,13	110,0–170,0
Гематокрит, %	42,36 $\pm$ 2,33	45,90 $\pm$ 2,66	50,10 $\pm$ 2,95*	32–53
Тромбоциты, $10^9/л$	716,60 $\pm$ 70,46	810,20 $\pm$ 69,36	721,00 $\pm$ 125,05	250–1500
Лейкоциты, $10^9/л$	8,27 $\pm$ 0,35	6,97 $\pm$ 0,72	4,00 $\pm$ 1,12***	1,90–16,80
Лимфоциты, %	55,83 $\pm$ 1,95	58,66 $\pm$ 2,96	57,97 $\pm$ 4,10	40,00–88,90
Моноциты, %	11,69 $\pm$ 1,24	13,30 $\pm$ 1,97	17,18 $\pm$ 1,08***	2,00–18,00

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Нейтрофилы, %	28,37 ± 1,69	24,42 ± 2,29	21,61 ± 4,97	7,30–50,00
Эозинофилы, %	3,90 ± 0,55	3,46 ± 0,34	3,20 ± 0,31	0,00–7,00
Базофилы, %	0,21 ± 0,16	0,17 ± 0,04	0,04 ± 0,02	0,00–1,50
Биохимические показатели				
АСТ, ед/л	88,28 ± 1,94	106,02 ± 5,29**	114,94 ± 9,16**	54,6–128,5
АЛТ, ед/л	80,28 ± 5,18	59,54 ± 6,37*	54,72 ± 14,97	22,0–137,0
ЩФ, ед/л	267,46 ± 36,20	310,98 ± 40,51	229,98 ± 25,17	40,00–442,00
Холестерин, ммоль/л	2,08 ± 0,06	1,67 ± 0,21	1,85 ± 0,09*	0,52–3,64
Триглицериды, мкмоль/л	1,05 ± 0,09	1,65 ± 0,37	2,24 ± 0,21***	0–2,3
Общий билирубин, мкмоль/л	4,74 ± 0,19	5,64 ± 0,47	6,98 ± 0,53***	4,0–7,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,38 ± 0,13	0,96 ± 0,27	0,54 ± 0,06***	0,0–3,98
Мочевина, мкмоль/л	4,46 ± 0,37	4,42 ± 0,19	6,65 ± 0,26***	3,5–6,7
Креатинин, мкмоль/л	44,40 ± 2,42	45,80 ± 2,85	47,20 ± 2,65	0,1–53,0
Общий белок, г/л	59,54 ± 1,64	60,84 ± 2,21	64,08 ± 2,26	56,0–76,0
Альбумин, г/л	40,32 ± 0,54	39,96 ± 0,76	42,12 ± 1,69	38,0–69,0
Глюкоза, ммоль/л	6,46 ± 0,50	5,34 ± 0,84	6,60 ± 0,48	2,75–7,49
ЛДГ, ед/л	216,56 ± 8,22	213,54 ± 9,07	191,40 ± 49,06	25,0–285,0
Са, ммоль/л	2,52 ± 0,11	2,60 ± 0,08	2,66 ± 0,15	2,37–3,51
Р, ммоль/л	1,57 ± 0,13	1,61 ± 0,11	1,72 ± 0,07	0,74–2,26
Примечание: результаты достоверны по отношению к группе биологического контроля (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$).				

При длительном применении кобаметина в указанных дозах у подопытных животных не наблюдалось существенных различий в общем анализе крови между животными контрольной и опытных групп по большинству исследуемых показателей. Все параметры находились в пределах референсных значений.

Однако стоит отметить следующее: уровень эритроцитов во 2 опытной группе составил $9,09 \pm 0,72 \times 10^{12}/л$ и был достоверно выше при $p \leq 0,001$ на 42,70 % аналогичного показателя в группе контроля. Уровень гематокрита во 2 группе был выше контрольного показателя на 18,27 % ($p \leq 0,05$). Содержание лейкоцитов в контрольной группе было достоверно выше показателя 2 опытной группы на 51,36 % ($p \leq 0,001$). В параметрах лейкоцитарной формулы у животных 2 опытной группы была отмечена достоверная разница с животными биологического контроля по содержанию моноцитов: данный показатель был выше контрольного на 46,96 % при $p \leq 0,001$.

При биохимической оценке сыворотки крови разница у животных опытных и контрольной групп в содержании анализируемых показателей была незначительной, их уровень соответствовал параметрам физиологической нормы для данного вида животных. Однако следует отметить некоторые достоверные изменения в отдельных изучаемых показателях: содержание аспартатаминотрансфераз в сыворотке крови опытных животных 1 опытной группы был достоверно выше контрольного значения на 20,10 %, во 2 опытной группе – на 30,20 % (в обоих случаях уровень достоверности рассчитан при $p \leq 0,01$). В содержании АЛТ достоверные изменения были отмечены только в разнице показателей 1 опытной и контрольной групп: она составила 25,83 % в пользу контрольной группы (при $p \leq 0,05$). Уровень холестерина во 2 опытной группе был достоверно ниже контрольного показателя на 11,06 % ($p \leq 0,05$), триглицеридов выше на 113,33 % ($p \leq 0,001$), общего билирубина выше на 47,26 % ($p \leq 0,001$), прямого билирубина ниже на 60,87 % ($p \leq 0,001$). Содержание мочевины в сыворотке крови крыс 2 опытной группы составило $6,65 \pm 0,26$ мкмоль/л и было достоверно выше контрольного показателя на 6,31 % ($p \leq 0,001$).

Таким образом, изучение параметров хронической токсичности кобаметина показало, что при длительном введении добавки в дозах 153,0 и 307,0 мг/кг массы тела в опытных группах снижается сохранность лабораторных животных на 10 % относительно контрольной группы. При этом динамика живой массы тела у животных опытных и контрольных групп не имела значительной разницы

и соответствовала физиологическим показателям для возрастной группы данного вида животных. Гематологические и биохимические параметры оставались в пределах физиологических показателей с некоторыми колебаниями в пределах границ.

Как известно, микроэлементы входят в состав целого ряда ферментов и гормонов, поэтому играют значительную роль в питании животных и птицы [92]. По многолетним данным исследований ветеринарных специалистов и ученых, одной из главных причин расстройств обмена веществ и, соответственно, здоровья продуктивных животных является хронический комплексный дефицит микроэлементов, таких как кобальт, марганец, железо, цинк, медь [108].

Традиционно применяемая минеральная основа компонентного состава корма в виде неорганических солей не является оптимальной для обеспечения жизнедеятельности животных ввиду возможного антагонизма между микроэлементами, их низкой биодоступности, инактивации витаминов [141].

Недостаток кобальта замедляет процесс кроветворения, приводит к эндемическому заболеванию а cobальтозу, ингибированию фермента транскарбоксилазы, имеющего большое значение в реакциях окисления лейцина [148].

Поэтому включение органических форм микроэлементов в комбикорм позволяет сократить ввод отдельных неорганических кормовых добавок, повысить экономическую эффективность сельскохозяйственного производства за счет улучшения продуктивности животных [131].

Данные, получаемые в ходе клинико-лабораторных исследований, в частности патоморфологических, представляют особую ценность при составлении полной картины токсического действия препарата при его многократном введении, поскольку позволяют идентифицировать органы-мишени воздействия препарата, оценить степень и обратимость эффектов и, соответственно, спрогнозировать возможные нежелательные явления при клинических исследованиях [5].

В связи с этим целью данной работы стало определение влияния кормовой добавки кобаметин на органы и ткани лабораторных животных в ходе изучения хронической токсичности. Патологоанатомические и патогистологические исследования проводили по общепринятой методике, с фиксацией материала в 10%-м

растворе формалина. Все манипуляции с лабораторными крысами проводили с соблюдением международных рекомендаций Европейской директивы 2010/63 согласно методике вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы).

В результате анализа данных наблюдений при длительном внутрижелудочном введении лабораторным животным кормовой добавки установлено, что добавка в испытанных дозах оказывает определенное патологическое воздействие на организм лабораторных животных: в 1 опытной группе был зафиксирован падеж одной головы на 14 день эксперимента, во 2 опытной группе – одной крысы на 9 день эксперимента, в контрольной группе сохранность составила 100,0 %. У павших животных за 14–38 ч до гибели отмечались учащенное дыхание, снижение двигательной активности, отказ от воды и корма. У выживших животных 1 опытной группы отмечалось легкое угнетение спустя 10 дн после начала хронического опыта продолжительностью от 2 до 4 сут, у животных 2 опытной группы начиная с 4 сут эксперимента также наблюдалось угнетение и снижение двигательной активности продолжительностью до 7 сут.

С целью проведения патологоанатомического исследования внутренних органов и тканей и определения массовых коэффициентов (м. к.) в конце эксперимента была проведена некропсия пяти животных из каждой экспериментальной группы. Результаты определения масс и массовых коэффициентов внутренних органов представлены в таблице 12.

Масса внутренних органов опытных крыс находились в пределах физиологических показателей для данного вида животных. Стоит отметить достоверную разницу в показателях массового коэффициента печени между животными контрольной и опытных групп: в 1 группе данный показатель был выше, чем в контроле на 15,39 %, во 2 опытной группе – на 25,70 % (при $p \leq 0,05$). Также зафиксирована достоверная разница между контрольной и 2 опытной группой по разнице массовых коэффициентов селезенки: в опытной группе данный показатель оказался ниже на 16,40 % (при $p \leq 0,05$).

В целях сравнительного анализа паталогических изменений в органах и тканях относительно павших животных опытных групп была выведена из

эксперимента одна крыса контрольной группы на 15-й день опыта путем декапитации. Существенных изменений в патологической картине при изучении состояния внутренних органов у крысы контрольной группы не зарегистрировано.

Таблица 12 – Масса внутренних органов (г) и массовые коэффициенты (м. к., %) у крыс при изучении хронической токсичности кормовой добавки ($M \pm m$; $n = 5$)

Исследуемый орган	Группа		
	контроль	опытная 1	опытная 2
Желудок	$2,144 \pm 0,121$	$1,919 \pm 0,063$	$2,016 \pm 0,108$
м. к.	$0,702 \pm 0,037$	$0,640 \pm 0,019$	$0,674 \pm 0,042$
Селезенка	$1,341 \pm 0,027$	$1,276 \pm 0,026$	$1,133 \pm 0,044$
м. к.	$0,440 \pm 0,008$	$0,426 \pm 0,009$	$0,378 \pm 0,015^*$
Почки	$2,174 \pm 0,072$	$2,177 \pm 0,046$	$2,284 \pm 0,136$
м. к.	$0,712 \pm 0,008$	$0,726 \pm 0,008$	$0,760 \pm 0,041$
Легкие	$3,350 \pm 0,214$	$3,231 \pm 0,228$	$3,196 \pm 0,222$
м. к.	$1,098 \pm 0,067$	$1,076 \pm 0,069$	$1,064 \pm 0,066$
Сердце	$1,325 \pm 0,052$	$1,33 \pm 0,032$	$1,247 \pm 0,035$
м. к.	$0,434 \pm 0,013$	$0,444 \pm 0,009$	$0,416 \pm 0,009$
Печень	$10,31 \pm 0,296$	$11,682 \pm 0,263$	$12,751 \pm 0,563$
м. к.	$3,378 \pm 0,017$	$3,898 \pm 0,094^*$	$4,246 \pm 0,133^*$
Примечание: результаты достоверны по отношению к группе биологического контроля (* – $p \leq 0,05$).			

При патогистологическом исследовании сердца, печени, желудка, почек, легких и селезенки морфологических изменений их структуры выявлено не было. Так, миокард был хорошо выражен и представлен кардиомиоцитами, разделенными соединительнотканными прослойками. Расположенные в них как мелкие, так и крупные кровеносные сосуды изменений структуры не имели (рисунок 1). Дольки печени были хорошо выражены и отделены друг от друга междольковыми соединительнотканными перегородками (рисунок 2).

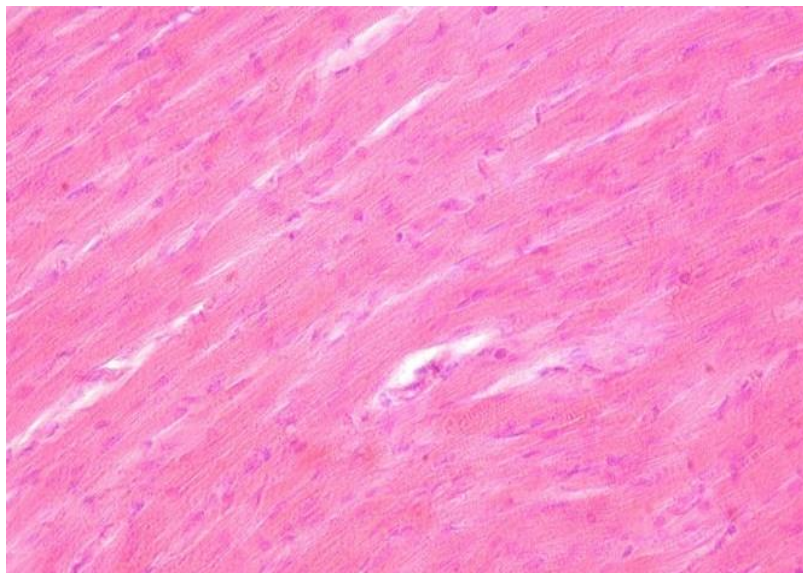


Рисунок 1 – Миокард сердца крысы контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400 (об. 40, ок. 10)

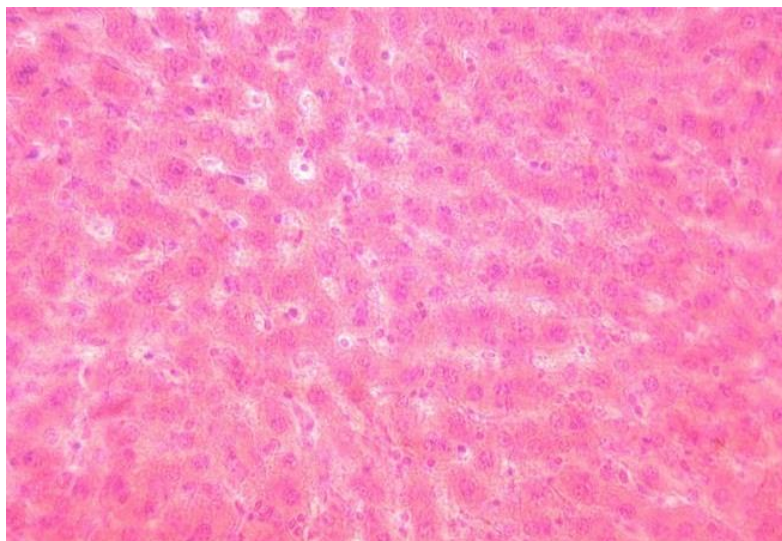


Рисунок 2 – Печень крысы контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400 (об. 40, ок. 10)

В стенке желудка дифференцировались три оболочки. В слизистой оболочке желудка хорошо определялся железистый эпителий (рисунок 3). Все соединительнотканые структуры почек были хорошо выражены. Паренхима почек четко дифференцирована на корковое и мозговое вещество. В корковом веществе хорошо определяются крупные почечные тельца нефронов. Капсула нефрона имела выраженную узкую полость (рисунок 4).

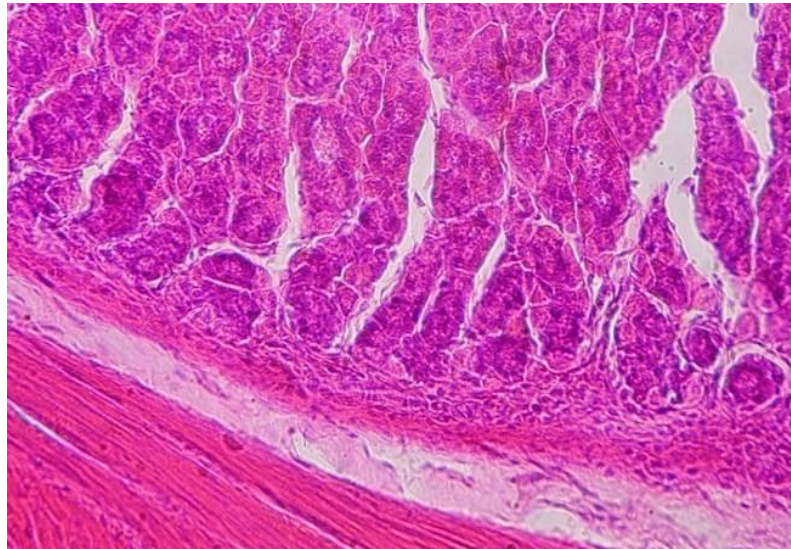


Рисунок 3 – Железистый эпителий желудка крысы контрольной группы.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400 (об. 40, ок. 10)

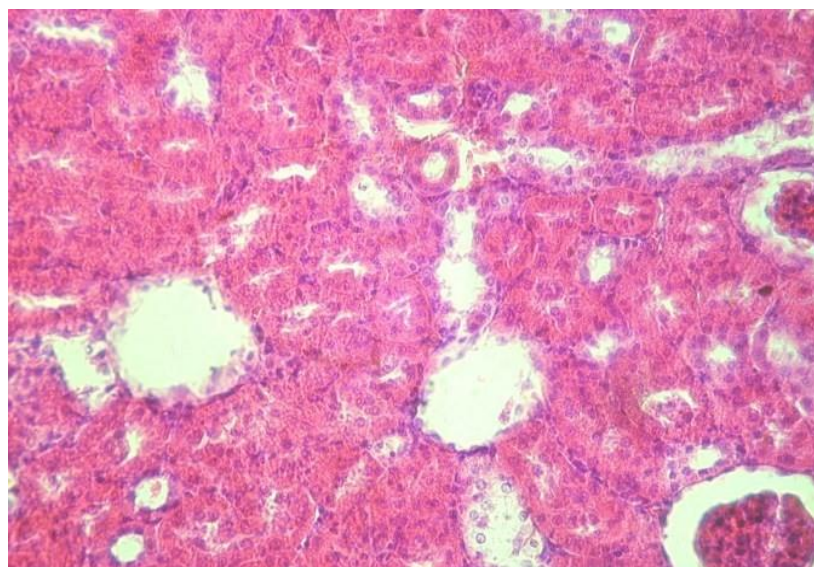


Рисунок 4 – Кортикальное вещество почки крысы контрольной группы.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400 (об. 40, ок. 10)

При патологоанатомическом исследовании крысы первой опытной группы, павшей на 14-й день опыта, морфологические изменения были выявлены в желудке, в кишечнике, в печени, в сердце, в почках, в селезенке, в желудочных и брыжеечных лимфоузлах.

При патогистологическом исследовании желудка определяли хроническое катаральное воспаление, которое характеризовалось снижением количества секретирующих эпителиоцитов и пролиферацией молодых соединительнотканых клеток, среди которых преобладали полибласты. Некоторые эпителиоциты подвергались некрозу. При этом пролиферация соединительнотканых клеток отмечалась не только в слизистой оболочке, но и подлежащими под ней мышечной и серозной.

В дуоденуме определяли хроническое катаральное воспаление. При этом в значительной части эпителия кишечных ворсинок секреция отсутствовала, часть эпителиоцитов подверглась некрозу и атрофии. Со стороны серозной оболочки отмечали активную пролиферацию молодых клеток соединительной ткани (рисунок 5).

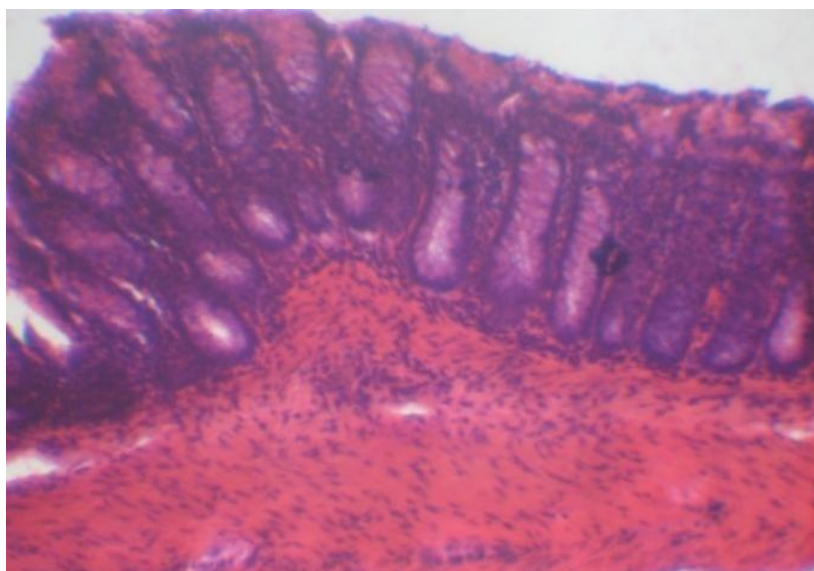


Рисунок 5 – Дуоденум крысы первой опытной группы.

Хронический катаральный энтерит. Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 200 (об. 20, ок. 10)

В почках отмечали хроническую венозную гиперемию, которая характеризовалась атрофией канальцев в результате активной диффузной пролиферации молодых клеток соединительной ткани. Большинство эпителиоцитов канальцев находились в состоянии зернистой дистрофии, а часть из них была подвергнута некрозу. При этом повсеместно отмечали отложения пигмента гемосидерина (рисунок 6).

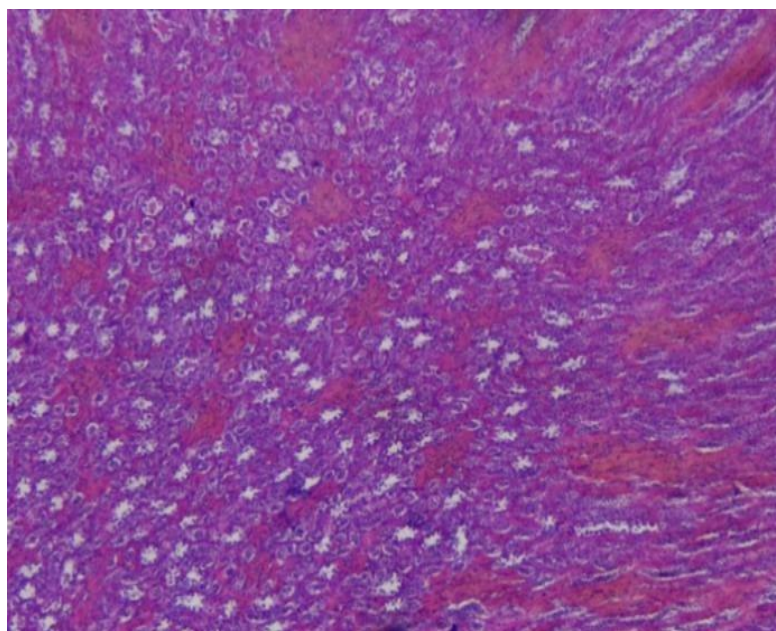


Рисунок 6 – Почка крысы первой опытной группы.

Хроническая венозная гиперемия. Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 200 (об. 20, ок. 10)

В миокарде сердца определяли хроническую венозную гиперемию, которая характеризовалась бурой индурацией с атрофией кардиомиоцитов в результате пролиферации молодых клеток соединительной ткани, образованием пигмента гемосидерина и некрозом отдельных кардиомиоцитов (рисунок 7).

В печени отмечали хроническую венозную гиперемию, в результате чего происходила тотальная дискомплексация балок, атрофия, зернистая дистрофия и некроз гепатоцитов, образование пигмента гемосидерина, пролиферация молодых клеток соединительной ткани (рисунок 8).

В селезенке диагностировали хроническую венозную гиперемию, которая характеризовалась пролиферацией молодых клеток соединительной ткани со стороны капсулы и трабекул, атрофией фолликулов и образованием значительного количества гемосидерина в красной пульпе (рисунок 9).

В желудочных и брыжеечных лимфоузлах отмечали процессы экссудации, которые сопровождалась расширением краевых, корковых и мозговых синусов, а также пролиферацию отдельных небольших групп полибластов со стороны капсулы и трабекул.

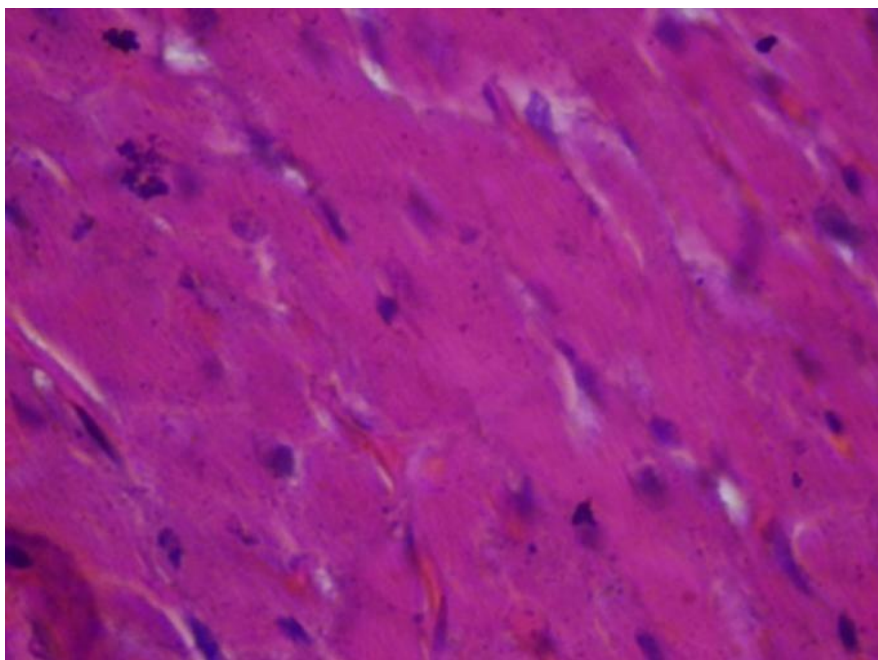


Рисунок 7 – Миокард сердца крысы первой опытной группы.

Бурая индукция, кариолизис кардиомиоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400 (об. 40, ок. 10)

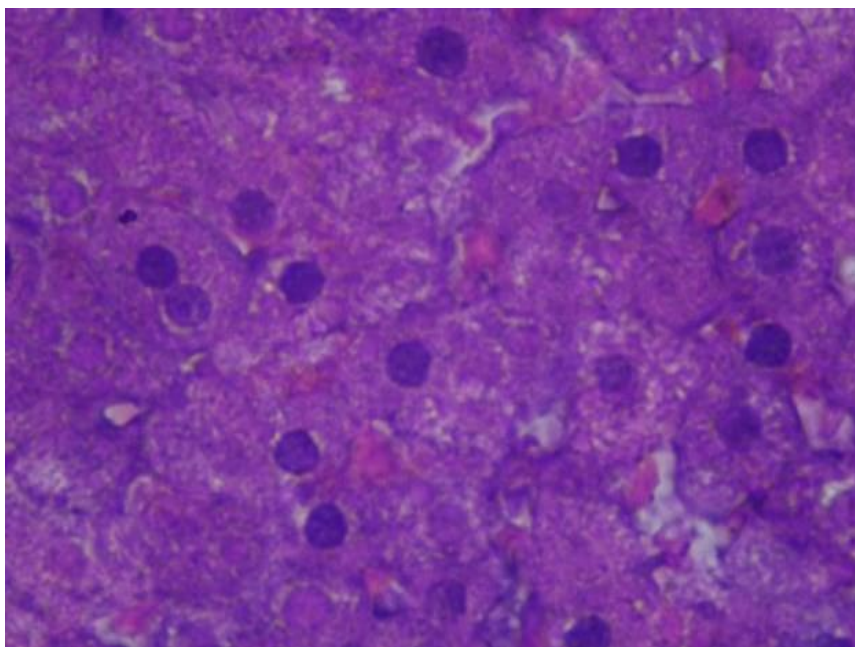


Рисунок 8 – Печень крысы первой опытной группы.

Бурая индукция, зернистая дистрофия и кариолизис гепатоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 600 (об. 40, ок. 15)



Рисунок 9 – Селезенка крысы первой опытной группы. Бурая индукция.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200 (об. 20, ок. 10)

У крысы первой опытной группы явления нарушения гемодинамики протекали хронически и характеризовались бурой индукцией с накоплением пигмента гемосидерина в легких, печени, почках и увеличением его количества в селезенке. Кроме того, в печени и почках отмечали преобладание процессов острой и хронической альтерации в виде некроза, белковой и жировой дистрофии.

При патологоанатомическом исследовании крысы второй опытной группы, павшей на 9-й день опыта, морфологические изменения были выявлены в легких, в головном мозге, в почках, печени, селезенке, в желудке, в тонком отделе кишечника, в бронхиальных, средостенных, брыжеечных и желудочных лимфоузлах.

При патогистологическом исследовании органов морфологические изменения структурных компонентов были выявлены в сердце, легких, почках, печени, селезенке, желудке, двенадцатиперстной кишке, в бронхиальных, средостенных, желудочных и брыжеечных лимфоузлах.

В миокарде сердца отмечали острое венозное полнокровие, которое характеризовалось расширением кровеносных сосудов, вследствие чего эндотелиальные клетки приобретали уплощенную и вытянутую форму (рисунок 10).

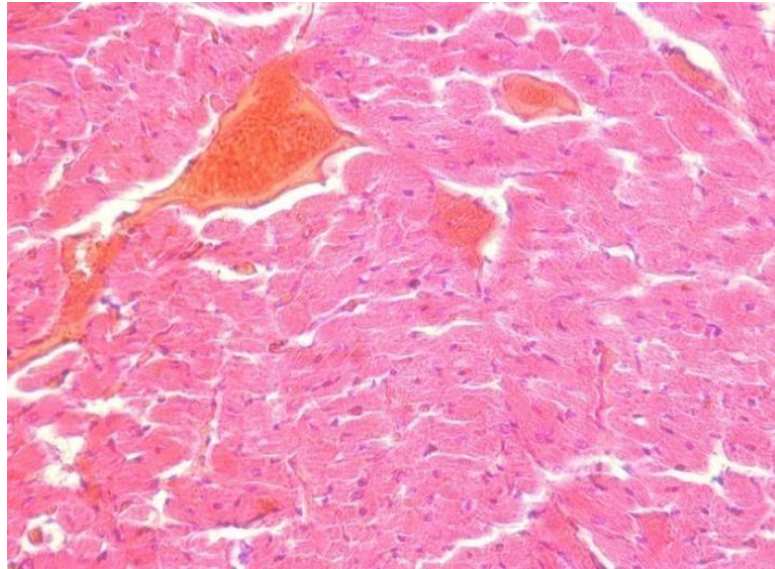


Рисунок 10 – Миокард сердца крысы второй опытной группы.

Острая венозная гиперемия.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400 (об. 40, ок. 10)

В легких определяли острое венозное полнокровие сосудов, преимущественно капилляров, выпот отечной жидкости в бронхи, бронхиолы в альвеолы, в результате этого часть бронхов, бронхиол и альвеол была расширена, а альвеолярный эпителий десквамирован (рисунок 11).

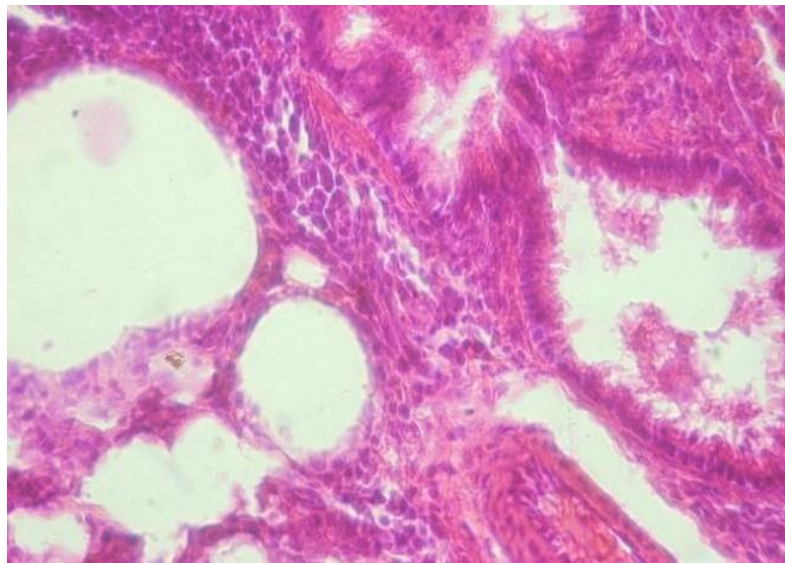


Рисунок 11 – Легкое крысы второй опытной группы.

Острая венозная гиперемия и отек.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400 (об. 40, ок. 10)

В печени выявляли острую венозную гиперемию междольковых капилляров, что обуславливало раздвигание и искривление печеночных балок. Некоторые балки находились в состоянии дискомплексации (рисунок 12).

В почках выявляли острую венозную гиперемию, которая характеризовалась переполнением капилляров, расположенных между канальцами, и их сдавливанием, в результате чего просветы канальцев сужались (рисунок 13).

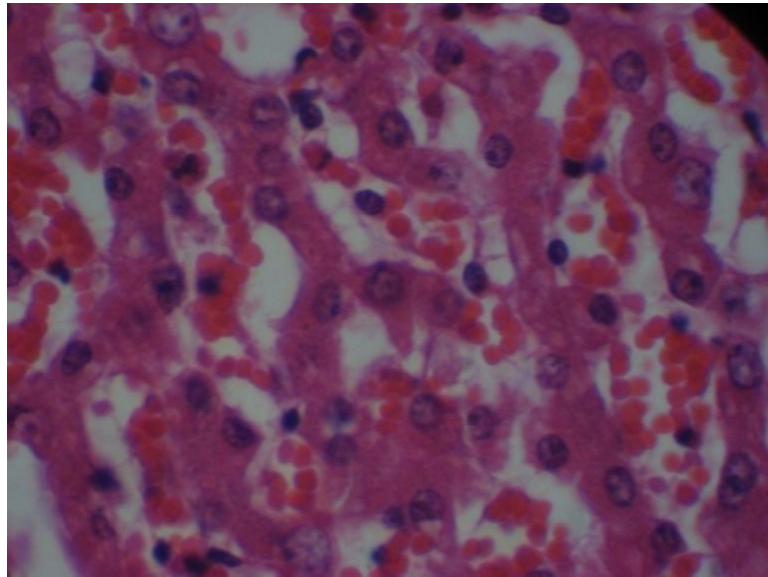


Рисунок 12 – Печень крысы второй опытной группы. Острая венозная гиперемия.
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 600 (об. 40, ок. 15)

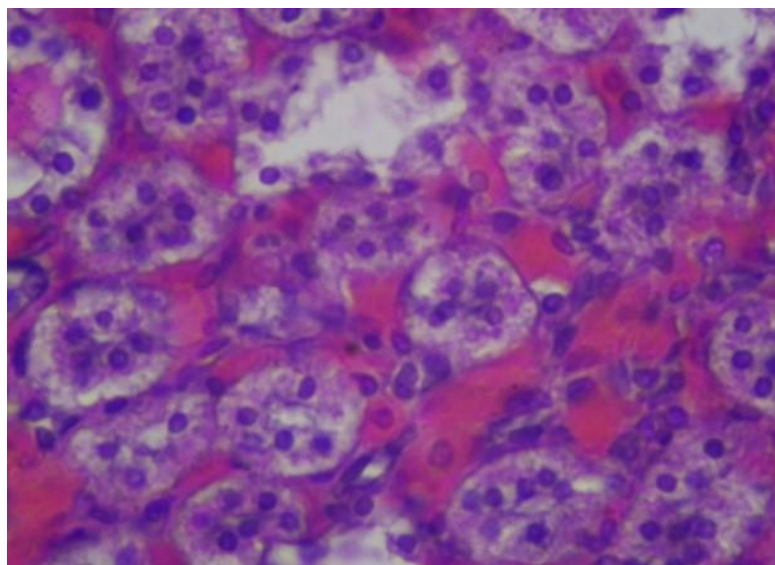


Рисунок 13 – Почка крысы второй опытной группы. Острая венозная гиперемия.
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 600 (об. 40, ок. 15)

В селезенке в результате острой венозной гиперемии в красной пульпе отмечается тотальное расширение синусов, в результате чего эндотелиальные клетки приобретали вытянутую форму и располагались на значительном расстоянии друг от друга.

В желудке отмечали острое катаральное воспаление слизистой оболочки, в результате чего эпителиоциты резко увеличивались в размере и разрывались. Образовавшийся при этом в значительном количестве катаральный экссудат выпотевал на ее поверхность.

В дуоденуме определяли острое катаральное воспаление, которое характеризовалось гиперсекрецией эпителиоцитов слизистой оболочки, в результате чего они увеличивались в размере, а затем разрывались, и весь экссудат, состоящий из секрета и остатков эпителиоцитов, поступал в просвет кишечника и полностью его заполнял (рисунок 14).

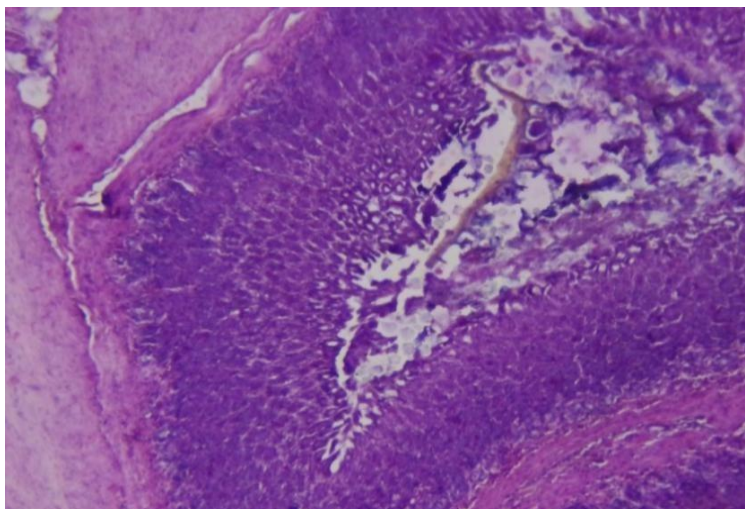


Рисунок 14 – Тонкий отдел кишечника крысы второй опытной группы.

Острый катаральный энтерит. Окраска гематоксилином и эозином,
ув. 200 (об. 20, ок. 10)

В бронхиальных и средостенных лимфоузлах отмечали острое венозное полнокровие, которое характеризовалось переполнением и расширением кровеносных сосудов, переполнением и расширением краевых, корковых и мозговых синусов, содержащих в себе элементы крови.

В желудочных и брыжеечных лимфоузлах отмечали экссудативное воспаление, которое характеризовалось переполнением и расширением краевых, корковых и мозговых синусов в результате экссудации серозного экссудата, содержащего в своем составе незначительное количество лимфатических клеток.

У крысы второй опытной группы отмечали острое катаральное воспаление в желудке и кишечнике и нарушение гемодинамики в виде острой венозной гиперемии в миокарде сердца, печени, почках, селезенке и легких, что в конечном итоге обусловило смерть в результате отека легких и головного мозга.

Патологоанатомические и гистологические исследования показали, что кормовая добавка кобаметин в дозах 153,0 и 307,0 мг/кг может вызывать нарушения гемодинамики и в различной степени выраженные альтеративные изменения во внутренних органах подопытных крыс. В контрольной группе животных патоморфологических изменений не установлено.

Полученные результаты следует учитывать при составлении полной картины хронического токсического действия добавки с учетом лабораторных данных общего анализа крови и биохимического профиля сыворотки крови в целях прогнозирования возможных побочных эффектов при выборе доз в клинических исследованиях.

Полученные результаты следует учитывать при составлении полной картины хронического токсического действия добавки с учетом патологоанатомических и гистологических исследований в целях прогнозирования возможных побочных эффектов при выборе доз в клинических исследованиях.

3.2.4 Влияние добавки на микрофлору кишечника крыс в хроническом опыте

Нами был проведен эксперимент по влиянию кормовой добавки кобаметин на микроорганизмы с целью выяснения ее ингибирующего действия в отношении следующих бактерий: *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus johnsonii*, *Pseudomonas aerogenosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Эксперимент проводился в двух сериях опытов, в двух повторностях.

В первом опыте в чашки Петри разливались питательные среды, после чего чашки охлаждались и подсушивались в термостате в течение 40–60 мин. Затем на поверхность питательной среды высеивались бактерии путем растирания суспензии бактериальных клеток по поверхности («сплошным газоном»). Чашки Петри вторично подсушивались, после чего в агаре вырезались лунки диаметром 7 мм. В лунки помещались исследуемые суспензии из расчета 50 мкл на лунку, после чего чашки Петри выдерживались в термостате/анаэроостате при температуре 37–38 °С в течение 18 ч. Аналитическим сигналом в методике служил диаметр зон подавления роста бактерий (D) вокруг лунок в питательной среде, куда были помещены исследуемые растворы, приготовленные из кормовой добавки кобаметин в следующих концентрациях: 1,5; 1,0; 0,5; 0,2 г/л.

Во втором опыте в пробирки по 10 мл разливались питательные среды: мясо-пептонный бульон или бифидум-среда, содержащие исследуемое вещество в следующих концентрациях: 1,5; 1,0; 0,5; 0,2 г/л. Затем добавлялись суточные тест-культуры микроорганизмов в количестве 0,1 мл, после культуры инкубировались в термостате/анаэроостате при температуре 37–38 °С в течение 18 ч. В качестве контроля использовались микроорганизмы, культивируемые в питательных средах без исследуемого вещества.

Результат учитывали по отсутствию видимого роста культур микроорганизмов по сравнению с контролем.

В ходе проведенных исследований установлено, что способность ингибирования роста исследуемых микроорганизмов у кормовой добавки кобаметин отсутствует.

Микробиом кишечника теплокровных животных выполняет важные функции – это, прежде всего, естественный барьер для многих патогенов, поступающих извне, кроме того, многие представители микробиома участвуют в переваривании пищи, синтезе витаминов и биологически активных веществ [184]. Поэтому при включении в рацион животных разного рода кормовых добавок нужно учитывать,

как эта добавка повлияет на состав микробиома и, в конечном итоге, как это скажется на состоянии здоровья животного. Качественный и количественный состав микробиома может служить важным индикатором влияния на нее кормовой добавки. Известно, что микробиом толстого отдела млекопитающих в основном включает такие типы как *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* и *Actinobacteria*. Изобилие этих микроорганизмов также, как и в общем таксономическое разнообразие, зависит от ряда экзогенных факторов, среди которых кормление является одним из ключевых факторов [185].

В животноводстве с лечебными и профилактическими целями часто в больших масштабах используются антимикробные препараты (АБП), что обуславливает миграцию их по пищевой цепи и переход в животноводческую продукцию, представляя значительную проблему для безопасности пищевых продуктов. Поэтому антимикробные бактериальные препараты оказывают влияние не только на здоровье животных, но и человека, а также небезразличны для окружающей среды. В настоящее время глобальной проблемой является то, что они вызывают формирование резистентных бактерий, которые, в свою очередь, провоцируют инфекции у человека. Установлено, что животные выделяют 75–90 % неметаболизированных противомикробных препаратов, которые рассеиваются в окружающей среде [8]. Повышенная резистентность этих патогенов к антибиотикам способствует тяжести вызываемых ими заболеваний, как это наблюдалось при выделении полирезистентных *Campylobacter* spp., *E. coli* у людей и животных [216].

Среди ключевых альтернатив по сокращению использования противомикробных препаратов в животноводстве рассматривается применение биоорганических кормовых добавок в виде хелатных соединений, способных не только обеспечить потребности организма животных в минеральных компонентах, но и в зависимости от состава способствовать медиации различных биохимических процессов.

В настоящем исследовании использовали кормовую добавку кобаметин (2-амино-метилтио-(S-оксо-S-аминомасляной кислоты). Биоорганические хелатные соединения являются источником микронутриентов и обладают большей биодоступностью по сравнению с неорганическими солями [149].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния хелатной кормовой добавки кобаметин на культивируемую микрофлору толстого отдела кишечника лабораторных крыс.

Предварительно было проведено определение способности кормовой добавки ингибировать рост микроорганизмов с помощью микробиологического метода анализа. В качестве тест-организмов использовались штаммы *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus johnsonii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Питательной средой служили мясопептонный агар, а также агаризованная бифидум-среда.

В экспериментальных исследованиях по изучению влияния кормовой добавки на микрофлору кишечного тракта использовали лабораторных беспородных крыс ($n = 30$), которых распределили на три группы, две из которых были опытные и одна контрольная. Крысы опытных групп ежедневно в течение 60 сут посредством желудочного зонда получали кормовую добавку кобаметин в количестве 153,0 и 307,0 мг/кг живой массы соответственно. Третья группа лабораторных крыс служила биологическим контролем и получала аналогичным образом дистиллированную воду. В течение всего периода эксперимента крысы получали соответствующие комбикорма, условия содержания соответствовали зоогигиеническим требованиям. По окончании периода наблюдения по три крысы из каждой группы были с соблюдением норм биоэтики умерщвлены наиболее гуманным методом – путем цервикальной дислокации. После этого от каждой особи были взяты пробы содержимого толстого отдела кишечника для микробиологического исследования.

Микробиологическое исследование полученного материала проводили путем приготовления десятикратных разведений и посева их в жидкие и плотные питательные среды для выделения и количественного учета микроорганизмов. Из навески содержимого толстого отдела кишечника крыс в количестве 10 г готовили серию десятикратных разведений на стерильном физиологическом растворе. Разведения в титре от 10^{-6} до 10^{-9} в количестве 1 мл высевали глубинным способом, в качестве питательной среды использовалась бифидо-среда. Пробирки культивировали

в анаэробных условиях при температуре 37 ± 1 °С, содержание углекислоты – 4 ± 1 %, 24 ч. Выросшие культуры переносили на плотную бифидо-среду для дальнейшей идентификации.

Разведения в титре от 10^{-3} до 10^{-6} в количестве 0,1 мл высевали на плотные селективные среды – Левина, Стафилококк-агар, Энтерококк-агар по Дригальскому. Культивирование осуществлялось в аэробных условиях при постоянной температуре (37 ± 1 °С) 24 ч.

Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась методом матричной лазерной десорбционной времяпролетной масс-спектрометрии [5]. Принадлежность исследуемой культуры к роду и виду устанавливали путем сопоставления полученных масс-спектров культур с базой данных S.A.R.A.M.I.S. ТМ в режиме «Идентификация». Корректная идентификация до вида достигалась при величинах показателя SCORE ≥ 75 %

В ходе проведенных исследований установлено, что способность ингибировать рост исследуемых штаммов микроорганизмов *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus johnsonii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* у кормовой добавки кобаметин отсутствует. Так как ни одна из исследуемых концентраций кормовой добавки кобаметин в диапазоне от 0,2 до 1,5 г/л не вызывала образование зон ингибиции роста культур микроорганизмов.

Бактериологическое исследование содержимого толстого кишечника крыс было направлено на выделение наиболее распространенных представителей условно патогенных бактерий (кишечных палочек, энтерококков, стафилококков) и полезной микрофлоры рода лакто- и бифидобактерий. Исследование показало, что по спектру выделенных микроорганизмов между подопытными группами и контрольной группой наблюдались некоторые различия, результаты приведены в таблице 13.

Выявлено, что в составе микробиома толстого кишечника крыс 1 и 2 опытной группы присутствовало по одному виду бактерий рода *Enterococcus* и по два вида стафилококков – *S. warneri* и *S. hyointestinalis*.

Микробиом толстого кишечника крыс контрольной группы включал более широкий спектр бактерий кокковой группы – два вида энтерококков и три вида

стафилококков, этими добавочными видами явились *Enterococcus avium* и *Staphylococcus pasteurii*. Таким образом, установлено, что микробиом толстого кишечника крыс контрольной группы, не получавших кормовую добавку, характеризовался более обильной условно-патогенной микрофлорой.

Таблица 13 – Видовое разнообразие микробиома толстого отдела кишечника крыс

Группа	Бактерии, изолированные из толстого кишечника
1 опытная	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>S. hyointestinalis</i> , <i>Limosilactobacillus reuteri</i> , <i>Ligolactobacillus murinus</i>
2 опытная	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>S. hyointestinalis</i> , <i>Limosilactobacillus reuteri</i> , <i>Ligolactobacillus murinus</i>
Контрольная	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus avium</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Staphylococcus pasteurii</i> , <i>S. hyointestinalis</i> , <i>Limosilactobacillus reuteri</i> , <i>Ligolactobacillus murinus</i>

Одновременно с определением видового спектра изучаемых групп бактерий провели их количественный учет, результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Количественный состав микробиома толстого кишечника крыс, lg КОЕ/г

Микроорганизм	Группа		
	1 опытная	2 опытная	контрольная
<i>Escherichia coli</i>	7,36 ± 0,06	7,01 ± 0,24	7,42 ± 0,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,26 ± 0,56*	4,73 ± 0,88	5,25 ± 0,26
<i>E. avium</i>	–	–	4,28 ± 0,29
<i>Staphylococcus warneri</i>	4,13 ± 0,17	4,2 ± 0,10	4,77 ± 0,24
<i>S. pasteurii</i>	–	–	3,2 ± 1,02
<i>S. hyointestinalis</i>	7,86 ± 0,47	8,1 ± 0,10	8,2 ± 0,10
<i>Limosilactobacillus reuteri</i>	8,69 ± 0,34	6,85 ± 0,60	7,59 ± 0,41
<i>Ligolactobacillus murinus</i>	8,75 ± 0,28*	4,66 ± 0,34	6,33 ± 0,68
Примечание: * – различия достоверны в сравнении с контролем (p ≤ 0,05).			

Анализ результатов количественного учета популяций бактерий микробиома толстого кишечника крыс показал следующее. У крыс, получавших кормовую добавку, отмечено более низкое содержание *Enterococcus faecalis*, при этом у крыс 1 опытной группы количество фекальных энтерококков в 1,6 раза было ниже по сравнению с контрольной группой при статистически значимом различии ($p \leq 0,05$). У крыс 2 опытной группы количество фекальных энтерококков также было несколько меньше, но разница оказалась статистически недостоверной. По количеству бактерий *Staphylococcus hyointestinalis*, *S. warneri*, *Escherichia coli* в составе микробиома толстого кишечника крыс опытных и контрольной группы значимых различий не выявлено. Вместе с тем установлено, что количественный состав популяций полезной микрофлоры *Limosilactobacillus reuteri* и *Ligolactobacillus murinus* был более высоким у крыс 1 опытной группы, получавших кормовую добавку кобаметин в дозе 153,0 мг на 1 кг живой массы.

При этом количество *Ligolactobacillus murinus* в микробиоме кишечника крыс 1 опытной группы было достоверно выше в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$) и в 1,9 раза выше, чем у крыс 2 опытной группы. Это позволяет сделать вывод о том, что кормовая добавка в дозе 153,0 мг/кг живой массы стимулирует развитие полезной микрофлоры в толстом кишечнике крыс, а в дозе 307,0 мг/кг – существенно сдерживает ее развитие. Схожая картина сложилась и по количественному составу популяции *Limosilactobacillus reuteri*, однако в этом случае различия не нашли статистического подтверждения.

В результате наших исследований установили, что кормовая добавка кобаметин в условиях *in vitro* не проявила ингибирующего действия на референтные штаммы лактобактерий, представителей полезной микрофлоры, а также в отношении условно-патогенных обитателей кишечника теплокровных – эшерихий, энтерококков, стафилококков.

При изучении влияния кормовой добавки кобаметин на микроорганизмы *in vivo* установлено, что кормовая добавка способствует улучшению микроэкологии кишечника посредством увеличения доли популяций полезной микрофлоры и снижения количества условно-патогенных бактерий. Микробиом толстого кишечника крыс

контрольной группы, не получавших добавку, включал не только более высокое число условно-патогенных микроорганизмов, но и более широкий спектр бактерий кокковой группы по сравнению с крысами подопытных групп, у которых такие виды, как *Enterococcus avium* и *Staphylococcus pasteurii*, не выделили.

Количественный состав популяций полезной микрофлоры *Limosilactobacillus reuteri* и *Ligolactobacillus murinus* у крыс 1 опытной группы был выше в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$) и у крыс 2 опытной группы – в 1,9 раза. Это позволяет сделать вывод о том, что кормовая добавка в дозе 153,0 мг/кг живой массы стимулирует развитие полезной микрофлоры в толстом кишечнике крыс, а в дозе 307,0 мг/кг, наоборот, существенно сдерживает ее развитие.

3.2.5 Изучение местнораздражающего действия добавки

Определение местнораздражающего действия проводили методом конъюнктивальной пробы и накожных аппликаций. Для проведения каждого эксперимента было задействовано по три кролика. Животные были клинически здоровыми с чистыми кожными покровами.

При постановке конъюнктивальной пробы трем кроликам в нижний отдел конъюнктивального мешка левых глаз вносили кормовую добавку, растворенную в физиологическом растворе в соотношении 1 : 1 (100 мг кормовой добавки и 0,1 см³ физиологического раствора), правые глаза были контрольными без внесения КД. Для проведения контроля в левый глаз аналогичным образом закапывали дистиллированную воду (рисунок 15).

Степень глазной реакции (конъюнктивы, роговицы и радужной оболочки) регистрировали через 1, 24, 48 и 72 ч после нанесения КД. При обследовании глаз обращали внимание на состояние слизистых оболочек, наличие васкуляризации сосудов роговицы и склеры, наличие экссудата. Оценку офтальмологического состояния проводили по трехбалльной шкале, по которой оценивали гиперемии слезного

протока, затем гиперемию слезного протока и участка роговицы и полное покраснение всей слизистой глаза и оболочки, покрывающей глазное яблоко.



Рисунок 15 – Определение местнораздражающего действия кобаметина методом конъюнктивальной пробы на кроликах

В ходе изучения местнораздражающего влияния хелатной кормовой добавки на слизистые оболочки глаз кроликов установлено, что добавка не обладает раздражающим действием (таблица 15).

Таблица 15 – Результаты определения местнораздражающего действия кормовой добавки методом конъюнктивальной пробы

№	Доза, см ³	Реакция после инстилляций, ч			
		1	24	48	72
1	0,1	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции
2	0,1	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции
3	0,1	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции	Отсутствие реакции

Через 1 час после инстилляций у кролика не отмечались видимых изменений со стороны слизистых оболочек глаза и в поведении животного, за исключением быстро проходящей гиперемии. В последующие трое суток не регистрировали

патологических изменений со стороны зрительного аппарата. Слизистая глаза была бледно-розового цвета, сосудистая реакция и гиперемия отсутствовали (рисунок 16).



Рисунок 16 – Результаты местнораздражающего действия кобаметина методом конъюнктивальной пробы на кроликах

Для оценки местнораздражающего действия хелатной кормовой добавки на кожу нами были взяты три кролика, у которых в области лопатки с двух сторон был выстрижен шерстный покров. Предварительно взвешивали кобаметин в количестве 500 мг и растворяли в 0,5 см³. В дальнейшем кормовую добавку наносили на выстриженный участок с помощью пипетки и растирали ваткой по всей поверхности, с другой стороны лопатки выстриженный участок служил контролем (рисунок 17).

За животным в течение 3 сут проводили клиническое наблюдение, обращая внимания на поведения и физиологическое состояние, и на проявление патологических изменений (покраснения, припухлости, экссудации, повышения температуры) на месте опытного участка кожного покрова и контрольного.

В ходе клинического наблюдения кожа на опытном участке оставалась эластичной, упруго-подвижной, без нарушения целостности. При пальпации места аппликации болевая реакция не отмечалась. (таблица 16).



Рисунок 17 – Участок кожи опытного кролика при нанесении образца кормовой добавки кобаметин

Таблица 16 – Результаты определение местнораздражающего действия кормовой добавки методом накожных аппликаций

№	Доза, г	Реакция после аппликации, ч			
		1	24	48	72
1	0,5	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека
2	0,5	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека
3	0,5	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека	Отсутствие эритемы, отека

Наглядные результаты представлены на рисунке 18.



Рисунок 18 –
Результаты исследования местнораздражающего действия кормовой добавки методом накожных аппликаций

В результате проведенных опытов определили, что кормовая добавка кобаметин не проявляет местнораздражающего действия при конъюнктивальной пробе и при накожных аппликациях.

3.3 Фармакологические свойства кормовой добавки кобаметин

3.3.1 Оптимальные дозы и безопасность применения кобаметина при выращивании цыплят-бройлеров

Эффективность применения и определение безопасной дозировки кормовой добавки кобаметин проводили на клинически здоровых цыплятах-бройлерах породы Росс 308 начиная с 7-дневного возраста и до 42-дневного возраста. В опыте было задействовано 150 гол. цыплят-бройлеров, которых разделили на пять групп по 30 гол. Начиная с 7 по 10 дн для птицы всех групп проводили подготовительный период, она получала основной рацион. Птицу содержали групповым методом в клетках. Перед применением кормовую добавку в определенных нами количествах из расчета 2,0 и 2,5 мг/кг смешивали с комбикормом. Для птицы был свободный доступ к воде. Постановка опыта согласована с общепринятыми методиками, рекомендованными для научных производственных испытаний по кормлению различных видов сельскохозяйственной птицы. Основные рационы согласовывались с нормами Всесоюзного научно-исследовательского и технологического института птицеводства (ВНИИТИП). Во 2 опытной группе (группа сравнения) применяли кормовую добавку – коммерческий аналог произведенной нами кормовой добавки кобаметин, сходство данной кормовой добавки заключается в одинаковом органическом носителе метионина. Третья и четвертая опытные группы были сформированы с целью выяснения целесообразности внесения кормовой добавки в основной рацион с комбикормом в количестве 2,5 мг/кг комбикорма на 10 или на 15 дн скормливания, в 5 опытной группе кормовую добавку вводили в состав рациона в меньшей дозировке, она составила 2,0 мг/кг, начиная с 10 по 42 день. Схема проведения опыта по влиянию кормовой добавки кобаметин на организм птицы представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Формирование групп цыплят-бройлеров для проведения эксперимента (n = 150)

Группа опыта	Условия кормления (основной рацион ОР + кормовая добавка)	Дни скормливания кормовой добавки
1 контрольная	Основной рацион (комбикорм)	–
2 опытная	Основной рацион + 2,0 мг/кг (коммерческий аналог)	10–42
3 опытная	Основной рацион + 2,5 мг/кг (кормовая добавка)	15–42
4 опытная	Основной рацион + 2,5 мг/кг (кормовая добавка)	10–42
5 опытная	Основной рацион + 2,0 мг/кг (кормовая добавка)	10–42

Клиническое наблюдение за цыплятами-бройлерами вели в течение всего 42-дневного опыта. Из основных показателей, характеризующих фармакодинамическое влияние кормовой добавки кобаметин на процесс выращивания птицы, нами были выбраны: прирост массы тела за весь период опыта, среднесуточный привес массы тела, сохранность поголовья. Взвешивание птицы всех групп, задействованных в эксперименте, было произведено на 7, 10, 15, 42 дни опыта.

Для лабораторных исследований с целью выявления влияния кормовой добавки кобаметин на основные гематологические и биохимические показатели крови, от пяти голов в каждой группе была взята кровь в конце эксперимента.

В таблице 18 представлены результаты по влиянию кормовой добавки кобаметин, применяемой в различных дозировках и периодах скормливания, на различные зоотехнические показатели цыплят-бройлеров, отражающие их рост и развитие.

После проведения эксперимента нами была проведена интерпретация полученных данных.

Анализируя данные таблицы, в которой отражены основные зоотехнические показатели, можно констатировать следующее, что натуральный прирост массы тела птицы на 42-е сутки выращивания в опытных группах был выше показателя в контроле. В 5 опытной группе этот показатель превышал контроль на 8,19 %, показатель 2 опытной группы – на 4,76 %, 3 и 4 опытных групп – на 7,54 и 7,91 % соответственно. В абсолютном выражении прирост живой массы тела птиц за период эксперимента во 2 опытной группе составил 5,00 % на фоне контроля, 3 опытной

группе 7,98 % при аналогичном сравнении, в 4 и 5 опытных огруппах 8,19 % и 8,89 %, соответственно. Среднесуточный прирост массы тела за период опыта в 5 опытной группе был выше показателя контрольной группы на 10,04 %, больше групп по сравнению со 2 опытной – на 6,11 %, 3 опытной – на 9,13 % и 4 опытной – на 9,34 %.

Таблица 18 – Влияние кормовой добавки кобаметин на зоотехнические показатели цыплят-бройлеров ($M \pm m$; $n = 150$)

Возраст птицы (дни)	Группа эксперимента				
	1 контроль	опытная			
		2	3	4	5
Изменение массы тела, г					
7	174,66	177,78	178,04	182,38	173,49
	±5,34	±5,42	±5,56	±5,78	±5,18
10	227,26	232,80	223,49	243,87	237,24
	±13,23	±12,33	±12,96	±13,08	±14,52
15	475,86	482,31	470,43	485,54	487,88
	±24,38	±22,35	±21,79	±21,30	±22,94
42	2379,38	2492,65	2558,78	2567,59	2574,25
	±83,60	±85,12	±82,98	±81,38*	±81,66*
Прирост массы тела (7–42 дн)					
Абсолютный, г	2204,72	2314,87	2208,88	2385,21	2400,76
Среднесуточный, г	62,33	66,14	63,11	68,15	68,59
Сохранность поголовья, %	93,33	93,33	96,66	96,66	100,00
Примечание: различия достоверны относительно контрольной группы (* – p ≤ 0,05).					

Важным зоотехническим показателем является сохранность поголовья. Исходя из наших исследований наибольшая сохранность отмечена в 5 опытной группе, она превосходила показатели контроля на 6,67 %, во 2 опытной группе показатель совпадал с сохранностью в контроле, а 3 и 4 опытных группах превосходил на 3,34 %.

Нами был определен расход комбикорма в составе основного рациона по опытным и контрольной группам. Данные эксперимента отражены в таблице 19.

Таблица 19 – Результаты влияния кормовой добавки кобаметин на расход комбикорма при выращивании цыплят-бройлеров ($M \pm m$; $n = 150$)

Показатель	Группа эксперимента				
	1 контроль	опытная			
		2	3	4	5
Затраты комбикорма, г	6173,22	6250,15	5853,53	6368,51	6241,98
% к контрольной группе	–	+1,25	–5,18	+3,16	+1,11
Конверсия корма, кг	2,80	2,70	2,65	2,67	2,60
% к контрольной группе	–	–3,57	–5,36	–4,64	–7,14
Примечание: различия достоверны относительно контрольной группы (* – $p \leq 0,05$).					

Данные, представленные в таблице 19, позволяют сделать заключение, что затраты корма за период выращивания в опытных группах относительно контрольной значительно разнились. Если учесть тот факт, что в 5 опытной группе сохранность поголовья была самая высокая по сравнению с контрольной, а также опытной группой, то и затраты корма были несколько выше: относительно контроля – на 3,66 %, 2 опытной группы – на 1,25 %, 3 и 4 опытных группы – на 3,16 % и 1,11 %, соответственно.

Конверсия корма является важным зоотехническим показателем, характеризующим экономический эффект от кормления птицы. Очень важно понять, какой эффект окажет кормовая добавка, в какой дозе и продолжительности использования в составе основного рациона приведет к приросту живой массы за период эксперимента. Расчет конверсии проводили с учетом затрат комбикорма в среднем на группу к полученному абсолютному привесу за период опыта.

Самую низкую конверсию корма при выращивании цыплят-бройлеров регистрировали в 5 опытной группе. В этой опытной группе, относительно остальных групп, конверсия корма была меньше контрольной на 7,14 %; 4 опытной группы – на 4,64 %, 3 опытной группы – на 5,36 %, 2 опытной группы – на 3,57 %.

Таким образом, введения кормовой добавки кобаметин в состав основного рациона в количестве 2,0 мг /кг массы тела начиная с 10 по 42 дни выращивания (5 опытная группа) приводит к улучшению зоотехнических показателей, по сравнению с другими группами, задействованными в опыте. Использование в составе рациона кормовой добавки кобаметин в количестве 2,5 мг/кг начиная с 10 по 42 дни выращивания (4 опытная группа) будет экономически не целесообразно, так как не установлено достоверной разницы в исследуемых нами показателях между 4 и 5 опытными группами.

Нами было изучено влияние кормовой добавки кобаметин на гематологические и биохимические показатели крови цыплят-бройлеров.

По окончании эксперимента у пяти цыплят-бройлеров была взята кровь для определения влияния кормовой добавки кобаметин на основные гематологические показатели. Полученные результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Изучение влияние кормовой добавки кобаметин на гематологические показатели цыплят бройлеров ($M \pm m$; $n = 5$)

Показатель	Группа эксперимента				
	1 контроль	опытная			
		2	3	4	5
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,06 \pm 0,11$	$3,22 \pm 0,12$	$3,28 \pm 0,16^*$	$3,30 \pm 0,08^{**}$	$3,45 \pm 0,06^{**}$
Гемоглобин, г/л	$110,62 \pm 4,45$	$119,35 \pm 4,67$	$124,36 \pm 3,19^*$	$129,18 \pm 2,97^{**}$	$133,08 \pm 2,84^{**}$
СОЭ, мм/час	$2,40 \pm 0,13$	$2,63 \pm 0,16$	$2,53 \pm 0,17$	$2,51 \pm 0,20$	$2,47 \pm 0,18$
Лейкоциты, $10^9/л$	$25,43 \pm 0,96$	$26,75 \pm 0,89$	$26,54 \pm 0,83^*$	$27,8 \pm 0,76^{**}$	$28,08 \pm 0,73^{**}$
Лейкоформула, %					
Лимфоциты	$56,56 \pm 1,60$	$57,49 \pm 0,86$	$57,70 \pm 0,75$	$56,63 \pm 0,55$	$57,96 \pm 0,67$
Моноциты	$8,74 \pm 0,43$	$8,27 \pm 0,56$	$7,75 \pm 0,42$	$7,73 \pm 0,45$	$8,02 \pm 0,53$
Эозинофилы	$7,87 \pm 0,32$	$6,78 \pm 0,36$	$7,32 \pm 0,31$	$7,71 \pm 0,38$	$6,96 \pm 0,32$
Псевдоэозинофилы	$26,83 \pm 1,41$	$27,46 \pm 1,47$	$27,23 \pm 1,38$	$27,93 \pm 1,46$	$27,06 \pm 1,34$
Примечание: различия достоверны в сравнении с контролем (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$).					

Анализируя полученные результаты по влиянию кормовой добавки кобаметин на гематологические показатели, мы пришли к заключению, что при введении

ее в состав основного рациона в обозначенных нами дозах, сроках и длительности скормливания, патологических отклонений от физиологических норм отмечено не было. Однако между группами, задействованными в опыте, отметили некоторые различия по исследуемым показателям. Самое высокое по содержанию значение эритроцитов было зафиксировано в 5 опытной группе, этот показатель превосходил контроль на 12,74 %, 2 опытную группу – на 7,14 %, 3 опытную группу – на 5,18 % и 4 опытную группу – на 4,55 %.

Количество гемоглобина в крови цыплят-бройлеров варьировало, но не выходило за пределы физиологической нормы, если учесть, что разработанная нами кормовая добавка содержит очень важный для организма микроэлемент кобальт, биологическая роль которого сводится к участию в процессах кроветворения, в частности, к усвоению железа в составе хромопротеида гемоглобина. По содержанию гемоглобина можно констатировать следующее. При включении в рацион кормовой добавки с 10 по 42 день (5-я опытная группа) произошло достоверное увеличение количества гемоглобина относительно 1-й контрольной группы на 20,30 %. При включении кормовой добавки в дозировке 2,5 кг/т с 15-го по 42 день (3-я опытная группа) этот показатель был выше относительно контроля на 12,42 %, а относительно значений 5 опытной группы ниже на 6,55 %. В 4 опытной группе наблюдалась следующая картина: содержание гемоглобина в этой группе цыплят-бройлеров по сравнению с контролем было выше на 16,78 %, а в сравнении со значениями 5 опытной группы ниже на 2,93 %. Полученные значения приводят нас к утверждению, что повышение количества вводимой кормовой добавки в количестве 0,5 кг/массы тела не приводит к значительному увеличению количества гемоглобина.

Анализ показателя скорости оседания эритроцитов по группам опыта показал, что полученные значения не имеют достоверной разницы между группами и не рознятся с физиологическими нормами.

Лейкоциты выполняют важную защитную роль в организме животных и птицы и формируют иммунитет, их содержание в крови отражает степень защиты организма от патогенных микроорганизмов. Достоверное увеличение

числа лейкоцитов, по сравнению с показателем контрольной группы отмечено нами в 5 опытной группе на 10,42 %, во 2 опытной группе – на 5,19 %, в 3 и 4 опытных группах – на 4,36 % и на 9,32 %.

Тенденцию к увеличению лейкоцитов под влиянием кормовой добавки кобаметин можно объяснить за счет увеличения гемоглобина, а именно насыщением его железом, так как кобальт способствует проникновению железа в его состав. При увеличении содержания гемоглобина ускоряются окислительно-восстановительные процессы, которые могут затрагивать все стороны метаболизма, в том числе и синтез защитных клеточных структур.

Количество лимфоцитов во всех группах, участвующих в эксперименте, не выходило за физиологические границы и существенных достоверных изменений между группами не фиксировали.

Повышения значений такого показателя, как эозинофилы, а также существенных различий, в группах опыта отмечено не было. Можно констатировать, что применение в составе рациона цыплят-бройлеров в период их выращивания с 10- до 42-дневного возраста не вызывает аллергизирующего воздействия на их организм, так как входящий в состав кормовой добавки метионин способен связывать свободный гистамин, таким образом снижать проявление аллергических реакций в организме животных.

В сыворотке крови были определены биохимические показатели, характеризующие ту или иную степень влияния кормовой добавки кобаметин на основные виды обмена веществ. Цель интерпретации данных показателей – выявление оптимальной дозировки, которая будет стимулировать процесс метаболизма в организме птицы. Результаты биохимического исследования сыворотки крови представлены в таблице 21.

Из определяемых нами биохимических показателей содержание общего белка является одним из информативных. Если исходить из нормируемых показателей, а они для этой категории птицы были в следующих пределах 43,00–59,00 г/л, то достоверное увеличение общего белка по отношению к показателю контрольной

группы отмечено в 4 и 5 группах. В 4 группе этот показатель был выше контроля на 12,83 %, в 5 группе – на 13,48 %.

Таблица 21 – Влияние кормовой добавки кобаметин на биохимические показатели крови цыплят-бройлеров ($M \pm n$; $n = 5$)

Группа эксперимента				
1 – контроль (OP)	опытная			
	2	3	4	5
Общий белок, г/л				
56,53±1,13	58,15±1,52	59,18±1,59*	63,78±1,46**	64,15±1,48**
АЛТ, Ед/л (аланинаминотрансфераза)				
48,32±2,48	47,15±2,43	48,17±2,32*	46,83±2,20**	45,76±2,23**
АСТ, Ед/л (аспартатаминотрансфераза)				
118,65±8,65	113,51±10,02	109,54±7,83*	107,74±8,13**	106,32±8,12**
Щелочная фосфатаза, Ед/л				
318,32±16,41	301,19±11,67	295,71±9,56*	273,53±23,17**	266,85±18,10**
Холестерин, мм/л				
2,38±0,12	2,23±0,13	2,04±0,11	2,07±0,08**	1,94±0,06**
Глюкоза, мм/л				
7,14±0,38	6,81±0,26	6,55±0,76	6,37±0,64*	6,22±0,37*
Общий билирубин, мкм/л				
6,36±0,24	6,02±0,14	5,94±0,21	5,55±0,15	5,42±0,16
Кальций, мм/л				
2,13±0,06	2,25±0,02	2,34±0,08	2,38±0,03*	2,42±0,03*
Фосфор, мм/л				
1,26±0,06	1,30±0,10	1,32±0,16	1,36±0,14*	1,34±0,13*
Мочевая кислота, мкм/л				
175,32±1,52	182,45±1,78	187,60±2,48	191,15±1,45	184,32±1,43
Креатинин, мкм/л				
36,03±1,62	37,72±1,13	33,02±1,28	35,14±1,26	37,14±1,64
Примечание: различия достоверны в сравнении с контролем (* – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$).				

Увеличение содержания общего белка можно объяснить активизацией ферментативных процессов за счет содержания кобальта и включения его в коферментную

часть сложных ферментов. Входящая в состав кормовой добавки кобаметин аминокислота метионин является основной незаменимой аминокислотой при кормлении сельскохозяйственных животных и птицы. Метионин принимает активное участие в синтезе белков. Наличие в структуре метионина слабосвязанной метильной группы ($-\text{CH}_3$), которая может переходить в ДНК, является универсальным источником метильных групп для синтеза нуклеиновых кислот.

Особое внимание при интерпретации биохимических показателей мы обратили на содержание печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы).

АЛТ (аланинаминотрансфераза) и АСТ (аспартатаминотрансфераза) – внутрипеченочные ферменты, играющие большую роль в обмене белка в организме птиц. Эти аминотрансферазы участвуют в процессах функциональных групп трансаминирования без образования аммиака. Получаемые продукты в ходе этих реакций в дальнейшем идут в процессы биологического окисления и синтеза энергии аденозинтрифосфорной кислоты.

По сравнению с нормируемыми показателями их значения по всем группам не выходили за пределы физиологических норм. Достоверное уменьшение содержания АЛТ зарегистрировали в 4 опытной группе, этот показатель был ниже показателя контрольной группы на 3,08 %, в 5 группе наблюдалась такая же картина, но здесь значение показателя уменьшилось на 5,30 %. Содержание аспартатаминотрансферазы в опытных группах было ниже значений контрольной группы: во 2 опытной группе на 4,33 %, в 3 на 7,68 %, в 4 на 9,20 %, в 5 на 10,39 %. Фермент щелочная фосфатаза, также, как и другие печеночные ферменты, находится в гепатоцитах и желчевыводящих путях. Основная биохимическая функция его заключается в поддержании нормального физиологического состояния печени и костной ткани. Является биомаркером их патологии. Любое негативное воздействие на гепатоциты приведет к повышению уровня этого показателя. При скормливания кормовой добавки мы обнаружили следующую картину. Относительно контрольной группы значение этого показателя во 2 опытной группе было ниже на 5,38 %, в 3 опытной группе – на 7,10 %, в 4 и 5 опытных группах – на 14,07 % и на 16,17 %. Снижение содержания печеночных ферментов можно объяснить за счет повышения

синтеза холина и фосфолипидов, являющихся структурной единицей клеток живого организма и гепатоцитов.

Холестерин является необходимым соединением, играющим важную роль в организме и принимающим участие в обмене липидов. При скармливании кормовой добавки цыплятам-бройлерам в исследуемых нами дозировках мы наблюдали следующую картину. Во всех опытных группах произошло достоверное снижение количество холестерина. В 5 опытной группе этот показатель был ниже контроля на 18,49 %, в 4 на 13,0 %, в 3 на 14,29 % и во 2 на 6,30 %. Уменьшение содержания холестерина под влиянием кормовой добавки происходит за счет увеличения синтеза фосфолипидов и нормализации отношения фосфолипидов к холестерину. Метионин обладает гепатопротекторным действием, оказывает липотропный эффект, способствует удалению избытка триглицеридов из печени, замедляет их отложение в печени, тем самым предотвращает развитие жировой дистрофии.

Уровень глюкозы в опытных группах варьировал в пределах видовой нормы. Однако мы отметили увеличение этого показателя в контрольной группе, и он был на уровне 7,14 ммоль/л. Увеличение содержание глюкозы в контроле можно объяснить стрессирующим влиянием на организм птицы во время процесса взятия крови. Однако в остальных группах этот показатель не выходил за пределы физиологической нормы и был ниже контрольного показателя: в 5 опытной группе – на 12,89 %, в 4 на 10,79 %, в 3 на 8,26 % и во 2 на 4,62 %. Уменьшение содержания глюкозы в крови цыплят-бройлеров можно объяснить вовлечением метионина в биохимическое превращение с образованием промежуточного соединения гомоцистеина, а из него в процессе переметилирования образованием таких соединений, как таурин и глутатион. Образование таурина как тормозного нейромедиатора нивелирует стрессирующее влияние на организм цыплят-бройлеров процесса взятия крови.

Содержание билирубина в опытных группах варьировало незначительно, но относительно контрольной группы значение этих показателей было достоверно ниже: во 2 опытной группе – на 5,35 %, в 3 на 6,60 %, в 4 на 12,74 % и в 5 группе – на 14,78 %. Уменьшение содержания общего билирубина в опытных группах

произошло за счет гепатопротекторного влияния кормовой добавки кобаметин на функциональное и структурное состояния гепатоцитов, принимающих участие в обмене гемоглобина.

Мочевая кислота и ее соли являются продуктами метаболизма пуринов. У птиц она является конечным продуктом белкового обмена, так как в их печени нет фермента аргиназы для перевода ее в мочевины, конечного продукта обмена белка. Диагностическое значение этого показателя у птицы имеет значение при патологических состояниях почек и токсическом воздействии лекарственных средств, а также состояниях, при которых происходит усиленный распад тканей.

Нами был исследован такой показатель, как креатинин. Само соединение образуется при гидролизе креатина, играющего важную роль в обмене энергии в мышечных тканях. Удаление креатинина из организма происходит почками. Анализируя содержание мочевой кислоты и креатина в опытных и контрольных группах, можно утверждать, что эти показатели во всех группах опыта были в пределах физиологической нормы и незначительно различались между собой. Таким образом, применение кормовой добавки кобаметин не оказывает отрицательного влияния на белковый обмен и функциональное состояние мочевыделительной системы.

Минеральный обмен у цыплят-бройлеров нами был отслежен по содержанию кальция и фосфора в сыворотке крови цыплят-бройлеров контрольной и опытных групп. Эти минеральные соединения принимают участие в образовании и прочности костной ткани, а также в синтезе макроэргических соединений и протекания процессов трансфосфорилирования. Физиологическая норма кальция в сыворотке для цыплят-бройлеров составляет от 2,0 до 3,0 ммоль/л. Исходя из этого, мы анализировали его содержание в контрольной и опытных группах. Во всех опытных группах содержание кальция в крови было больше, чем в контрольной группе, но не выходило за пределы физиологических норм. В применяемых нами дозировках в 5 опытной группе относительно контрольной этот показатель был выше на 13,62 %, в 4 на 11,73 %, в 3 на 9,86 % и во 2 группе на 5,63 %.

По содержанию фосфора в сыворотке крови цыплят-бройлеров опытных групп сделали следующее заключение. В сравнительном аспекте с контрольной

группой самое большое содержание, но не выходящее за пределы нормы, отметили в 4 опытной группе, это значение превосходило контроль на 7,94 %, в 5 опытной группе – на 6,35 %. Во 2 и 3 опытных группах значения превышали контрольные показатели незначительно и соответственно были на уровне 3,18 и 4,76 %.

Увеличение содержания кальция и фосфора можно объяснить тем, что кобальт приводит к активизации ферментов, которые влияют на протекание в организме животных биохимических процессов, способствующих улучшению усвоения этих элементов.

После проведения опыта по отработке дозировки в период выращивания цыплят-бройлеров нами была проведена ветеринарно-санитарная экспертиза мяса тушек птицы контрольной и 5 опытной групп, с целью выяснения негативного влияния кормовой добавки на товарный вид птицы. От каждой группы было взято по пять голов цыплят-бройлеров. Убой птицы был проведен путем декапитации.

У тушек всех групп определяли степень обескровливания, для этого брали фильтровальную бумагу и пропитывали тушки и разрезы мышечной ткани. Установили, что тушки во всех группах были достаточно хорошо обескровлены. Фильтровальная бумага на поверхности тушек и при разрезе мышечной ткани практически не пропитывалась клеточным соком и кровью. Внутренние органы расположены правильно, без изменений. При макроскопическом осмотре паренхиматозные органы обычные, без множественных кровоизлияний, новообразований, спаек. Патологического экссудата в плевральной и брюшных полостях не регистрировали. При осмотре органов пищеварительной системы отметили, что пищевод, зоб, железистый и мускульный желудки, а также кишечник обычного цвета (розовато-серого), петехий и кровоизлияний не обнаружено.

У цыплят-бройлеров опытной и 5 контрольной групп проводили оценку упитанности. Учитывая тот факт, что масса тела цыплят 5 опытной группы была в среднем на 253,0 г больше, поэтому визуально птица этой группы выглядела более упитанной по сравнению с птицей контрольной группы. У птиц 5 опытной группы была более развита мышечная масса и выражена округлость грудной клетки.

Перед определением органолептических показателей в течение суток тушки цыплят-бройлеров выдерживали в условиях холодильника.

Из органолептических показателей нами были определены следующие: состояние костной системы, кожного покрова, цвет подкожного и внутреннего жира, запах мяса, цвет мышечной ткани.

При осмотре костной системы не отметили видимых деформаций и переломов во всех группах. Наличие ссадин и царапин на тушках цыплят-бройлеров контрольной группы наблюдалось чаще по сравнению с птицей 5 опытной группы. Пеньки от оперения отсутствовали во всех группах. Кожный покров у птицы всех опытных групп был бледновато-желтого цвета, у цыплят в опытной группе у нескольких тушек наблюдали незначительные розовые оттенки на коже. Цвет мышечной ткани у птицы 5 опытной группы был ярко-розовым, у цыплят контрольной группы был бледнее и с сероватым оттенком. Данные изменения в цвете мышечной массы можно объяснить положительным влиянием кобальта, так как он способствует лучшему усвоению железа из рациона, и включению его в состав миоглобина. Запах мяса во всех группах соответствовал данному виду птицы.

Нами были определены физико-химические показатели мяса цыплят-бройлеров в 5 опытной и контрольной группах. Нас интересовал такой показатель, как концентрация водородных ионов. В контрольной группе он был в среднем на уровне 6,2, в опытной группе – несколько ниже – и составил 6,15. Реакция на пероксидазу, как в 5 опытной группе, так и в контрольной, была положительной. Реакция с сернокислой медью, а также наличие аммиака в мясе было отрицательным в группах сравнения. При микроскопическом анализе мяса птицы опытных и контрольных групп были обнаружены кокковые формы микроорганизмов, не более десяти штук в одной пробе.

Подводя итоги по изучению влияния различных дозировок и времени введения кормовой добавки кобаметин в состав рациона цыплят-бройлеров можно сделать вывод, что наилучшие результаты зоотехнических показателей отмечены в 5 опытной группе, где кормовая добавка применялась с 10 по 42 день выращивания в количестве 2,0 мг/кг. Введение кормовой добавки с 15 по 42 день в дозе 2,5 мг/кг (3 опытная группа) приводит к отставанию в развитии физиологических параметров, меньшей сохранности птицы по сравнению с птицей 5 опытной

группы. Включение кормовой добавки кобаметин в состав рациона цыплят-бройлеров (5 опытная группа: ОР + 2,0 мг/кг кобаметин) приводит к наилучшей конверсии корма, что делает выращивание птицы эффективнее по сравнению с другими группами. Дозировка кормовой добавки 2,5 мг/кг (4 опытная группа) не приводит к существенному росту и развитию птицы, сохранению поголовья, а также конверсии корма, поэтому увеличение дозы будет экономически не обоснованно.

Из анализа гематологических показателей можно сделать вывод, что при включении в рацион кормовой добавки с 10 по 42 день (5 опытная группа) произошло достоверное увеличение количества гемоглобина относительно контрольной группы на 20,30 %. Увеличение числа лейкоцитов по сравнению с показателем контрольной группы отмечено нами в 5 опытной группе на 10,42 %, во 2 опытной – на 5,19 %, в 3 опытной – на 4,36 % и в 4 опытной группе – на 9,32 %.

Из биохимических показателей регистрировали достоверное увеличение общего белка по отношению к показателю контрольной группы в 4 и 5 опытных группах. Причем в 4 группе этот показатель был выше контроля на 12,83 %, в 5 группе – на 13,48 %. Достоверное уменьшение содержания печеночных ферментов по сравнению с другими опытными группами отмечено в 5 группе, этот показатель был ниже показателя контрольной группы по АСТ на 10,39 %, по АЛТ – на 5,30 %, щелочной фосфатазы – на 16,17 %. Во всех опытных группах произошло достоверное снижение холестерина. В 5 опытной группе этот показатель был ниже контроля на 18,49 %, в 4 опытной – на 13,0 %, в 3 опытной – на 14,29 % и во 2 опытной – на 6,30 %.

Увеличение уровня глюкозы регистрировали в контрольной группе, и он был на уровне 7,14 ммоль/л, в остальных группах этот показатель не выходил за пределы физиологической нормы и был ниже контрольного показателя в 5 опытной группе на 12,89 %, в 4 опытной группе – на 10,79 %, в 3 опытной группе – на 8,26 % и во 2 опытной группе – на 4,62 %.

Показатели содержания мочевой кислоты и креатина во всех группах опыта были в пределах физиологической нормы и незначительно различались между собой.

Во всех опытных группах содержание кальция в крови было больше, чем в контрольной группе, но не выходило за пределы физиологических норм. В применяемых нами дозировках в 5 опытной группе относительно контрольной этот показатель был

выше на 13,62 %, в 4 опытной – на 11,73 %, в 3 опытной – на 9,86 % и во 2 опытной – на 5,63 %.

По содержанию фосфора в сыворотке крови цыплят-бройлеров опытных групп сделали следующее заключение. В сравнительном аспекте с контрольной группой самое большое содержание, но не выходящее за пределы нормы, отметили в 4 опытной группе, это значение превосходило контроль на 7,94 %, в 5 опытной группе – на 6,35 %. Во 2 и 3 опытной группах значения превышали контрольные показатели незначительно и соответственно были на уровне 3,18 и 4,76 %.

Проведенная ветеринарно-санитарная экспертиза тушек цыплят-бройлеров показала, что включение в состав рациона кормовой добавки кобаметин в количестве 2 мг/кг массы тела с 10 по 42 дни выращивания не оказывает отрицательного влияния на качественные, физико-химические и органолептические показатели мяса цыплят-бройлеров при их выращивании. У цыплят-бройлеров в этой группе масса тела в среднем на 194,9 г больше, поэтому визуально птица этой группы выглядела более упитанной по сравнению с птицей контрольной группы, значительно меньше было царапин и ссадин на кожном покрове. Цвет мышечной ткани у птицы 5 опытной группы был ярко-розовым, по сравнению с контрольной группой, можно объяснить положительным влиянием кобальта, входящим в состав кормовой добавки, так как этот элемент способствует лучшему усвоению железа из рациона, и включению его в состав миоглобина.

3.3.2 Оптимальные дозы и безопасность применения кобаметина при выращивании поросят на откорме

Наиболее перспективной отраслью, обеспечивающей население мясными продуктами, является свиноводство. Интенсификация этой отрасли во многом зависит от полноценного кормления животных. Все необходимые минеральные соединения и макронутриенты должны поступать в составе суточных рационов и обеспечивать нормальный рост и развитие организма животных, а также приводить к улучшению качества получаемой продукции.

Доля кормов и кормовых добавок отечественного производства с каждым годом занимает все большую долю в рационах кормления сельскохозяйственных животных. При их производстве учитывается наличие в их составе биологически активных соединений, принимающих активное участие в метаболических процессах организма сельскохозяйственных животных на разных технологических этапах выращивания.

Задачей нашего эксперимента было разработка эффективных и безопасных дозировок кормовой добавки кобаметин при включении в состав рациона поросят при откорме. Для решения этой задачи мы отслеживали влияние кормовой добавки на зоотехнические показатели, отражающие физиологическое состояние организма поросят, показатели крови, указывающие на изменения гомеостаза и метаболических процессов, а также качественные показатели получаемой продукции.

Схема проведения эксперимента отражена в таблице 22.

Таблица 22 – Структура опыта по влиянию кормовой добавки кобаметин при выращивании поросят (n = 50)

Группа	Средняя масса тела, кг	Условия кормления
Контрольная	12,18±0,25	Кормовая добавка не применялась (основной рацион – комбикорм СК-5)
1 опытная	12,24±0,23	ОР + 3 мг/кг живой массы (коммерческий аналог)
2 опытная	11,96±0,18	ОР + 3 мг/кг живой массы (кормовая добавка кобаметин)
3 опытная	12,10±0,20	ОР + 4 мг/кг живой массы (кормовая добавка кобаметин)

Для проведения опыта были взяты поросята 60-дневного возраста с массой тела в среднем по группам: в контрольной группе – 12,18±0,25 кг, в 1 опытной – 12,24±0,23 кг, во 2 опытной – 11,96±0,18 кг, в 3 опытной – 12,10±0,20 кг.

В контрольной группе поросята в составе рациона кормовую добавку кобаметин не получали, содержались на основном рационе.

Поросятам 1 опытной группы в состав основного рациона включали коммерческий аналог кормовой добавки в дозировке 3 мг/кг живой массы; 2 опытная группа в составе основного рациона получала кормовую добавку кобаметин

в дозировке 3 мг/кг живой массы; в 3 группе кормовая добавка в состав основного рациона добавлялась в дозе 4 мг/кг живой массы.

Кормовую добавку кобаметин включали в состав суточного рациона поросят опытных групп от 60-дневного возраста до окончания технологического цикла выращивания, согласно периодам, принятым в хозяйстве. Весь период опыта длился 103 дня.

В ходе проведения эксперимента учитывали в опытных и контрольной группах следующие зоотехнические показатели: живая масса одной головы в среднем (кг) при постановке на опыт и снятии с опыта; возраст достижения 100 кг массы тела; среднесуточный (г) и общий прирост массы тела (кг); среднесуточное потребление комбикорма в среднем на 1 гол. (кг); затраты комбикорма, необходимые на 1 кг прироста (кг), сохранность поголовья.

После окончания научного эксперимента у всех поросят каждой группы, задействованных в опыте, была взята кровь с целью изучения влияния кормовой добавки кобаметин на морфологические и биохимические показатели крови.

Результаты влияния кормовой добавки кобаметин на основные зоотехнические показатели представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Влияние кормовой добавки кобаметин на зоотехнические показатели поросят на откорме ($M \pm m$; $n = 50$)

Показатель	Группа эксперимента			
	контроль- ная	опытная		
		1	2	3
1	2	3	4	5
Вес поросенка при постановке на опыт, кг	12,18±0,25	12,24±0,23	11,96±0,18	12,10±0,20
Процент к контролю	104,33±0,92	106,76±0,96	113,53±1,02*	114,36±1,10*
Возраст достижения массы тела 100 кг, дней	—	+ 2,33	+ 8,82	+ 9,61
Относительно контроля, дни	156	154	150	147
Общий прирост массы тела за эксперимент, кг	—	– 2	– 6	– 9

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
Процент к контролю	92,15	94,52	101,57	102,26
Среднесуточный прирост массы тела за эксперимент, г	–	+ 2,57	+ 10,22	+ 10,97
Процент к контролю	895,0	918,0	986,0	993,0
Среднее потребление корма на голову за период опыта, кг	–	2,57	10,17	10,95
Процентное к контролю	327,60	333,10	347,40	345,40
Кормовой коэффициент (конверсия корма)	–	– 1,68	– 6,04	– 5,43
Сохранность поголовья, %	96,0	98,0	100,0	100,0
Примечание: различия достоверны в сравнении с контролем (* – $p < 0,05$).				

Анализируя данные по зоотехническим показателям, можно констатировать, что включение в основной рацион свиней на откорме коммерческого аналога исследуемой кормовой добавки (1 опытная группа) привело на конец эксперимента к увеличению живой массы, относительно контроля на 2,33 %, во 2 опытной группе этот показатель превышал контроль на 8,82 %, в 3 опытной группе – на 9,61 %, а относительно 2 опытной группы увеличение составило всего 0,79 %.

Нами также был зафиксирован возраст поросят при достижении их веса 100 кг. В 1-й опытной группе достижение этого веса зафиксировано на 154-й день выращивания, что произошло на двое суток раньше, чем у поросят контрольной группы. Во 2 опытной группе масса тела в 100 кг была достигнута на 150 день, это на 6 дней раньше, чем у поросят в контрольной группе. Вес 100 кг у поросят 3 опытной группы зафиксирован раньше контрольной группы на 9 дней. Животные контрольной группы, не получавшей кормовую добавку, достигли данного значения на 156-й день выращивания.

Прирост массы тела за весь период опыта является очень важным зоотехническим показателем, который отражает не только результаты влияния кормовой

добавки на метаболические процессы, но и позволяет получить большее количество высококачественной продукции.

Самый низкий прирост массы тела фиксировали в контрольной группе, где этот показатель был на уровне 92,15 кг, что на 2,57 % ниже показателя 1 опытной группы (94,52 кг), на 10,22 % меньше, чем во 2 опытной группе (101,57 кг), на 10,97 % ниже в сравнении с 3 опытной группой (102,26 кг).

Сравнивая показатели 1 опытной группы, где использовали коммерческий аналог в дозировке 3 мг/кг, и 2 опытной группы, где применяли кормовую добавку кобаметин в аналогичной дозировке, отметили разницу в пользу кормовой добавки, она составила 7,41 %.

Разница между среднесуточным приростом массы тела относительно контроля в 1-й опытной группе составила 2,57 %, во 2 и в 3 опытных группах в процентном отношении составила 10,17 % и 10,95 %, соответственно, в пользу 3 опытной группы на фоне остальных, где кормовая добавка кобаметин была включена в состав основного рациона в количестве 4 мг/кг массы тела. Анализ данных по среднесуточному приросту массы тела коррелирует с результатами общего прироста массы тела за весь период опыта.

Важным показателем является потребление корма в сутки по группам опыта, значение этого показателя в конечном итоге сказывается на общей массе свиньи на конец опыта и на цену реализации.

Среднесуточное потребление корма по опытным группам за весь период эксперимента было выше показателя контрольной группы и составляло: в 1 – 1,68 %, во 2 – 6,04 % и в 3 – 5,43 %. Проведя анализ полученных результатов, можно констатировать, что разница в среднесуточном потреблении между 1 и 2 опытными группами составила 4,29 %, что с учетом конверсии отражает эффективность использования кормовой добавки кобаметин. Сравнивая показатели у 2 и 3 опытных групп, отметили разницу всего на 0,58 %, в пользу последней. Увеличение среднесуточного потребления кормов во 2 опытной группе можно объяснить за счет активизации ферментативных процессов, начиная с работы гидролитических ферментов, усиленного их выделения железами внутренней

секреции, а также быстрого роста организма поросят, требующих большего количества основных макронутриентов.

В нашем эксперименте была рассчитана конверсия корма, которая определяется отношением затрат кормов на общий прирост массы тела за время исследования. Самая низкая конверсия корма, равная 3,02, отмечена в 3 опытной группе, относительно контрольной группы этот показатель был ниже на 3,82 %. В 1 и 2 опытных группах конверсия корма была, соответственно, ниже на 0,64% и 2,55 % относительно контроля.

Падеж в опытных группах отмечался только в 1-й опытной группе в количестве 1-й головы, сохранность при этом составила 98,00 %. Сохранность поголовья опытных групп 2 и 3 была полной – 100 %. В контрольной группе падеж составил 2 гол, процент сохранности поголовья составил 96,0 %.

Проведя анализ зоотехнических показателей по всем группам, мы пришли к заключению, что введение в состав основного рациона добавки в количестве 3 мг/кг массы тела поросят (2 опытная группа) и 4 мг/кг живой массы (3 опытная группа) приводит к оптимизации значений этих показателей относительно 1 опытной и контрольной групп. В сравнительном аспекте 2 и 3 опытных групп можно сделать вывод, что значение основных показателей не имеют между собой существенных различий, поэтому целесообразнее с экономической точки зрения в состав рациона включать кормовую добавку кобаметин в количестве 3 мг/кг веса животного.

В сравнительном анализе между 1 опытной группой (применение 3 мг/кг коммерческого аналога) и контролем мы видим следующую картину: живая масса свиньи после опыта в 1 опытной группе была выше контроля на 2,33 %; до- снижение массы 100 кг произошло на 2 дн раньше, чем в контрольной группе; общий прирост массы тела за весь период опыта выше контроля на 2,57 %; средне- суточный прирост массы тела за эксперимент больше показателя контрольной группы на 2,57 %; среднее потребление корма на голову в 1 опытной группе было меньше, чем в контроле на 5,50 кг.

Конверсия корма в 1 опытной группе была на уровне 3,12, что на 0,64 % меньше показателя контрольной группы. При меньшей затрате кормов получен больший общий прирост массы тела за весь период опыта.

По этому разделу можно сделать следующее общее заключение: кормовая добавка кобаметин в количестве 3 мг/кг массы тела поросят при включении ее в состав основного рациона приводит к улучшению зоотехнических показателей в период выращивания по сравнению с применяемым коммерческим аналогом.

С целью исключения негативного влияния применяемых дозировок кормовой добавки кобаметин, а также применяемого коммерческого аналога и доказательства безопасности их применения в свиноводстве мы исследовали морфологические показатели крови, отражающие гомеостаз организма, и биохимические данные, показывающие влияние на все стороны метаболизма. Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Определение влияния кормовой добавки кобаметин и коммерческого аналога на морфологические и биохимические показатели крови поросят ($M \pm m$; $n = 5$)

Показатель	Группа эксперимента			
	контрольная	опытная		
		1	2	3
Эритроциты, 10^{12} /л	7,26±0,31	7,51±0,32	8,10±0,22*	8,32±0,19**
Лейкоциты, 10^9 /л	24,68±0,88	22,53±0,91	23,54±0,86	24,86±0,90
Гемоглобин, г/л	137,51±1,60	141,32±1,76	150,66±1,17**	148,78±1,31**
Общий белок, г/л	62,24±2,64	64,06±2,37*	65,69±2,12**	64,88±2,48*
Гематокрит, %	41,84±0,85	42,12±0,82	42,28±0,78	42,67±0,80
Мочевина, мм/л	4,68±0,18	4,56±0,12*	4,28±0,15*	4,32±0,13
Глюкоза, мм/л	4,12±0,19	4,36±0,13*	4,40±0,12*	4,45±0,11
Холестерин, мм/л	2,26±0,21	2,45±0,17	2,48±0,18	2,50±0,21
Триглицериды, мм/л	0,37±0,04	0,39±0,05	0,41±0,06	0,40±0,07
Фосфор, мм/л	1,57±0,19	1,62±0,15	1,72±0,17	1,73±0,14
Кальций общий, мм/л	2,54±0,08	2,65±0,04	2,67±0,06	2,68±0,05
Креатинин, мкМ/л	162,46±7,76	155,94±7,04	178,0±8,64	158,26±6,92
Примечание: различия достоверны в сравнении с контролем (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$).				

Проведя анализ морфо-биохимических показателей крови поросят контрольной и опытных групп, можно констатировать, что исследуемые нами показатели соответствовали нормам. В 1 опытной группе количество эритроцитов было на 3,44 % больше, чем в контрольной группе, во 2 и 3 опытных группах также отслеживалась достоверная ($p < 0,01$, $p < 0,05$) тенденция к увеличению на 11,57 % и 14,60 % соответственно.

Относительно контрольной группы содержание лейкоцитов в опытных группах не имело достоверных различий. В 1-й и 2-й опытных группах показатель был ниже на 8,71 и 4,62 % соответственно, значение показателя в 3-й опытной группе было выше контроля на 0,73 %.

Гемоглобин является важным хромопротеидом обеспечивающим транспорт кислорода в живом организме. Применяемая нами хелатная кормовая добавка в своем составе содержит кобальт, поэтому ее применение отразилось положительно на процесс гемопоэза, и мы отметили, в частности, увеличение этого показателя во всех опытных группах, относительно контроля, во 2 и 3 опытных группах произошло наибольшее его увеличение на 9,56 % и 8,20 %. ($p < 0,05$) относительно контрольного значения. В 1 опытной группе без достоверных различий увеличение показателя установлено на 2,77 %. Полученные значения имеют корреляцию с показателями уровня эритроцитов.

Содержание общего белка в крови животных меняется от типа кормления, условий содержания, негативного воздействия на организм патогенной микрофлоры. В опытных группах регистрировали достоверное увеличение количества общего белка в сравнении с контролем: в 1 группе на 2,92 %, во 2 на 5,54 % и в 3 опытной на 4,24 %.

Гематокрит показывает в крови содержание эритроцитов в процентном отношении к общему объему крови. Полученные значения в опытной и контрольной группах находились практически на одинаковом уровне, и достоверных отличий нами отмечено не было.

Исследование количества мочевины проводили с целью выяснения влияния применяемых нами кормовых добавок на состояние белкового обмена, а также

функциональное состояние печени. Сравнивая содержание мочевины со значениями этого показателя в контрольной группе, отметили, что в опытных группах количество мочевины снижалось: в 1 опытной группе – на 2,56 %, во 2 опытной – на 8,55 %, в 3 опытной – на 7,69 %. Содержание глюкозы отражает состояние углеводного обмена, она принимает активное участие в энергетическом обмене организма животных, является основным моносахаридом, питающим не только клетки головного мозга, нервной системы, но и способствующим активному синтезу АТФ. Относительно контрольной группы содержание глюкозы в сыворотке крови свиней было выше в 1 опытной группе на 5,82 %, во 2 опытной группе – на 6,80 %, в 3 опытной группе – на 8,01 % соответственно.

Уровень холестерина во всех группах не выходил за нормируемые показатели, однако в опытных группах его содержание было выше, чем в контроле: в 1 – на 8,41 %, во 2 – на 9,73 %, в 3 – на 10,62 % соответственно. Содержание триглицеридов у поросят в 1 опытной группе было выше, чем в контрольной группе, на 6,83 %, во 2 опытной группе – на 10,34 %, в 3 опытной группе – на 9,12 %.

Определение показателей минерального обмена является очень важным, так как минеральные соединения не только входят в состав органов и тканей, но способствуют протеканию биохимических реакций в процессе жизнедеятельности организма. Фосфор принимает активное участие в формировании костной ткани и помимо этого участвует в реакциях субстратного фосфорилирования, как наиболее важного процесса в выработке энергии в организме. Сравнивая полученные показатели с контрольной группой, можно сказать, что в 1 опытной группе содержание фосфора было выше на 3,27 %, во 2 и в 3 опытных группах – на 9,61 % и 10,17 % соответственно.

Определение в сыворотке крови кальция является важным показателем для отслеживания работы сердечно-сосудистой системы, мышечной ткани, нервной системы, процессов формирования костной ткани, активизации работы ферментативной системы, а также процессов свертывания крови. Количество кальция в сыворотке крови поросят 1, 2 и 3 опытных групп превосходило показатель контрольной группы на 4,28 %, 5,07 % и 5,44 % соответственно.

При оценке данных, полученных в показателях креатинина значительных отклонений и различий между экспериментальными животными всех групп не установлено.

Данные по морфологическому и биохимическому анализу крови животных опытных групп в сравнении с таковыми показателями у поросят контрольной группы и в сравнении с группой, где применяли коммерческий аналог, показали, что включение в состав основного рациона поросят хелатной кормовой добавки кобаметин в количестве 3 мг/кг массы тела поросят на откорме не оказывает отрицательного влияния на показатели крови, приводит к нормализации исследуемых показателей.

Ветеринарно-санитарную экспертизу мяса свиней контрольной группы и 2 опытной группы, в которой в составе основного рациона дополнительно вводили кормовую добавку кобаметин в дозе 3 мг/кг в период выращивания, проводили с целью установления негативного влияния кормовой добавки кобаметин на мясо и внутренние органы поросят.

От каждой выбранной нами группы было забито по три головы свиней. Наружный осмотр туш, а также осмотр внутренних органов не выявил патологических изменений в контрольной и опытной группах. Корочка подсыхания хорошо просматривалась на всех исследуемых нами тушах. При разрезе мышечной ткани туш она имела светло-коричневый цвет. Запах мяса снаружи туш, а также при разрезе был свойственным для мяса свинины. При надавливании на мышечную ткань она выравнивалась в течение нескольких секунд, что дает нам основание утверждать, что мясо упругой консистенции. Внутренний жир и подкожная жировая клетчатка имели специфический, свойственный данному виду животного запах. Внутренний жир имел мягкую консистенцию, шпик был упругим и плотным. При осмотре сухожилий и связок явные изменения их структуры не просматривались. Сухожилия были упругими, белого цвета с блестящим оттенком.

При осмотре почек отметили, что они имели свойственную им бобовидную форму. Наружная капсула без видимых нарушений. После разреза почек четко видно разделение на корковый и мозговой слои. Васкуляризации, расширения и

гиперемии капсулы Боумена–Шумлянського не зареєстрували. Осмотр селезенки показал, что ее форма и размеры находились в пределах физиологической нормы. На разрезе внутренней части четко видна граница белой и красной пульпы. Просматривается лимфоидная ткань, которая переходит в фолликулы и фолликулярные артерии. Осмотр кишечника у свиней опытной и контрольной групп показал, что в целом стенки кишечника, слизистая оболочка находились в нормальном состоянии без видимых изменений. Сохранена их структура, отсутствовали признаки деформации и васкуляризации. Таким образом, при проведении макроскопического осмотра туш поросят, получавших в составе основного рациона кормовую добавку кобаметин в количестве 3 мг/кг в течение периода откорма, не обнаружено видимых патологических изменений.

4 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

1. Экономическая эффективность кормовой добавки кобаметин была определена по результатам опыта при выращивании цыплят-бройлеров. Для расчета брали результаты, полученные в контрольной группе и в 5 опытной группы. Птица контрольной выращивалась на основном рационе, цыплятам –бройлерам опытной группы дополнительно вводили кобаметин в количестве 2 мг/кг живой массы.

Полученные результаты отражены в таблице 25.

Таблица 25 – Расчет экономической эффективности от использования в составе рациона цыплят-бройлеров кормовой добавки кобаметин

Показатель	Формула	Расчет
1	2	3
Экономический эффект от проведения ветеринарных мероприятий	$Ээ = Дс - Зв,$ где Дс – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения кормовой добавки, руб.; Зв – ветеринарные затраты, руб.	$Ээ = 612\,625 - 142\,250,0 =$ $= 470\,375 \text{ руб.}$
Стоимость продукции, полученной дополнительно за счет применения добавки кобаметин	$Дс = А \times Ц \times (Впо - Впб),$ где Впо – количество продукции, полученной от птицы опытной группы (в расчете на одну голову), руб.; Впб – количество продукции, полученной от птицы контрольной группы (в расчете на одну голову), руб.; А – количество птицы в группе, гол; Ц – цена реализации единицы продукции, руб.	$Дс = 50 \times 250,0 \times (600,190 -$ $- 551,180) = 612\,625 \text{ руб.}$
Материальные затраты с учетом затрат на оплату труда и отчисления от оплаты труда	$Зот + Оот$	$Зот + Оот = 141\,250 \text{ руб.}$

Продолжение таблицы 25

1	2	3
Количество израсходованной кормовой добавки, кг	0,5	
Стоимость кормовой добавки, руб.	2000,0	
Ветеринарные затраты (Зв)	$Зв = Зм + Зот + Оот$, где Зм – материальные затраты (стоимость применяемых препаратов), руб.; Зот – затраты на оплату труда, руб.; Оот – отчисления от оплаты труда, руб.	$Зв = 1000,0 + 125\,000,0 + 16\,250,0 = 142\,250,0$ руб. $Зот + Оот = 141\,250$ руб.
Экономическая эффективность на 150 гол., руб.	$Ээф = Ээ / Зв$	$Ээф = 470\,375 / 142\,250 = 3,3$

Экономическая эффективность от применения кормовой добавки кобаметин в птицеводстве составила **3,3** руб. на 1 руб. затрат

2. Экономическая эффективность кормовой добавки кобаметин была определена на основании производственных испытаний при выращивании поросят на откорме. Эффективность была рассчитана на основании данных контрольной и 2 опытной группы. Контрольная группа содержалась на основном рациона, в опытной группе дополнительно к основному рациону вводили кормовую добавку в количестве 3 мг/кг живой массы.

Данные произведенного расчета представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Расчет экономической эффективности от включения в состав рациона поросят на откорме кормовой добавки кобаметин

Показатель	Формула	Расчет
1	2	3
Экономический эффект от проведения ветеринарных мероприятий	$Ээ = Дс - Зв$, где Дс – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения кормовой добавки, руб.; Зв – ветеринарные затраты, руб.	$Ээ = 454\,350 - 124\,300 = 330\,050$ руб.

Продолжение таблицы 26

1	2	3
Стоимость продукции, полученной дополнительно за счет применения добавки кобаметин	$Дс = А \times Ц \times (Впо - Впб)$, где Впо – количество продукции, полученной от поросят опытной группы (в расчете на одну голову), руб.; Впб – количество продукции, полученной от поросят контрольной группы (в расчете на одну голову), руб.; А – количество поросят в группе, гол.; Ц – цена реализации единицы продукции, руб.	$Дс = 50 \times 300,0 \times (35,54 - 5,25) = 454\,350$ руб.
Материальные затраты с учетом затрат на оплату труда и отчисления от оплаты труда	$Зот + Оот$	$Зот + Оот = 124\,300$ руб.
Количество израсходованной кормовой добавки, кг	0,3	
Стоимость кормовой добавки, руб.	2000,0	
Ветеринарные затраты (Зв)	$Зв = Зм + Зот + Оот$, где Зм – материальные затраты (стоимость применяемых препаратов), руб.; Зот – затраты на оплату труда, руб.; Оот – отчисления от оплаты труда, руб.	$Зв = 600,0 + 110\,000 + 14\,300 = 124\,900$ руб.
Экономическая эффективность на 50 гол., руб.	$Ээф = Ээ \div Зв$	$Ээ = 330\,050 / 124\,900 = 2,6$

Экономическая эффективность от применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве составила **2,6** руб. на 1 руб. затрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промышленное производство продукции птицеводства и животноводства основывается на правильном сбалансированном кормлении, включении в состав рационов основных минеральных соединений, играющих важную роль в протекании процессов метаболизма.

Недостаточное поступление этих соединений может привести к патологическому состоянию, проявляющемуся отставанием в росте и развитии организма, снижением иммунитета и, как следствие, восприимчивостью к инфекционным и паразитарным заболеваниям. В конечном итоге все патологические состояния сельскохозяйственных животных и птицы могут привести не только к убыточному ведению производства, но и получению продукции, не отвечающей требованиям качества.

Решение проблемы полноценного кормления, полного усвоения питательных веществ корма, повышения продуктивности и получения высококачественных продуктов питания являются актуальными задачами, стоящими перед всеми специалистами, задействованными в отраслях промышленного производства сельскохозяйственной птицы и животных.

Целью нашей научной работы являлась разработка и фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве. Применение хелатной кормовой добавки должно быть направлено на активизацию метаболизма, процессов кроветворения, повышению продуктивности и сохранности поросят и цыплят-бройлеров, а также на получение качественной продукции.

В задачи наших исследований входило фармацевтическая разработка состава кормовой добавки кобаметин, ее синтез, изучение качественных характеристик, срока годности, токсикологических и фармакологических свойств, а также обоснование целесообразности применения в птицеводстве и свиноводстве

Исходя из поставленных перед нами задач, нами была совместно с ООО «Базис» (г. Уфа) разработан состав и синтезирована хелатная кормовая добавка.

Определены качественные показатели кормовой добавки кобаметин, срок хранения при котором она сохраняет свою фармакологическую активность.

При оценке токсикологических характеристик установлены дозировки, при которых она является безвредной и не проявляет своего токсического действия.

В результате изучения фармакологической активности кобаметина нами были разработаны эффективные и безопасные дозировки при выращивании цыплят-бройлеров и поросят в период откорма. Определено влияние на основные зоотехнические показатели, а также гематологические и биохимические показатели крови. Проведена ветеринарно-санитарная оценка мяса поросят и цыплят-бройлеров с целью определения качества и безопасности использования полученной продукции.

Дано экономическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в рационах поросят при откорме и при выращивании цыплят-бройлеров.

Разработанная нами кормовая добавка кобаметин, имеет химическое название 2-амино-метилтио-(S-оксо-S-аминомасляной кислоты). По внешнему виду представляет собой порошок однородной консистенции, розового цвета, без запаха. Установленный срок годности кормовой добавки составляет 1,5 года при оптимальных условиях хранения.

Кормовая добавка кобаметин относится к умеренно токсичному соединению, так как доля выживших стилонихий составила 89,3 %.

Изучение острой токсичности кормовой добавки проводили на аутбредных крысах в три этапа: первый и второй – предварительные, третий – окончательный. Кормовую добавку предварительно растворяли в дистиллированной воде. Лабораторным животным задавали ее внутрижелудочно; на первом предварительном этапе в дозах 200, 300, 450, 675, 1000, 1500, 2250, 3375, 5000 мг/кг массы тела, на втором предварительном этапе – 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 мг/кг массы тела, в окончательном – 1400, 1450, 1500, 1550, 1600, 1650 мг/кг массы тела. В контрольных группах аналогичным способом вводили дистиллированную воду, температура которой составляла 38 °С, в дозе 5,0 мл/гол. В результате проведенных исследований установлено, что при внутрижелудочном введении новой кормовой

добавки лабораторным аутбредным крысам LD₅₀ составило 1533,4 мг/кг массы тела. Кормовая добавка согласно ГОСТ 12.1.007–76 относится к III классу опасности (вещества умеренно опасные).

Основной задачей исследований по определению хронической токсичности кормовой добавки явилось определение ее возможного токсического действия на органы и ткани животных при длительном применении.

При изучении хронической токсичности кобаметина установлено, что при длительном введении добавки в дозах 153,0 и 307,0 мг/кг массы тела в опытных группах снижается сохранность лабораторных животных на 10 % относительно контрольной группы. При этом динамика живой массы тела у животных опытных и контрольных групп не имела значительной разницы, вес соответствовал физиологическим показателям для возрастной группы данного вида животных. Гематологические и биохимические параметры крови оставались в пределах физиологических показателей с некоторыми колебаниями в пределах границ.

Патологоанатомические и гистологические исследования показали, что кормовая добавка кобаметин в дозах 153,0 и 307,0 мг/кг может вызывать нарушения гемодинамики и в различной степени выраженности альтеративные изменения во внутренних органах подопытных крыс.

Полученные результаты следует учитывать при составлении полной картины хронического токсического действия добавки с учетом лабораторных данных общего анализа крови и биохимического профиля сыворотки крови в целях прогнозирования возможных побочных эффектов при выборе доз в клинических исследованиях.

Кормовая добавка кобаметин не проявляет местнораздражающего действия при конъюнктивной пробе и накожных аппликациях в опытах на кроликах. При закапывании в конъюнктивный мешок отмечалось незначительное покраснение и слезотечение, признаки которого исчезли через несколько минут. При накожных аппликациях признаков воспаления не регистрировали.

При изучение биологических свойств кормовой добавки кобаметин нами были проведены исследования по установлению ингибирующего действия на микроорганизмы

Enterococcus faecium, *Lactobacillus johnsonii*, *Pseudomonas aerogenosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, а также изучено влияние на состав микробиома кишечника крыс в хроническом опыте.

В результате проведенных экспериментов нами установлено, что кормовая добавка кобаметин не проявила ингибирующего действия на референтные штаммы лактобактерий, представителей полезной микрофлоры, а также в отношении условно-патогенных.

Микробиом кишечника теплокровных животных выполняет важные функции и, прежде всего, это естественный барьер для многих патогенов, поступающих извне. Кроме того, многие представители микробиома участвуют в переваривании пищи, синтезе витаминов и биологически активных веществ [3, 6, 9]. Поэтому при включении в рацион животных разного рода кормовых добавок нужно учитывать, как эта добавка повлияет на состав микробиома и, в конечном итоге, как это скажется на состоянии здоровья животного. Качественный и количественный состав микробиома может служить важным индикатором влияния на нее кормовой добавки.

При изучении влияния кормовой добавки кобаметин на микробиом кишечника крыс установлено, что кормовая добавка способствует улучшению микроэкологии кишечника посредством увеличения доли популяций полезной микрофлоры и снижения количества условно патогенных бактерий. Микробиом толстого кишечника крыс контрольной группы, не получавших добавку, включал не только более высокое число условно-патогенных микроорганизмов, но и более широкий спектр бактерий кокковой группы по сравнению с крысами подопытных групп, у которых такие виды, как *Enterococcus avium* и *Staphylococcus pasteurii*, не были выделены.

Количественный состав популяций полезной микрофлоры *Limosilactobacillus reuteri* и *Ligolactobacillus murinus* у крыс 1 опытной группы был выше в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$) и в 1,9 раза выше, чем у крыс 2 опытной группы. Это позволяет сделать вывод о том, что кормовая добавка в дозе 153,0 мг/кг живой массы стимулирует развитие полезной микрофлоры в толстом кишечнике крыс, а в дозе 307,0 мг/кг, наоборот, существенно сдерживает ее развитие.

В рамках изучения фармакологических свойств кобаметина эффективность применения и определение безопасной дозировки кормовой добавки кобаметин были проведены на клинически здоровых цыплятах-бройлерах породы Росс 308 начиная с 7-дневного возраста и до 42-дневного возраста. В опыте было задействовано 150 гол. цыплят-бройлеров, которых разделили на пять групп по 30 гол. Начиная с 7 по 10 дн для птицы всех групп проводили подготовительный период, она получала основной рацион. Птицу содержали групповым методом в клетках. Перед применением кормовую добавку в определенных нами количествах из расчета 2,0 и 2,5 мг/кг смешивали с комбикормом. Для птицы был свободный доступ к воде. Постановка опыта согласована с общепринятыми методиками, рекомендованными для научных производственных испытаний по кормлению различных видов сельскохозяйственной птицы. Основные рационы согласовывались с нормами Всесоюзного научно-исследовательского и технологического института птицеводства (ВНИИТИП). Во 2 опытной группе (группа сравнения) применяли кормовую добавку – коммерческий аналог произведенной нами кормовой добавки кобаметин, сходство данной кормовой добавки заключается в одинаковом органическом носителе метионина. Третья и четвертая опытные группы были сформированы с целью выяснения целесообразности внесения кормовой добавки в основной рацион с комбикормом в количестве 2,5 мг/кг комбикорма на 10 или на 15 дн скармливания, в 5 опытной группе кормовую добавку вводили в состав рациона в меньшей дозировке, она составила 2,0 мг/кг, начиная с 10 по 42 день. Клиническое наблюдение за цыплятами-бройлерами вели в течение всего 42-дневного опыта. Из основных зоотехнических показателей, отражающих влияние кормовой добавки кобаметин на процесс выращивания птицы, нами были выбраны: прирост массы тела за весь период опыта, среднесуточный привес массы тела, сохранность поголовья, конверсия корма. Взвешивание птицы всех групп, задействованных в эксперименте, было произведено на 7, 10, 15, 42 дни опыта.

Натуральный прирост массы тела птицы на 42-е сутки выращивания, в 5 опытной группе этот показатель превышал контроль на 8,19 %, показатель 2 опытной группы – на 4,76 %, 3 и 4 опытных групп – на 7,54 и 7,91 % соответственно.

В абсолютном выражении прирост живой массы тела птиц за период эксперимента во 2 опытной группе составил 5,00 % на фоне контроля, 3 опытной группе 7,98 % при аналогичном сравнении, в 4 и 5 опытных группах 8,19 % и 8,89 %, соответственно. Среднесуточный прирост массы тела за период опыта в 5 опытной группе был выше показателя контрольной группы на 10,04 %, больше групп по сравнению со 2 опытной – на 6,11 %, 3 опытной – на 9,13 % и 4 опытной – на 9,34 %.

Важным зоотехническим показателем является сохранность поголовья. Исходя из наших исследований наибольшая сохранность отмечена в 5 опытной группе, она превосходила показатели контроля на 6,67 %, во 2 опытной группе показатель совпадал с сохранностью в контроле, а 3 и 4 опытных группах превосходил на 3,34 %.

Самую низкую конверсию корма при выращивании цыплят-бройлеров регистрировали в 5 опытной группе. В этой опытной группе, относительно остальных групп, конверсия корма была меньше контрольной на 7,14 %; 4 опытной группы – на 4,64 %, 3 опытной группы – на 5,36 %, 2 опытной группы – на 3,57 %.

При анализе гематологических показателей крови цыплят-бройлеров по группам отмечено, что изменения коснулись таких показателей как гемоглобин и лейкоциты. Эти показатели претерпевали изменения, но не выходили за пределы физиологической нормы.

Включение в состав рациона кормовой добавки в дозе 2 мг/кг с 10 по 42 день (5 опытная группа) положительно влияет на ее гематологические показатели, так относительно контрольной группы произошло достоверное увеличение количества гемоглобина на 20,30 %. Кобальт, входящий в состав кормовой добавки, принимает участие в образовании гемоглобина, в основном как составная часть витамина В₁₂ цианокобаламина. Отмечено участие этого элемента в процессе эритропоэза и повышении усвоения железа, необходимого для синтеза гемоглобина.

При использовании дозировки 2,5 кг/т с 15-го по 42 день (3-я опытная группа) этот показатель был выше контроля на 12,42 %, а относительно значений 5 опытной группы ниже на 6,55 %. В 4 опытной группе наблюдалась следующая картина: содержание гемоглобина в этой группе цыплят-бройлеров по сравнению с контролем

было выше на 16,78 %, а в сравнении со значениями 5 опытной группы ниже на 2,93 %. Полученные значения приводят нас к утверждению, что повышение количества вводимой кормовой добавки в количестве 0,5 кг/массы тела не приводит к значительному увеличению количества гемоглобина.

Лейкоциты выполняют важную защитную роль в организме животных и птицы и формируют иммунитет, их содержание в крови отражает степень защиты организма от патогенных микроорганизмов. Достоверное увеличение числа лейкоцитов, по сравнению с показателем контрольной группы отмечено нами в 5 опытной группе на 10,42 %, во 2 опытной группе – на 5,19 %, в 3 и 4 опытных группах – на 4,36 % и на 9,32 %.

Тенденцию к увеличению лейкоцитов под влиянием кормовой добавки кобаметин можно объяснить за счет увеличения гемоглобина, а именно насыщением его железом, так как кобальт способствует проникновению железа в его состав. При увеличении содержания гемоглобина ускоряются окислительно-восстановительные процессы, которые могут затрагивать все стороны метаболизма, в том числе и синтез защитных клеточных структур.

Интерпретация биохимических показала, что изменения коснулись таких показателей как общее содержание белка, глюкозы, холестерина, печеных ферментов, кальция и фосфора.

Увеличение общего белка по отношению к показателю контрольной группы в 4 и 5 группах, на 12,83 % и 13,48 % соответственно.

Увеличение содержания общего белка после использования кобаметина можно объяснить тем, что входящий в состав кобальт приводит к активизации ферментов, принимающих участие в реакциях образования белка. Входящая в состав кормовой добавки кобаметин аминокислота метионин является основной незаменимой аминокислотой при кормлении сельскохозяйственных животных и птицы. Метионин принимает активное участие в синтезе белков, а наличие в структуре метионина слабосвязанной метильной группы ($-\text{CH}_3$), которая может переходить в ДНК, является универсальным источником метильных групп для синтеза нуклеиновых кислот.

Достоверное снижение количества печеночных ферментов относительно контрольной отмечено в 5 группе: АСТ – на 10,39 %, АЛТ – на 5,30 %, щелочной фосфатазы – на 16,17 %. Уменьшение количества печеночных ферментов можно связать с участием метионина в биосинтезе фосфолипидов и участии в реакции трансметилирования. Эта функция метионина является очень важной и благодаря этому происходит влияние на все протекающие с мембранами ферментативные процессы, происходящие в клетках гепатоцитов.

Во всех опытных группах произошло достоверное снижение холестерина. В 5 опытной группе этот показатель был ниже контроля на 18,49 %, в 4 на 13,0 %, в 3 на 14,29 % и во 2 на 6,30 %.

Уменьшение количества холестерина в опытных группах происходит за счет действия аминокислоты метионин, являющейся органической основой кобаметину. Метионин, благодаря участию в синтезе холина и фосфолипидов, способствует транспортировке эндогенного холестерина из тканей в печень.

Увеличение содержания глюкозы в пределах физиологической нормы отмечено в контрольной группе, этот факт можно объяснить стрессирующим влиянием на организм птицы во время процесса взятия крови. Однако в остальных группах этот показатель был ниже контрольного показателя: в 5 опытной группе – на 12,89 %, в 4 на 10,79 %, в 3 на 8,26 % и во 2 на 4,62 %. Уменьшение содержания глюкозы в крови цыплят-бройлеров можно объяснить вовлечением метионина в биохимическое превращение с образованием промежуточного соединения гомоцистеина, а из него в процессе переметилирования образованием таких соединений, как таурин и глутатион. Образование таурина как тормозного нейромедиатора нивелирует стрессирующее влияние на организм цыплят-бройлеров процесса взятия крови.

Во всех опытных группах содержание кальция в крови было больше, чем в контрольной группе, но не выходило за пределы физиологических норм. В 5 опытной группе относительно контрольной этот показатель был выше на 13,62 %, в 4 – на 11,73 %, в 3 – на 9,86 % и во 2 – на 5,63 %. Увеличение кальция в крови птицы возможно через опосредованное влияние метионина на метаболизм фосфатов, которые контролируют его содержание в организме птицы.

По содержанию фосфора в сыворотке крови цыплят-бройлеров опытных групп сделали следующее заключение. В сравнительном аспекте с контрольной группой самое большое содержание, отметили в 4 опытной группе, это значение превосходило контроль на 7,94 %, в 5 опытной группе – на 6,35 %. Во 2 и 3 опытных группах значения превышали контрольные показатели незначительно и соответственно были на уровне 3,18 и 4,76 %.

Метионин напрямую не влияет на содержание фосфора в крови, но через свои метаболические пути возможно его влияние на фосфорный баланс. В процессе метаболизма метионин переходит в гомоцистеин, это соединение оказывает непосредственное влияние на транспорт и усвоение фосфора. Кобальт (II) входящий в состав кормовой добавки активизирует ферментативные процессы влияющие на метаболизм этого соединения, в связи с этим повышает его содержание в организме.

Проведенная ветеринарно-санитарная экспертиза тушек цыплят-бройлеров показала, что включение в состав рациона кормовой добавки кобаметин в количестве 2 мг/кг массы тела с 10 по 42 дн выращивания (5 опытная группа) не оказывает отрицательного влияния на качественные, физико-химические и органолептические показатели мяса цыплят-бройлеров при их выращивании. У цыплят-бройлеров в этой группе масса тела в среднем на 194,9 г больше, поэтому визуально птица этой группы выглядела более упитанной по сравнению с птицей контрольной группы, значительно меньше было царапин и ссадин на кожном покрове. Цвет мышечной ткани у птицы 5-й опытной группы был ярко-розовым, по сравнению с контрольной группой, что можно объяснить положительным влиянием кобальта, входящем в состав кормовой добавки, так как этот элемент способствует лучшему усвоению железа из рациона, и включению его в состав миоглобина.

Наиболее перспективной отраслью, обеспечивающей население мясными продуктами, является свиноводство. Интенсификация этой отрасли во многом зависит от кормления животных. Все необходимые макро- и микронутриенты должны поступать в составе суточных рационов и обеспечивать нормальный рост и развитие организма животных, а в дальнейшем оказывать положительное влияние на качество получаемой продукции [179].

Основной задачей нашего исследования было определение эффективной и безопасной дозировки кобаметина при выращивании поросят на откорме. Для этого нами определено влияние на основные зоотехнические показатели, гематологические и биохимические показатели крови поросят, а также качество полученной продукции.

Для проведения эксперимента нами было сформировано четыре группы поросят.

В контрольной группе поросята в составе рациона кормовую добавку кобаметин не получали, содержались на основном рационе. Поросятам 1 опытной группы в состав основного рациона включали коммерческий аналог кормовой добавки в дозировке 3 мг/кг живой массы, 2 опытная группа в составе основного рациона получала кормовую добавку кобаметин в дозировке 3 мг/кг живой массы, 3 опытной группе кобаметин в дозе 4 мг/кг живой массы.

Кормовую добавку кобаметин включали в состав суточного рациона поросят опытных групп от от 60-дневного возраста до окончания технологического цикла выращивания, согласно периодам, принятым в хозяйстве. Весь период опыта длился 103 дня.

Включение в основной рацион свиней на откорме коммерческого аналога кормовой добавки (1 опытная группа) привело на конец эксперимента к увеличению живой массы относительно контроля на 2,33 %, применение кормовой добавки кобаметин во 2 опытной группе – на 8,82 %, в 3 опытной группе – на 9,61 %, а относительно 2 опытной группы увеличение достигло всего 0,79 %.

Нами также был зафиксирован возраст поросят при достижении их веса в 100 кг. В 1 опытной группе достижение этого веса зафиксировано на 154 день выращивания, что произошла на двое суток раньше, чем у поросят контрольной группы. Во 2 опытной группе масса тела в 100 кг была достигнута на 150 день, это на 6 дн раньше, чем у поросят в контрольной группе. Вес 100 кг у поросят 3 опытной группы зафиксирован раньше контрольной группы на 9 дн, 1 опытной группы – на 7 дн, а вот разница в достижении этой массы тела в сравнении со 2 опытной группой составила три дня.

Самый низкий прирост массы тела фиксировали в контрольной группе, где этот показатель был на уровне 92,15 кг, что на 2,57 % ниже показателя 1 опытной

группы (94,52 кг), на 10,22 % меньше, чем во 2 опытной группе (101,57 кг), на 10,97 % ниже в сравнении с 3 опытной группой (102,26 кг).

Сравнивая показатели 1 опытной группы, где использовали коммерческий аналог в дозировке 3 мг/кг, и 2 опытной группы, где применяли кормовую добавку кобаметин в аналогичной дозировке, отметили разницу в пользу кормовой добавки, она составила 7,41 %.

Разница между среднесуточным приростом массы тела относительно контроля в 1-й опытной группе составила 2,57 %, во 2 и в 3 опытных группах в процентном отношении составила 10,17 % и 10,95 %, соответственно, в пользу 3 опытной группы на фоне остальных, где кормовая добавка кобаметин была включена в состав основного рациона в количестве 4 мг/кг массы тела.

Среднесуточное потребление корма по опытным группам за весь период эксперимента было выше показателя контрольной группы и составляло: в 1 – 1,68 %, во 2 – 6,04 % и в 3 – 5,43 %. Проведя анализ полученных результатов можно констатировать, что разница в среднесуточном потреблении между 1 и 2 опытными группами составила 4,29 % в пользу использования кормовой добавки кобаметин. Эти показатели у 2 и 3 опытных групп разнятся всего на 0,58 %. Увеличение среднесуточного потребления кормов добавки во 2 опытной группе можно объяснить за счет активизации ферментативных процессов, начиная с работы гидролитических ферментов, усиленным их выделением железами внутренней секреции, а также быстрым ростом организма поросят, требующих большего количества основных макронутриентов.

В нашем эксперименте была рассчитана конверсия корма, которая определяется отношением затрат кормов на общий прирост массы тела за время исследования. Самая низкая конверсия корма 3,02 отмечена в 3 опытной группе, относительно контрольной группы этот показатель был ниже на 3,82 %. В 1 и 2 опытных группах конверсия корма была, соответственно, ниже на 0,64% и 2,55 % относительно контроля.

Падеж в опытных группах отмечался только в 1-й опытной группе в количестве 1-й головы, сохранность при этом составила 98,00 %. Сохранность поголовья

опытных групп 2 и 3 была полной – 100 %. В контрольной группе падеж составил 2 гол, процент сохранности поголовья составил 96,0 %.

Проведя анализ зоотехнических показателей по всем группам, мы пришли к заключению, что введение в состав основного рациона добавки в количестве 3 мг/кг массы тела поросят (2 опытная группа) и 4 мг/кг живой массы (3 опытная группа) приводит к оптимизации значений этих показателей, относительно 1 опытной и контрольной групп. При сравнении 2 и 3 опытных групп можно сделать вывод, что значение основных показателей не имеют существенных различий, поэтому целесообразнее с экономической точки зрения в состав рациона включать кормовую добавку кобаметин в количестве 3 мг/кг веса животного.

В сравнительном анализе между 1-й опытной группой (применение 3 мг/кг коммерческого аналога) и контролем мы видим следующую картину: живая масса свиньи при снятии с опыта в 1 опытной группе была выше контроля на 2,33 %; достижение массы 100 кг произошло на два дня раньше, чем в контрольной группе; общий прирост массы тела за весь период опыта был выше контроля на 2,57 %; среднесуточный прирост массы тела за эксперимент больше показателя контрольной группы на 2,57 %; среднее потребление корма на голову в 1 опытной группе было меньше, чем в контроле на 5,5 кг. Конверсия корма в первой опытной группе была на уровне 3,12, что на 0,64 % меньше показателя контрольной группы. При меньшей затрате кормов получен больший общий прирост массы тела за весь период опыта.

По этому разделу можно сделать общее заключение, что кормовая добавка кобаметин в количестве 3 мг/кг массы тела поросят при включении ее в состав основного рациона приводит к улучшению зоотехнических показателей в период откорма по сравнению с применяемым коммерческим аналогом.

С целью исключения негативного влияния применяемых дозировок кормовой добавки кобаметин, а также применяемого коммерческого аналога и доказательства безопасности их применения в свиноводстве мы исследовали морфологические, отражающие гомеостаз в организме, и биохимические показатели влияния на все стороны метаболизма.

В 1 опытной группе количество эритроцитов было на 3,44 % больше, чем в контрольной группе, 2 и 3 опытных группах также прослеживалась достоверная ($p < 0,01$, $p < 0,05$) тенденция к увеличению на 11,57 % и 14,60 % соответственно.

Относительно контрольной группы содержание лейкоцитов в опытных группах было: в 1-й и 2-й опытных группах показатель был ниже на 8,71 и 4,62 % соответственно, значение показателя в 3-й опытной группе было выше контроля на 0,73 %.

Применяемая нами хелатная кормовая добавка в своем составе содержит кобальт, поэтому ее введение отразилось положительно на процессе гемопоэза и, в частности, мы отметили, увеличение этого показателя во всех опытных группах относительно контроля, во 2 и 3 опытных группах произошло наибольшее его увеличение на 9,56 % и 8,20 %.

Белковый состав крови животных меняется от типа кормления, условий содержания, негативного воздействия на организм патогенной микрофлоры.

В опытных группах регистрировали достоверное увеличение количества общего белка в сравнении с контролем: в 1 группе на 2,92 %, во 2 на 5,54 % и в 3 опытной на 4,24 %.

Исследование количества мочевины проводили с целью выяснения влияния применяемых нами кормовых добавок на состояния белкового обмена, а также функциональное состояние печени. Сравнивая содержание мочевины со значениями этого показателя в контрольной группе, отметили снижение в 1 опытной группе на 2,56 %, во 2 опытной на 8,55 %, в 3 опытной на 7,69 %.

Относительно контрольной группы содержание глюкозы в сыворотке крови поросят было выше в 1 опытной группе на 5,82 %, во 2 опытной группе – на 6,80 %, в 3 опытной группе – на 8,01 %.

Уровень холестерина во всех группах опыта не выходил за нормируемые показатели, однако в опытных его содержание было выше, чем в контроле: в 1 – на 8,41 %, во 2 на 9,73 %, в 3 на 10,62 % соответственно.

Содержание триглицеридов у поросят в 1 опытной группе было выше, чем в контрольной группе, на 6,83 %, во 2 опытной группе на 10,34 %, в 3 опытной группе на 9,12 %.

Фосфор принимает активное участие в формировании костной ткани и помимо этого участвует в реакциях субстратного фосфорилирования как наиболее важного процесса в выработке энергии в организме.

Сравнивая полученные показатели с контрольной группой, можно сказать, что в 1 опытной группе содержание фосфора было выше на 3,27 %, во 2 и 3 опытных группах этот показатель превосходил контроль на 9,61 и 10,17 % соответственно.

Определение в сыворотке крови кальция является важным показателем для отслеживания работы сердечно-сосудистой системы, мышечной ткани, нервной системы, процессов формирования костной ткани, активизации ферментативной системы, а также в процессах свертывания крови.

Количество кальция в сыворотке крови поросят 1, 2 и 3 опытных групп превосходило показатель контрольной группы на 4,28 %, 5,07 % и 5,44 % соответственно.

Анализ данных по морфологическому и биохимическому анализу крови животных опытных групп, в сравнении с таковыми показателями у поросят контрольной группы и в сравнении с группой, где применяли коммерческий аналог, показал, что включение в состав основного рациона поросят хелатной кормовой добавки кобаметин в количестве 3 мг/кг массы тела не оказывает отрицательного влияния на показатели крови, приводит к нормализации исследуемых показателей.

Экономическая эффективность от использования кормовой добавки кобаметин при включении в состав основного рациона при выращивании цыплят-бройлеров составила 3,3 руб. на 1 руб. затрат.

Рассчитанная нами экономическая эффективность кормовой добавки кобаметин в производственном опыте в свиноводстве при откорме поросят при включении в состав рациона 3 мг/кг кобаметина показатель составил 2,6 руб. на 1 руб. затрат.

Проведя анализ данных по изучению токсикологических и фармакологических характеристик кормовой добавки кобаметин, установили оптимальные дозировки, при применении которых включение ее в рацион сельскохозяйственной птицы и поросятам на откорме не вызывает отклонения в их физиологическом статусе, способствует положительному влиянию на зоотехнические показатели, а

также на морфологический и биохимический состав крови. Сельскохозяйственная продукция после применения кормовой добавки кобаметин отвечает всем требованиям не только по качественным показателям, но и по показателям безопасности.

Полученные нами результаты дают основание для рекомендации использования кормовой добавки кобаметин в составе основного рациона в промышленном свиноводстве и птицеводстве.

Выводы:

1. Разработан состав и синтезирована кормовая добавка кобаметин, представляющая собой соединение 2-амино-метилтио-(S-оксо-S-аминомасляной кислоты). По внешнему виду представляет собой порошок однородной консистенции, розового цвета, без запаха. Установленный срок годности кормовой добавки составляет 1,5 года при оптимальных условиях хранения.

2. Кормовая добавка кобаметин относится к умеренно токсичному соединению, так как доля выживших стилихий составила 89,3 %. Токсикологическими экспериментами на аутбредных крысах определили, что LD_{50} составило 1533,4 мг/кг массы тела и согласно ГОСТ 12.1.007–76 относится к III классу опасности (вещества умеренно опасные).

При установлении параметров хронической токсичности кобаметина определили, что длительное, в течение 90 дней, внутрижелудочное введение в дозах 153,0 (1/10) и 307,0 мг/кг (1/5) массы тела от (LD_{50} 1533,4 мг/кг массы тела) может вызвать гибель лабораторных животных в 10 % случаев, оказывает незначительное влияние на состав цельной крови и сыворотки крови без выходов за пределы физиологических норм. Патологоанатомические и гистологические исследования показали, что кормовая добавка кобаметин в дозах 153,0 и 307,0 мг/кг может вызывать нарушения гемодинамики и в различной степени выраженные альтеративные изменения во внутренних органах подопытных крыс.

Кобаметин не проявляет местнораздражающего действия при конъюнктивальной пробе и при накожных аппликациях.

3. Эффективной и безопасной дозой кормовой добавки кобаметин для цыплят-бройлеров является доза 2,0 мг/кг, применяемая в составе рациона с 10 по 42 день в период выращивания. Натуральный прирост массы тела птицы на 42-е сутки выращивания в 5 опытной группе превышал контроль на 8,19 %, во 2 опытной группе – на 4,76 %, 3 и 4 опытных группах – на 7,54 и 7,91 % соответственно. В абсолютном выражении прирост живой массы тела птиц за период эксперимента во 2 опытной группе составил 5,00 % на фоне контроля, в 3 опытной группе 7,98 % при аналогичном сравнении, в 4 и 5 опытных группах 8,19 % и 8,89 %, соответственно. Относительно контрольной группы отмечено достоверное увеличение количества гемоглобина на 20,3 %, общего белка сыворотки крови на 13,48 %.

4. Кормовая добавка кобаметин в количестве 3 мг/кг (2 опытная группа) массы тела поросят при включении ее в состав основного рациона в период откорма является эффективной и безопасной. Общий прирост массы массы тела в этой группе превышал показатели контрольной группы на 9,2%, относительно коммерческого аналога (1 опытная группа) на 6,94%, 3 опытной группы на 0,6% масса была меньше. В опытных группах регистрировали достоверное увеличение количества общего белка в сравнении с контролем: в 1 группе на 2,92 %, во 2 на 5,54 % и в 3 опытной на 4,24 %. Во 2 опытной группе отметили увеличение количества эритроцитов на 10,3% относительно контроля. В связи с этим применение кобаметина в дозировке 4 мг/кг является экономически не целесообразно.

5. Экономическая эффективность кормовой добавки кобаметин при включении в состав рациона поросят на откорме составила 2,6 руб., при выращивании цыплят-бройлеров – 3,3 руб. на 1 руб. затрат.

Рекомендации производству:

Для повышения эффективности свиноводства и птицеводства, рекомендуется применение новой кормовой добавки кобаметин в составе рациона сельскохозяйственных животных и птицы.

Для увеличения продуктивности, сохранности и качества мяса рекомендуется применять кормовую добавку кобаметин цыплятам-бройлерам с 10 по 42 день выращивания с кормом из расчета 2,0 мг/кг живой массы и поросятам 60-дневного

возраста в течение всего периода откорма в состав рациона из расчета 3 мг/кг живой массы.

Перспективы дальнейшей разработки темы:

Планируются исследования по изучению эффективности применения кормовой добавки кобаметин на других видах животных, а также оптимизации режимов ее использования на различных кормовых рационах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азаубаева, Г. С. Картина крови у животных и птицы / Г. С. Азаубаева. – Курган : Изд-во «Зауралье», 2004. – 168 с.
2. Андросова, Л. Ф. Нормирование кобальта в рационах коров на Сахалине / Л. Ф. Андросова // Зоотехния. – 2005. – С. 20–22.
3. Антипов, О. В. Влияние скармливания металлопротеиновых соединений на рост телят / О. В. Антипов // Научная дискуссия современной молодежи: Актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2016. – С. 169–171.
4. Аргунов, М. Н. Биохимические изменения в организме животных при экспериментальной интоксикации кадмием / М. Н. Аргунов, Е. М. Свиридов // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях : материалы Международной научно-практической конференции, Воронеж, 23–25 сент. 2002 г. – Воронеж, 2002. – С. 113–115.
5. Арсанукаев, Д. Л. Метаболизм различных форм микроэлементов в организме молодняка крупного рогатого скота и овец : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Арсанукаев Джабраил Лечиевич. – Тверь, 2006. – 36 с.
6. Аспарагинаты микроэлементов в комбикормах для кур-несушек / И. А. Егоров, Е. Н. Андрианова, Д. С. Воронин [и др.] // Птицеводство. – 2013. – № 10. – С. 7–9.
7. Белова, И. А. Влияние «Полизона» на течение «хронических язв» / И. А. Белова, А. Ф. Исмагилова // Современное развитие АПК: региональный опыт, проблемы, перспективы : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Ульяновск, 2005. – С. 315–317.
8. Бессарабов, Б. Ф. Лабораторная диагностика клинического и иммунобиологического статуса у сельскохозяйственной птицы / Б. Ф. Бессарабов, С. А. Алексеева, Л. В. Клетикова. – Москва : Колос, 2008. – С. 6–62.
9. Биологические функции кобальта, токсикология и обнаружение в антидопинговом контроле / И. В. Пронина, Е. С. Мочалова, Ю. А. Ефимова, П. В. Постников // Тонкие химические технологии. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 318–336.

10. Биоплексы микроэлементов в премиксах для телят / А. Фролов, О. Филиппов, С. Фурманов, В. Ли // Молочное и мясное скотоводство. – 2010. – № 3. – С. 18–20.
11. Биохимия водно-минерального обмена : учебно-методическое пособие / О. П. Позывайло, Д. В. Елисейкин, Д. Т. Соболев. – Витебск : УО ВГАВМ, 2007. – 27 с.
12. Васильев, В. С. Препарат Ферросил в рационах кур-несушек и его влияние на качество яиц / В. С. Васильев, О. Е. Ерисанова, В. Е. Улитко // Зоотехния. – Москва, 2009. – С. 12–14.
13. Венчиков, А. И. Физиологически активные количества микроэлементов как биотических факторов / А. И. Венчиков. – Рига, 2019. – С. 571–575.
14. Влияние микроэлементов Cu, Co, Zn и Mn в органической форме на организм животных / И. С. Иванов, В. А. Руденок, Е. И. Трошин, А. Н. Куликов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2016. – № 4. – С. 246–249.
15. Влияние минерального премикса на экологию обменных процессов у молодняка крупного рогатого скота / Т. А. Краснощекова, С. Н. Кочегаров, Р. Л. Шарвадзе [и др.] // Зоотехния. – 2012. – № 9. – С. 11–12.
16. Влияние различных доз вирусвакцины против ньюкаслской болезни на напряженность иммунитета у разновозрастных птиц / И. В. Кукленкова, А. Г. Самоделкин, В. В. Сочнев [и др.] // Вестник Нижегородской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 3(19). – С. 39–46.
17. Влияние скармливания минерального премикса, изготовленного на основе нетрадиционных кормов, на рост и развитие молодняка крупного рогатого скота / В. С. Усанов, Т. А. Краснощекова, В. Ц. Нимаева, С. Ю. Плавинский // Дальневосточный аграрный вестник. – 2016. – № 3(39). – С. 87–90.
18. Влияние хелатной кормовой добавки на иммунобиологический статус и продуктивные качества свиней / А. В. Антипова, Н. Е. Горковенко // Тенденции развития науки и образования. – 2025. – № 117-7. – С. 58–65.
19. Влияние хелатных комплексов Cu и Zn с глицином и сульфатов данных металлов на мясную продуктивность ягнят / А. Н. Куликов, И. С. Иванов,

А. В. Шишкин, Ю. Г. Крысенко // Инновационные технологии для реализации программы 20 научно-технического развития сельского хозяйства : материалы Международной научно-практической конференции. – В 3-х т. – Ижевск : ФГБОУ ВО Ижевская ГСХА, 2018. – Т. 2. – С. 66–68.

20. Воронов, Д. В. Гемато-морфологическое проявление анемии у поросят при спонтанной и экспериментальной патологии желудочно-кишечного тракта / Д. В. Воронов, А. В. Сенько // Сельское хозяйство – проблемы и перспективы. – Гродно, 2011. – Т. 1. – С. 283–291.

21. Гамидов, М. Г. Природные минеральные ресурсы и биологические основы их применения в сельском хозяйстве / М. Г. Гамидов // Вестник Дальневосточного государственного аграрного университета. – 2007. – № 2(2). – С. 55–60.

22. Гасанов, А. С. Фармакотоксикологическая характеристика антианемического препарата сукцината железа / А. С. Гасанов. – Казань, 2007. – Т. 34. – 361 с.

23. Гатаулина, Л. Р. Изменения в минеральном обмене кроликов при применении препарата «Ферсел» / Л. Р. Гатаулина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 212. – С. 20–23.

24. Гильмутдинов, Р. Я. Сравнительная гематология животных / Р. Я. Гильмутдинов, Р. Г. Ильязов, А. В. Иванов. – Казань : Изд. «Фэн», АН РТ, 2005. – С. 5–10.

25. Гистологическая структура внутренних органов при скормливаниях хелатов меди, железа, марганца, цинка и селена / Т. А. Федорина, В. П. Надеев, М. Г. Чабаяев [и др.] // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – Волгоград. – 2013. – № 2 (30). – С. 125–131.

26. Головкина, Е. М. Синтез хелатных соединений биогенных элементов с аминокислотами / Е. М. Головкина, А. В. Брыкалов // Сельскохозяйственный журнал. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 75–77.

27. Голохваст, К. С. Взаимодействие организмов с минералами : монография / К. С. Голохваст. – Владивосток : Изд-во ДГВТУ, 2010. – 115 с.

28. Горковенко, Н. Е. Влияние минерального адсорбента на динамику титров специфических антител бройлеров / Н. Е. Горковенко, Ю. А. Макаров // Институциональные преобразования АПК России в условиях глобальных вызовов : сборник

тезисов по материалам II Международной конференции / отв. за вып. А. Г. Кощаев. – 2018. – С. 42.

29. Горлов, И. Ф, Качество мяса цыплят-бройлеров при использовании в рационах кормовых добавок / И. Ф. Горлов, О. В. Чепрасова, В. В. Гамага // Вестник Россельхозакадемии. – 2007. – № 5. – С. 83–84.

30. Городецкий, В. В. Железодефицитные состояния и железодефицитные анемии: диагностика и лечение / В. В. Городецкий. – Москва : ИД МЕДПРАКТИКА, 2006. – 28 с.

31. ГОСТ 10398–2016. Реактивы и особо чистые вещества. Комплексонометрический метод определения основного вещества. – Москва : Изд-во стандартов, 2016. – 19 с.

32. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 01.01.1977. – Москва : Стандартиформ, 2007 – 7 с.

33. ГОСТ 31470–2012. Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы органолептических и физико-химических исследований. – Введ. 07.01.2013. – Москва : Стандартиформ, 2013. – 43 с.

34. ГОСТ 31476-2012. Свины для убоя. Свинина в тушах и полутушах. Технические условия. – Москва : Изд-во стандартов, 2012. – 23 с.

35. ГОСТ 31674-2012. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения общей токсичности. – Москва : Изд-во стандартов, 2012. – 30 с.

36. ГОСТ 31962- 2013. Мясо кур (тушки кур, цыплят, цыплят-бройлеров и их части). Технические условия – Введ. 07.01.2016. – Москва : Стандартиформ, 2016. – 12 с.

37. ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур (Переиздание). – Введ. 07.01.2016. – Москва : Стандартиформ, 2019. – 24 с.

38. ГОСТ 32436— 2020. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке острого раздражающего /

разъедающего действия на кожу. Введ. 30.06.2020. – Москва : Стандартиформ, 2020. – 24 с.

39. Гринвуд, Н. Химия элементов. В 2-х т. / Н. Гринвуд, А. Эршно. – Москва : Бином, 2011. – Т. 2. – 670 с.

40. Гудиева, И. Р. Физиологические свойства кобальта и его влияние на организм человека / И. Р. Гудиева // Молодой ученый. – 2019. – № 5 (243). – С. 42–46.

41. Гуревичев, П. А. Некоторые новые железодекстрановые препараты в ветеринарии. Вопросы ветеринарии и ветеринарной биологии : сборник научных трудов молодых ученых ФГОУ ВПО МГАВМиБ. – Москва, 2006. – Вып. 3. – С. 36–41.

42. Гуркина, Л. В. Взаимное действие биогенных микроэлементов и элементов тяжелых металлов в организме животных / Л. В. Гуркина, И. К. Наумова, М. Б. Лебедева // Аграрный вестник Верхневолжья. – 2016. – № 1. – С. 32–37.

43. Дворецкий, Л. И. Сульфат железа в лечении железodefицитной анемии: позиции сохраняются / Л. И. Дворецкий // Терапевтический архив. – 2017. – № 10. – С. 108–112.

44. Дельцов, А. А. Влияние Ферранимала-75 с кобальтом на гематологические и некоторые биохимические показатели крови / А. А. Дельцов, Д. Н. Уразаев // Новые фармакологические средства в ветеринарии : материалы XX Международной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 69.

45. Дургалиева, Э. Х. Профилактика иммунодефицитов у животных препаратом Ферран / Э. Х. Дургалиева, В. Н. Козявин // Труды Всероссийского института гельминтологии. – 2002. – Т. 38. – С. 44–52.

46. Евлаш, В. В. Научные аспекты технологий продуктов антианемической направленности со стабилизированным гемовым железом: монография [Электронный ресурс] / В. В. Евлаш, Н. И. Погожих, В. А. Акмен. – Харьков : ХГУПТ, 2016. – 215 с.

47. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

48. Егоров, И. А. Методика проведения научных и производственных исследований по кормлению сельскохозяйственной птицы. Молекулярно-генетические методы определения микрофлоры кишечника: рекомендации / И. А. Егоров, В. А. Манукян, Т. Н. Ленкова. – Сергиев Посад : ВНИТИП, 2013. – 52 с.

49. Зайцев, В. В. Эффективность использования ростостимулирующего препарата Полизон на откорме цыплят-бройлеров / В. В. Зайцев, В. А. Константинов, А. Сафин // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – Самара, 2010. – Вып. 1. – С. 58–61.

50. Защитные действия аскорбиновой кислоты в клетках людей, контактирующих с хлоридом кобальта / Г. Н. Львова, Л. В. Чопикашвили, И. М. Васильева [и др.] // Генетика. – 1990. – № 7. – С. 1316–1319.

51. Зуев, О. Е. Использование хелатов для повышения усвоения минеральных веществ в организме свиней / О. Е. Зуев // Зоотехния. – 2009. – № 3. – С. 17–18.

52. Ивашенко, А. Ю. Значение микроэлементов в повышении резистентности и продуктивности животных / А. Ю. Ивашенко, Е. А. Яценко // Young science. – 2014. – № 3. – С. 24–26.

53. Изучение влияния хелатных комплексов Mn, Co, Zn, Fe, Cu на организм ремонтных тёлочек холмогорской породы / А. Н. Куликов, И. С. Иванов, Ю. Г. Крысенко, А. В. Шишкин // Инновационный потенциал сельскохозяйственной науки XXI века: вклад молодых ученых-исследователей : материалы Всероссийской научно-практической конференции [Электронный ресурс] / ФГБОУ ВО Ижевская ГСХА. – Ижевск : ФГБОУ ВО Ижевская ГСХА, 2017. – С. 164–167.

54. Изучение местнораздражающего и кожно-резорбтивного действия кормовой добавки кобаметин / А. В. Антипова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 90–92.

55. Изучение на лабораторных животных хронической токсичности новой комплексной кормовой добавки кобаметин / А. Шантыз, А. Косых, Е. Еганян, Е. Марченко // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2025. – № 1(226). – С. 45–51.

56. Изучение острой токсичности нового хелатного соединения на основе кобальта / И. С. Жолобова, А. В. Косых // Точки научного роста: на старте десятилетия науки и технологии : материалы ежегодной научно-практической конференции преподавателей по итогам НИР за 2022 г. – Краснодар, 2023. – С. 211–213.

57. Изучение хронической токсичности кормовой добавки кобаметин на лабораторных животных / А. Х. Шантыз, А. В. Косых, А. Ю. Шантыз, Е. С. Еганян, Е. Ю. Марченко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2024. – Т. 259, № 3. – С. 271–276.

58. Ильина, И. Ю. Эффективность применения железа сульфата с аскорбиновой кислотой у беременных / И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 76–80.

59. Иммунологические аспекты использования кобаметина в рационах цыплят-бройлеров / А. Г. Кощаев, А. В. Косых, Н. Е. Горковенко, А. Х. Шантыз // Ветеринария Кубани. – 2024. – № 2. – С. 18–20.

60. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков [и др.]. – Москва : КМК, 2000. – 537 с.

61. Инструкция по применению вакцины «АВИВАК–НБ» штамм «Бор-74 ВГНКИ» [Электронный текст]. – Официальный сайт НПП «АВИВАК». – Режим доступа : <http://avivac.com/produktsiya/25-avivac-nb-strain-boron-74-vgnki.html>.

62. Инструкция по применению вирусвакцины живой сухой против нью-каслской болезни из лентогенных штаммов [Электронный текст]. – Официальный сайт VIDAL. Справочник лекарственных средств. – Режим доступа : <https://www.vidal.ru/veterinar/vaccine-28174>.

63. Исмагилова, Э. Р. Связь содержания микроэлементов в биогеоценотической цепи «почва – корм» и прогноз микроэлементного состава кормов в почве / Э. Р. Исмагилова, В. Н. Байматов // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2012. – № 2(6). – С. 23–27.

64. Использование микроэлементов в форме хелатных соединений в кормлении различных половозрастных групп свиней / М. Г. Чабаев, В. П. Надеев, Н. И. Анисова [и др.] // Наставление. – 2013. – 49 с.

65. Использование хелатных форм микроэлементов в рационах сельскохозяйственных животных / Е. Н. Будникова, Е. А. Иванова, А. В. Кофанова, Н. А. Чепелев // Актуальные вопросы инновационного развития агропромышленного комплекса : материалы Международной научно-практической конференции. – Курск, 2016. – С. 23–26.

66. Кадырова, Р. Г. Изучение комплексообразующей способности глицилглицина с 3d-биогенными металлами / Р. Г. Кадырова, Г. Ф. Кабиров, Р. Р. Муллахметов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2014. – Т. 218, № 2. – С. 102–110.

67. Калиман, П. А. Влияние хлорида кобальта на активность ключевых ферментов метаболизма гема в печени крысы / П. А. Калиман, И. В. Беловецкая // Биохимия. – 1986. – Т. 51, № 8. – С. 1307–1308.

68. Карабанов, А. М. О новых железодекстрановых препаратах для новорожденных поросят / А. М. Карабанов, В. Ф. Пинчук, А. Л. Левашкевич // Ветеринарная медицина Беларуси. – 2004. – № 2. – С. 19–21.

69. Коваленок, Ю. К. Влияние хелатных форм кобальта и меди на показатели перекисного окисления липидов при гипомикроэлементозах КРС на откорме / Ю. К. Коваленок, И. В. Котович, Е. И. Шмуракова // Ветеринария и кормление. – 2009. – № 6. – С. 58–59.

70. Кондрахин, И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник / И. П. Кондрахин. – Москва : Колос, 2004. – 520 с.

71. Константинов, В. А. Эффективность применения Полизона при откорме свиней / В. А. Константинов // Свиноводство. – 2004. – № 4 – С. 18–20.

72. Критические состояния как логическая и закономерная цепь событий в нарушении метаболизма железа (обобщение экспериментальных исследований) / Ю. П. Орлов, В. Н. Лукач, В. Т. Долгих [и др.] // Биомедицинская химия. – 2013. – № 59(6). – С. 700–709.

73. Круглов, Д. С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний / Д. С. Круглов // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 26–41.

74. Крюков, В. С. Практические аспекты питания поросят-отъемышей / В. С. Крюков, С. В. Зиновьев // Комбикорма. – 2016. – № 4. – С. 59–61.
75. Кузнецов, А. Оценка показателей минерального состава крови животных / А. Кузнецов, Т. Кузнецов, С. Кузнецов // Молочное и мясное скотоводство. – 2007. – № 5. – С. 21–24.
76. Курдеко, А. Микроэлементозы у коров в пастбищный период / А. Курдеко, А. Мацинович // Ветеринарное дело. – 2016. – № 5. – С. 12–14.
77. Логинов, Г. П. Влияние хелатов металлов с аминокислотами и гидролизатами белков на продуктивные функции и обменные процессы организма животных : дис. ... д-ра биол. наук / Логинов Георгий Павлович. – Казань, 2005. – 359 с.
78. Менькова, А. А. Обмен веществ в организме телок при разном уровне минерального питания / А. А. Менькова, А. И. Андреева, В. И. Чикунова // Ресурсосберегающие экологически безопасные технологии производства и переработки сельскохозяйственной продукции : материалы конференции. – Саранск, 2016. – С. 32–35.
79. Меркулов, Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Ленинград : Медицина, 1969. – 128 с.
80. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы) / Е. К. Коптяев, А. А. Мужикян, Я. А. Гущин [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – № 2. – С. 71–92.
81. Методические рекомендации по изучению репродуктивной токсичности лекарственных средств : Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Ч. 1. – Москва : Изд. «ФГБУ НЦЭСМП», 2012. – С. 80–93.
82. Методические рекомендации, по токсико-экологической оценке, лекарственных средств, применяемых в ветеринарии / М. Н. Аргунов, О. Н. Цветикова, В. В. Василенко [и др.]. – Воронеж, 1998. – 24 с.
83. Методические указания по применению унифицированных биохимических методов исследования крови, мочи, молока в ветеринарных лабораториях. – Москва : МСХ СССР, ВАСХН имени В. И. Ленина, 1981. – 85 с.

84. Микроэлементозы сельскохозяйственных животных : учебное пособие для студентов ветеринарного факультета / С. П. Ковалев, А. П. Курдеко, Г. Г. Щербаков [и др.]; под ред. С. П. Ковалева. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская гос. акад. вет. медицины, 2013. – 132 с.

85. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. – Москва : Медицина, 1991. – 496 с.

86. Минеральные элементы в кормах и методы их анализа: монография / В. М. Косолапов, В. А. Чуйков, Х. К. Худякова, В. Г. Косолапова. – Москва, 2019. – 272 с.

87. Минькова, О. А. Динамика роста титра антител у цыплят после иммунизации живой вакциной против болезни Ньюкасла / О. А. Минькова, М. С. Калмыкова, Е. И. Ярыгина // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии, биотехнологии и экспертизы сырья и продуктов животного происхождения : сборник трудов 2-й научно-практической конференции, Москва, 23 июня 2023 г. / под общ. ред. С. В. Позябина, Л. А. Гнездиловой. – Москва : Сельскохозяйственные технологии, 2023. – С. 265–266.

88. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов. – Москва : Гриф и К, 2010. – 873 с.

89. Мисбахов, И. И. Влияние металлокомплексов хелатной структуры на биохимические характеристики крови, на рост и развитие откормочных свиней / И. И. Мисбахов, Г. П. Логинов // Ветеринарная медицина. – Казань, 2008. – С. 113–116.

90. Морфологический и биохимический состав крови мясной птицы при применении в рационах биологически активных препаратов / Р. Б. Темираев, А. В. Каиров, Ф. Н. Цогоева [и др.] // Известия Горского государственного аграрного университета. – Владикавказ, 2019. – Т. 56, №1. – С. 91–97.

91. Надеев, В. П. Влияние хелатных соединений микроэлементов на продуктивность и обменные процессы в организме свиней : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Надеев Василий Петрович. – Боровск, 2014. – 40 с.

92. Наоми, К. Фукагава. Потребность человека в метионине: оценка данных ставит азот-серосодержащие аминокислоты выше белков / К. Фукагава Наоми. – 2006. – С. 78–93.
93. Научные основы полноценного кормления телят и ремонтных телок / В. М. Фантин [и др.] // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2006. – № 6. – С. 58–61.
94. Нормы и рационы кормления свиней / Е. А. Махаев, А. Т. Мысик; под ред. А. В. Калашникова, В. И. Фисинина [и др.] // Нормы и рационы кормления с.-х. животных. – Москва, 2003. – С. 166–171.
95. Оптимизация микроминерального питания молодняка крупного рогатого скота и свиней путем использования нетрадиционных кормов и хелатных соединений нормируемых микроэлементов / Т. А. Краснощекова, В. А. Рыжков, Е. В. Туаева [и др.] // Достижения науки и техники АПК. – 2013. – № 12. – С. 37–40.
96. Органический микроэлементный комплекс в рационах телят / В. П. Цай, Л. В. Волков, Г. Н. Радчикова [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2015. – Т. 51, № 1–2. – С. 115–121.
97. Орлов, Ю. П. Может ли свободный гемоглобин быть маркером тяжести общего состояния при сепсисе / Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих, А. В. Глущенко // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – С. 48–54.
98. ОФС.1.1.0009.15. Определение сроков годности лекарственных средств» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmacorocia.ru/ofs-1-1-0009-15-sroki-godnosti-lekarstvennyh-sredstv/>.
99. Охрименко, И. С. Металл-хелатная аффинная хроматография : учебно-методическое пособие / И. С. Охрименко, В. В. Чупин. – Москва т: МФТИ, 2014. – 24 с.
100. Павлов, Г. Оценка терапевтической эффективности Кульдиферрита в сравнении с Феррум Лек при гипохромной анемии у овец / Г. Павлов, Окпаттах Годвин Агбеко Куджо, Л. Зубкова // Междунар. с.-х. журнал. – 2001. – № 3. – С. 60.

101. Пархонский, А. П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса / А. П. Пархонский // Естественно-гуманитарные исследования. – 2015. – № 4(10). – С. 72–83.

102. Патоморфологические исследования внутренних органов лабораторных крыс при изучении хронической токсичности кормовой добавки кобаметин / В. М. Кравченко, А. В. Косых, А. Х. Шантыз, Е. С. Еганян // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2024. – Т. 259, № 3. – С. 105–113.

103. Патоморфологические исследования легких и показателей крови у экспериментальных животных при совместном воздействии пыли обжига и сернистого ангидрида / Н.И. Шушкевич // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2009. – № 1. – С. 105–114.

104. Пахнутова, Е. А. Получение сорбентов с привитыми слоями хелатов ацетоуксусного и малонового эфиров для газовой хроматографии / Е. А. Пахнутова, Ю. Г. Слизов, Г. Л. Рыжова // Ползуновский вестник. – 2013. – № 1. – С. 179–182.

105. Пахнутова, Е. А. Синтез и исследование структурных и хроматографических характеристик хелатсодержащих сорбентов на основе силикагелей / Е. А. Пахнутова, Ю. Г. Слизов // Журн. прикладной химии. – 2013. – Т. 86, № 4. – С. 567–572.

106. Подобед, Л. И. Методические рекомендации по применению кремнийорганических препаратов (хелатов кремния) и кормлению сельскохозяйственной птицы / Л. И. Подобед, А. Б. Мальцева. – Новосибирск, 2012. – 50 с.

107. Получение хелатных соединений микроэлементов (биометаллов) Co, Zn, Cu, Fe, Mn / А. Н. Куликов, Е. И. Трошин, Ю. Г. Крысенко, И. С. Иванов // Научное и кадровое обеспечение АПК для продовольственного импортозамещения : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – В 3-х т. – Ижевск : ФГБОУ ВО Ижевская ГСХА, 2016. – Т. 2. – С. 40–43.

108. Применение меди, марганца и кобальта при лечении гипо- и гиперхромных форм анемии / Ш. Б. Бабаев [и др.] // Микроэлементы в сельском хозяйстве и медицине. – Киев, 2009. – 127 с.

109. Продуктивность бройлеров при использовании в рационе комплекса хелатированных микроэлементов, полезных микроорганизмов и хондопротекторов / А. С. Мижевикина, И. А. Лыкасова, Д. В. Полубояров, В. Б. Одеянко // Птица и птицепродукты. – 2017. – № 1. – С. 40–42.

110. Пчельников, Д. П. Влияние микроэлементов на продуктивность свиней / Д. П. Пчельников // Комбикорма. – 2010. – № 4. – С. 59–60.

111. Разработка методик синтеза глицинатов некоторых микроэлементов / И. С. Иванов, Е. И. Трошин, Ю. Г. Крысенко [и др.] // Научно обоснованные технологии интенсификации сельскохозяйственного производства : материалы Международной научно-практической конференции. – В 3-х т. – Ижевск : ФГБОУ ВО Ижевская ГСХА, 2017. – Т. 2. – С. 22–24.

112. Рассохин, А. Г. Состояние эритропоеза и функциональные характеристики эритробластических островков костного мозга при стимуляции и ингибиции эритропоеза / А. Г. Рассохин, Д. Г. Круглов, Ю. М. Захаров // Вестник РАМН. – 2002. – № 2. – С. 9–14.

113. Ратушный, А. С. Роль продуктов функционального назначения в питании человека / А. С. Ратушный, К. В. Брыксина, С. С. Борзикова // Наука и образование: научный рецензируемый электронный журнал. – 2018. – № 1. – С. 321.

114. Реакция 1-амино-3-метилтиопропанкарбоновой кислоты и ее производных с фенилизотиоцианатом / Б. П. Струнин, Е. И. Масленников, Ф. И. Гусейнов, Ю. Е. Сапожников // Башкирский химический журнал – 2003. – Т. 10, № 3. – С. 19–21.

115. Розенфельд, М. А. Функциональная роль окисления метионинов в белках: аргументы «за» и «против» / М. А. Розенфельд, Ю. Л. Юрина, А. Д. Васильева // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141, № 4. – С. 315–335.

116. Роль ферритина в биологических средах человека / И. А. Кузнецов, В. И. Потиевская, И. В. Качанов, О. О. Куралева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 351–360.

117. Романова, А. Ф. Справочник по гематологии / А. Ф. Романова. – Ростов-на Дону : Феникс, 2000. – 384 с.

118. Роцин, А. В. Токсикокинетика кобальта и вопросы биологического мониторинга / А. В. Роцин, М. А. Казимов, Э. К. Орджоникидзе // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. – 1989. – № 4. – С. 385–394.

119. Рубина, Е. А. Физиология питания: учебник / Е. А. Рубина. – Москва : Изд. центр «Академия», 2014. – 208 с.

120. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – Москва : ЗАО «Гриф и К», 2012. – 944 с.

121. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. член-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – Москва : Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

122. Румянцев, А. Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов. – Москва : Printshop 13, 2003. – 48 с.

123. Рыжов, А. А. Микроэлементный премикс Хелавит: результаты и перспективы / А. А. Рыжов // Farm Animals. – 2015. – № 1(8). – 394 с.

124. Сальникова, Е. В. Потребность человека в цинке и его источники (обзор) / Е. В. Сальникова // Микроэлементы в медицине. – 2016. – № 4. – С. 11–15.

125. Саноцкий, И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / И. В. Саноцкий. – Москва : Медицина, 1970. – С. 345.

126. Сафина, Э. Ф. Влияние кормовой добавки «Гувитан-С» на минеральный обмен коров в условиях биогеохимической провинции / Э. Ф. Сафина, Ф. Г. Гизатуллина, И. А. Гизатулин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2012. – Т. 210. – С. 200–205.

127. Селективность действия редоксактивных комплексов кобальта (III) на опухолевую ткань / С. Осинский, И. Левитин, Л. Бубновская [и др.] // Экспериментальная онкология. – 2004. – Т. 26, № 2. – С. 18–24.

128. Сехин, А. А. Применение хелатных соединений микроэлементов для молодняка свиней / А. А. Сехин // Зоотехническая наука Беларуси : сборник научных

трудов. – Гродно : Национальная академия наук Беларуси, Институт животноводства, 2004. – Т. 39. – С. 293–296.

129. Ситкин С. И. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры / С. И. Ситкин, Е. И. Ткаченко, Т. Я. Вахитов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 12(124). – С. 6–29.

130. Скоркина, М. Ю. Физиологические механизмы регуляции устойчивости эритроцитарных мембран в условиях кальциевой нагрузки / М. Ю. Скоркина // Тезисы докладов XX съезда физиологического общества им. И. П. Павлова. – Москва : Изд. дом «Русский врач», 2007. – С. 418.

131. Смирнов, А. М. Научно-методологические аспекты исследования токсических свойств фармакологических лекарственных средств для животных / А. М. Смирнов, В. И. Дорожкин. – Москва : Россельхозакадемия, 2008. – 120 с.

132. Содержание лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений: методические рекомендации / П. Н. Виноградов, С. С. Шевченко, О. Л. Седов [и др.]. – Москва : Министерство сельского хозяйства РФ, 2009. – 27 с.

133. Солдатенков, П. Ф. Кровь и кровообращение / П. Ф. Солдатенков // Физиология сельскохозяйственных животных: Руководство по физиологии / под ред. Н. А. Шманенкова. – Ленинград : Наука, 1978. – С. 308–361.

134. Сорочинская, О. А. Микроэлементы в повышении продуктивности животных / О. А. Сорочинская // Инновации в производстве, хранении и переработке сельскохозяйственной продукции : научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых. – Ставрополь, 2015. – С. 214–216.

135. Сосорова, С. Б. Кобальт в почвах и растениях дельты р. Селенга / С. Б. Сосорова // Почвоведение. – 2009. – № 7. – С. 806–813.

136. Способ получения железосодержащей биологически активной добавки к пище : Пат. на изобретение № 2345574 ; Заявка № 2007114829 / Хамагаева И. С., Кривоносова А. В. – Приоритет изобретения 19.04.2007.

137. Стадник, А. М. Доклиническая диагностика и профилактика недостаточности селена, кобальта и железа у молодняка крупного рогатого скота / А. М. Стадник,

Н. Г. Лычук // Ученые записки учреждения образования «Витебская государственная академия ветеринарной медицины». – Витебск, 2007. – Т. 43, вып. 1. – С. 225–227.

138. Стародуб, Н. Ф. Гетерогенная система гемоглобина: структура, свойства, синтез, биологическая роль / Н. Ф. Стародуб, В. И. Назаренко. – Киев : Наук. думка, 1987. – 200 с.

139. Стаценко, М. И. Профилактическое действие стимулара при нарушении обмена веществ у сельскохозяйственной птицы : автореф. ... дис. канд. биол. наук / Стаценко Максим Игоревич. – Казань, 2017. – 24 с.

140. Стекольников, А. А. Экологические аспекты применения минерально-кормовой добавки Хелавит для повышения качества молока коров / А. А. Стекольников, Л.Ю. Карпенко // Эффективное животноводство. – 2019. – № 2 (150). – С. 16–17.

141. Струнин, Б. П. Биологически активные функционализированные аминокислоты: синтез, строение, технология : автореф. дис. ... д-ра техн. наук : 05.17.04 / Струнин Борис Павлович. – 2005. – 343 с.

142. Струнин, Б. П. Разработка методов аналитического контроля препарата «Полизон» / Б. П. Струнин // Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – № 7. – С. 53–56.

143. Стуклов, Н. И. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2013. – № 12. – С. 61–67.

144. Судаков, К. В. Функциональная система, определяющая оптимальный уровень эритроцитов в организме / К. В. Судаков, Ю. М. Захаров // Клиническая медицина. – 2002. – № 4. – С. 4–11.

145. Суздалев, И. П. Нанотехнология: Физикохимия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов / И. П. Суздалев. – Изд. 2-е, испр. – Москва : Книжный дом «Либроком», 2009. – 592 с.

146. Таирова, А. Р. Пероксидация липидов и антиоксидантная система защиты организма коров зарубежной селекции на фоне применения «Хитозана» /

А. Р. Таирова, Л. Г. Мухамедьярова, И. А. Шкуратова // Аграрный вестник Урала. – 2015. – № 8. – С. 40–43.

147. Тедтова, В. В. Промежуточный обмен бычков разных пород, откармливаемых в техногенной зоне / В. В. Тедтова, З. Т. Баева, Э. С. Дзодзиева // Сборник научных трудов СевероКавказского научно-исследовательского института животноводства. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 200–204.

148. Тен, Э. В. Скармливание хелат-комплекса из соединений марганца, меди и йода / Э. В. Тен, А. Н. Конев // Вестник Ульяновской гос. с.-х. академии. – 2001. – № 4. – С. 125–126.

149. Теплухов, С. В. Влияние ферросила и цеолитсодержащей добавки на обмен веществ и продуктивность цыплят-бройлеров : автореф. дис. ... канд. с.-х. наук : 06.02.02 / Теплухов Сергей Владимирович. – Саранск, 2007. – С. 21.

150. Тихомиров, И. А. Актуальные проблемы минерального питания молодняка свиней / И. А. Тихомиров, Г. С. Тихомиров // Фундаментальные и прикладные исследования в АПК на современном этапе развития химии : материалы II Международной интернет-конференции. – Орел, 2009. – С. 150–151.

151. Тишков, А. И. Токсикологическая оценка новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных: метод. указания / А. И. Тишков, М. Н. Аргунов, Н. И. Ляшко. – Воронеж : ВНИИНБЖ, 1987. – 23 с.

152. Толмачёв, П. В. Биологическая активность композиции ДАФС-25 + Полизон в отношении процесса воспаления / П. В. Толмачёв, И. Р. Кильметова, Б. П. Струнин // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2013. – № 2(22). – С. 27–29.

153. Топорова, Л. В. Металлопротеиновый комплекс для повышения продуктивности и воспроизводительной функции коров / Л. В. Топорова, И. В. Топорова, В. В. Андреев // Инновационные пути развития животноводства XXI века : материалы научно-практической конференции с международным участием. – Омск, 2015. – С. 97–101.

154. Трошин, А. Н. Инфекции на фоне ферротерапии железодефицита и возможные пути их предотвращения / А. Н. Трошин, А. В. Нечаева, А. Н. Трошин // Фундаментальные и прикладные исследования высшей школы. Современные наукоемкие технологии : материалы Международной конференции. – Сингапур, 2007. – № 3. – С. 37–38.

155. Туаева, Е. В. Научно-практическое обоснование использования хелатных форм микроэлементов, содержащихся в природных кормовых ресурсах, при выращивании ремонтного молодняка крупного рогатого скота в условиях Приамурья : автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук / Туаева Евгения Викторовна. – Подольск-Дубровицы, 2018. – 45 с.

156. Тухфатова, Р. Ф. Влияние композиции Полизон+Тиамин бромид на пролиферативную и миграционную активность кроветворных клеток / Р. Ф. Тухфатова, А. Ф. Исмагилова // Экологические системы и приборы. – 2005. – № 9. – С. 57–58.

157. Ушаков, А. С. Обмен кобальта у молодняка крупного рогатого скота при откорме на барде / А. С. Ушаков // Зоотехния. – 2007. – № 12. – С. 10–12.

158. Фисинин, В. И. Птицеводство в России в 2011 году: состояние и перспективы инновационного развития до 2020 года / В. И. Фисинин // Инновационные разработки и их освоение в промышленном птицеводстве : материалы XVII Международной конференции. – Сергиев Посад, 2012. – С. 7–17.

159. Фисинин, В. И. Современные подходы к кормлению высокопродуктивной птицы / В. И. Фисинин, И. А. Егоров // Птица и птицепродукты. – 2015. – № 3. – С. 27–29.

160. Фомина, И. О. Профилактика смешанных заболеваний животных микроэлементами / И. О. Фомина // Инновации в производстве, хранении и переработке сельскохозяйственной продукции : научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых. – Ставрополь, 2015. – С. 240–243.

161. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – Москва : ОАО «Медицина», 2005. – 832 с.

162. Хазиахметов, Ф. С. Рациональное кормление животных : учебное пособие / Ф. С. Хазиахметов. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2022. – 364 с.

163. Хазипов, Н. З. Биохимия животных: учебник / Н. З. Хазипов, А. Н. Аскарова. – Казань : КГАВМ, 2003. – 312 с.

164. Хазипов, Н. З. Перспективы применения хелатов биогенных металлов в животноводстве / Н. З. Хазипов, Г. П. Логинов // Труды Первого съезда ветврачей Республики Татарстан. – Казань, 1996. – С. 218–221.

165. Хазипов, Н. З. Применение феррокомпа-3 для профилактики анемии поросят. Перспективы развития регионов России в XXI в. / Н. З. Хазипов. – Ижевск, 2002. – Т. 1. – С. 144–145.

166. Харитонов, Е. Анализ кормовых рационов для высокопродуктивного молочного скота различных регионов страны / Е. Харитонов // Молочное и мясное скотоводство. – 2012. – № 4. – С. 11–15.

167. Хелатная форма кремния в комбикормах для бройлеров / Т. Н. Ленкова, Т. А. Егорова, И. Г. Сысоева, Л. В. Кривопишина // Птицеводство. – 2015. – № 4. – С. 21–24.

168. Хелатные соединения и их использование для коррекции микроэлементозов сельскохозяйственных животных (обзор литературы) / А. Г. Коцаев, Н. Е. Горковенко, А. В. Косых, Д. В. Антипова // Ветеринария сегодня. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 136–142.

169. Чепелев, Н. А. Минеральный обмен у коров при использовании хелатных соединений микроэлементов / Н. А. Чепелев, И. С. Харламов // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 9. – С. 64–66.

170. Шевченко, С. А. Эффективность использования селена, йода и их сочетаний в птицеводстве, свиноводстве и скотоводстве : автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук / Шевченко Сергей Александрович. – Барнаул, 2006. – 38 с.

171. Шепелева, Т. А. Задачи ветеринарной биоэлементологии в профилактике нарушений обмена веществ у животных в биогеохимических 142 провинциях Южного Урала / Т. А. Шепелева // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 12–2(62). – С. 292–293.

172. Шкаленко, В. В. Разработка методов интенсификации производства конкурентоспособной продукции свиноводства за счет оптимизации генотипических и паратипических факторов в условиях промышленных комплексов : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 06.02.10 / Шкаленко Вера Владимировна. – Волгоград, 2015. – 38 с.

173. Щитковская, Т. Р. Влияние хелатных комплексов и L-карнитина на качество мяса / Т. Р. Щитковская // Ученые записки Казанской государственной аграрной ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2011. – Т. 206. – С. 286–292.

174. Щитковская, Т. Р. Влияние хелатных комплексов меди и кобальта с метионином в сочетании с L-карнитином на обмен липидов в сыворотке крови цыплят-бройлеров / Т. Р. Щитковская, Г. П. Логинов, О. Н. Павлова // Ученые записки Казанской государственной аграрной ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2012. – № 4. – С. 217–221.

175. Электрофоретическая подвижность эритроцитов как показатель оценки функциональной полноценности мембраны эритроцитов / Н. В. Пурло, О. В. Попова, Л. С. Бирюкова, Г. И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 40–44.

176. Эффективность использования в комбикормах перепелов хелатных комплексов микроэлементов / О. Г. Мерзлякова, В. А. Рогачёв, В. Г. Чегодаев [и др.] // Достижения науки и техники АПК. – 2016. – № 6. – С. 86–92.

177. Эффективность органоминеральных добавок в кормлении животных / Л. Топорова, С. Серебrenникова, В. Галашов [и др.] // Главный зоотехник. – 2012. – № 1. – С. 16–26.

178. Эффективность скармливания адсорбента и ферментного препарата откармливаемым бычкам при повышенном содержании солей тяжелых металлов в кормах / С. Р. Хамикоева, Р. Б. Темираев, В. В. Тедтова, Э. С. Дзодзиева // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 191–195.

179. Ярмоц, Л. Эффективность использования минерального премикса в рационах сухостойных коров / Л. Ярмоц, Ю. Петрова // Главный зоотехник. – 2012. – № 3. – С. 25–27.

180. Яхаев, И. М. Профилактика алиментарного бесплодия с использованием хелатсодержащих препаратов : дис. ... канд. биол. наук / Яхаев Иван Михайлович. – Москва, 2021. – С. 216.

181. A new type of metal chelate affinity chromatography using trivalent lanthanide ions for phosphopeptide enrichment / M. R. Mirza, M. Rainer, C. B. Messner [et al.] // *Analyst*. – 2013. – Vol. 138, № 10. – P. 2995–3004.

182. Synthesis of phenanthro[1,2-d]azepine derivatives containing a new heterocyclic system from the aporphine alkaloid glaucine / A. A. Zubenko A. S. Morkovnik, L. N. Divaeva [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 320–322.

183. Added dietary cobalt or vitamin B12, or injecting vitamin B12 does not improve performance or indicators of ketosis in pre- and post-partum Holstein-Friesian dairy cows / W. A. D. V. Weerathilake, A. H. Brassington, S. J. Williams [et al.] // *Animal*. – 2019, Apr. – № 13 (4). – P. 750–759.

184. Anderson, S. P. T. Nickel and cobalt: Their physiological action on the animal organism / S. P. T. Anderson // *J. Anat. Physiol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 89–123.

185. Antimicrobial resistance among enterococci from pigs in three European countries / F. M. Aarestrup, H. Hasman, L. B. Jensen [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2002. – Vol. 68, № 8. – P. 4127–4129.

186. Beuck, S. Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small-molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis / S. Beuck, W. Schanzer, M. Thevis // *Drug Test. Anal.* – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 830–845.

187. Briley, S. Metabolism and Relaxation Properties of Iron Oxide Particles for Magnetic Resonance Imaging / S. Briley, K. Degradation // *Acta Universitatis Upsalensis. Comprehensive summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine Uppsala*. – 2004. – № 1362. – 92 p.

188. Brugger, D. Zn metabolism of monogastric species and consequences for the definition of feeding requirements and the estimation of feed Zn bioavailability / D. Brugger, W. M. Windisch // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. – 2019. – Vol. 20. – P. 617–627.

189. Choice of bacterial DNA extraction method from fecal material influences community structure as evaluated by metagenomic analysis / A. Wesolowska-Andersen [et al.] // *Microbiome*. – 2014. – № 2(1). – P. 19.

190. Comparative efficacy of commercial inactivated Newcastle disease virus vaccines against Newcastle disease virus genotype VII in broiler chickens / M. E. Sedeik, A. R. Elbestawy, N. A. Elshall [et al.] // *Poultry Science*. – Vol. 98, № 5. – 2019. – P. 2000–2007.

191. Coordination chemistry of surface-grafted ligands for antibacterial materials / P. Pallavicini, G. Dacarro, Y. A. Diaz-Fernandez, A. Taglietti // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2014. – Vol. 275. – P. 37–53.

192. Correlation between glutathione peroxidase activity and the quantity of selenium in the whole blood of beef calves / I. Harapin, M. Bauer, L. Bedrica, D. Potocnjak // *Veterinary Faculty Zagreb (Croatia). Clinic for Internal Diseases of Domestic Animals; Acta-Veterinaria (Czech Republic)*. – 2000, Jun. – Vol. 69(2). – P. 87–92.

193. Cuifetti, G. Blood rheology in men with essential hypertension and capillary rare fraction / G. Cuifetti, L. Pasqualini, M. Pirro // *J. Hum Hypertens*. – 2002. – Vol. 16, № 8. – P. 529–531.

194. Design of biocompatible immobilized *Candida rugosa* lipase with potential application in food industry / Ivić J. Trbojević, D. Veličković, A. Dimitrijević [et al.] // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2016. – Vol. 96, № 12. – P. 4281–4287.

195. DP-b99, a membrane-activated metal ion chelator, as neuroprotective therapy in ischemic stroke / H. C. Diener, D. Schneider, Y. Lampl [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, № 6. – P. 1774–1778.

196. High-performance liquid chromatography of synthetic polymers on short monolithic columns / E. Maksimova, E. Vlach, E. Sinitsyna, T. Tennikova // *Journal of separation science*. – 2013. – Vol. 36, № 23. – P. 3741–3749.

197. Effect of dietary supplementation of *Ligustrum lucidum* on performance, egg quality and blood biochemical parameters of Hy-Line Brown hens during the late laying period / X. Li, W. He, M. Yang [et al.] // *Animal*. – 2017. – № 11(11). – P. 1899–1904.

198. Effect of vitamin E supplementation in diets with a low concentration of selenium on mammary gland health of dairy cows / W. P. Weiss, J. S. Hogan, D. A. Todhunter, K. L. Smith // *J. Dairy Sci.* – 1997, Aug. – № 80(8). – P. 1728–1737. – DOI : 10.3168/jds.S0022-0302(97)76105-8.

199. Effects of zinc sources and levels of zinc amino acid complex on growth performance, hematological and biochemical parameters in weanling pigs / Y. Zhang, T. L. Ward, F. Ji [et al.] // *Asian-Austral. J. Anim. Sci.* – 2018. – Vol. 31. – P. 1267–1274.

200. Effects of zinc-bearing clinoptilolite on growth performance, cecal microflora and intestinal mucosal function of broiler chickens / Z. G. Tang, C. Wen, L. C. Wang [et al.] // *Animal Feed Science and Technology.* – 2014. – Vol. 189. – P. 98–106.

201. Erythrocytes from magnesium-deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress / A. M. Freedman, T. Mark, R. E. Stafford [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1992. – Vol. 262. – P. 1371.

202. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). – Strasbourg, 1986.

203. Ganz, T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz // *Blood.* – 2003. – № 102(3). – P. 783–788.

204. Gille, D. Vitamin B12 in meat and dairy products / D. Gille, A. Schmid // *Nutr Rev.* – 2015, Feb. – № 73(2). – P. 106–115.

205. Iron metabolism and maternal-fetal iron circulation / A. Słomka, E. Zekanowska, K. Piotrowska, J. Kwapisz // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2012. – № 66. – P. 876–887.

206. Kamalakannan, P. Synthesis and characterization of cobalt and nickel chelates of 5-dimethylaminomethyl-2-thiouracil and their evaluation as antimicrobial and anticancer agents / P. Kamalakannan, D. J. Venkappayya // *J. Inorg. Biochem.* – 2002, May. – Vol. 21, № 90(1–2). – P. 22–37.

207. Kumar, P. S. Review. Nanotechnology and animal health / P. S. Kumar // *Veterinary World.* – 2010. – Vol. 3, № 12. – P. 567–569.

208. Lippi, G. Cobalt chloride administration in athletes: a new perspective in blood doping? / G. Lippi, M. Franchini, G. C. Guidi // *Br. J. Sports Med.* – 2005. – Vol. 39, № 11. – P. 872–873.
209. Lipunova, E. A. General adaptation reaction of erythrocytic blood population of birds at photodesynchronose / E. A. Lipunova // *European J. of Natural History.* – 2007. – № 2. – P. 69–70.
210. The impact of feeding supplemental chelated trace minerals on shell quality, tibia breaking strength, and immune response in laying hens / M. Manangi, M. Vazques-Anon, J. D. Richards [et al.] // *J. Appl. Poult. Res.* – 2015. – № 24. – P. 316–326.
211. Manifestations of intoxication by seleniumaccumulationg plants / K. R. Van Kampen, L. F. James, R. F. Keeler // *Effects of poisonous plants on livestock.* – New York : Academic Press, 2007. – P. 135–138.
212. Manwell, C. Survey of hemoglobins in wild birds / C. Manwell, C. M. Baker // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 1963. – Vol. 49. – P. 496–504.
213. Mills, G. C. Hemoglobin catabolism. Glutathione peroxidasean an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown / G. C. Mills // *J. Biol. Chem.* – 1957. – Vol. 229, № 1. – P. 189–197.
214. Nfor, E. N. Novel mixed ligand dinuclear complex of cobalt (II): synthesis, characterization and magnetic studies / E. N. Nfor, L. L. Keenan // *Scientific Research.* – 2014. – № 3. – P. 22–29.
215. Özcan, A. A. Molecular Imprinted Solid-Phase Extraction System for the Selective Separation of Oleuropein from Olive Leaf / A. A. Özcan, S. Demirli // *Separation Science and Technology.* – 2014. – Vol. 49, № 1. – P. 74–80.
216. Effects of poisonous plants on livestock / R. F. Keeler, K. R. Van Kampen [et al.]. – New York : Academic Press, 2008. – P. 67–84.
217. Remodeling of Zn²⁺ Homeostasis upon Differentiation of Mammary Epithelial Cells / Y. Han, L. Sanford, D. M. Simpson [et al.] // *Metallomics.* – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 1–29.
218. Reversible myelopathy with vitamin B12 deiciency / M. G. Senol, G. Sonmez, F. Ozdag, M. Saracoglu // *În: Singapore Med. J.* – 2008. – № 49(11). – P. 330–332.

219. Schalekamp, M. Re-evaluation of the multiple haemoglobins during the ontogenesis of the chicken. Electrophoretic and chromatographic characterization, polipeptide composition and immunochemical properties / M. Schalekamp, D. Van Goor, R Slingerland // *J. Embryol Exp. Morphol.* – 1972, Dec. – № 28(3). – P. 681–713.

220. Selenium and vitamin E in blood sera of cows from farm with increased incidence of disease / U. Braun, R. Forrer, W. Purer [et al.] // *Vet. Rec.* – 2007. – Vol. 128. – P. 543–547.

221. Synthesis of phenanthro [1,2-D] azepine derivatives containing a new heterocyclic system from the aporphine alkaloid gluacine / A. A. Zubenko, A. S. Morkovnik, L. N. Divaeva, V. G. Kartsev // *Mendeleev Communications.* – 2018. – № 28(3). – P. 320–322. – DOI 10.1016/j.mencom.2018.05.031.

222. Taylor, A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements / A. Taylor // *Ann. Clin. Biochem.* – 1996. – Vol. 33. – P. 486–510.

223. Taylor, A. Cobalt: a review / A. Taylor, V. Marks // *J. Hum. Nutr.* – 1978. – Vol. 32. – P. 145–177.

224. The digestibility of organic trace minerals along the small intestine in broiler chickens / Y. M. Bao, M. Choct, P. A. Iji, K. Bruerton // *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* – 2010. – Vol. 23. – P. 90–97.

225. Tkachik, L. V. Biochemical indicators of blood serums in pigs after application of the Lg-Max organic fodder additive in feeding / L. V. Tkachik, S. A. Tkachuk. – 2019. – DOI : 10.31548/dopovidi2019.01.026.

226. Water amino acid chelated trace mineral-supplementation decreases circulating and intestinal HSP70 and pro-inflammatory cytokine gene expression in heat-stressed broiler chickens / V. F. A. Baxter, E. S. Greene, M. T. Kidd [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2020. – Vol. 98, № 3.

227. Weiss, G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L. T. Goodnough // *Blood.* – 2019. – № 133(1). – P. 40–50. – DOI : 10.1182/blood-2018-06-856500.

228. Weiss, L. P. The structure of hematopoietic tissue / L. P. Weiss // *Blood: Principles and Practice of Hematology* / ed. R. I. Handin. S. E. Lux, T. P. Stossel. – Philadelphia : J. B. Lippincott, 1995. – P. 155–169.

229. Atomic weights of the elements 2011 (IUPAC Technical Report) / M. E. Wieser, N. Holden, T. B. Coplen [et al.] // Pure and Applied Chemistry. – 2013. – Vol. 85, № 5. – P. 1047–1078.

230. Yan, F. Effects of probiotic supplementation on performance traits, bone mineralization, cecal microbial composition, cytokines and corticosterone in laying hens / F. Yan, G. Murugesan, H. Cheng // Animal. – 2019. – № 13(1). – P. 33–41.

231. Young, R. S. Cobalt / R. S. Young // Biochem. Essent. Ultratrace elem. – 1985. – P. 133–147.

232. Gorlov, I. F. Aspartate-complexed minerals in feeding broiler chickens / I. F. Gorlov, Z. B. Komarova, D. N. Nozhnik [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016, September-October. – № 7(5). – P. 2890.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2839002

Способ получения кормовой добавки для повышения продуктивности поросят на откорме и кур

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Кубанский государственный аграрный университет
имени И.Т. Трубилина" (RU)*

Авторы: *Струнин Борис Павлович (RU), Калашник
Владимир Николаевич (RU), Косых Анастасия
Валерьевна (RU)*

Заявка № 2024113229

Приоритет изобретения 16 мая 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 24 апреля 2025 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 16 мая 2044 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



СОГЛАСОВАНО:

Директор учебно-опытного хозяйства «Кубань»



Т. В. Логойда

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе Кубанского ГАУ, профессор



А. Г. Кощаев

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

научно-технической разработки в производство

Мы, нижеподписавшиеся, представители ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина»: ветеринарный врач научно-испытательного центра «Ветфармбиоцентр» В.А. Беляк, аспирант кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики А.В. Косых с одной стороны, и представитель учебно-опытного хозяйства «Кубань» в лице директора учебно-опытного хозяйства Т. В. Логойда, с другой стороны, составили настоящий акт о том, что сотрудниками ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» ветеринарным врачом научно-испытательного центра «Ветфармбиоцентр» В.А. Беляком, аспирантом кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики А.В. Косых, в условиях учебно-опытного хозяйства «Кубань» внедрена научно-исследовательская работа на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве»

Производственные опыты проводились на 200 головах свиней. Кормовую добавку кобаметин включали в состав суточного рациона поросят опытных групп от 60-дневного возраста до окончания технологического цикла выращивания, согласно периодам, принятым в хозяйстве. Весь период опыта длился 103 дня.

Результаты применения хелатной кормовой добавки в технологии выращивания свиней 3-х породного гибрида (LYD) на мясо продемонстрировали, что использование добавки эффективно в опытных группах, однако с учетом экономической целесообразности рекомендовано её использовать ежедневно в дозе 3 мг/кг живой массы. Экономическая эффективность от применения кормовой добавки кобаметин составила 2,6 руб. на 1 руб. затрат.

Управляющий УПК «Пятачок»

Е. С. Ульяницкая

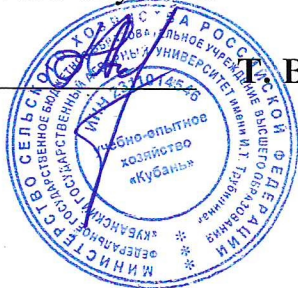
Представители ФГБОУ ВО
«Кубанский государственный
аграрный университет имени
И. Т. Трубилина»

В.А. Беляк

А.В. Косых

СОГЛАСОВАНО:

Директор учебно-опытного
хозяйства «Кубань»



Т. В. Логойда

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе
Кубанского ГАУ, профессор



А. Г. Кощаев

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

научно-технической разработки в производство

Мы, нижеподписавшиеся, представители ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина»: ветеринарный врач научно-испытательного центра «Ветфармбиоцентр» В.А. Беляк, аспирант кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики А.В. Косых с одной стороны, и представитель учебно-опытного хозяйства «Кубань» в лице директора учебно-опытного хозяйства Т. В. Логойда, с другой стороны, составили настоящий акт о том, что сотрудниками ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» ветеринарным врачом научно-испытательного центра «Ветфармбиоцентр» В.А. Беляком, аспирантом кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики А.В. Косых, в условиях учебно-опытного хозяйства «Кубань» внедрена научно-исследовательская работа на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве»

Производственные опыты проводились на 1500 цыплятах-бройлерах кросса Росс 308. Результаты применения хелатной кормовой добавки кобаметин в технологии выращивания молодняка птиц на мясо продемонстрировали, что использование добавки эффективно в опытных группах, однако с учетом экономической целесообразности рекомендовано её использовать ежедневно в дозе 2 мг/кг живой массы. Экономическая эффективность от применения кормовой добавки кобаметин в птицеводстве составила 3,3 руб. на 1 руб. затрат

Представители ФГБОУ ВО
«Кубанский государственный
аграрный университет имени
И. Т. Трубилина»

В.А. Беляк

В.А. Беляк

А.В. Косых

А.В. Косых

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ)
460014, г. Оренбург, ул. Челюскинцев, 18
тел./ факс (3532) 77-52-30
e-mail: rector@orensau.ru; <http://www.orensau.ru>
ОКПО 00493422, ОГРН 1025601020521
ИНН/КПП 5610042441 / 561001001

от _____ № _____
на _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ

А. Г. Гончаров

« _____ »

* 2 *

2024 г.

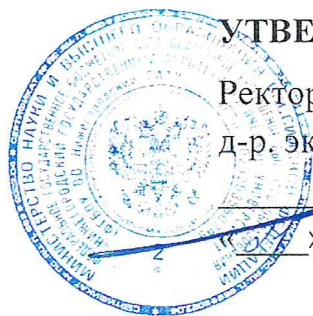
КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология приняты к внедрению в учебный процесс федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный аграрный университет». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей в институте биотехнологии и ветеринарной медицины.

Декан факультета ветеринарной медицины,
д-р биол. наук, доцент



А.А. Торшков



УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО Нижегородский ГАТУ,
д-р. экон. наук, профессор

И. Л. Воротников

» августа 2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология приняты к внедрению в учебный процесс федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей на ветеринарном факультете.

Декан ветеринарного факультета,
кандидат ветеринарных наук, доцент

Е.В. Медова



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ



«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ)

Зоотехнический пер., д. 12, г. Ставрополь, 355017
тел.: 8(8652) 35-22-82; 35-22-83 факс: 8(8652) 71-58-15.

E-mail: inf@stgau.ru http: www.stgau.ru
ОКПО 00493221, ОГРН 1022601993468, ИНН 2634003069

26.08.2024 № 15-20/28-3704
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и
стратегическому развитию
ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный аграрный
университет»,

д-р экономических наук,
профессор

А. Н. Бобрышев

«26» августа 2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология приняты к внедрению в учебный процесс ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей в институте ветеринарии и биотехнологии.

Директор института ветеринарии и
биотехнологии, д-р биол. наук, профессор

В. С. Скрипкин

УТВЕРЖДАЮ



Проректор

по учебной и научной работе

ФГБОУ ВО Чувашский ГАУ,

кандидат экономических наук, доцент

Л. М. Иванова

«22» августа 2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология, приняты к внедрению в учебный процесс Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный аграрный университет». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей на факультете ветеринарной медицины и зоотехнии.

Декан факультета

ветеринарной медицины и зоотехнии,

кандидат сельскохозяйственных наук,

доцент

Г.М. Тобоев

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и
методической работе
ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья,
канд. техн. наук, доцент

«» В. В. Бердышев
2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология приняты к внедрению в учебный процесс ФГБОУ ВО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей в институте биотехнологии и ветеринарной медицины.

Директор института биотехнологии и
ветеринарной медицины,
д-р с.-х. наук, доцент



 А. А. Бахарев

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и
инновациям ФГБОУ ВО «Уральский
государственный аграрный университет»,
канд. с.-х. наук, доцент

М. Ю. Карпухин

2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология приняты к внедрению в учебный процесс ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей на факультете ветеринарной медицины и экспертизы.

Декан факультета ветеринарной
медицины и экспертизы,
канд. биол. наук, доцент

А. А. Зуев

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной

и инновационной деятельности

ФГБОУ ВО «Башкирский

государственный аграрный университет»,

д-р биол. наук, доцент



И. В. Чудов

2024 г.

КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1 Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология приняты к внедрению в учебный процесс ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей на факультете биотехнологии и ветеринарной медицины.

Декан факультета биотехнологий и
ветеринарной медицины,
д-р ветеринар. наук, доцент

Г. В. Базекин

Подпись *Базекин Г.В.*
ЗАВЕРЯЕТ
Заведующий канцелярией
« *15* » 20
ИНН 0278011005



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО «Кубанский
государственный аграрный
университет им. И.Т.Трубилина»,
канд. экон. наук, доцент

А.В. Петух

«20»

2024 г.



КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований аспиранта кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Косых Анастасии Валерьевны по диссертационной работе на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и птицеводстве», выполненной по специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология приняты к внедрению в учебный процесс ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина». Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий для студентов, подготовки квалификационных научных работ и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей на факультете ветеринарной медицины.

Декан факультета ветеринарной
медицины, канд. ветеринарных наук,
доцент



А.Н. Шевченко

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный
университет имени И. Т. Трубилина»

ФГБНУ «Северо-Кавказский научно-исследовательский
ветеринарный институт» – филиал ФГБНУ Федеральный
Ростовский аграрный научный центр»

ПРИМЕНЕНИЕ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ КОБАМЕТИН В СВИНОВОДСТВЕ И ПТИЦЕВОДСТВЕ

Методические рекомендации

Краснодар
КубГАУ
2024

Составители: А. Г. Коцаев, А. В. Косых, В. В. Чекрышева,
С. В. Костенко, Р. В. Чусь, А. А. Попов, А. В. Лунева, О. П. Неве-
рова, А. А. Бойко

**Применение кормовой добавки кобаметин в свиноводстве и
птицеводстве** : метод. рекомендации / сост. А. Г. Коцаев [и др.]. –
Краснодар : КубГАУ, 2024. – 67 с.

В методических рекомендациях представлен метод разработки хелатной кормовой добавки кобаметин, его фармако-токсикологические свойства, результаты применения в составе рациона цыплят-бройлеров и поросят на откорме, на основании чего обоснована экономическая эффективность использования добавки и даны практические рекомендации по ее применению.

Предназначены для фармакологов, ветеринарных врачей, сотрудников научно-исследовательских лабораторий, занимающихся вопросами выращивания сельскохозяйственных животных и птицы, аспирантов, обучающихся по направлениям подготовки 36.06.01 Ветеринария и зоотехния и всем интересующимся вопросами применения кормовых добавок при выращивании птицы.

Рекомендации подготовлены в рамках выполнения тематического плана НИОКР, утвержденного Ученым советом ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ на 2021–2025 гг. (протокол № 10 от 20.12.2020, номер государственной регистрации 121032300041-1).

Рассмотрено и одобрено на заседании Ученого совета ФГБНУ «Северо-Кавказский научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ ФРАНЦ», протокол № 8 от 13 августа 2024 г.

© ФГБОУ ВО «Кубанский
государственный аграрный
университет имени
И. Т. Трубилина», 2024

Рассмотрено и одобрено Ученым советом ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ

Протокол № 3 от 18 марта 2024 года
Зам. председатель, канд. эконом. наук

А. В. Петух

ИНСТРУКЦИЯ ПО ВЕТЕРИНАРНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ КОБАМЕТИН (в порядке производственных испытаний)

Изготовлено: ООО «Базис», г. Уфа, Лесной пр-д, д. 8, кв. 82

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Кобаметин – кормовая добавка, представляющая собой 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II).

1.2 Лекарственная форма порошок для перорального применения, содержащая в своем составе кобальт (II) – 23,7, соединение 2-амино-4-(S-метилсульфонимидолил) бутановой кислоты – остальное.

1.3 По внешнему виду мелкодисперсный порошок розового цвета, без запаха.

2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1 Выпускают в фасованных пакетах по 100, 200, 1000 г. Упакованных в картонные коробки по 10 шт.

2.2 Каждую коробку маркируют с указанием адреса производителя, назначения и способа применения, номера партии, даты изготовления, срока и условий хранения, массы нетто, надписи: «Для ветеринарного применения». Прилагается инструкция на русском языке.

2.3 Хранить в закрытой упаковке при температуре не выше 25 С, при относительной влажности не более 75%.

2.4 Срок годности при условиях соответствующего хранения не более 5 лет. Не использовать по истечении срока годности.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Спектр фармакологической активности составляющих веществ в кормовой добавке кобаметин представлен каталитической активностью за

счет усиления работы ферментов, принимающих активное участие в процессах трансфосфорилирования; а также ростостимулирующими, иммуностимулирующими, белоксинтезирующими, детоксикационными, мембранопротективными свойствами.

Соединение 2-амино-4-(S-метил-сульфонимидолил) бутановой кислоты с кобальтом (II) в своем составе содержит метионин. Эта аминокислота является незаменимой, одной из важных функций метионина является инициирование трансляции белка и взаимодействие с матричной РНК, ее первым кодоном, это взаимодействие необходимо для образования пептидной связи, благодаря которой происходит построение молекул в цепочку белка. Как и другие аминокислоты подвергается реакциям дезаминирования и трансаминирования, с образованием новых органических соединений.

В своей химической структуре метионин содержит активную метильную группу ($^-\text{CH}_3$), для ее активации происходит присоединение аденозина с образованием аденозилметионина – соединения, находящегося в каждой клетке организма, являющегося активной формой метионина, и его образование происходит в присутствии АТФ и фермента метионин-аденозилтрансферазы. Метильная группа в составе аденозилметионина является реактивной и способна осуществлять синтез новых соединений благодаря реакции трансметилирования. В результате этой реакции аденозилметионин переходит в S-аденозилгомоцистеин, который может гидролизироваться до аденозина и гомоцистеина. Гомоцистеин способен на обратную реакцию превращения в метионин при наличии в реакциях метил- H_4 -фолата и цианокобаламина.

В ходе обмена веществ метильная группа с S-аденозилметионина может переходить на ряд соединений с образованием таких биологически активных соединений, как холин, карнитин, креатин, фосфатидилхолин и др. Помимо синтеза новых соединений, S-аденозилметионин способен инактивировать естественные продукты метаболизма, такие как биогенные амины, а также участвовать в процессах детоксикации токсических соединений в печени, в частности лекарственные препараты. S-аденозилметионин под действием фермента фосфатидил-этаноламинтрансметилазы может переходить в фосфатидилхолин (лецитин), этот процесс протекает в клетках печени. Это соединение играет большую роль в построении клеточных мембран и синтезе липопротеинов, осуществляющих транспорт липидов в организме. В другие клеточные структуры организма лецитин трансформируется в виде липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Большая роль отводится фосфатидилхолину в формировании липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Кобальт, входящий в состав хелатной кормовой добавки кобаметин, принимает активное участие в процессах кроветворения, под его влиянием происходит нормализация образования эритроцитов, их молодых форм ретикулоцитов и гемоглобина. Положительный гемопозитический эффект кобальта, усиливается при одновременном применении с солями марганца, железа и меди. Кобальта повышает резистентность организма, положительно влияет на процесс фагоцитоза и выработку антител. Отмечено влияние кобальта оказывает на образования мышечных белков, общее количество сывороточного белка за счет фракций глобулиновой и альбуминовой.

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Для увеличения продуктивности, сохранности и получения качественного мяса кормовую добавку кобаметин рекомендуем назначать цыплятам-бройлерам с 10-го по 42-й день выращивания с кормом из расчета 2,0 мг/кг живой массы.

4.2 Поросятам 60-дневного возраста в течение откормочного периода в состав основного рациона рекомендуется включать добавку из расчета 3 мг/кг.

4.3 При использовании кобаметина в рекомендуемых дозировках не отмечено побочных эффектов и осложнений.

4.4 После использования кобаметина получаемую продукцию можно применять без ограничений.

5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 При использовании кобаметина следует соблюдать правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с ветеринарными препаратами и кормовыми добавками.

Инструкция разработана: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина»; 350044, Россия, г. Краснодар, ул. Калинина, д. 13, главный учебный; тел. +7 (861) 221-56-37



Министерство
сельского хозяйства
Российской Федерации

ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ 2022

XXIV ВСЕРОССИЙСКАЯ АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ ВЫСТАВКА

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ

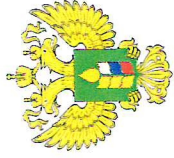
БРОНЗОВОЙ МЕДАЛЬЮ

**ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ,
г. Краснодар**

*За разработку технологий повышения продуктивности
и резистентности сельскохозяйственной птицы*

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д.Н. ПАТРУШЕВ



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СВИДЕТЕЛЬСТВО К ЗОЛОТОЙ МЕДАЛИ



В номинации: «За достижения в области инноваций АПК»

**ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный
университет имени И.Т. Трубилина»**

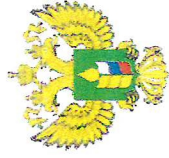
*Технология получения и эффективность применения хелатной
кормовой добавки для сельскохозяйственных животных*

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А. Н. ПАТРУШЕВ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2023





МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

К ЗОЛОТОЙ МЕДАЛИ

В номинации: «За достижения в области инноваций АПК»
**ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
аграрный университет
имени И. Т. Трубилина»**

**«РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ В
СВИНОВОДСТВЕ И ПТИЦЕВОДСТВЕ»**

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

АУТ О. Н.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2024

