

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

На правах рукописи

РЕЗНИЧЕНКО АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРОФЛАВИНА ПРИ
ГЕПАТОЗАХ ПОРОСЯТ**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук**

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, профессор
С.Б. Носков

Белгород - 2017

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение	4
2 Обзор литературы	11
2.1 Основные заболевания печени поросят	11
2.2 Механизм повреждения печени ксенобиотиками.....	18
2.3. Значение биооксидантов для организма животных.....	23
3 Основное содержание работы	30
3.1 Материал и методы исследования	30
4 Результаты собственных исследований	36
4.1 Определение переносимости карофлавина на поросятах.....	36
4.2. Терапевтическое действие карофлавина при экспериментальном токсическом гепатите на белых крысах.....	39
4.3 Оценка клинического состояния и биохимических показателей крови поросят-отъемышей в производственных условиях	52
4.4 Терапевтическое действие карофлавина при гепатозах поросят-отъемышей, выявление оптимальных доз препарата.....	56
4.4.1. Интенсивность роста и сохранность.....	55
4.4.2. Морфологические и биохимические показатели крови.....	59
4.4.3. Показатели естественной резистентности.....	64
4.4.4. Физико-химические показатели мяса.....	65
4.5. Сравнение эффективности действия карофлавина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона при гепатозах поросят.....	67
4.5.1. Интенсивность роста и сохранность.....	67
4.5.2. Морфологические и биохимические показатели крови.....	69
4.5.3. Показатели естественной резистентности организма.....	74
4.5.4. Физико-химические, органолептические показатели и аминокислотный состав мышечной ткани поросят.....	76
4.6. Производственные испытания.....	79

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
Практические предложения.....	93
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	95
Приложение.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

В настоящее время свиноводство играет одну из решающих ролей в обеспечении населения страны продуктами питания, так как свиньи являются одними из наиболее скороспелых животных. Между тем значительную проблему на свиноводческих комплексах представляет высокая заболеваемость молодняка. Причём болезни пищеварительной системы занимают лидирующее положение. Эти заболевания имеют, как правило, полиэтиологическую природу, а развитие патологического процесса может начинаться по-разному и зависит от сочетания этиологических факторов. Нередко они носят массовый характер и наносят хозяйствам большой экономический ущерб [62, 103].

Наиболее часто встречается токсическая дистрофия печени (гепатоз). В крупных промышленных свиноводческих комплексах это заболевание наблюдается в течение всего года и нередко сочетается с патологией других органов и систем, приводит к падежу поросят и наносит большой экономический ущерб [1,125]

Многочисленные исследования ряда ученых показали, что заболевание развивается в тех хозяйствах, где свиньям длительное время скармливают недоброкачественные, прогорклые корма, где рационы не сбалансированы по протеину, витаминам и минеральным веществам, а также при дефиците незаменимых аминокислот и неудовлетворительном микроклимате [2, 14, 43, 50].

Многие авторы считают, что у молодняка свиней преобладают экзогенные причины в развитии дистрофии печени [64, 99]. Некоторые исследователи указывают, что основной причиной является кормовая интоксикация организма, возникающая в результате скармливания свиноматкам и поросятам испорченных, долго хранившихся и недоброкачественных кормов [11, 20].

Есть мнение о токсическом поражении печени при скармливании кормов,

содержащих сравнительно небольшое количество таких ядовитых веществ, как госсипол (содержится в комбикормах, предназначенных только для свиней, находящихся на откорме), соланин (находится в позеленевшем и проросшем картофеле), масляная кислота (содержится в испорченном силосе), а также алкалоиды, сапонины, минеральные яды и др. [31].

На фоне токсической дистрофии печени у поросят развиваются гастроэнтериты. При этом в схему лечения включаются антимикробные препараты, в том числе обладающие гепатотоксическим действием, что усугубляет патологический процесс [73, 31].

Установлено, что одной из составляющих патогенеза при заболеваниях печени, является высокая интенсивность реакций перекисного окисления липидов и снижение напряжённости антиоксидантной защиты. В этой связи для лечения и профилактики данных заболеваний целесообразно использование антиоксидантных препаратов. В свиноводстве таким препаратом традиционно является витамин Е, который применяется в виде синтетического токоферола ацетата, как парэнтерально, так и при добавлении в корм [82]. Имеются сведения о том, что применяемые синтетические препараты не всегда оказывают в организме физиологическое действие, присущее витамину Е [28, 78].

В этой связи на первое место выходит разработка профилактических мероприятий, основанных на устранении, как причины токсических повреждений печени, так и основных составляющих патогенеза.

Степень разработанности темы.

Изучению заболеваниям печени поросят посвящены труды многих учёных. Как считают Т. М. Bernardo et. Al. [102] и Chinoy N.J. et al. [98] причинами токсических гепатозов и гепатитов выступают экзотоксины (токсины микроорганизмов, микотоксины, пестициды), поступающие с кормами и эндотоксины, образующиеся в организме при метаболических болезнях [90, 98]. Этиологическими факторами респираторных заболеваний выступают погрешности в содержании и кормлении, а также специфическая и неспецифическая микрофлора (*Mycoplasma*

hyopneumoniae, Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Haemophilus parasuis, Bordetella bronchiseptica и др.).

Многие авторы указывают на ведущую роль в возникновении данных заболеваний острых и хронических стрессов, сопровождающихся снижением естественной резистентности и иммунной реактивности [94].

Установлено отрицательное воздействие на печень ряда лекарственных средств, микотоксинов и других экотоксикантов, гепатотоксичность которых резко возрастает в процессе биотрансформации в организме в связи с образованием активных метаболитов [49].

Изучению патогенеза токсического поражения печени посвятили свои работы многие учёные [10, 43]. По их мнению, на фоне недостатка биологически активных веществ под воздействием гепатотоксических факторов возникают глубокие дистрофические изменения в печени. А именно токсические вещества, поступающие с кормом и образующиеся в организме при нарушении пищеварения и межклеточного обмена, всасываясь в кровь и попадая в печень, оказывают прямое действие на гепатоциты. В зависимости от количества и длительности их поступления в паренхиму органа, снижается активность окислительных ферментов, резко падает уровень гликогена, развивается жировая инфильтрация, наблюдается распад печеночных клеток, а в дальнейшем их некроз. Избыточное накопление токсинов в организме, неспособность физиологических систем детоксикации обеспечить их эффективное выведение приводит к эндогенной интоксикации организма [36].

По данным С.Б. Матвеева [44], именно среднемолекулярные вещества являются универсальным биохимическим маркером эндогенной интоксикации. Такого рода вещества представлены промежуточными и конечными продуктами нормального и нарушенного белкового и липидного обмена, они накапливаются в организме в количествах, превышающих нормальные концентрации, и являются продуктами свободнорадикального перекисного окисления липидов, промежуточного метаболизма, среднемолекулярными пептидами.

При поражении печени, независимо от этиологии, ведущим патоморфоло-

гическим синдромом является нарушение клеточных структур, что приводит к повышению проницаемости и (или) разрушению мембран гепатоцитов и их органелл и развитию гиперферментемии митохондриального фермента АсАТ и цитоплазматического фермента АлАТ [66, 84].

В последние годы убедительно доказано, что процессы перекисного окисления липидов являются одним из важных механизмов повреждения гепатоцитов и/или прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени [59]. Наиболее токсичные радикальные продукты перекисного окисления липидов удаляются главным образом биологическими антиоксидантами, к которым относятся фенольные антиоксиданты – альфа-токоферол, флавоноиды и др. Их действие усиливают цистеин, метионин, а также витамины А и С, бета-каротин [17]. К биооксидантам относятся жирорастворимые витамины [4, 56, 69].

Исходя из этого, нами, совместно с учёными-химиками ЗАО «Петрохим» (Белгород) был разработан новый комплексный препарат, в состав которого вошли каротин, биофлавоноидный комплекс лиственницы, а также витамины А, Дз и Е, который получил название карофлавин.

Цель и задачи исследований. Основная цель настоящей работы состояла в изучении влияния карофлавина на организм молодняка свиней, с тем чтобы предложить этот препарат в качестве терапевтического средства при гепатозах поросят и установлении его гепатопротекторных свойств при экспериментальном токсическом гепатите на белых крысах.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

- определить переносимость карофлавина на поросятах-отъёмышках;
- вызвать токсический гепатит у белых крыс путём применения четырёххлористого углерода и установить терапевтический эффект карофлавина в сравнении с гепатовексом;
- оценить клинико-биохимический статус поросят в промышленных условиях;

- оценить действие карофлавина, как терапевтического средства при гепатозах поросят, установить оптимальные дозы препарата и сравнить его действие с ларикарвитом;
- сравнить эффективность терапевтического действия карофлавина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона при гепатозах поросят, определить химический состав и биологическую ценность мяса
- экономически обосновать использование карофлавина в свиноводстве.

Научная новизна работы.

На модели острого токсического гепатита впервые изучены гепатотропные свойства карофлавина. Действие препарата проявлялось восстановлением функции гепатоцитов лабораторных животных, что сопровождалось снижением до физиологической нормы активности ферментов переаминирования, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови.

Впервые изучено действие карофлавина как лечебного средства при гепатозах поросят. Установлено, что карофлавин положительно влияет на биохимический состав крови животных, нормализует функцию печени, повышает приросты, сохранность и естественную резистентность поросят, улучшает качество животноводческой продукции.

Дано обоснование возможности использования карофлавина в качестве лечебно-профилактического средства при гепатозах поросят.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Предложен новый препарат для лечения гепатозов поросят и дано экономическое обоснование использования его в животноводстве

Разработана нормативная документация: наставление по применению карофлавина, ТУ на промышленное производство, свидетельство о государственной регистрации, утверждённое Россельхознадзором.

Методология и методы исследования.

Изучение безвредности карофлавина проводили на поросятах-отъёмышках, при этом использовали клинические и биохимические методы исследования.

Токсический гепатит у белых крыс вызывали путём внутрибрюшинного введения четырёххлористого углерода.

Для оценки биохимического состава крови использовали биохимический анализатор «Хитачи».

Диагностику функционального состояния печени поросят проводили на основании анамнеза, клинических симптомов, патоморфологических исследований, биохимических исследований проб крови [70].

Для изучения действия карофлавина на организм животных использовали гематологические (морфологические и биохимические показатели крови) методы исследования, определяли неспецифическую резистентность, оценивали качество мяса.

Учитывали сохранность и приросты поросят, проводили патологоанатомическое вскрытие павших животных, определяли экономическую эффективность применения карофлавина в качестве терапевтического средства при гепатозах молодняка свиней.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты изучения безвредности карофлавина на поросятах-отъёмышках;
- доказательства гепатотропного действия препарата на модели острого токсического гепатита на белых крысах;
- доказательства терапевтического действия карофлавина при гепатозах поросят;
- оценка товарного вида и биологической ценности мяса молодняка свиней;
- практические предложения по применению карофлавина в свиноводстве;

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Результаты исследований представлены на международных научно-производственных конференциях: «Мат-лы Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии. – Воронеж 2014; «Проблемы и перспективы инновационного разви-

тия агротехнологий» (Белгород, 2015), Мат-лы онлайн-конференции, посвященной Дню российской науки «Исследования молодых учёных-аграрному производству» (Белгород, 2015); Проблемы и перспективы инновационного развития агротехнологий» (Белгород, 2016); International visegrad summer school «Food science and business studies» (Словакия, Нитра, 2016), расширенном заседании кафедры инфекционной и инвазионной патологии ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я. Горина (2017).

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 13 статей в сборниках международных конференций, центральных журналах и отдельных изданиях (из них 5 – в изданиях рекомендованных ВАК РФ, 1 – в базе - Scopus).

Объем и структура диссертации. Объем диссертации составляет 112 страниц стандартного компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, основного содержания работы, результатов исследований, заключения и практических предложений. Библиографический список включает 140 источников, в том числе – 53 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 4 рисунками, имеется приложение.

2 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1 Основные болезни печени животных

Гепатозы это группа болезней печени различной этиологии, обусловленных нарушением обмена веществ. По преобладанию степени нарушения обмена и структурным изменениям различают зернистую, амилоидную, углеводную и жировую дистрофии печени [106].

Патологоанатомические изменения довольно разнообразны и зависят от вида гепатоза, но всегда характеризуются более или менее выраженными дистрофическими изменениями. Процесс может начинаться с периферии печеночной дольки (перилобулярная дистрофия), с центра (центролобулярная дистрофия) или поражается вся печеночная долька (диффузная дистрофия).

При сохранении стромы органа эти изменения носят обратимый характер, при тяжелых поражениях может наступить печеночная кома [119]. Если болезнь протекает длительно, на вскрытии отмечают репаративную регенерацию, фиброз и цирроз органа.

Токсическая дистрофия печени. Это - своеобразный гепатоз токсического происхождения, характеризующийся общим токсикозом, первичными дистрофическими процессами в печеночных клетках и очень слабой мезенхимной реакцией [91, 135]. Болеют все животные, у поросят болезнь иногда принимает массовый характер.

Симптомы. Различают острое и хроническое течение. Острую дистрофию наблюдают чаще у животных послеотъемного возраста, находящихся на откорме, хроническую - у взрослых животных. При остром течении быстро нарастают

симптомы интоксикации и расстройства желудочно-кишечного тракта: общее угнетение, слабость, рвота, желтушность слизистых, склеры и кожи, температура тела нормальная или несколько понижена. Животные отказываются от корма, у свиней часто появляются приступы клонических судорог. На фоне сердечно-сосудистой недостаточности может наступить смерть. При хроническом течении клинические симптомы менее выражены. Синдрома желтухи может и не быть [60].

Диагноз ставят на основании анамнеза, клинической картины и патолого-анатомического вскрытия. Следует учитывать, что заболевают чаще и с более тяжелым клиническим проявлением животные с повышенным аппетитом, что особенно выражено у свиней.

В крови больных обнаруживают прямой и непрямой билирубин, повышенное содержание гамма-глобулинов и снижение количества сахара [65]. Печень на вскрытии желтого или серо-желтого цвета, с заостренными краями, на ощупь умеренно плотная. В дифференциальном диагнозе исключают гепатиты (в первую очередь инфекционные) и цирроз печени.

Механизм развития жирового гепатоза складывается из повышенного поступления в печень жирных кислот и их предшественников; усиленного синтеза триглицеридов в гепатоцитах и снижения скорости их удаления из печени. Жировая дистрофия наступает в том случае, когда количество жирных кислот превышает возможность гепатоцитов их метаболизировать и секретировать обратно в кровь в составе триглицеридов [21,22].

Патогенез хронического жирового поражения печени в основном сводится к нарушению метаболизма липидов в гепатоцитах и образования липопротеидов. В прогрессировании дистрофических и некробиотических изменений имеют значение не только непосредственное действие повреждающего фактора на печеночную клетку, но и токсико-аллергические процессы.

Острый жировой гепатоз может переходить в хроническую форму, при которой симптомы менее выражены. Возможны слабо выраженные симптомы, при которых клиника характеризуется проявлениями основного заболевания (тирео-

токсикоз, сахарный диабет и др.), токсического поражения других органов или сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. В других случаях наблюдаются выраженные диспепсические явления, общая слабость, тупая боль в правом подреберье; иногда легкая желтуха. Печень умеренно увеличена, с гладкой поверхностью, болезненная при пальпации. Спленомегалия не характерна. Содержание аминотрансфераз в сыворотке крови умеренно или незначительно повышено, нередко также повышено содержание холестерина, β -липопротеидов. Характерны результаты бромсульфалеиновой и вофавердиновой проб: задержка выделения печенью этих препаратов наблюдается в большинстве случаев. Другие лабораторные тесты малоинформативны, но при остром и хроническом гепатозе четко наблюдают снижение уровня глюкозы в крови, повышение пировиноградной и молочной кислот.

Гепатиты. Это - группа болезней печени воспалительной природы, характеризующихся развитием сосудисто-мезенхимальной реакции на повреждение органа [101]. У крупного рогатого скота наиболее распространены неспецифический реактивный и гнойно-некротизирующий гепатиты.

Неспецифический реактивный, или иммунный (острый и хронический негнойный паренхиматозный), гепатит – воспаление печени, выражающееся комплексом альтеративных, экссудативных и пролиферативных изменений, возникающих в органе вторично при разных заболеваниях [77].

Различают активный и персистирующий, перипортальный, портальный и лобулярный гепатиты [96, 137]. Печень при остром гепатите увеличена в объеме, дрябловатой консистенции, неравномерно полнокровна, рисунок долек сглажен, цвет органа пестрый: красно-коричневый, красно-бурый, серо- и красновато-желтый, встречаются также пятнистые кровоизлияния. При хроническом гепатите печень менее увеличена в объеме, плотная, серо- или буро-коричневого цвета с темно-красными полосами и пятнами.

Гнойный гепатит - остро, подостро и хронически протекающая болезнь печени с образованием гнойных очагов в органе. Чаше встречается у взрослого

крупного рогатого скота, растущих животных особенно при бардяном откорме, иногда - у новорожденных телят.

Печень заметно увеличена в объеме, с наличием фибриновых наложений или соединительнотканых разрастаний на поверхности органа. Под капсулой или в глубоких слоях паренхимы видны множественные очажки размером от лесного до грецкого ореха желто-коричневого или серо-коричневого цвета с суховато-крошковатым или саловидным, в более поздних стадиях с зернисто-казеозным содержимым [118].

Встречаются также многочисленные мелкие, с просыное зерно, или отдельные крупные, с куриное яйцо, абсцессы, содержащие сметанообразный гной, с более или менее выраженной фиброзной капсулой.

Циррозы печени. Циррозы – группа хронически протекающих болезней печени различной этиологии, патогенеза с общими признаками: структурной перестройкой органа и диффузным разрастанием соединительной ткани. Встречаются у животных всех видов и в настоящее время рассматриваются как хронические пролиферативные (интерстициальные) воспаления печени, последствия гепатозов и гепатитов [33].

Дистрофические, некробиотические повреждения печени и сосудистые расстройства сопровождаются междольковым и внутريدольковым разрастанием ретикулярной, грануляционной и фиброзной ткани разного гистогенеза [108].

По этиологическому, патогенетическому и морфологическим признакам выделяют несколько видов циррозов: первичные (атрофический и гипертрофический), причинно связанные с экзогенной и эндогенной (кишечного происхождения) интоксикацией, и вторичные (билиарные, инфекционные, паразитарные).

При атрофическом циррозе (Лаеннека) печень серо-коричневого или при наличии жировой инфильтрации и желтухи желтовато-коричневого цвета, уменьшена в объеме, твердой консистенции, с неровной крупно- и мелкобугристой или зернистой (шагреновой) поверхностью.

Гистологически отмечают нарушение балочного строения, атрофию ткани и диффузное разрастание соединительной ткани вокруг долек или их групп (коль-

цеvidный или анулярный цирроз). Атрофический цирроз обычно сопровождается асцитом в связи с застоем крови в портальном круге кровообращения, иногда — паренхиматозной желтухой.

При гипертрофическом циррозе печень значительно, иногда в 2-3 раза, увеличена в объеме, плотной или твердой консистенции, поверхность ее гладкая. Цвет органа серо-коричневый или бурый. Гистологически отмечают диффузное междольковое и внутريدольковое разрастание соединительной ткани, нарушение дольчатого и пластинчатого строения с разобщением печеночных клеток и их дистрофическими, а местами пролиферативными изменениями. Асцит не выражен, но закономерны паренхиматозная желтуха и гиперплазия селезенки.

Постнекротический цирроз развивается в результате обширных некрозов печеночной паренхимы, ведущих к печеночной недостаточности. Встречается он после токсической гепатодистрофии, хронической застойной гиперемии органа (застойный цирроз) и других заболеваниях, вызывающих массивные некрозы гепатоцитов [116].

Протекает по типу атрофического цирроза, но с преимущественным поражением центральных участков долек. В местах гибели печеночной паренхимы происходит разрастание фиброзной ткани, придающей органу более плотную консистенцию и крупно- или мелкоузелковый рисунок. Характерны белковая дистрофия и некроз печеночных клеток.

Билиарные циррозы печени возникают при застое желчи (холеостаз), вызванном закупоркой и воспалением желчевыводных протоков (холангит), закупоркой желчевыводных протоков камнями (желчнокаменная болезнь), гельминтами, опухолями, абсцессами и т.д. Печень при этом незначительно увеличена или чаще уменьшена в объеме, бугристая, желтого цвета [61].

Отмечают также застойную желтуху, катаральный энтерит, обесцвеченные из-за отсутствия желчи химус и кал. Гистологически, наряду с разрастанием соединительной ткани в области глиссоновой триады и желчных ходов, отмечают атрофию гепатоцитов, большое количество желчи и тромбы в желчных капиллярах [37].

Инфекционные циррозы — вторичные. Они встречаются при туберкулезе, сальмонеллезе, бруцеллезе и других инфекционных болезнях. Протекают на фоне основной болезни, преимущественно по типу гипертрофического цирроза [128, 134].

Паразитарные циррозы наиболее часто встречаются у рогатого скота при фасциолезе и дикроцелиозе, у свиней при цистицеркозе. Они протекают по типу атрофических и билиарных. При паразитарном циррозе, возникшем в результате фасциолеза и дикроцелиоза, отмечают воспаление желчных протоков (хронический паразитарный холангит). Протоки расширены, содержат паразитов, в том числе обызвествленных, стенки протоков утолщены. При цистицеркозе в органе часто обнаруживают множественные кровоизлияния в виде темно-красных извилистых линий и полосок с щелевидными отверстиями пробуравленных ходов. В последующем на их месте развиваются фиброзные тяжи серо-белого цвета.

Дифференциальная диагностика болезней печени

Заболевание	Этиология	Клинические признаки
Гепатит	Вирусы, бактерии, патогенные простейшие, токсигенные грибы.	Выраженная печёночная недостаточность, диспептические явления, признаки геморрагического диатеза, желтухи, увеличение печени и селезёнки. Лихорадка. Повышение в крови несвязанного билирубина, снижение активности холинэстеразы, гипоальбуминемия.
Жировой гепатоз, токсическая дистрофия	Испорченные корма, однообразное высококонцентратное, жомово-бардяное кормление, токсигенные гри-	Токсическая дистрофия: резкое угнетение, анорексия, желтуха, увеличение печени, её болезненность. Увеличение содержания в крови свободного билирубина, повышение актив-

	бы, пестициды.	ности АСТ, АЛТ. Селезёнка не увеличена. Жировой гепатоз: уменьшение аппетита, печень умеренно увеличена с гладкой поверхностью. Селезёнка не увеличена. Гиперпротеинемия.
Амилоидоз печени	Гнойно-воспалительные процессы в костях, коже, внутренних органах.	Бледность слизистых оболочек, увеличенная плотная печень и селезёнка, нарушение пищеварения, протеинурия. Снижение уровня гемоглобина крови.
Цирроз печени	Хронический гепатит, гепатоз, испорченные корма, токсины кормов.	Исхудание, снижение аппетита, анемичность и желтушность слизистых оболочек, кожный зуд, увеличение или уменьшение печени, увеличение селезёнки, асцит, геморрагический диатез. В крови: лейкопения, снижение уровня гемоглобина, гипоальбуминемия, диспротеинемия, положительные белково-осадочные пробы.

2.2. Механизм повреждения печени ксенобиотиками

Существует два основных типа повреждения печени ксенобиотиками [119, 118]. В одном случае токсичность возникает при приеме вещества в дозе, превышающей емкость систем биотрансформации (передозировка, дефицит субстратов конъюгации и коферментов, ферментов, необходимых для детоксикации), а также под влиянием индукторов и ингибиторов ферментов. Дозозависимые поражения вызывают тетрахлорметан, тетрациклины, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин, цитостатики и другие вещества.

В другом случае поражение печени возникает лишь у чувствительных животных и независимо от дозы [7, 116].

В первом случае причиной токсичности является образование гаптен (неоантигенов), вызывающих иммунное поражение печени. Этот тип реакций сопровождается системными проявлениями гиперчувствительности, отличается быстрой регрессией симптомов при отмене препарата.

Ксенобиотики могут оказывать прямое и опосредованное действие на цитоскелет гепатоцитов. Это сопровождается нарушениями структуры с образованием разрывов в мембране и может непосредственно вести к гибели клетки. Плазматическая мембрана доступна для непосредственного повреждения экстрацеллюлярными детергентами. Этот процесс сопровождается выходом ферментов цитозоля (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа и др.) в кровь. Повреждения плазматической мембраны являются этапом некротического механизма гибели клеток. Повреждения липидного биослоя мембран, сопряженные с изменениями ее вязкости, как правило, связаны с активацией перекисного окисления липидов и истощением запасов АТФ.

Повреждения механизмов окислительного фосфорилирования в митохондриальной мембране ведут к уменьшению АТФ, и затем гибели клеток. Истоше-

ние резервов АТФ является причиной клеточной гибели при аноксии/гипоксии, окислительном стрессе и действии токсических ксенобиотиков. Стимуляция АТФ-потребляющих метаболических путей также ведет к истощению резерва АТФ. Резкое повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий для электролитов и низкомолекулярных молекул обычно сочетается с клеточным некрозом независимо от внутренней концентрации АТФ. Неспецифическое повреждение внутренней митохондриальной мембраны чаще всего вызывается активацией перекисного окисления липидов или действием фосфолипазы [83].

Молекулярной основой идиосинкразической гепатотоксичности могут быть различия в активности метаболизирующих ферментов, дефекты иммунной системы и т. д. [105, 116, 140].

Многие ксенобиотики (антибиотики, противогрибковые, стероиды, антиоксиданты, витамины) способны усиливать синтез молекул метаболизирующих ферментов [107].

Хотя индукция имеет приспособительное значение и направлена на быстрое удаление ксенобиотика из организма, длительное повышение активности ферментов нарушает обмен стероидных гормонов, фолата, ретинола и холекальциферола. Стимуляция ксенобиотиками синтеза гема может провоцировать гипербилирубинемия и порфирию [93].

Известны два механизма гибели клеток — некроз и апоптоз [109].

Основными этапами некроза является повреждение плазматической мембраны, набухание митохондрий и всей клетки, потеря внутриклеточных компонентов, дезинтеграция ядра с последующим фагоцитозом погибших гепатоцитов. Некротическая смерть клетки сопровождается развитием активного воспалительного процесса и повреждениями окружающих тканей. Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс и перекисидация липидов, образование аддуктов ксенобиотиков с биологически важными макромолекулами; повреждение митохондрий и нарушение продукции энергии, разрушение цитоскелета, массивный выход кальция и другие факторы.

Апоптоз — генетически запрограммированный процесс, при котором клетка сама активно способствует своей гибели. Апоптоз запускается через специальные "рецепторы смерти" на поверхности клетки или нерцепторным путем, что ведет к активации регуляторных белков, которые останавливают митотическую активность клетки (белок p53), вызывают фрагментацию ДНК (эндонуклеазы), деградацию жизненно важных белков (каскад протеолитических ферментов, каспаз), нарушают связь клетки с внеклеточным матриксом и т. д. [88].

Ранним проявлением апоптоза является падение электрохимического потенциала митохондриальной мембраны и повышение продукции активных форм кислорода. Морфологически апоптоз характеризуется образованием мембранных пузырей, агрегацией хроматина вблизи ядерной мембраны, конденсацией и фрагментацией клетки с образованием апоптотических телец с последующим их фагоцитозом. В отличие от некроза, при апоптозе не возникает выраженной воспалительной реакции.

Традиционно считается, что некроз инициируется нефизиологическими агентами, а апоптоз преимущественно физиологическими. Однако, последние исследования показали, что различия между некрозом и апоптозом на стадии их инициации не столь очевидны, и одни и те же факторы (например, активные формы кислорода, оксид азота) могут стимулировать оба процесса.

Гепатотоксины вызывают гибель клеток как по механизмам некроза, так и апоптоза, что показано на примере парацетамола, тетрахлорметана и других ксенобиотиков, а соотношение между этими процессами определяется дозой, применением протекторов и другими факторами [127, 89].

Еще один механизм токсического действия ксенобиотиков связан с образованием реакционноспособных метаболитов. Многие ферменты способны превращать ксенобиотики в ацетилирующие, алкилирующие или арилирующие метаболиты [124]. Так, цитохром P450-зависимое окисление бромбензола и парацетамола ведет к появлению электрофильных интермедиатов, образующих ковалентные аддукты с тиолами мембранных белков, которые регулируют гомеостаз кальция.

Неконтролируемое возрастание уровня внутриклеточного кальция ведет к гибели клетки [32].

Не только цитохром P450, но и другие ферменты способны генерировать токсические метаболиты. Так, алкогольдегидрогеназа превращает аллиловый спирт в ненасыщенный альдегид акролеин, который через инициацию окислительного стресса и прямое повреждающее действие вызывает тяжелые некрозы печени [129]. Токсические метаболиты образуются и в реакциях конъюгации. Так, ацилглюкуронид дифлунизала после ряда превращений ковалентно связывается с белками печени, нарушая их функцию и выступая в роли неоантигена [138].

Существенное значение для реализации токсического действия ксенобиотиков имеет состояние ферментных систем, участвующих в их метаболической активации и детоксикации. Генетически детерминированный или измененный вследствие индукции или ингибирования набор изоферментов цитохрома P450, ферментов конъюгации может объяснить различную индивидуальную чувствительность к действию гепатотоксинов под влиянием фармакотерапии, факторов окружающей среды, питания [97].

Исследованиями Ленинджера (1986) [40] показано, что изменения проницаемости мембран митохондрий для немитохондриальных метаболитов и внутримитохондриального АТФ зависит от соотношения АТФ/АДФ. При высоком отношении АТФ/АДФ митохондрии находятся в сокращенном состоянии и характеризуются плохой проницаемостью; при снижении концентрации внешней АТФ проницаемость для субстратов возрастает, что ведет к стимуляции окислительных процессов и образованию АТФ.

Биотрансформацию ксенобиотиков с образованием высокореактивных метаболитов и свободных радикалов в печени, можно считать общим для всех экотоксикантов, хотя необходимо учитывать специфичность каждого реагента [130].

Способностью проникать через клеточную мембрану и изменять функции липидных компонентов и белков, которые контролируют уровень и активность внутриклеточных вторичных посредников (аденилатциклазы, фосфолипазы C, ионов кальция) обладает этиловый спирт.

Элиминация этанола протекает в печени и включает три этапа: *первый этап* - окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью специфического фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) в присутствии НАД до ацетальдегида; *второй этап* - окисление с помощью неспецифической микросомальной этанолюкисляющей системы печени с участием цитохрома Р-450; *третий этап* – окисление с помощью каталазы, оксидаз и пероксидаз тканей. Завершающим этапом биотрансформации ацетальдегида является его превращение под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы в ацетат, который при участии ацетил-КоА окисляется до углекислого газа и воды [30].

Накопление ацетальдегида неизбежно приводит к ингибированию глюконеогенеза и гликолиза, следствием чего является гипогликемия. В этих условиях истощаются углеводные запасы, нарушаются энергетические процессы, понижается содержание АТФ, при этом и несколько повышается уровень АМФ и цАМФ. Снижение уровня АТФ, в свою очередь, способствует снижению активности гексокиназы и глюкогеназы, при котором наблюдается торможение цикла Кребса [139].

При повреждении гепатобилиарной системы большое значение отводится расстройствам микроциркуляции, иммунным механизмам и аллергическим состояниям [54]. Любая патология является причиной или следствием иммунологических нарушений, которые способствуют ухудшению основного заболевания и приводит к его осложнениям [79].

Структурно-функциональные нарушения в иммунной системе, которые проявляются в виде дисбаланса между Т- и В-системами иммунитета и образованием аутоантител против клеток печени, характерны для хронических вирусных гепатитов. Наряду с этим, поражение печени, индуцированное вирусом или токсическими факторами, сопровождается развитием цитолитических, холестатических и гепатодепрессивных биохимических синдромов, а также нарушением депонирования и метаболизма [85].

Цитолиз – один из основных показателей активности патологического процесса в печени. Цитолитический синдром характеризуется повышением в плазме

крови уровня АсАТ, АлАТ, ГЛДГ, 5-й фракции лактатдегидрогеназы (ЛДГ5), а также ферритина, сывороточного железа.

Соотношение АсАТ/АлАТ (коэффициент Де Ритиса) отражает степень тяжести поражения печени (в норме 1,3-1,4). Повышение коэффициента Де Ритиса более 1,4 (преимущественно за счет АсАТ) наблюдается при тяжелых поражениях печени с разрушением большей части печеночной клетки (хронический активный гепатит с высокой степенью активности, цирроз печени, опухоль). При острых процессах, разрушающих мембрану клетки и не затрагивающих глубинные структуры печеночной клетки, коэффициент Де Ритиса меньше 1,2.

Морфологически для этого синдрома характерны ацидофильная и гидропическая дистрофия, некроз гепатоцитов с повреждением клеточных мембран и повышением их проницаемости.

2.3. Значение биооксидантов для организма животных

Разнообразие функций печени приводит к тому, что нарушение практически любого вида обмена веществ сказывается на состоянии этого органа, вызывает поражение клеток либо с развитием качественно нового, более тяжелого патологического процесса, либо осложняет основное заболевание. При этом практически всегда у больных свиней отмечается существенная интоксикация организма, часто являющаяся причиной гибели молодняка.

В последнее время ведется активный поиск средств, повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающих ее обезвреживающие функции путем повышения активности ферментов цитолиза и цитохрома Р-450, способствующих восстановлению функций печени при различных поражениях [45]. Фармакологическое действие гепатопротекторов обусловлено собственным антиоксидантным эффектом и потенцированием эн-

догенных антиоксидантных систем гепатоцитов [57]. Это сопровождается ингибированием фосфолиполиза, уменьшением лизофосфатидов; восстановлением нормального спектра фосфолипидов мембран; улучшением депонирования Ca^{2+} - ионов, а также улучшением матриксной и барьерной функций цитолеммы мембран митохондрий, а также эндоплазматического ретикулума и лизосом. При этом гепатозащитные средства улучшают обмен белков, липидов, углеводов, нормализуют антитоксическую, экскреторную и другие жизненно-важные функции печени, устраняют гиперферментэмию, стимулируют процессы регенерации [58].

Многочисленными исследованиями доказано, что процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются одним из важных механизмов повреждения гепатоцитов и/или прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени. Однако, наиболее токсичные радикальные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) удаляются главным образом биологическими антиоксидантами, к которым относятся фенольные антиоксиданты – альфа-токоферол, полифенолы, флавоноиды, жирорастворимые и водорастворимые витамины [41]. Их действие усиливают цистеин, метионин, а также витамины А и С, бета-каротин [75].

Среди многочисленных факторов, определяющих интенсивность реакций ПОЛ в организме, значительное место принадлежит витаминам. В последние годы большое внимание в этом отношении привлекает витамин А и его предшественник бета-каротин, однако вопрос их роли в регуляции свободнорадикальных процессов остается спорным: имеются работы, указывающие на то, что ретинол и его предшественники способны проявлять как прооксидантный, так и антиоксидантный эффект [6,86].

Жирорастворимые антиоксиданты (токоферол, бета-каротин, полифенолы, убихинон и др.) локализованы в липидных структурах – мембранах, липопротеинах. Водорастворимые – аскорбиновая кислота, глутатион, эрготионеин, антиперекисные и протеолитические ферменты – функционируют внутри клетки. Во внеклеточном пространстве находятся различные металлопротеины (трансферрин, лактоферрин, гемоглобин, альбумин) мочевины и аскорбиновая кислоты [92,

23, 95] Таким образом, все клеточные структуры и внеклеточная среда находятся под контролем физиологической антиоксидантной системы (ФАОС).

Эндогенные фенольные антиоксиданты представлены токоферолом, убихиноном, полифенолами и флавоноидами, занимают ключевое положение в антиоксидантной системе организма. Прежде всего, это связано с тем, что они контролируют целостность и функциональную активность важнейших клеточных структур, т. е. мембран [126, 81].

Витамин А принимает активное участие в обмене белков и минеральных веществ, ускоряет окислительно-восстановительные процессы, повышает содержание гликогена в мышцах сердца и в печени, участвует в синтезе половых стероидов. Он необходим для различных процессов окислительного фосфорилирования, обеспечивает нормальное состояние эпителия кожи, дыхательных путей, пищеварительного тракта и половых органов. Полагают, что он влияет на стабильность и проницаемость клеточных и митохондриальных мембран, синтез нуклеиновых кислот, активацию аминокислот, прямо или косвенно участвует в передаче генетического материала [80].

Уровень витамина А определяет ферментативную активность организма и функцию печени, течение воспалительных процессов в слизистой оболочке матки, сокращает сроки ее инволюции и повышает оплодотворяемость коров. Витамин А относится к факторам, снижающим стрессовые состояния и сохраняющим постоянство внутренней среды организма в непрерывно меняющейся внешней среде [120, 121].

Многие учёные своими исследованиями подтверждают, что лечение больных животных с различными воспалительными заболеваниями с использованием антиоксидантов и бета - каротина приводит к более быстрому их выздоровлению [63, 42].

Таким образом, витамины с антиоксидантными свойствами и каротиноиды сохраняют структуру, проницаемость и функциональную активность клеточных и субклеточных мембран, что приводит к стимуляции иммунного ответа организма и защите от повреждающего влияния свободных радикалов [26, 110].

Витамин А в организме выполняет биохимические функции, которые заключаются в специфическом участии в различных реакциях обмена веществ; возможно его основная роль заключается в регулировании прохождения метаболитов через мембраны [42].

Дефицит витамина А нарушает энергетический обмен, так как при этом наблюдается ускорение окисления пирувата и органических кислот цикла Кребса, снижение в тканях АТФ-азной активности и уровня АТФ [111].

А. Кирсанов и А. Шапошников (2004) [35] считают, что дефицит каротина в рационе свиноматок приводит к созреванию биологически неполноценных гамет, что приводит к снижению выживаемости зародышей в утробный период развития. Это значит, что недостаточное поступление в организм свиноматок витаминов вызывает у них серьезное нарушение обмена веществ, что в свою очередь, может отрицательно повлиять на их здоровье, а следовательно и на продуктивность.

По данным N.W. Solomons, (1999) ретинол в умеренно повышенных дозах активизирует реакции гуморального и клеточного иммунитета [133].

Olson J.A. [122] считает, что нарушение дыхания и окислительного фосфорилирования связано со структурными изменениями в митохондриях. Косвенным подтверждением этого вывода является увеличение активности АТФазы митохондрий, что также считают мерой нарушения их структуры. Для нормального функционирования митохондриальных мембран, по мнению авторов, требуется определенное количество витамина А. Отклонение от этого оптимума в ту или иную сторону делает мембрану нестабильной, что приводит к изменению активности ферментов, связанных с окислительным фосфорилированием.

При интерпретации результатов биохимических исследований следует учитывать, что структура и функция митохондрий существенно меняются как при гипо-, так и при гипервитаминозе А. Многие метаболические процессы осуществляются с помощью ферментов, упорядоченно встроенных в мембраны. К такому типу структурированных метаболических процессов относится и окислительное фосфорилирование. Естественно, что при нарушении структуры мембран будет нарушаться и метаболизм тех или иных веществ [29,55].

Таким образом, катаболизм витамина А в организме идет по пути изменения его концевой группы, укорочения боковой цепи и окисления бета-ионного кольца. Витамин А депонируется в печени, находится в крови в комплексе с транспортными белками, опознается клетками-мишенями посредством рецепторов и связывается с внутриклеточными белками. Он способен оказывать регулирующее влияние на функциональное состояние клеток-мишеней, затрагивая нуклеиновый, гликопротеиновый и липидный обмены. Его действие в клетке связано с геномом, гликозилтрансферазами и отображается на нуклеиновых кислотах. Витамин А оказывает выраженное влияние на синтез углеводных комплексов, часть из которых способна определять свойства клеточной поверхности и поведение клетки и организма в целом [87].

Большую роль в организме животных играет также витамин Д. Однако физиологическое значение для питания имеют только витамины D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол). Витамины D2 и D3 образуются из своих предшественников. В растениях и дрожжах предшественником является эргостерол, который после отмирания растений под действием ультрафиолетовых лучей превращается в витамин D2. В коже животных синтезируется 7-дегидрохолестерол, который под действием облучения превращается в витамин D3. Биологическая активность витамина D2 в 20-30 раз ниже, чем витамина D3 .

Витамин D в организме накапливается в незначительных количествах. Благодаря наличию холестерина и 7-дегидрохолестерина в составе липоидов кожи и подкожной клетчатки у животных имеется возможность синтеза витамина D3 путем приема солнечных ванн или облучения кварцевой лампой. Облучение повышает плодовитость свиноматок на 17%, вес новорожденных поросят на 14,7% и вес отъемышей на 16,4% [72].

Эргостерин (провитамин D2) широко распространен среди грибов и лишайников. Он также был найден в морских водорослях (рода *Chlorella*) и черноморских мидиях. Из животных продуктов эргостерин был найден только среди стеринов желтка яиц сельскохозяйственной птицы [71].

Витамин D является индуктором синтеза кальций-связывающего белка. Считают, что этот белок переносит ионы Ca^{2+} через мембраны эпителиальных клеток. Интенсивность всасывания кальция в кишечнике и содержание в нем кальций-связывающего белка понижаются в направлении от двенадцатиперстной кишки к подвздошной. Индуцируемый витамином D кальций-связывающий белок содержится не только в слизистой кишечника, но и в костной ткани, поджелудочной железе и других органах.

Витамин D стимулирует также всасывание неорганического фосфора в двенадцатиперстной кишке животных. При состояниях недостаточности Ca и P витамин D выполняет роль перераспределителя (как и при нормальном обеспечении), мобилизуя Ca и P из более старых костных тканей и доставляя их к зонам роста кости (эпифизы). При этом действие кальциферолов усиливается под влиянием паратгормона и тиреокальцитонина. Под воздействием витамина D также усиливается формирование костного вещества, состоящего из коллагена и гетерополисахаридов [131].

Витамин E считается наиболее сильным природным антиоксидантом [9]. При этом в ингибировании перекисного окисления липидов участвуют только восстановленные формы витамина E, а восстановителем антиоксидантных свойств токоферола является аскорбиновая кислота. Витамин E эффективно взаимодействует со свободными радикалами липидов и ингибирует процессы ПОЛ [25].

Хотя антиоксидантное действие витамина E является важным механизмом в изменении иммунной реакции, высказано предположение о воздействии его на систему иммунитета посредством вмешательства в биосинтез простагландинов [117, 15].

Альфа-токоферол, селенит натрия, ряд фенольных соединений природного происхождения оказывают выраженное гепатопротекторное действие при нарушении функции печени, вызванных гепатотропными ядами, способствуют снижению нарастающего количества перекисного окисления липидов в крови, жёлчи, гомогенатах тканей внутренних органов [76].

В группу фенольных антиоксидантов, помимо уже рассмотренного витамина Е, входят многочисленные флавоноиды, пирокатехины, стероидные гормоны и другие циклические спирты, имеющие бензольное кольцо с одной или несколькими гидроксильными группами [3].

Наиболее известные растительные флавоноиды, такие как кверцетин и рутин, обладают антиоксидантными свойствами [24]. Биофлавоноиды – естественные защитники от «окислительного стресса», вызванного увеличением активности и возрастанием в организме количества свободных радикалов [52, 53]. Флавоноиды способны как непосредственно захватывать свободные радикалы, так и участвовать в восстановлении других антиоксидантов. Непосредственное антиоксидантное действие флавоноидов реализуется за счет наличия в их структуре слабых фенольных гидроксильных групп, легко отдающих свой атом водорода при взаимодействии со свободными радикалами. Сами они превращаются в малоактивные феноксильные радикалы [51, 8].

Прооксидантные и антиоксидантные свойства флавоноидов во многом зависят от их растворимости, концентрации, соотношения окислителей и восстановителей в среде, наличия металлов переменной валентности, рН среды, соотношения скорости взаимодействия флавоноидов с пероксильными радикалами и скорости взаимодействия радикала с жирно-кислотными остатками фосфолипидов и многих других факторов [74].

3 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

3.1 Материал и методы исследования

Работа выполнялась в 2014-2017 гг. на базе ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина», ФГБУ «Белгородская межобластная ветеринарная лаборатория» и в Словацком государственном аграрном университете (г. Нитра).

Производственные опыты проводились в условиях колхоза имени Горина Белгородского района Белгородской области.

Объектом исследования служил **карофлавин**.

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

Препарат выпускает ЗАО «Петрохим» (Белгород).

В экспериментальной части работы было использовано 40 крыс, 230 поросят; в клинических и научно-производственных испытаниях – 540 поросят разных возрастных групп.

Переносимость карофлавина изучали по общепринятым методикам на поросятах-отъёмышках. Препарат задавали ежедневно в дозах, превышающих терапевтическую в 3 и 5 раз.

При наблюдении учитывали потребление корма, воды, состояние кожного покрова и слизистых оболочек. Взвешивание животных проводили в начале и в конце опыта. Исследовали биохимический состав крови.

Нами были изучены гепатопротекторные свойства карофлавина на модели острого токсического гепатита на белых беспородных крысах и терапевтическое действие этого препарата при гепатозах поросят.

Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно [13,18,19].

Методом оценки эффективности действия карофлавина и гепатовекса был клинический осмотр животных, измерение массы и контроль некоторых биохимических показателей сыворотки крови (ALT, AST, креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза, белок и т.д.). Биохимические исследования проводили стандартными методиками с использованием биохимического анализатора.

Гепатовекс – комплексный препарат, в 100 мл гепатовекса содержится DL метионин (5 г), L-лизина гидрохлорид (10 г), холин-хлорид (19 г), витамин B₁₂ (1 мг), сорбитол (10 г) и наполнитель – до 100 мл.

В конце периода наблюдения из каждой группы крыс умерщвляли по 6 животных для патоморфологических исследований. Внутренние органы изолировали от окружающих тканей, взвешивали, вычисляли их относительную массу и в дальнейшем подвергали гистологическому исследованию.

Образцы промаркированной печени фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. После проводки в батарее спиртов возрастающей концентрации куски печени заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5 мкм с помощью микротомы. Препараты печени окрашивали гематоксилином и эозином. Анализ гистопрепаратов проведен при использовании программы «Видео-Тест-Мастер-Морфология».

Эффективность действия карофлавина на организм поросят оценивали по интенсивности роста и продуктивности животных, клиническим показателям, изменениям в биохимическом и морфологическом составе крови, общей неспецифической резистентности, интенсивности роста и продуктивности животных.

Диагностика заболеваний печени проводилась комплексно. Первоначально учитывали данные анамнеза и клинические симптомы, как печёночного, так и внепечёночного генеза. При этом ведущим методом диагностики были биохими-

ческие исследования крови. Анализ данных анамнеза (в т. ч. ветеринарной и зоотехнической отчётности) позволил установить, что токсическая дистрофия печени распространена в условиях свинокомплекса и является причиной падежа 8,9% поросят-отъёмышей.

Отбор животных в группы проводили по принципу аналогов с учетом возраста, живой массы, породности, происхождения, их содержали в одинаковых условиях, при соблюдении соответствующих ветеринарных и зоотехнических требований. Исследования проводили на фоне сбалансированного кормления по основным питательным и биологически активным веществам согласно рекомендуемым нормам.

В первом цикле экспериментов были определены оптимальные дозы карофлавина на поросятах-отъёмышях и проведено сравнение эффективности его действия с ларикарвитом. При этом было сформировано 5 групп поросят-отъёмышей 27-суточного возраста по 20 животных в каждой. Первая группа была контрольной и получала корма по принятому в хозяйстве рациону. Опытным группам дополнительно к рациону применяли препараты: второй – ларикарвит из расчёта 1,0 г/кг массы тела, третьей, четвёртой и пятой – карофлавин из расчёта 1,0, 2,0 и 3,0 г/кг массы тела. Препараты применяли с кормом в течение 30 суток.

Во втором цикле экспериментов мы провели сравнение терапевтического действия карофлавина с биофлавоноидным комплексом лиственницы и бетавитонном при гепатозе поросят. Для проведения опыта было сформировано 4 группы поросят-отъёмышей 27-суточного возраста по 20 животных в каждой.

Первая группа была контрольной, второй применяли карофлавин из расчёта 2 г/кг массы тела, третьей – назначали биофлавоноидный комплекс лиственницы из расчёта 2,0 г/кг массы тела, четвёртой – бетавитон в дозе 0,2 мл/кг массы. Препараты применяли в течение 30 суток: бетавитон – с питьевой водой, карофлавин и биофлавоноидный комплекс лиственницы – с кормом.

Биофлавоноидный комплекс лиственницы представляет собой сыпучую порошкообразную массу кремового цвета и содержит в своём составе в пересчете

на сухое вещество: дигидрокверцетин – 85%; димеры и тримеры дигидрокверцетина - 5%; дигидрокемпферол - 5%; эриодиктиол- 1,5%; нарингенин- около 1%; остальное - неидентифицированные природные вещества.

Бетавитон – это жидкость от оранжевого до тёмно-красного цвета, слабого специфического запаха, хорошо растворимая в воде, содержит в 1 г : 20 мг бета-каротина, 5 мг альфа-токоферола ацетата и 2,5 витамина С (с содержанием цинка 0,6%).

Для биохимических исследований из каждой группы выделяли 20 животных. Кровь брали из краниальной полой вены.

Гематологические показатели определяли общепринятыми методами. При этом использовался гематологический анализатор «Хитачи».

Заключение о положительном действии препарата делали на основании результатов комплексных клинических, биохимических, гематологических, иммунологических методов исследования [46].

Для определения факторов неспецифической резистентности использовали тест бактериального фагоцитоза нейтрофилов с учетом степени его завершенности по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus* (№ 209 Р). Бактерицидную активность сыворотки крови (БАСК) определяли по И.М. Карпуть (1993) [34], лизоцимную (ЛАСК) – по В.Г. Дорофейчуку (1968) [27].

Ветеринарно-санитарную оценку мяса поросят, убитых после применения препаратов, проводили по общепринятым методам [68]. При этом учитывали органолептические и биохимические показатели мяса.

Химический состав мяса с учётом его влагоёмкости определяли экспресс-методом по Грау и Хамму, жир – по обезжиренному остатку методом С. В. Рушковского, влагу – высушиванием вещества до постоянной массы, золу – взвешиванием после сухого озоления, триптофан – по Снайзу и Чемберзу в модификации Геллера, оксипролин – по Ньюмену и Логану с применением кислого гидролиза мяса по Вербицкому, белковый показатель качества – по отношению триптофана к оксипролину, калорийность в кДж – по данным химического анализа.

Схема опытов представлена в табл. 1.

Таблица 1 – Схема опытов

Группы	Количество животных	Применяемые препараты	Дозы препаратов
Первый опыт Определение переносимости карофлавина на поросятах			
Второй опыт Изучение гепатопротекторных свойств карофлавина на модели экспериментального острого токсического гепатита белых крыс			
1-контрольная	10	Интактные животные	-
2-опытная	10	CCl ₄ (4,0 мл/кг массы тела)	-
3-опытная	10	CCl ₄ + карофлавин	2,0 г/кг массы тела
4-опытная	10	CCl ₄ + гепатовекс	1мл/л воды
Третий опыт Оценка клинического состояния и биохимических показателей крови поросят-отъёмышей в производственных условиях			
Четвёртый опыт Лечебное действие карофлавина при гепатозах поросят			
1-контрольная	20	Основной рацион (ОР)	-
2-опытная	20	ОР+ларикарвит	1,0 г/кг массы тела
3-опытная	20	ОР+ карофлавин	1,0 г/кг массы тела
4-опытная	20	ОР+ карофлавин	2,0 г/кг массы тела
5-опытная	20	ОР+ карофлавин	3,0 г/кг массы тела
Пятый опыт Сравнение эффективности действия карофлавина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона при гепатозах поросят			
1-контрольная	20	Основной рацион (ОР)	-
2-опытная	20	ОР+ карофлавин	2,0 г/кг массы тела
3-опытная	20	ОР+ биофлавоноидный комплекс лиственницы	2,0 г/кг массы тела
4-опытная	20	ОР+ бетавитон	0,2 мл/кг массы тела
Производственная проверка			

На основании результатов производственных испытаний проводили расчёты экономической эффективности применения карофлавина в свиноводстве. При этом пользовались рекомендациями, имеющимися в книге И. И. Никитина и в «Методике определения экономической эффективности использования в сельском

хозяйстве результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, новой техники, изобретений и рационализаторских предложений» (1982) [48].

Результаты исследований подвергали математической обработке (Н. А. Плохинский, 1987 [67]) с вычислением средних арифметических (M), их средне-статистических ошибок (m) и коэффициента достоверности (tp); цифровые данные оценивали с применением критерия Фишера-Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [39,47].

4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Определение переносимости карофлавина на поросятах

Для проведения исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы поросят 30-суточного возраста по 6 голов в каждой. Первая группа – контрольная. Вторая, третья и четвёртая – опытные. Опытным поросятам препарат применяли с кормом из расчёта 2,0; 5,0 и 10,0 г/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) в течение 30 суток согласно схеме опыта, представленной в табл. 2.

Таблица 2 – Схема опыта на поросятах

Группы	Применяемый препарат	Доза, г/кг
1- контрольная	-	-
2 -опытная	карофлавин	2,0
3- опытная	карофлавин	5,0
4- опытная	карофлавин	10,0

В результате проведённых исследований установлено, что в течение всего экспериментального периода ни одна из применяемых доз карофлавина не оказывала отрицательного действия на организм животных (табл. 3). Все поросята, получавшие препарат были активны и не отставали по развитию от своих сверстников из контрольной группы.

Таблица 3 – Результаты испытания карофлавина на поросятах, n=6 (M±m)

Показатели	1 контрольная группа	Опытные группы		
		2	3	4
Количество голов при постановке на опыт	6	6	6	6
Количество голов в конце опыта	6	6	6	6
Сохранность, %	100	100	100	100
Среднесуточный прирост, г	370,0±5,4	392,8±6,7	387,5±5,6	379,4±6,6

Из данных таблицы видно, что ни в контрольной, ни в опытных группах гибели животных не наблюдалось. За изучаемый период среднесуточный прирост поросят во второй опытной группе превышал контрольные показатели на 4,6% и в остальных группах почти не отличался от контроля.

Перед проведением опыта, а также на седьмой и четырнадцатый день применения карофлавина были проведены биохимические исследования крови (табл. 4).

Таблица 4 – Биохимические показатели крови поросят, n=6 (M±m)

Показатели	Группы			
	1 – контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
	Исходные данные			
Общий белок, г/л	61,4±1,0	61,2±1,34	60,4±1,12	60,7±1,32
Фосфор, ммоль/л	2,85±0,32	2,94±0,30	2,76±0,41	2,84±0,20
Кальций, ммоль/л	2,95±0,17	2,97±0,19	2,90±0,18	2,97±0,19
АлАТ, нмоль/(ч.л)	0,63±0,34	0,65±0,38	0,67±0,40	0,69±0,42
асат, нмоль/(ч.л)	0,85±0,30	0,81±0,32	0,80±0,38	0,87±0,33

	Через 7 суток применения карофлавина			
Общий белок, г/л	62,3±0,77	64,8±0,70	65,7±1,70	62,2±0,77
Фосфор, ммоль/л	2,79±0,32	2,84±0,37	2,96±0,31	2,53±0,20
Кальций, ммоль/л	3,24±0,20	3,11±0,19	3,05±0,20	2,99±0,20
АлАТ, моль/(ч.л)	0,67±0,30	0,61±0,41	0,68±0,54	0,71±0,53
Асат, нмоль/(ч.л)	0,87±0,50	0,92±0,64	0,90±0,73	0,89±0,71
	Через 14 суток применения карофлавина			
Общий белок, г/л	60,3±0,90	63,2±0,92	61,4±1,20	62,3±1,10
Фосфор, ммоль/л	2,81±0,10	2,83±0,21	2,87±0,22	2,89±0,25
Кальций, ммоль/л	3,20±0,12	3,10±0,12	3,11±0,14	3,02±0,17
АлАТ, нмоль/(ч.л)	0,68±0,21	0,69±0,32	0,60±0,41	0,70±0,58
АсАТ, нмоль/(ч.л)	0,88±0,30	0,84±0,41	0,82±0,33	0,89±0,40

Из представленных в таблице данных видно, что применение карофлавина во всех изучаемых дозах не оказало существенного влияния на биохимический состав крови поросят всех групп. При воздействии препарата на организм животных все изучаемые показатели не претерпевали существенных изменений и имели низкую статистическую достоверность.

В конце экспериментального периода был проведён убой поросят и проведены макроскопические исследования кишечника и внутренних органов. При осмотре внутренних органов животных после их вынужденного убоя не обнаружено никаких изменений со стороны сердца, печени, лёгких, почек, желудка, кишечника, лимфатических узлов. Ни в одном из органов не отмечалось воспалительных процессов и других патологических изменений.

Железы внутренней секреции в пределах физиологической нормы, без новообразований и повреждений.

При наружном осмотре животных не выявлено никаких изменений со стороны кожного покрова. Слизистые оболочки также в пределах физиологической нормы, бледно-розового цвета, не воспалены.

На основе проведённых исследований можно заключить, что 30-суточное применение поросятам-отъёмышам карофлавина в дозах 2,0; 5,0 и 10,0 г/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) не оказывает отрицательного влияния на физиологическое состояние организма животных, биохимические показатели крови и не вызывает макроскопических изменений со стороны внутренних органов, что позволяет длительно применять препарат без ущерба для организма животных.

4.2. Терапевтическое действие карофлавина при экспериментальном токсическом гепатите на белых крысах

Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно.

Для проведения опыта было отобрано 4 группы белых беспородных крыс-самцов массой 180-190 г по 10 голов в каждой.

Первая группа – контрольная; вторая, третья и четвёртая группы – опытные. Первой группе никаких препаратов не применяли (интактные животные). Крысам второй, третьей и четвёртой опытных групп внутрибрюшинно вводили 50% эмульсию четырёххлористого углерода на вазелиновом масле в дозе 4,0 мл/кг массы тела в течение 3-х суток.

Третьей опытной группе сразу после окончания введения четырёххлористого углерода в течение 14 суток применяли карофлавин из расчёта 2,0 г/кг массы тела, четвёртой опытной группе в течение такого же периода вре-

мени выпаивали гепатовекс из расчёта 1мл/л воды. Схема опыта представлена в табл. 5 .

Таблица 5 – Схема опыта на крысах

Группы		Применяемый препарат
контрольная	1	–
опытные	2	4-х хлористый углерод
	3	карофлавин + 4-х хлористый углерод
	4	гепатовекс+ 4-х хлористый углерод

Декапитация крыс и взятие крови проводили на 7 и 14 день после начала проведения опыта

Контроль массы тела подопытных животных (табл.6) осуществляли до начала введения 4-х хлористого углерода, после окончания его применения, а также на 7 и 14 сутки (в конце экспериментального периода).

Таблица 6 – Изменение массы тела крыс, n=10 (M±m)

Показатели	контроль- ная	опытные		
	1	2	3	4
	контроль- ная	4-х хлори- стый угле- род	Карофлавин +4-х хлори- стый углерод	Гепатовекс + 4-х хлори- стый углерод
До введения 4-х хлори- стый углерода, г	184,6±3,1	184,2±4,3	183,9±5,2	184,7±3,1
После введения 4-х хлористый углерода, г	185,8±3,5	177,8±3,8	176,8±4,4	177,6±3,2
Через 7сут.	189,2±2,1	171,6±2,7	188,7±3,3	175,1±3,9
Через 14сут., (перед убоем), г	192,9±4,6	176,2±3,8	193,6± 3,7	184,4± 2,6
Разница в весе по срав- нению с исходным со- стоянием, %	+ 4,5	- 4,5	+ 5,2	-0,2

Во второй опытной группе сразу после введения четырёххлористого угле-
рода началось постепенное снижение массы тела животных. Причём максималь-

ных значений оно достигло на 7 сутки проведения опыта, что свидетельствует о развитии токсического гепатита, затем масса тела начала немного увеличиваться и к концу экспериментального периода она была ниже первоначальных значений на 4,5%.

В третьей опытной группе карофлавин оказал положительное влияние на организм животных. Так, применение препарата не только остановило снижение массы тела животных после развития токсического гепатита, но и способствовало её увеличению, в конце экспериментального периода масса животных превышала первоначальные значения на 5,2%.

В четвёртой опытной группе влияние гепатовекса было менее выражено, что привело к снижению массы тела животных, и только к 14 дню применения препарата она практически достигла первоначальных значений.

Биохимические показатели крови животных представлены в табл. 7

Таблица 7 – Биохимические показатели крови крыс, n=10 ($M \pm m$)

Показатели	контрольная	опытные		
	1	2	3	4
	контрольная	4-х хлористый углерод	Карофлавин +4-х хлористый углерод	Гепатовекс + 4-х хлористый углерод
Через 7 суток применения препаратов				
AST ед/л	186,3±4,12	220,1±4,23**	189,5±4,67	211,2±4,32**
±к контролю, %	-	+18,1	+1,8	+13,4
ALT ед/л	99,1±4,20	137,2±4,15**	101,7±4,25	113,6±4,33*
±к контролю, %	-	+38,4	+2,6	+14,6
Альбумины г/л	32,2±1,77	31,0±1,70	34,8±0,80	32,7±1,75
Общий белок г/л	68,2±1,19	64,1±0,96*	69,0±1,22	67,1±0,97
±к контролю, %	-	-6,4	+1,2	-1,6
Мочевина ммоль/л	6,73±0,61	8,21±0,60	6,78±0,51	7,90±0,53
±к контролю, %	-	+21,9	+0,7	+17,4
Креатинин мг/дл	0,46±0,30	0,51±0,34	0,48±0,33	0,50±0,30
±к контролю, %	-	+10,9	+4,3	+8,7
Билирубин мг/дл	0,51±0,12	0,64±0,18	0,52±0,10	0,57±0,13
±к контролю, %	-	+25,5	+1,9	+11,8

Холестерин ммоль/л	1,12±0,17	1,68±0,14*	1,32±0,21	1,44±0,22
±к контролю, %	-	+50,0	+17,8	+28,6
Глюкоза ммоль/л	9,17±1,14	4,80±1,16*	8,98±1,12	7,21±1,23
±к контролю, %	-	-91,0	-2,1	-27,2
Щелочная фосфатаза ед/л	350,2±4,82	368,7±4,85*	351,7±5,11	357,6±5,14
±к контролю, %	-	+6,3	+0,4	+2,1
В конце экспериментального периода				
AST ед/л	173,1±4,97	201,6±5,12**	170,3±4,71	197,4±4,32**
±к контролю, %	-	+16,5	-1,6	+14,0
ALT ед/л	89,3±5,31	107,4±5,22*	94,2±4,97	99,1±4,13
±к контролю, %	-	+20,3	+5,5	+10,9
Альбумины г/л	31,6±0,72	31,7±0,91	34,2±0,81	34,0±0,67
±к контролю, %	-	+0,3	+8,2	+7,6
Общий белок г/л	68,7±1,26	66,5±1,13	70,4±1,22	68,0±1,23
±к контролю, %	-	-3,3	+2,5	-1,0
Мочевина Mmol/L	6,75±0,52	7,23±0,61	6,84±0,71	7,15±0,63
±к контролю, %	-	+7,1	+1,3	+5,9
Креатинин Мг/дл	0,47±0,21	0,51±0,34	0,52±0,33	0,50±0,31
±к контролю, %	-	+8,5	+10,6	+6,4
Билирубин Мг/дл	0,53±0,15	0,58±0,14	0,50±0,07	0,54±0,33
±к контролю, %	-	+9,4	-6,0	+1,9
Холестерин Mmol/L	1,15±0,22	1,58±0,23	1,20±0,21	1,36±0,23
±к контролю, %	-	+37,4	+4,3	+18,3
Глюкоза mmol/L	9,21±1,23	5,14±1,22*	9,37±1,20	7,26±1,27
±к контролю, %	-	-55,8	+1,7	-26,7
Щелочная фосфатаза u/L	351,2±5,17	371,3±4,92*	350,3±5,16	356,6±5,29
±к контролю, %	-	+5,7	-0,3	+1,5

Примечание: *– $p \leq 0,05$; **– $p \leq 0,01$

Из представленных в таблице данных видно, что введение крысам четырёххлористого углерода привело к нарушению цитоплазматических мембран гепатоцитов, что проявилось увеличением в сыворотке крови ферментов переаминоирования: во второй группе через 14 суток после его введения аспаратамино-трансфераза и аланинаминотрансфераза возросли на 18,1 и 38,4% соответственно,

на 21 сутки это повышение составило 16,5 и 20,3% соответственно (во всех случаях $p < 0,05-0,01$).

Как известно, увеличение активности ферментов в сыворотке крови является объективным показателем поражения паренхимы печени. У здоровых животных концентрация ферментов в гепатоцитах значительно выше, чем в сыворотке крови. При повреждении гепатоцитов этот плазменно-клеточный градиент резко нарушается. Цитолиз паренхимы печени сопровождается увеличением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов и мембран клеточных органоидов, при этом в циркулярное русло транспортируются ферменты цитоплазмы, митохондрий и лизосом.

Применение карофлавина остановило этот патологический процесс. Так, в третьей опытной группе аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза на 14 сутки увеличились только на 1,8 и 2,6% соответственно, в конце экспериментального периода аланинаминотрансфераза возросла на 5,5%, аспартатаминотрансфераза снизилась на 1,6%, однако ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

Что касается гепатовекса, то его действие было менее эффективным на протяжении всего периода проведения эксперимента. Так, на 14 сутки увеличение в сыворотке крови аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы превышало показатели контроля на 13,0 и 14,6% (во всех случаях $p < 0,05-0,01$). В конце экспериментального периода уровень аспартатаминотрансфераза также превышал показатели положительного контроля на 14,0%, при $p < 0,05$. Однако уровень аланинаминотрансферазы снизился и превышал положительный контроль всего на 10,9% ($p > 0,05$).

После введения крысам четырёххлористого углерода во второй группе произошло достоверное уменьшение общего белка в сыворотке крови на 6,4% (на 7 сутки) и на 3,3% (в конце экспериментального периода), однако статистически подтверждённое с контролем было только на 14 сутки ($p < 0,05$). Это означает, что четырёххлористый углерод нарушает обмен отдельных аминокислот в организме. Как известно, печень активно участвует в метаболизме метионина. При её

поражении нарушается механизм транссульфирования, в результате чего в крови снижается содержание цистеина и глутатиона. Последний является важным звеном в антиоксидантной системе гепатоцитов. При CCl_4 -гепатите наблюдается гипопропротеинемия в результате ингибирования синтеза белка и деградации аминокислот.

В третьей опытной группе после применения карофлавина уровень белка даже слегка увеличился, однако эти изменения не подтвердились статистически с положительным контролем. Применение гепатовекса также вызвало незначительное увеличение белка в сыворотке крови животных четвертой опытной группе.

Данные исследования свидетельствуют, что изучаемые препараты нормализуют угнетённый при токсическом гепатите синтез белка в паренхиме печени и улучшают обезвреживание продуктов распада белка, предотвращают развитие эндогенной интоксикации.

Введение крысам четырёххлористого углерода вызвало резкое снижение глюкозы в сыворотке крови животных второй группы (на 91,0 и 55,8%, при $p < 0,05$) по сравнению с интактными животными (контрольная группа). Это означает, что при развитии токсического гепатита возникает гипогликемия на фоне резкого снижения содержания гликогена в печени в результате ингибирования гликонеогенеза и усиления гликогенолиза. При этом нарушается синтез печенью инсулина, разрушающих инсулин.

После применения карофлавина в третьей опытной группе уровень глюкозы снизился незначительно (на 2,1% через 14 суток) и возрос на 1,7% в конце экспериментального периода. Но эти изменения не нашли статистического подтверждения с показателями положительного контроля.

После применения гепатовекса уровень глюкозы снизился в сыворотке крови животных четвёртой опытной группы (27,2 и 26,7%), однако эти изменения не подтвердились статистически с контролем, что можно рассматривать как тенденцию.

Таким образом, карофлавин более эффективно препятствует развитию гипогликемии.

Что касается щелочной фосфатазы, то её увеличение после введения четырёххлористого углерода во второй опытной группе было на 6,3 и 5,7% выше по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$) свидетельствует о поражении паренхимы печени. Как известно, щелочная фосфатаза является экскреторным ферментом, она представляет собой совокупность изоэнзимов разных тканей с преобладанием ферментов печёночного, костного и кишечного происхождения.

Обычно индикатором цитолиза является рост активности печёчно-специфических ферментов – лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз, а также щелочной фосфатазы. Печёночные изоформы щелочной фосфатазы выделяются в кровь в повышенных количествах при холестазах.

В третьей и четвёртой опытных группах после применения карофлавина и гепатовекса щелочная фосфатаза находилась в пределах физиологической нормы и практически не отличалась от показателей интактных животных.

Таким образом, проведённые исследования показали, что карофлавин остановил развитие токсического гепатита в организме крыс после введения им четырёххлористого углерода, что проявилось снижением ферментов переаминирования и щелочной фосфатазы, а также увеличением белка и глюкозы в сыворотке крови. Действие гепатовекса было менее эффективным, что способствовало развитию токсического гепатита в организме животных. Это проявлялось высокими показателями ферментов переаминирования и снижением глюкозы в сыворотке крови.

Высокую гепатопротекторную эффективность карофлавина можно объяснить наличием в нём антиоксидантов – каротина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и комплекса жирорастворимых витаминов.

Многочисленные работы последних десятилетий свидетельствуют о большом значении биооксидантов в обеспечении защитно-приспособительных реакций организма, что обусловлено их способностью регулировать состояние клеточных мембран [16].

По данным В.А. Барабой (1984) [12] биофлавоноиды реализуют своё влияние на уровне свободно-радикального окисления через систему фенол-семихинон-

хинон. В этой системе важнейшая роль отводится нестойкому семихинонному радикалу, играющему роль «ловушки» для других реакционно-способных радикалов.

При наличии в системе окисления нескольких антиоксидантов характер их сочетанного действия может быть аддитивным и взаимонезависимым, либо ингибиторы могут взаимодействовать в ходе реакции, что приводит к эффектам синергизма или антагонизма.

В нашем случае антиоксиданты, содержащиеся в карофлавине являются синергистами по универсальному механизму терапевтического эффекта гепатопротекторов.

Гистологические исследования печени крыс представлены на рис. 1-4.

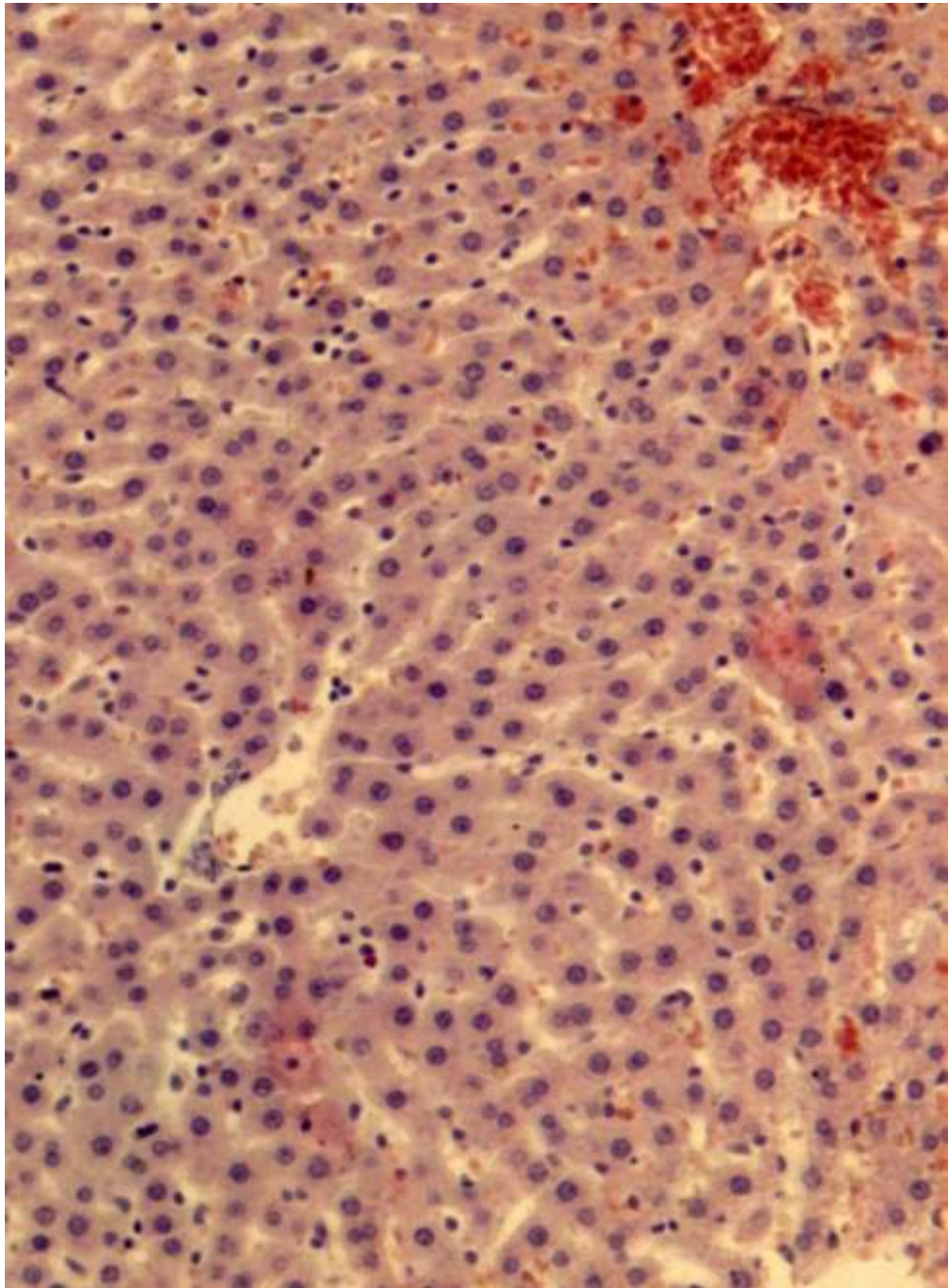


Рис. 1. Гистологическая картина печени крыс контрольной группы.

Окраска гематоксином и эозином. Ув.400.

При микроскопическом изучении срезов печени крыс контрольной группы установлено типичное строение органа (рис. 1).

Балочное строение печени не нарушено. Гепатоциты содержат овальные ядра с хорошо просматриваемыми ядрышками.

После введения крысам четырёххлористого углерода отмечалась ярко-выраженная вакуольная дистрофия печени (рис.2).

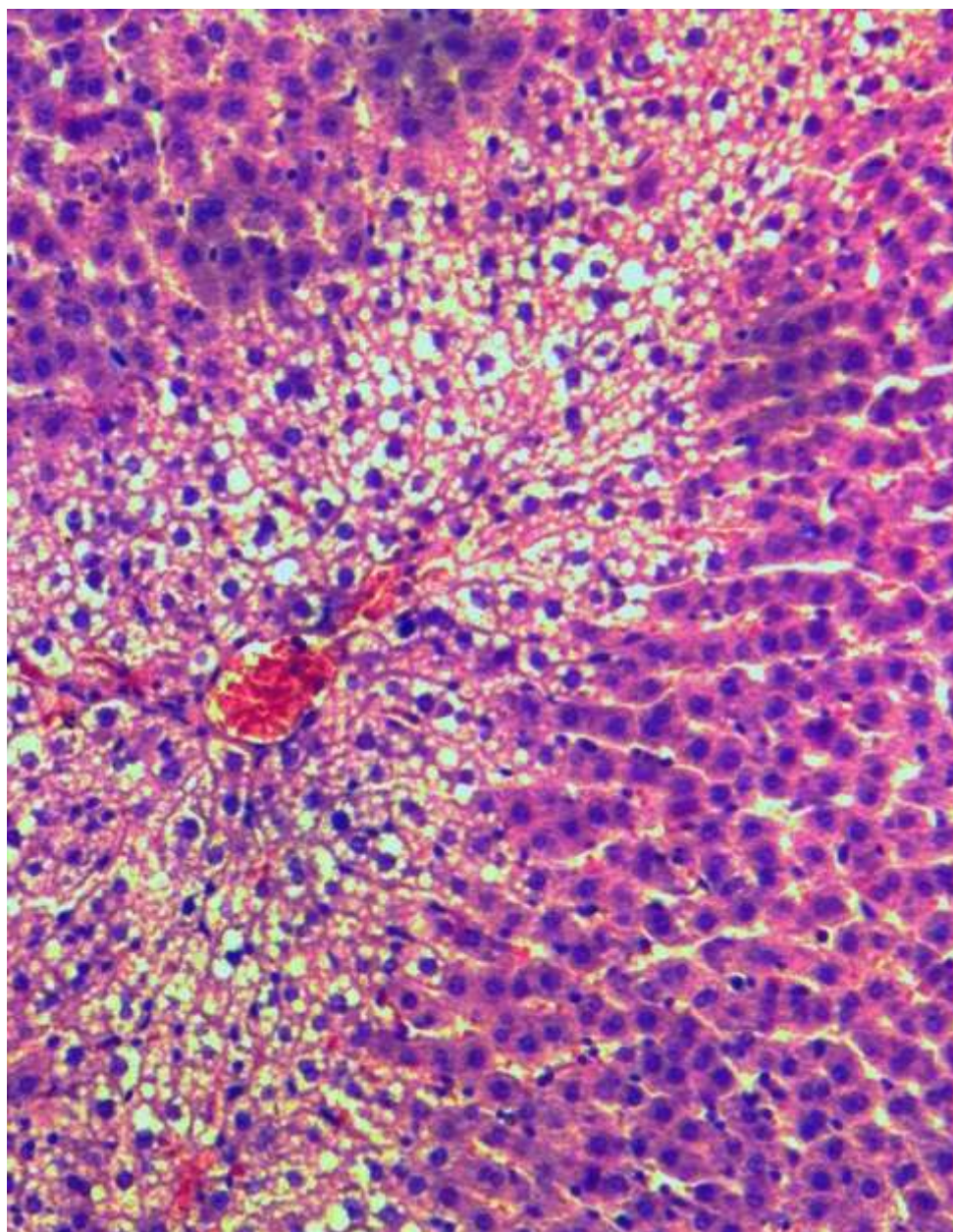


Рис. 2. Гистологическая картина печени крыс второй опытной группы после применения 4-х хлористого углерода.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Из представленных на рисунке данных видно, что гидропическая дистрофия характеризуется светлым набуханием клеток. Гепатоциты увеличены в объеме, их цитоплазма кажется оптически пустой.

Вакуольная дистрофия является одним из самых распространённых дегенеративных изменений, выявляемых патологоанатомическими методами. При прогрессировании гидропической дистрофии «вакуоли» становятся крупнее, могут они сливаются и заполняют значительную часть цитоплазмы клетки. Клетка также увеличивается. Позже вода накапливается в митохондриях («набухание митохондрий»), в лизосомах и в ядре («дисфункциональное набухание ядра»). Мембраны «вакуолей» рано или поздно разрушаются и содержимое изменённых оргanelл, в том числе лизосом, оказывается в гиалоплазме.

При обычном микроскопическом исследовании тканевых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, гидропическая дистрофия характеризуется увеличением клетки и светлой, не воспринимающей красителя цитоплазмой. В ранних стадиях процесса видны многочисленные оптически-пустые «вакуоли» в виде тесно расположенных пузырьков с довольно чёткими границами.

Применение крысам карофлавина на фоне четырёххлористого углерода препятствовало развитию вакуольной дистрофии печени (рис. 3).

Из рисунка видно, что гистроструктура органа мало отличается от печени контрольных крыс. Поражённые клетки с очагами некроза практически отсутствуют. Наблюдаются регенераторные процессы за счет клеток печени и соединительной ткани. После применения карофлавина отмечено полное восстановление органа. Признаков вакуольной дистрофии практически не обнаружено, что свидетельствует о лечебном действии карофлавина.

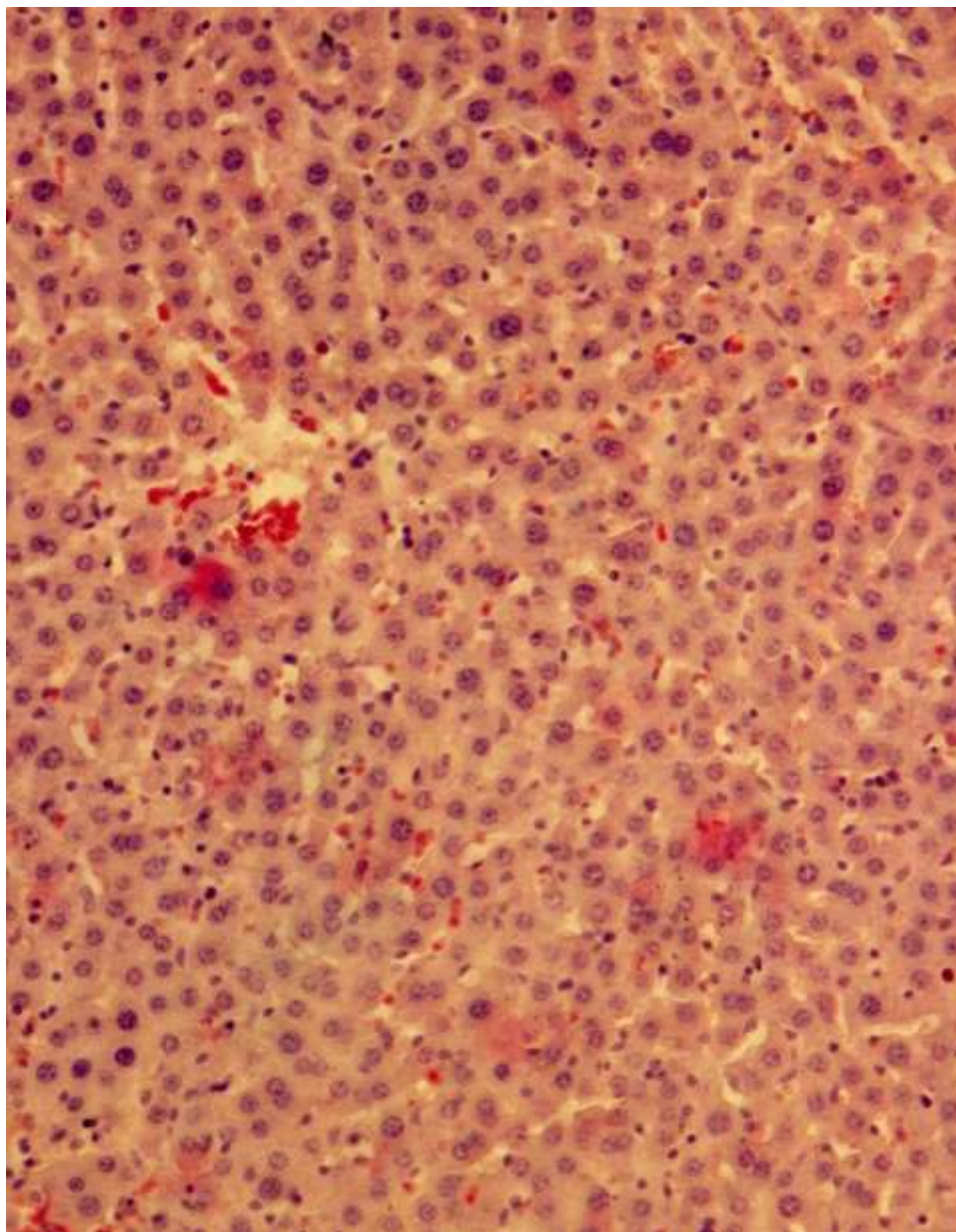


Рис. 3. Гистологическая картина печени крыс третьей опытной группы после применения карофлавина.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

Микроскопическая структура печени крыс четвёртой опытной группы после применения гепатовекса (рис. 4) и структура печени второй группы, где вводили только четырёххлористый углерод (рис 2) мало отличаются друг от друга. Некротические процессы и вакуольное перерождение долек печени, в основном затронуло гепатоциты вокруг центральной вены. Отмечаются незначительные регенераторные процессы за счет клеток печени и соединительной ткани. Данные изменения свидетельствуют о слабом гепатопротекторном действии гепатовекса.

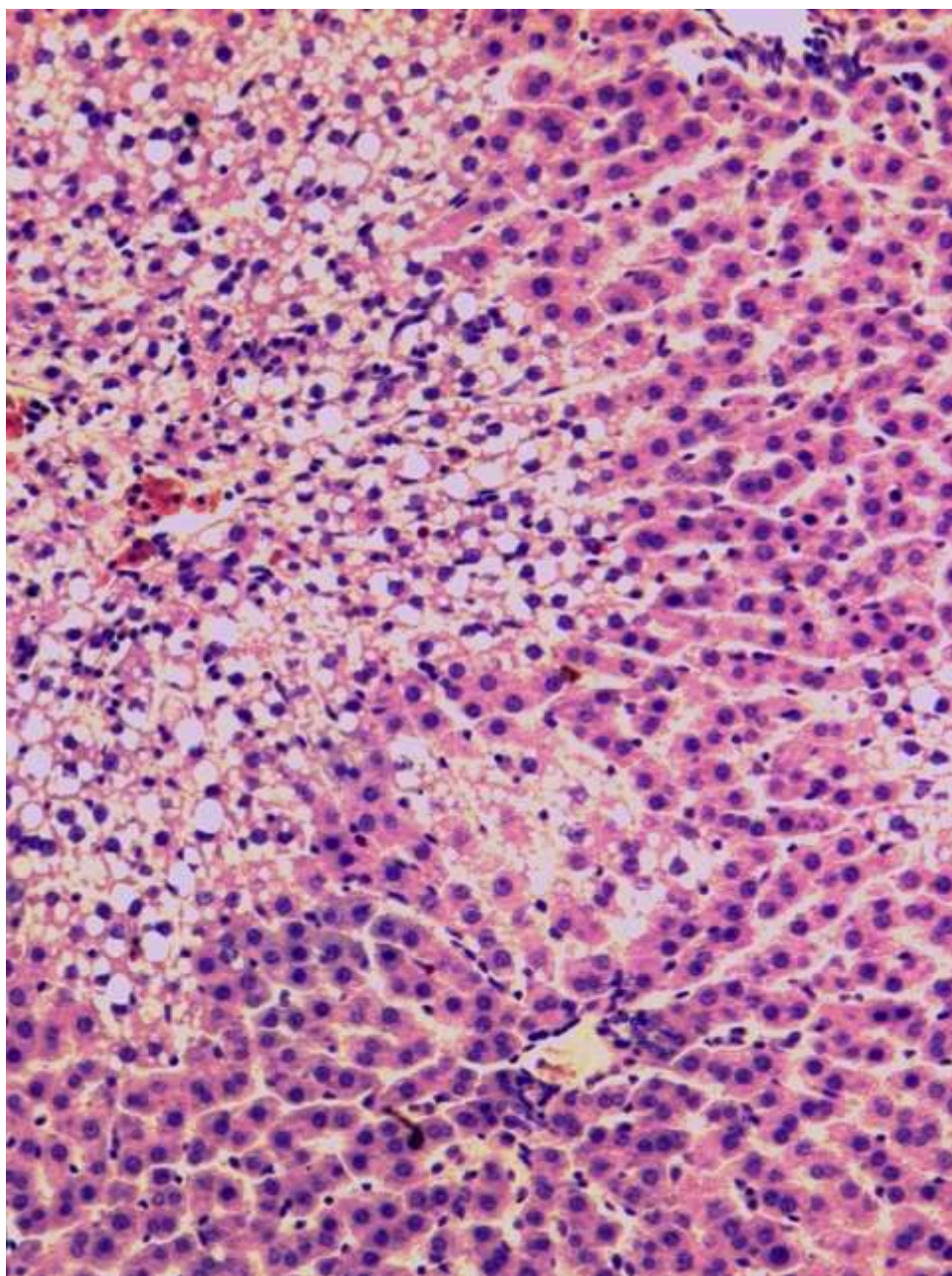


Рис. 4. Гистологическая картина печени крыс третьей опытной группы после применения гепатовекса.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.400.

При острой интоксикации четырёххлористым углеродом в паренхиме печени крыс второй опытной группы отмечался некроз, вакуольная дистрофия гепатоцитов и выраженная воспалительная реакция, в сыворотке крови повышалась активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, снижалось содержание белка и глюкозы.

Применение крысам карофлавина в дозе 2,0 г/кг массы тела на фоне экспериментального токсического гепатита оказывало выраженное гепатопротекторное действие, которое проявлялось уменьшением нарушений функционального состояния печени (ферменты переаминирования и щелочная фосфатаза находились в пределах физиологической нормы и их значения были достоверно ниже показателей отрицательного контроля, где крысам вводили четырёххлористый углерод). Уровень белка и глюкозы также не превышал аналогичные показатели у интактных животных.

Что касается гепатовекса, то его применение в течение всего экспериментального периода не оказало существенного положительного влияния на функциональное состояние печени. Повышение AST, ALT и щелочной фосфатазы было значительным и практически не отличалось от показателей контроля, где применяли только четырёххлористый углерод. Таким образом, гепатовекс не оказывает лечебного действия при его использовании в качестве гепатопротектора при токсическом гепатите животных. Гистохимические исследования подтверждают данные биохимических показателей крови.

4.3. Оценка клинического состояния и биохимических показателей крови поросят-отъёмышей в производственных условиях

Оценка клинического статуса поросят проводилась в условиях колхоза имени Горина, при этом учитывалось клиническое состояние животных, морфологический и биохимический состав крови, результаты патолого-анатомического вскрытия павших поросят.

Анализировали состояние поросят-отъёмышей 27-суточного возраста.

Клиническое состояние всех животных оценивалось как удовлетворительное. Однако в каждой возрастной группе около 8 % животных отставали в росте и развитии, имели плохой аппетит. Температура тела была в пределах нормы или понижена. Желтушность слизистых оболочек и кожи не проявляется или очень незначительная.

При вскрытии павших животных отмечали увеличение печени, её края были закруглены, орган имел пестрый мозаичный рисунок (коричнево-красные участки чередуются с серыми или желтыми).

При некрозе паренхимы дряблость и морщинистость печени выражена более отчетливо, цвет серо-глинистый или темно-красный. В сердечной мышце и почках отмечались дегенеративные изменения. Слизистая оболочка пищеварительного тракта покрыта тягучей слизью, набухшая, разрыхленная, гиперемированная, иногда с кровоизлияниями, наблюдались эрозии и изъязвления.

Анализ кормления поросят показал, что комбикорм сбалансирован по белку и всем биологически-активным веществам. В комбикормах определялись микотоксины (Т-2 токсин, афлатоксин). Их концентрация соответствовала ПДК. Кислотное число комбикормов также соответствовало показателям безопасности кормов, но часто находилось у верхней границы ПДК. Несмотря на то, что содержание микотоксинов находилось в пределах нормы, следует учесть, что при длительном их поступлении возможна кумуляция (накопление в организме), что сопровождается развитием в печени дистрофических изменений на почве хронической интоксикации.

Таким образом, диагностика токсической дистрофии печени у свиней велась комплексно, при этом ведущим методом диагностики были биохимические исследования крови (табл. 8).

Таблица 8 – Биохимические показатели крови поросят-отъёмышей, n=30 (M±m)

Показатели	Ед. изм	Предельные значения	Значения
AST	ед/л	до 55	75,2±1,87
ALT	ед/л	до 47	76,3±1,87
Коэффициент де Ритиса		1,3-1,5	0,9±0,13
Лактатдегидрогеназа	ед/л	до 424	1259 ±66,24
Щелочная фосфатаза	ед/л	до 176	385,7±6,27
Общий белок	г/л	60-83	50,2±1,43
Альбумин	г/л	22,6-40,4	31,5±1,43
FE	ммоль/л	13-41	26±1,24
Ca,	ммоль/л	2,5-3,5	2,6±0,20
P	ммоль/л	1,29-1,94	2,8±0,33
Магний,	ммоль/л	1,03-1,44	0,87±0,32
Мочевина	ммоль/л	3,5-5,8	6,7±0,76
Холестерин	ммоль/л		3,59±0,47

Активность аминотрансфераз сыворотки крови является чувствительным индикатором повреждения клеток печени, вызванного лекарственными препаратами и гепатотоксичными веществами, а также при сердечной недостаточности и различных инфекциях.

Органоспецифические ферменты гепатоцитов освобождаются при повреждении или полной деструкции клеток. В настоящее время для диагностики заболеваний печени наиболее широко используется определение каталитической активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). АлАТ содержится в основном в гепатоцитах и в, меньшей степени, в мышечных клетках. Увеличение активности АлАТ наблюдается при разрушении клеток печени, и является стойким и выраженным. В норму показатель АлАТ приходит в случае прерывания цитолиза, данные биохимии по нему восстанавливаются за 2 недели.

АсАТ содержится в клетках различных тканей, причём самая большая активность АсАТ наблюдается в печени, в сердечной и скелетной мускулатуре, в

почках. Это преимущественно митохондриальный фермент. Повышение концентрации АсАТ свыше 40 ед/л свидетельствует о поражении печени только при одновременном подъёме АлАТ.

Де Ритисом был предложен коэффициент АсАТ/АлАТ, свидетельствующий о тяжести поражения печени (в норме этот коэффициент равен 1,33).

При острых процессах, разрушающих мембрану клетки и не затрагивающих глубинные структуры печеночной клетки, коэффициент Де Ритиса меньше 1,2.

Морфологически для этого синдрома характерны ацидофильная и гидропическая дистрофия, некроз гепатоцитов с повреждением клеточных мембран и повышением их проницаемости.

Каталитическая активность щелочной фосфатазы при развитии холестаза многократно увеличивается. Данный показатель неспецифичен в связи с тем, что щелочная фосфатаза присутствует не только в печени, но и в костной ткани, кишечнике и плаценте.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) содержится в сердечной и скелетной мышцах, в печени, в легких и клетках крови. Повышение активности ЛДГ более типично при гепатоцеллюлярных заболеваниях и менее – при холестатических.

Из представленных в таблице данных видно повышение активности всех органоспецифических ферментов. Так, уровень аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы были выше физиологических значений в 1,5-1,6 раза. Щелочная фосфатаза повысилась почти в 2 раза, что касается лактатдегидрогеназы то её увеличение было особенно значительным – почти в 3 раза выше нормы.

Из таблицы так же видно, что в сыворотке крови исследуемых животных понижено содержание общего белка. Уровень кальция находится на нижних пределах физиологической нормы, содержание фосфора выше физиологических значений.

Что касается остальных показателей, то их колебания были в пределах физиологической нормы для поросят данной возрастной группы.

Таким образом, анализируя клиническое состояние животных и биохимический состав крови, можно сделать вывод о токсическом поражении печени, что проявляется в нарушении функции этого органа.

Таким образом, для восстановления работы печени в рационы животных необходимо вводить гепатозащитные средства, предназначенные для нормализации функции печени при её поражениях и ускорения регенерации функциональной активности гепатоцитов.

Таким препаратом на наш взгляд является карофлавин.

4.4. Терапевтическое действие карофлавина при гепатозах поросят-отъёмышей, выявление оптимальных доз препарата

4.4.1. Интенсивность роста и сохранность

Для установления оптимальных доз карофлавина и сравнения его гепатопротекторного действия с ларикарвитом было сформировано 5 групп поросят-отъёмышей 27-суточного возраста по 20 животных в каждой. Первая группа была контрольной и получала корма по принятому в хозяйстве рациону. Опытным группам дополнительно к рациону применяли препараты: второй – ларикарвит из расчёта 1,0 г/кг массы тела, третьей, четвёртой и пятой – карофлавин из расчёта 1,0, 2,0 и 3,0 г/кг массы тела. Препараты применяли с кормом в течение 30 суток. Наблюдение за животными проводили в течение 60 суток. Схема опыта представлена в табл. 9.

Таблица 9 – Схема опыта на поросятах-отъёмышах

Группы	Кол. голов	Применяемый препарат	Доза
1-контрольная	20	Основной рацион (ОР)	-
2-опытная	20	ОР+ларикарвит	1,0 г/кг массы тела

3-опытная	20	ОР+ карофлавин	1,0 г/кг массы тела
4-опытная	20	ОР+ карофлавин	2,0 г/кг массы тела
5-опытная	20	ОР+ карофлавин	3,0 г/кг массы тела

В результате проведённых исследований установлено положительное влияние обоих изучаемых препаратов на организм животных. Так, среднесуточные приросты поросят 3 и 4 опытных групп после 30-суточного применения карофлавина в дозах 2,0 и 3,0 г/кг массы превышали контрольные показатели на 18,4 и 18,7% соответственно. После скармливания минимальной дозы препарата (1,0 г/кг) и приросты поросят были менее значительными (на 10,2% выше контроля).

После скармливания ларикарвита среднесуточные приросты поросят превышали контрольные показатели на 18,5% (табл. 10).

Таблица 10– Результаты испытания карофлавина на поросятах-отъёмышам,
n=20 (M±m)

Показатели	Группы				
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная	5-опытная
		ларикарвит	карофлавин 1,0 г/кг	карофлавин 2,0 г/кг	карофлавин 3,0 г/кг
Количество, гол в начале опыта в конце опыта	20	20	20	20	20
	18	20	19	20	20
Падёж, гол	2	-	1	-	-
Сохранность, %	93,3	100,0	96,7	100,0	100,0
Среднесуточный прирост, г	338,2	400,6	372,8	400,4	401,6
±к контролю, %	-	+18,5	+10,2	+18,4	+18,7
Затраты корма на прироста, корм. ед/кг	3,32	2,98	3,12	2,96	3,0
±к контролю, %	-	-10,2	-6,0	-10,3	-9,6

Необходимо отметить, что только в контрольной и третьей опытной группе после применения минимальной дозы карофлавина наблюдалась гибель животных с признаками расстройства желудочно-кишечного тракта.

Затраты корма на прирост в контрольной и опытных группах находились в пределах зоотехнических нормативов для данной возрастной группы поросят. Однако в опытных группах конверсия корма была выше, чем в контроле. Особенно большая разница отмечалась во второй, четвертой и пятой опытных группах (на 10,2-9,6% выше контроля). Во третьей группе разница с контролем также составила 6,0 %.

Таким образом, карофлавин оказывает положительное влияние на сохранность и продуктивность поросят-отъемышей. Физиологическое состояние поросят опытных групп, среднесуточные приросты и конверсия корма были лучше, чем поросят контрольной группы. При этом, наибольший фармакологический эффект был получен от карофлавина применяемого в дозах 2,0 и 3,0 г/кг живой массы. Уменьшение дозы препарата до 1,0 г/кг сопровождалось более выраженным отставанием поросят в росте. Однако оптимальной, все же следует считать дозу 2,0 г/кг, так как её повышение в два раза даёт незначительную прибавку в росте поросят 5-й опытной группы и увеличивает затраты корма на их прирост.

Положительное влияние препаратов на организм животных можно объяснить наличием в них жирорастворимых витаминов и биофлавоноидного комплекса лиственницы. Возможно, за счёт витамина Е, ослабляется также стрессирующее состояние поросят при отъёме их от свиноматок.

4.4.2. Морфологические и биохимические показатели крови

В исходном состоянии и после применения препаратов у поросят отбирали кровь для определения морфологических и биохимических показателей. Полученные результаты представлены в таблице 11, 12.

Из представленных в таблице данных видно, что количество эритроцитов, лейкоцитов и их субпопуляций в исходном состоянии не имело статистически значимых различий по сформированным группам и колебалось в пределах границ физиологической нормы.

Такая же картина отмечалась и после применения препаратов. Ни в одной из опытных групп не было отмечено изменений, имеющих статистическое подтверждение с контролем, что указывает на отсутствие негативного влияния карофлавина и ларикарвита на морфологический состав крови животных.

Таблица 11 – Морфологические показатели крови поросят-отъёмышей, n=20 (M±m)

Показатели	Группы				
	1- контрольная	2- опытная ларикарвит	3-опытная карофлавин	4-опытная карофлавин 1,0 г/кг	5-опытная карофлавин 2,0 г/кг
Исходные данные					
Эритроциты, млн/мкл	6,4±1,45	6,7±1,28	6,8±1,43	6,9 ±1,44	6,6±1,41
Лейкоциты, тыс/мкл	14,2±0,29	14,7±0,33	14,8±0,41	14,7±0,55	15,1±0,26
СОЭ, мм/час	2,5±0,22	2,5±0,27	2,3±0,28	2,8±0,21	2,8±0,30
Лейкограмма, %					
Базофилы	0,3±0,03	0,4±0,06	0,5±0,07	0,4±0,09	0,3±0,05
Эозинофилы	1,5±0,52	1,6±0,52	1,3±0,80	1,6±0,52	1,7±0,77
Миелоциты	-	-	-	-	-

Юные	-	-	-	-	-
Палочкоядерные	4,6±0,41	4,7±0,53	4,7±0,68	4,2±0,57	4,2±0,54
Сегментоядерные	34,6±1,92	35,1±1,82	34,20±1,74	34,8±1,53	34,9±1,66
Лимфоциты	56,8±0,83	55,4±1,26	56,8±1,17	55,6±1,201	55,7±1,21
Моноциты	2,2±0,61	2,8±0,40	2,7±0,40	3,4±0,64	3,0±0,67
В конце экспериментального периода					
Эритроциты, млн/мкл	6,6±0,32	6,8±0,44	6,9±0,20	6,47±0,30	6,8±0,54
Лейкоциты, тыс/мкл	15,2±0,79	16,6±0,82	16,4±0,64	15,5±0,43	15,6±0,59
СОЭ, мм/час	2,9±0,24	3,0±0,19	2,8±0,25	3,0±0,35	2,8±0,27
Лейкограмма, %					
Базофилы	0,4±0,04	0,5±0,07	0,3±0,02	0,7±0,09	0,5±0,052
Эозинофилы	2,1±0,16	2,9±0,24	1,8±0,31	2,1±0,30	2,6±0,38
Миелоциты	-	-	-	-	-
Юные	-	-	-	-	-
Палочкоядерные	6,7±0,32	7,0±0,32	7,3±0,33	6,8±0,30	5,1±0,49
Сегментоядерные	34,8±1,78	34,4±1,501	34,3±1,52	34,5±1,81	36,8±1,77
Лимфоциты	52,6±1,70	52,6±1,55	53,2±1,50	52,6±1,76	51,4±1,65
Моноциты	3,4±0,35	3,7±0,50	3,2±0,49	3,3±0,57	3,6±0,54

Анализ лейкограммы показал, что у поросят контрольной и опытных групп с возрастом изменяется процентное соотношение форменных элементов в крови. Известно, что эозинофилы способны разрушать и обезвреживать токсины белкового происхождения и чужеродные белки, лимфоциты выполняют главную роль в иммунологических процессах у животных, моноциты обладают высокой фагоцитарной и бактерицидной активностью, играют существенную роль в организации иммунного ответа.

В наших исследованиях все изменения соответствовали возрастным периодам животных, и находились в пределах физиологической нормы.

Таблица 12. – Биохимические показатели крови поросят, n=20 (M±m)

Показатели	Группы				
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная	5-опытная
Исходные данные					
Гемоглобин, г/л	102,4±3,56	103,8±3,80	102,9±3,52	102,2±3,87	103,0±3,23
Общий белок, г/л	54,79±0,30	53,27±0,52	56,12±0,33	51,44±0,31	52,43±0,32
Фосфор, ммоль/л	1,54±0,33	1,51±0,27	1,49±0,38	1,56±0,54	1,62±0,59
Кальций, ммоль/л	2,54±0,31	2,76±0,52	2,49±0,66	2,58±0,313	2,72±0,40
Альбумины, г/л	19,52±0,61	19,47±0,50	20,13±0,40	19,63±0,52	19,44±0,47
Витамин А, мкмоль/л	0,55±0,19	0,57±0,13	0,53±0,19	0,54±0,13	0,56±0,17
АсАТ, ед/л	75,21±2,20	76,87±2,20	74,43±2,30	75,65±2,21	76,34±2,28
АлАТ, ед/л	77,14±2,30	78,15±2,20	76,54±2,20	77,83±2,32	76,80±2,28
После применения препаратов					
Гемоглобин, г/л	107,3±3,85	108,1±3,52	109,1±4,21	108,7±3,22	108,3±3,79
Общий белок, г/л	51,32±1,45	52,78±1,36	54,0±1,55	53,78±1,49	52,12±1,37
Фосфор, ммоль/л	1,52±0,30	1,49±0,61	1,52±0,38	1,49±0,62	1,61±0,30
Кальций, ммоль/л	2,92±0,34	2,76±0,41	2,57±0,49	3,13±0,54	3,21±0,45
Альбумины, г/л	21,82±1,34	26,97±0,52*	22,33±1,45	26,57±1,38 *	26,82±1,46 *
Витамин А, мкмоль/л	0,63±0,22	1,54±0,20**	1,20±0,36	1,29±0,21*	1,33±0,23*
АсАТ, у/л	78,97±2,20	68,86±2,34*	73,23±2,98	67,21±2,32 *	69,92±2,13 *
АлАТ, у/л	77,83±2,70	60,24±2,60 **	71,21±2,62	59,87±2,66 **	60,0±2,63 **

Примечание * - p<0,05; **p<0,01

Из представленных в таблице данных видно, что от ларикарвита и всех изучаемых доз карофлавина в сыворотке крови поросят опытных групп увеличилось количество альбуминов, причём достоверно только от применения ларикарвита (на 23,4%) и максимальных доз карофлавина (на 21,7 и 22,8%) по сравнению с контролем, во всех случаях $p < 0,05$. Так как данное повышение было в пределах физиологической нормы для животных, можно считать, что препарат положительно влияет на функцию печени.

Об этом свидетельствует также уменьшение активности ферментов переаминирования. Так, уровень аспартатаминотрансферазы во второй опытной группе снизился на 12,8%, в четвёртой и пятой опытных группах после применения максимальных доз карофлавина – на 14,9% и 11,3% соответственно, во всех случаях $p < 0,05$. Такая же тенденция отмечалась и у аланинаминотрансферазы. После применения изучаемых препаратов её активность заметно снизилась. Причём с высокой степенью достоверности во второй опытной группе после применения ларикарвита – на 22,6% и в четвёртой и пятой опытных группах после скармливания максимальных доз карофлавина – на 23,1 и 22,9% ниже контроля, во всех случаях $p < 0,01$.

Таким образом полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии обоих изучаемых препаратов на функциональное состояние печени.

Результаты наших исследований совпадают с данными N. I. Krinsky (1998) [112, 113, 114] и E. Kolb (1995) [111]. Этими учёными установлено, что витамин А, входящий в состав препарата, снижает активность катепсина печени, что указывает на его участие в регуляции ферментативных и окислительных процессов и активации ферментов переаминирования. Кроме того, в состав ларикарвита и карофлавина входят биофлавоноиды лиственницы, которые также обладают гепатопротекторным действием.

Следует отметить повышение витамина А в сыворотке крови поросят второй, четвёртой и пятой опытных групп по сравнению с контролем: после применения ларикарвита – более чем в 2,5 раза, после скармливания карофлавина – более чем в 2 раза.

Что касается других метаболитов сыворотки крови, то их изменения под влиянием изучаемых препаратов не были столь определёнными и статистически значимыми. Так, уровень гемоглобина увеличился во всех опытных группах, общий белок – только во второй и четвёртой группах, Содержание кальция и фосфора мало отличались от контрольных показателей.

По окончании опыта был произведён убой поросят и в их печени определено содержание витамина А (табл. 13).

Таблица 13. – Содержание витамина А в печени поросят, n=20 (M±m)

Показатели	Группы				
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная	5-опытная
Витамин А, мкг%	9,27±0,84	12,04±0,86*	10,23±0,80	11,88±0,55*	12,00±0,82*

Примечание : *p<0,05

При этом установлено достоверное увеличение витамина А в печени поросят второй опытной группы на 29,9%. В четвёртой и пятой опытных группах после использования максимальных доз карофлавина уровень витамина А возрос на 28,1 и 29,4%, соответственно, Во всех случаях разница с контролем подтвердилась статистически (p<0,05)

Проведённые исследования показали, что оба изучаемые препарата обладают высокой фармакологической эффективностью, биологической доступностью и ростостимулирующим влиянием на организм поросят. Причём, наиболее оптимальными дозами карофлавина для животных являются 2,0 и 3,0 г/кг массы тела.

Следовательно, для повышения продуктивности и лечения больных гепатозов поросят рекомендуется применять ларикарвит из расчёта 1,0 г/кг и карофлавин из расчёта 2,0 и 3,0 г/кг массы тела.

4.4.3. Показатели естественной резистентности

Естественную резистентность организма поросят оценивали по бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов. Полученные результаты исследований представлены в табл. 14.

Таблица 14 – Показатели естественной резистентности поросят, n=20 (M±m)

Показатели	Группы				
	1-контроль	2-опытная	3-опытная	4-опытная	5-опытная
Исходные данные					
Бактерицидная активность, %	38,57±1,50	37,22±1,60	36,39±1,74	37,49±1,60	36,34±1,40
Фагоцитарная активность, %	48,41±1,50	47,32±1,70	48,15±1,65	48,13±1,36	47,28±1,61
Лизоцимная активность, %	12,14±0,92	12,26±0,77	13,32±0,68	13,85±0,52	14,26±0,65
В конце экспериментального периода					
Бактерицидная активность, %	37,98±1,76	38,54±1,60	40,0±1,76	41,32±1,65	42,14±1,77
Фагоцитарная активность, %	47,98±1,82	55,26±1,90 *	51,66±2,31	54,79±1,80 *	56,10±1,87*
Лизоцимная активность, %	13,23±0,82	14,57±0,80	15,22±0,78	15,76±0,53	15,29±0,67

Примечание :* - p<0,05

Из представленных в таблице данных видно, что изучаемые препараты оказали положительное влияние на неспецифическую резистентность животных. Так, в конце экспериментального периода у поросят второй, четвертой и пятой опытных групп увеличилась фагоцитарная активность лейкоцитов на 15,2, 14,2 и

16,9% соответственно, во всех случаях разница с контролем подтвердилась статистически ($p < 0,05$).

Увеличение некоторых факторов естественной резистентности организма животных можно связать с биологическими свойствами веществ, входящих в состав препаратов: бета-каротином и жирорастворимыми витаминами. Так, по данным ряда авторов, бета-каротин стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов (Tengerdy, 1977) [136] и клеток ретикуло-эндотелиальной системы [100].

Лизоцимная активность сыворотки крови за время наблюдения у поросят всех групп изменялась незначительно и по сравнению с контролем недостоверно: ни от ларикарвита, ни от изучаемых доз карофлавина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что применения ларикарвита и карофлавина в дозах 2,0 и 3,0 г/кг массы тела стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, более низкие дозы препарата менее эффективны.

4.4.4. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЯСА

В конце экспериментального периода после убоя поросят была проведена ветеринарно-санитарная оценка мяса. О качестве мясной продукции судили по результатам осмотра туш, органолептическим исследованиям, анализу химического состава и физико-технологических свойств мяса (табл. 15). Для определения химического состава мяса использовали длиннейшую мышцу спины.

Таблица 15 – Химический состав и физико-технологические свойства мяса поросят, n=20 (M±m)

Показатели	Группы				
	1-контроль	2- опытная	3-опытная	4 - опыт- ная	5 - опытная
Сухое вещество, %	22,36±0,60	23,211±0,65	22,49±0,75	22,44±0,80	23,10±0,59
Жир, %	1,30±0,24	1,25±0,22	1,30±0,20	1,37±0,25	1,40±0,28
Протеин, %	18,67±0,56	19,29±0,53	19,33±0,64	19,65±0,65	19,22±0,70
Зола, %	1,12±0,19	1,21±0,15	1,22±0,15	1,20±0,12	1,19±0,20
Триптофан, %	1,324±0,07	1,365±0,08	1,353±0,09	1,390±0,06	1,388±0,09
Оксипролин, %	0,217±0,05	0,216 ±0,07	0,218±0,08	0,215±0,04	0,216±0,09
БПК <i>ед</i>	6,103±0,50	6,319±0,56	6,206±0,57	6,465±0,40	6,425±0,52
Жёсткость, <i>г/см²</i>	326,7±6,90	324,5±6,57	320,8±7,22	321,9±7,29	320,6±7,54
Влагоудерживаю- щая способность, % от массы мяса	52,37±2,32	53,19±2,45	54,16±2,76	53,87±2,39	53,13±2,76
Рн	5,98±0,47	5,84±0,39	5,80±0,66	5,91±0,37	5,95±0,67

Из данных таблицы видно, что в мясе поросят опытных групп было больше протеина на 2,9-5,2%, наблюдалась тенденция увеличения золы – на 6,2-8,1%. Однако ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

Жиры в мясе поросят 4 и 5-й опытных групп было больше (на 5,4 и 6,7% соответственно), во второй – меньше (на 3,8%), в третьей его уровень был на уровне контрольной группы. Однако и в этом случае статистически достоверной разницы с контролем не выявлено, $p > 0,05$.

В опытных группах происходили положительные изменения в соотношении между аминокислотами белков мяса. Содержание оксипролина имело тенденцию к снижению, а триптофана – к повышению. Как и следовало ожидать, снижение в

мясе оксипролина и повышение содержания триптофана обусловило повышение белкового показателя качества мяса. Это повышение было во второй опытной группе на 3,6%; третьей – на 1,7%; четвёртой и пятой опытных группах – на 8,3 и 5,2% соответственно. При этом ни в одном случае разница с контролем не подтвердилась статистически ($p > 0,05$).

Во всех опытных группах незначительно уменьшилась жёсткость и увеличилась влагоудерживающая способность, при этом статистически достоверной разницы с контролем выявлено не было, во всех случаях $p > 0,05$.

Рн мяса всех животных находилось в пределах 5,8-6,2, что соответствует доброкачественному продукту.

Таким образом, мы не получили каких-либо доказательств, дающих основание об ограничении применения поросятам ларикарвита и карофлавина по причине ухудшения ими качества мяса.

4.5. Сравнение эффективности действия карофлавина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона при гепатозах поросят

4.5.1. Интенсивность роста и сохранность

Для проведения опыта по принципу аналогов было сформировано 4 группы поросят-отъёмшей 27-суточного возраста по 20 голов в каждой с признаками гепатоза.

Первая группа была контрольной, второй применяли карофлавин из расчёта 2,0 г/кг массы тела, третьей – назначали биофлавоноидный комплекс лиственницы 2,0 г/кг массы тела и четвёртой – бетавитон из расчёта 0,2 мл /кг массы тела. Препараты применяли в течение 30 суток: бетавитон – с питьевой водой, каро-

флавин и биофлавоноидный комплекс – с кормом. Схема опыта представлена в табл. 16.

Таблица 16 – Схема опыта на поросятах-отъёмышках

Группы	Кол. голов	Применяемый препарат	Доза
1-контрольная	20	Основной рацион (ОР)	-
2-опытная	20	ОР+ карофлавин	2,0 г/кг массы тела
3-опытная	20	ОР+ биофлавоноидный комплекс лиственницы	2,0 г/кг массы тела
4-опытная	20	ОР+ бетавитон	0,2 мл/кг массы тела

В результате проведённых исследований установлено положительное влияние препаратов на организм животных, данные по полученному приросту и сохранности приведены в таблице 17.

Табл. 17 – Результаты испытания каротинсодержащих препаратов и биофлавоноидного комплекса лиственницы на поросятах, n=20 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Количество, гол в начале опыта	20	20	20	20
в конце опыта	18	19	19	20
Сохранность, %	90,0	95,0	95,0	100,0
Среднесуточный прирост, г	336,4±16,2	397,6±15,9*	343,0±17,6	352,6±19,4
Затраты корма на прирост, корм. ед/кг	3,28	2,96	3,10	3,07

Примечание :*- p<0,05

Из данных таблицы видно, что наиболее высокие среднесуточные приросты поросят отмечались во второй опытной группе, где животным в корм добавляли карофлавин (на 18,2%), при этом разница с контролем подтвердилась статистиче-

ски ($p < 0,05$). В этой же группе были самые низкие затраты корма (на 9,7% меньше контрольных).

В третьей опытной группе после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы и в четвёртой – после выпаивания бетавитона, среднесуточные приросты поросят были выше контрольных на 1,9 и 4,8%, затраты корма были ниже контрольных на 5,5 и 6,4% соответственно, но ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

Таким образом, из всех изучаемых препаратов наиболее высоким ростстимулирующим действием обладал карофлавин

4.5.2. Морфологические и биохимические показатели крови

В течение экспериментального периода у поросят отбирали кровь для определения морфологических и биохимических показателей. Полученные результаты анализов представлены в табл. 18 и 19.

Таблица 18 – Морфологические показатели крови поросят-отъёмышей, $n=20$ ($M \pm m$)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная карофлавин	3-опытная БФК	4-опытная бетавитон
Исходные данные				
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,89±0,54	6,78±0,51	6,38±0,41	6,24±0,57
Лейкоциты, $10^9/л$	11,40±1,43	10,97±1,48	11,57±1,39	12,27±1,54
Лейкограмма, %				
Базофилы	0,8±0,07	0,6±0,06	0,8±0,08	0,7±0,09
Эозинофилы	3,1±0,32	3,2±0,21	2,5±0,46	2,4±0,42
Миелоциты	-	-	-	-
Юные	0,3±0,08	0,5±0,07	1,0±0,09	0,9±0,04

Палочкоядерные	11,4±0,85	11,3±0,58	12,6±0,74	12,7±0,51
Сегментоядерные	32,4±1,76	32,6±1,79	32,3±1,55	32,2±1,36
Лимфоциты	49,3±1,50	49,2±1,44	48,7±1,37	49,0±1,54
Моноциты	2,7±0,15	2,3±0,35	2,1±0,48	2,1±0,38
В конце экспериментального периода				
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,24±1,15	7,48±1,20	7,97±1,32	6,87±1,10
Лейкоциты, $10^9/л$	12,78±1,52	12,35±1,48	12,64±1,50	11,98±1,34
Лейкограмма, %				
Базофилы	0,3±0,08	0,7±0,07	0,5±0,06	0,4±0,09
Эозинофилы	3,1±0,20	3,6±0,28	3,6±0,33	2,9±0,54
Миелоциты	-	-	-	-
Юные	0,7±0,08	0,5±0,05	0,4±0,02	0,8±0,05
Палочкоядерные	13,0±0,66	12,8±0,61	12,1±0,72	12,3±0,62
Сегментоядерные	30,6±1,76	30,3±1,87	31,5±1,88	31,8±1,78
Лимфоциты	49,7±1,30	49,6±1,298	49,8±1,36	49,4±1,40
Моноциты	2,6±0,32	2,4±0,32	2,2±0,38	2,8±0,46

Представленные в таблице данные свидетельствуют, что изучаемые препараты не оказали существенного влияния на морфологический состав крови животных. Так, в конце экспериментального периода количество эритроцитов и лейкоцитов у поросят всех групп колебалось в пределах физиологической нормы и показатели опытных групп не имели статистически-достоверных различий с контролем.

Анализируя лейкограмму следует отметить увеличение эозинофилов и снижение палочкоядерных в крови поросят второй и третьей опытных групп после применения карофлавина и биофлавоноидного комплекса лиственницы, в то время как после выпаивания бетавитона уровень эозинофилов снизился. Однако ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

Таким образом, изучаемые препараты не оказали отрицательного влияния на морфологический состав крови животных и лейкограмму.

Таблица 19. – Биохимические показатели крови поросят-отъёмышей, n=20 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		карофлавин	БФК	бетавитон
Исходные данные				
Общий белок, г/л	56,2±1,37	56,8±1,39	55,9±1,43	57,0±1,27
ЛДГ, Ед/л	1322±56,29	1262±58,72	1357±57,24	1244±59,31
Мочевина, ммоль/л	6,7±0,77	6,8±0,84	6,9±0,53	7,2±0,83
Креатинин мг/дл	0,5±0,21	0,6±0,33	0,4±0,16	0,5±0,26
Фосфор, ммоль/л	2,37±0,21	2,24±0,19	2,34±0,19	2,45±0,21
Кальций, ммоль/л	1,93±0,28	2,10±0,37	2,24±0,22	2,18±0,21
Витамин А, мкмоль/л	0,60±0,32	0,64±0,29	0,67±0,31	0,65±0,20
Щелочная фосфатаза u/L	218,4±4,26	224,2±4,22	218,7±4,17	223,5±4,58
Холестерол, ммоль/л	3,59±0,47	3,29±0,25	4,24±0,46	4,33±0,37
AST u/L	81,7±2,12	80,2±2,39	855,0±2,31	84,8±2,0
ALT u/L	86,7±1,77	87,1±1,29	87,8±1,54	86,3±1,55
После применения препаратов				
Общий белок, г/л	56,1±1,42	57,0±1,33	56,4±1,22	56,7±1,21
ЛДГ, Ед/л	1870±69,21	1514±70,37**	1650±73,49	1642±81,96
Мочевина, ммоль/л	6,8±0,58	4,5±0,60*	5,6±0,67	5,3±0,63
Креатинин, мг/дл	0,7±0,26	0,4±0,29	0,6±0,24	0,7±0,31
Фосфор, ммоль/л	3,33±0,29	2,67±0,21	2,94±0,32	2,90±0,47
Кальций, ммоль/л	2,54±0,32	2,97±0,30	2,59±0,14	2,67±0,32
Витамин А, мкмоль/л	0,88±0,19	1,60±0,20*	1,14±0,29	1,12±0,22

Щелочная фосфатаза u/L	223,4±7,15	172,6±7,0**	228,7±6,66	199,8±5,32
Холестерол, ммоль/л	3,22±0,32	2,97±0,34	2,98±0,46	3,15±0,39
AST u/L	89,6±3,56	70,4±3,58**	79,8±3,83	82,7±4,77
ALT u/L	86,5±3,21	60,5±3,16**	70,7±3,51*	80,4±3,55

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

Из представленных в таблице данных видно, что наиболее существенные изменения произошли в организме поросят второй опытной группы после применения карофлавина.

После скармливания изучаемого препарата следует отметить существенное снижение активности некоторых ферментов. Так содержание лактатдегидрогеназы в сыворотке крови поросят второй опытной группы уменьшилось на 19,0%, щелочной фосфатазы – на 22,7%, аспартатаминотрансферазы – на 21,4%, аланинаминотрансферазы – на 30,1% при значительной статистически достоверной разности с контрольными показателями, во всех случаях $p < 0,01$.

Данные изменения следует оценить положительно, т.к. повышенная активность этих ферментов свидетельствует о нарушении работы внутренних органов животных, в частности – о разрушении кардиомиоцитов, печёночных клеток, а также некрозе скелетных мышц. Но после применения карофлавина, произошла нормализация работы этих органов, что сказалось на снижении активности этих ферментов.

Что касается других препаратов, то их действие на организм животных было менее эффективное и колебания всех изучаемых показателей не имело статистически достоверной разницы с контролем, за исключением достоверного снижения в сыворотке крови поросят третьей опытной группы (после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы) аланинаминотрансферазы (на 18,3% меньше контрольных показателей, при $p < 0,05$)

Следует отметить также улучшение витаминной обеспеченности организма животных. Так, в конце экспериментального периода в сыворотке крови поросят

второй опытной группы уровень витамина А почти в два раза превышал показатели контрольной группы.

По окончании опыта был проведён убой поросят и в их печени определено содержание витамина А. Результаты этого анализа представлены в табл. 20.

Таблица 20. – Содержание витамина А в печени поросят, после применения карофлавина, БФК и бетавитона, n=20 (M±m)

Показатели	Группы			
	контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
Витамин А, мкг/г	10,80±0,82	13,53±0,76*	11,66±1,10	12,19±0,97

Примечание : * - $p < 0,05$

Из данных таблицы видно, что уровень витамина А в печени поросят опытных групп превышал контрольные показатели, однако достоверные различия отмечались только после скармливания карофлавина (на 25,2%, при $p < 0,05$). После применения биофлавоноидного комплекса лиственницы и выпаивания бетавитона содержание витамина А увеличилось на 7,9 и 12,8% соответственно, однако разница с контролем не подтвердилась статистически ($p > 0,05$).

В целом же проведённые исследования по изучению использования в рационах поросят карофлавина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона показали, что изучаемые препараты оказывают положительное влияние на организм животных, однако более высокой биологической доступностью роста-стимулирующим эффектом и гепатопротекторным действием обладает карофлавин, немного по отдельным показателям уступает ему биофлавоноидный комплекс лиственницы и менее эффективным показал себя бетавитон.

Высокую гепатопротекторную эффективность карофлавина можно объяснить наличием в нём антиоксидантов: бета-каротина и витамина Е.

Многочисленные работы последних десятилетий свидетельствуют о большом значении биооксидантов в обеспечении защитно-приспособительных реак-

ций организма, что обусловлено их способностью регулировать состояние клеточных мембран [15,38].

На основании проведённых исследований можно рекомендовать к применению поросётам-отъёмышам карофлавин из расчёта 2,0 г/кг массы тела для лечения гепатозов, повышения приростов и сохранности.

4.5.3. Показатели естественной резистентности организма

Перед проведением опыта, а также после применения препаратов изучали некоторые показатели естественной резистентности организма животных. Полученные результаты исследований представлены в табл. 21.

Таблица 21 – Показатели естественной резистентности поросят после применения карофлавина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона, n=20 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контрольная	2-опытная	3-опытная	4-опытная
		карофлавин	БФК	бетавитон
Исходные данные				
Бактерицидная активность, %	34,83±1,41	33,21±1,27	35,63±1,41	36,11±1,38
Фагоцитарная активность, %	42,57±1,64	43,14±1,52	41,80±1,43	44,18±1,47
Лизоцимная активность, %	10,62±0,37	10,42±0,39	11,24±0,42	9,88±0,31
После применения препаратов				
Бактерицидная	36,34±1,50	40,26±1,67	39,21±1,44	39,65±1,57

активность, %				
Фагоцитарная активность, %	46,56±1,59	52,24±1,60*	50,14±1,77	49,54±1,89
Лизоцимная активность, %	11,46±0,33	11,29±0,41	10,85±0,39	11,69±0,43

Примечание : *- $p < 0,05$

Из представленных в таблице данных видно, что в результате применения препаратов бактерицидная активность сыворотки крови возросла во всех опытных группах (на 7,8-10,7) однако ни в одном из вариантов разница с контролем не подтвердилась статистически ($p > 0,05$).

Фагоцитарная активность лейкоцитов повысилась во всех опытных группах: во второй после скармливания карофлавина (на 16,5%), в третьей после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы (на 7,7%) и в четвёртой после выпаивания бетавитона (на 6,4%), при этом разница с контрольными показателями подтвердилась статистически только после применения карофлавина ($p < 0,05$).

По лизоцимной активности во всех опытных группах расхождения с контролем были незначительными и статистически недостоверными.

Таким образом, из испытанных нами препаратов только карофлавин обладает иммуномодулирующей активностью, что позволяет его использовать в рационах поросят для стимуляции роста и развития, повышения жизнеспособности, насыщения организма витамином А и лечения гепатозов.

4.5.4. Физико-химические, органолептические показатели и аминокислотный состав мышечной ткани поросят

Как известно органолептические показатели мяса формируются из множества факторов, важными из которых является биохимические процессы, происходящие в тканях мяса после убоя, которые обуславливают степень созревания продукта.

При осмотре внешнего вида туш поросят контрольной и опытных групп не было выявлено существенных различий: мясо розового цвета, мышцы плотные, упругие, запах специфический, свойственный свежему мясу; подкожный и внутренний жир белого цвета; бульон прозрачный, приятного запаха и вкуса с крупными каплями жира на поверхности.

Физико-химические показатели мяса (табл. 22) показали различия между контрольной и опытными группами. Так, коэффициент кислотность-окисляемость мяса поросят опытных группах был в пределах 0,49-0,51; реакция с бензидином была положительной, формольная проба –отрицательной, что свидетельствует о том, что мясо получено от здоровых животных.

В то время как в мясе животных контрольной группы коэффициент кислотность-окисляемость составил 0,38, реакция с бензидином и формольная проба были сомнительные, что свидетельствует, о болезни животных перед убоем.

Таблица 22 – Физико-химические показатели мяса поросят, n=20 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контрольн.	2- опытная	3-опытная	4 - опытная
Применяемый препарат	-	карофлавин	БФК	бетавитон
Рн	6,84±0,42	5,94±0,47	5,90±0,57	5,93±0,52
Реакция с бензидином	сомн.	пол.	пол.	пол.

Формольная проба	сомн.	отр.	отр.	отр.
Реакция с реактивом Несслера на аммиак	отр.	отр.	отр.	отр.
Коэффициент кислотность-окисляемость	0,38±0,07	0,50±0,06	0,49±0,09	0,51±0,07

Одним из важнейших показателей, характеризующих пищевую и биологическую ценность мяса, является аминокислотный состав белков. Полученные на этот счёт данные представлены в табл. 23.

Таблица 23 – Аминокислотный состав мышечной ткани поросят, мг/100мг продукта, n=20 (M±m)

Показатели	Группы			
	1-контрольн.	2- опытная	3-опытная	4 – опытная
Применяемый препарат	-	карофлавин	БФК	бетавитон
Незаменимые аминокислоты				
Валин	0,97±0,06	1,04±0,06	0,97±0,06	0,90±0,04
Метионин	0,40±0,05	0,44±0,07	0,40±0,08	0,40±0,07
Изолейцин	0,82±0,09	0,92±0,08	0,89±0,07	0,90±0,09
Лейцин	1,32±0,05	1,41±±0,13	1,34±0,13	1,33±0,07
Треонин	0,80±0,07	0,90±0,06	0,88±0,09	0,81±0,07
Фенилалан	0,69±0,05	0,74±0,05	0,70±0,05	0,71±0,09
Гистидин	0,64±0,04	0,73±0,07	0,68±0,09	0,70±0,09
Лизин	1,42±0,11	1,52±0,17	1,40±0,15	1,46±0,07
Аргинин	1,07±0,08	1,14±0,09	1,09±0,12	1,12±0,08
Сумма незаменимых аминокислот	8,13±1,24	8,84±1,31	8,35±1,21	8,33±1,24
Заменимые аминокислоты				
Аспаргиновая кислота	1,60±0,14	1,63±0,19	1,60±0,25	1,70±0,198
Тирозин	0,58±0,07	0,62±0,04	0,67±0,08	0,66±0,04

Серин	0,62±0,05	0,67±0,03	0,64±0,08	0,68±0,09
Глутаминовая кислота	2,91±0,42	3,14±±0,41	2,90±±0,37	3,13±±0,40
Пролин	0,46±0,04	0,47±0,08	0,43±0,06	0,49±0,08
Цистин	0,22±0,03	0,25±0,04	0,27±0,05	0,26±0,04
Глицин	0,77±0,08	0,76±0,08	0,76±0,04	0,82±0,05
Аланин	1,05±0,12	1,11±0,18	1,08±0,16	1,12±0,16
Сумма заменимых аминокислот	8,21±1,29	8,65±1,27	8,35 ±1,39	8,86±1,37

Из данных таблицы видно, что после применения карофлавина сумма незаменимых аминокислот составила 8,84 мг/100мг продукта, что на 8,7% выше контрольных показателей. После скармливания биофлавоноидного комплекса листовенницы сумма незаменимых аминокислот превышала показатели контроля на 1,7%, после выпаивания бетавитонга на – 2,5%. И хотя ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически следует считать, что изучаемые препараты оказывают положительное влияние на аминокислотный состав мяса с явным преимуществом карофлавина.

4.6. Производственные испытания

В АПК «Промагро» Старооскольского района карофлавин применяли поросятам на откорме из расчёта 2,0 г/кг живой массы в течение 30 суток. В конце экспериментального периода сохранность животных повысилась на 2,6%, среднесуточные приросты возросли на 29,8%. Положительное влияние препарата на обменные процессы подтверждалось повышением в сыворотке крови и печени витамина А – на 19,4%, при этом отмечалось снижение активности печёночных ферментов: до физиологических значений понизился уровень аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы.

В колхозе имени Горина Белгородского района карофлавин применяли поросятам-отёмышам. Препарат добавляли в корм из расчёта 2,0 г/кг массы тела в течение 30 суток. Для сравнения применяли биофлавоноидный комплекс лиственницы в аналогичных дозах.

В опытной группе после применения карофлавина установлено повышение уровня витамина А в сыворотке крови и в печени животных. Отмечено снижение активности ферментов переаминирования: уровень аспартатамино-трансферазы уменьшился на 23,7%, аланинаминотрансферазы – на 25,4%.

Кроме того, установлено повышение некоторых факторов естественной резистентности организма. Так, фагоцитарная активность лейкоцитов после применения карофлавина увеличилась на 19,8%.

Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся в 3-м квартале 2016 года (таблица 24).

Таким образом, применение карофлавина в условиях производства также подтвердило экспериментальные данные. Препарат стимулировал прирост молодняка, улучшал качество продукции, оптимизировал обмен веществ животных. Проведенные исследования подтвердили возможность использования карофлави-

на в качестве эффективного средства для лечения гепатозов поросят и повышения продуктивности животных.

Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся в 1-м квартале 2016 года (таблица 24).

Таблица 24 – Экономическая эффективность применения поросятам-отъёмышам карофлавина и биофлавоноидного комплекса лиственницы, n=50 (M±m)

Показатели		Группы		
		контрольная	опытные	
			карофлавин	БФК
Поголовье	на начало опыта	50	50	50
	на конец опыта	49	50	50
Сохранность, %		98,5	100,0	100,0
Среднесуточный прирост, г		333,7	398,6	366,4
Расход корма на 1 ц прироста, <i>корм. ед.</i>		3,22	2,86	2,90
Стоимость израсходованного препарата, <i>руб.</i>		-	7600	11480
Экономическая эффективность, <i>руб.</i> на 1 руб. затрат		-	3,47	0,98

В колхозе имени Горина Белгородского района карофлавин применяли поросятам-отъёмышам 27-суточного возраста. При этом было сформировано 4 группы поросят по 50 голов в каждой. Первая группа – контрольная. Опытным группам в корм добавляли разные дозы карофлавина: второй – 1,0 и третьей – 2,0 и четвёртой 3,0 г/кг массы тела. Препарат применяли в течение 30 суток.

Расчёт экономической эффективности в этом опыте произведён по ценам, фактически сложившимся во 2-м квартале 2016 года (таблица 25).

После применения карофлавина у поросят опытных групп отмечено увеличение витамина А: в сыворотке крови на 23,2-24,1%, в печени – на 6,8-7,3% по сравнению контролем.

Таблица 25 – Экономическая эффективность применения поросятам разных доз карофлавина, n=50 (M±m)

Показатели	Группы			
	1- контроль- ная	2- опыт- ная	3- опыт- ная	4- опытная
		1,0	2,0	3,0
Поголовье на начало опыта	50	50	50	50
на конец опыта	48	49	50	50
Сохранность, %	96,0	98,0	100,0	100,0
Средняя живая масса 1 головы в конце опыта, кг	16,8	17,2	19,0	19,2
Среднесуточный прирост, г	338,2	340,6	414,5	420,2
Расход корма на 1 ц прироста, корм. ед.	3,1	3,0	2,9	2,9
Расход препаратов, кг	-	17,9	35,9	53,9
Стоимость израсходованного препарата, руб	-	3759	7539	11319
Экономическая эффектив- ность, руб. на 1 руб. затрат, руб	-	1,9	4,1	3,2

Следует отметить нормализацию органоспецифических ферментов в сыворотке крови поросят в конце экспериментального периода: снизилась активность ферментов переаминирования. Их значения достигли физиологической нормы.

Уменьшилась лактатдегидрогеназа и щелочная фосфатаза, увеличилось содержание белка.

Кроме того отмечено повышение некоторых факторов естественной резистентности организма: фагоцитарная активность лейкоцитов увеличилась на 11,8-12,9%, бактерицидная активность сыворотки крови – на 8,7 и 6,4% по сравнению с контрольными показателями.

Таким образом, в условиях производства подтвердилась высокая эффективность применения карофлавина поросятам. Препарат стимулировал приросты поросят, улучшал качество мяса, оптимизировал обменные процессы в организме животных. Проведенные исследования подтвердили возможность использования карофлавина для лечения поросят, больных гепатозом, насыщения их организма витамином А, стимуляции приростов, повышения естественной резистентности организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из причин заболеваний печени является недостаток витаминов. Так, при недостатке витамина Е нарушается переработка жиров, что приводит к заболеванию печени (жировой дистрофии). Витамин А (ретинол) участвует в процессах депонирования гликогена в печени. При его дефиците нарушается синтез гликогена, нарушается желчеотделение [29]. В свою очередь, при заболеваниях печени нарушается всасывание жирорастворимых витаминов (А, Д, Е) из кишечника, что приводит к еще большему их дефициту.

Водорастворимые витамины (группа В и аскорбиновая кислота) также необходимы для работы печени. Витамин В₁ (тиамин) входит в состав ряда ферментов, участвующих в углеводном обмене, синтезе белков и жиров. При его дефиците развивается печеночно-клеточная недостаточность. Рибофлавин (витамин В₂) улучшает состояние кровеносных капилляров, работу секреторных желез желудка и кишечника, печени, кожи и слизистых оболочек. Его недостаточность приводит к снижению синтеза желчи и ухудшению ее оттока.

Очень важен для печени витамин В₄ (холин). Холин помогает печени в нейтрализации токсических веществ и стимулирует деятельность кишечника. Без холина в печени может возникнуть опасное скопление жиров из-за того, что молекулы жира не перерабатываются и не расходуются. Холин сам является частью определенных жироподобных субстанций и липопротеинов (липопротеины — это молекулы жира, заключенные в белковую оболочку), в частности холестерина. Только в таком виде они могут транспортироваться в крови, так как нерастворимый в воде жир в противном случае откладывался бы на стенках сосудов.

При дефиците холина холестерол продолжал бы циркулировать в крови. При этом его концентрация могла бы возрасти до опасного уровня, так как сами по себе молекулы холестерина клетками не усваиваются. Без холина холестерол окисляется и, склеиваясь с мертвыми отходами белка, образует уплотнения, из-за ко-

торых питательные вещества с трудом проникают в клетку, а иногда и вообще не могут попасть в нее, и клетка отмирает.

Холин усваивается кишечником на всем его протяжении, а затем самостоятельно или с помощью различных носителей (например, лецитина) поступает в кровь и печень.

Витамин В12 (цианкобаламин) — регулирует кроветворение (синтез и разрушение эритроцитов).

Аскорбиновая кислота активизирует ряд ферментов, участвует в регулировании обмена углеводов, свертывания крови, проницаемости сосудов и образования стероидных гормонов.

Витамин В6 (пиридоксин) синтезирует в печени фермент трансаминазу, участвующую в переработке аминокислот, обеспечивает нормальное усвоение белков и жиров. Недостаточность витамина вызывает желудочно-кишечные расстройства, нарушение желчеотделений. Пиридоксин, как и многие другие витамины группы В, синтезируется бактериями кишечника. Однако при дисбактериозе, который часто сопровождает болезни печени, может наблюдаться дефицит витамина.

Биофлавоноиды лиственницы обладают антиоксидантным действием, реактивирующим сульфгидрильные соединения и витамин С, а также глутатион и токоферолы, предотвращают переход адреналина в токсичный адренохром [52,53]. Препятствуя повреждающему действию свободных радикалов, тормозят процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран и липопротеидов сыворотки крови, улучшают внутритканевое дыхание. Обладают антитоксическим действием, защищая печень от гепатотропных ядов [16].

Патологические изменения печени отражаются на всех органах и системах органов, провоцируя возникновение заболеваний различной нозологии [115]. Поэтому возникает необходимость разработки новых фармакологических средств, эффективно коррегирующих биохимическую функцию печени и иммунологическую реактивность организма.

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

Основная цель настоящей работы состояла в изучении влияния карофлавина на организм молодняка свиней, с тем чтобы предложить этот препарат в качестве терапевтического средства при гепатозах поросят и установлении его гепатопротекторных свойств при экспериментальном токсическом гепатите на белых крысах.

В соответствии с поставленной целью мы определили переносимость карофлавина на поросятах-отъёмышках; вызвали токсический гепатит у белых крыс путём применения четырёххлористого углерода и установили терапевтический эффект карофлавина при токсической дистрофии печени лабораторных животных; оценили клинко-биохимический статус поросят в промышленных условиях; оценили действие карофлавина, как терапевтического средства при гепатозах поросят и установили оптимальные дозы препарата; провели сравнение эффективности действия карофлавина и ларикарвита на организм поросят при лечении гепатозов; определили химический состав и биологическую ценность мяса; экономически обосновали использование карофлавина в свиноводстве.

При изучении переносимости карофлавина на поросятах-отъёмышках установлено, что при длительном (в течение 30 суток) применении препарата поросятам в дозах 2,0; 5,0 и 10,0 г/кг массы тела (терапевтическая, двух и пятикратная доза от терапевтической) не оказывает отрицательного влияния на функцию жизненно важных органов и систем животных, физиологические и биохимические показатели крови и не вызывает изменений структуры внутренних органов.

На основании результатов проведенных исследований, можно сделать вывод о безвредности карофлавина и о возможности его использования в ветерина-

рии для фармакокоррекции метаболических нарушений в организме, обусловленных нарушением работы печени и погрешностей кормления.

Гепатотропные свойства карофлавина изучали на модели экспериментального острого токсического гепатита на белых крысах. Острый токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением белым крысам четырёххлористого углерода на вазелиновом масле из расчёта 0,4 мл на 100 г массы тела в течение 3-х суток однократно. При этом определяли лечебное действие препарата.

Известно, что в патогенезе острого токсического гепатита (ОТГ), вызываемого четырёххлористым углеродом (CCl_4), основную роль играют токсические продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). ПОЛ инициируется в липидном слое биомембран гепатоцитов свободными радикалами, которые образуются при расщеплении CCl_4 и хлорсила и способствуют накоплению первичных и вторичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) – в печени [21,22,5,]. Поэтому в качестве средств профилактики и патогенетической терапии ОТГ, вызываемого хлорсилом и CCl_4 , целесообразно использовать антиоксиданты природного происхождения [132].

Внутрибрюшинное введение крысам второй опытной группы четырёххлористого углерода через 7 суток после его применения вызвало повышение активности аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза (на 18,1 и 38,4%) соответственно. На 21 сутки это повышение составило 16,5 и 20,3% соответственно (во всех случаях $p < 0,05-0,01$).

Применение карофлавина остановило этот патологический процесс. Через 7 суток применения препарата в третьей опытной группе аспартатаминотрансфераза снизилась на 1,8% и аланинаминотрансфераза - на 2,6%. В конце экспериментального периода аланинаминотрансфераза возросла на 5,5%, аспартатаминотрансфераза снизилась на 1,6%, однако ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

Гепатопротекторный эффект гепатовекса был менее выраженным, что проявлялось увеличением в сыворотке крови (через 7 суток проведения опыта) аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы на 13,0 и 14,6%. В конце

экспериментального периода активность этих ферментов не уменьшилась. Так, уровень аспаратаминотрансферазы достоверно превышал показатели контроля на 14,0%, аланинаминотрансферазы – на 10,9%.

На 7 сутки после введения крысам четырёххлористого углерода в сыворотке крови животных второй опытной группы снизилось содержание белка на 6,4%, в конце экспериментального периода это снижение составляло 3,3%, однако статистически подтверждённое с контролем было только на 7 сутки ($p < 0,05$).

Это означает, что четырёххлористый углерод нарушает обмен отдельных аминокислот в организме.

После применения карофлавина количество белка слегка повысилось, после выпаивания гепатовекса незначительно снизилось, но ни в одном из случаев разница с контролем статистически не подтвердилась. Данные исследования свидетельствуют, что изучаемые препараты нормализуют угнетённый при токсическом гепатите синтез белка в паренхиме печени.

Введение крысам четырёххлористого углерода вызвало резкое снижение глюкозы в сыворотке крови на 91%-55,8% и увеличение щелочной фосфатазы на 6,3 и 5,7%.

После применения карофлавина и гепатовекса уровень глюкозы и щелочной фосфатазы на протяжении всего периода опыта был на уровне показателей интактных животных.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о гепатопротекторном действии обоих препаратов с явным преимуществом карофлавина.

Гистологические исследования печени подтвердили результаты биохимических показателей сыворотки крови.

Морфологические исследования паренхимы крыс второй опытной группы, где применяли четырёххлористый углерод показали признаки вакуольной дистрофии гепатоцитов и некроз клеток. В гепатоцитах печени крыс четвёртой опытной группы, где наряду с четырёххлористым углеродом применяли гепатовекс, так же отмечались многочисленные мелкие и крупные оптически прозрачные вакуоли.

Как известно наличие вакуолей является признаком вакуольной дистрофии, которая развивается в течение первых суток после введения четырёххлористого углерода. Таким образом, гепатовекс обладает менее выраженным гепатотропным действием по сравнению с карофлавином.

После применения карофлавина гистроструктура органа мало отличается от печени интактных животных. Признаков вакуольной дистрофии практически не обнаружено, что свидетельствует о лечебном действии препарата.

Высокую гепатотропную эффективность карофлавина можно объяснить синергизмом входящих в его состав ингредиентов – каротина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и комплекса жирорастворимых витаминов, которые являются антиоксидантами.

При оценке клинического состояния и биохимических показателей крови поросят-отъёмышей в условиях колхоза имени Горина установлено токсическое поражение печени животных.

В настоящее время для диагностики заболеваний печени наиболее широко используется определение каталитической активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ).

Анализ биохимического состава крови животных показал значительное отклонение от физиологических значений многих показателей. Так, уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы были выше нормы в 1,5-1,6 раза. Щелочная фосфатаза превышала физиологические значения почти в 2 раза. Лактатдегидрогеназа была в 3 раза выше физиологической нормы. Отмечалось снижение коэффициента де Ритиса и уменьшение белка.

Результаты патологоанатомического вскрытия подтвердили поражение этого органа: печень увеличена, дряблая, серо-глинистого или темно-красного цвета, края закруглены.

Изучение гепатопротекторных свойств карофлавина на поросятах-отъёмышях начали с определения оптимальных доз препарата. Изучали три дозы

(1,0, 2,0 и 3,0 г/кг массы тела). При этом сравнивали его эффективность с ларикарвитом.

В конце экспериментального периода от максимальных доз препарата отмечалось увеличение среднесуточных приростов: на 18,4 и 18,7% выше контроля, при $p < 0,05$).

Анализ морфологического состава крови животных показал, что ларикарвит и карофлавин не оказывают существенного влияния на количество эритроцитов, лейкоцитов и их субпопуляций. После применения препаратов все изучаемые показатели были в пределах физиологической нормы для поросят данной возрастной группы.

Что касается биохимического состава крови, то после применения ларикарвита и всех изучаемых доз карофлавина были отмечены существенные различия. Это касалось прежде всего органоспецифических ферментов.

Следует отметить, что анализ биохимических показателей крови поросят перед проведением опытов свидетельствовал о нарушении работы печени, о чём свидетельствовало увеличение активности ферментов переаминирования и низкое содержание витамина А.

В конце экспериментального периода у поросят второй опытной группы (после применения ларикарвита) уровень аспартатаминотрансферазы снизился на 12,8%, уровень аланинаминотрансферазы уменьшился на 22,6%, количество альбуминов возросло на 23,4%.

После скармливания максимальных доз карофлавина у поросят четвёртой и пятой опытных групп уровень аспартатаминотрансферазы снизился на 14,9% и 11,3%, уровень аланинаминотрансферазы уменьшился на 23,1 и 22,9% количество альбуминов возросло на 21,7 и 22,8% по сравнению с контролем.

Применение препаратов оказало положительное влияние на витаминную обеспеченность организма. После применения ларикарвита уровень витамина А в сыворотке крови поросят увеличился более чем в 2,5 раза, после скармливания карофлавина – более чем в 2 раза.

Помимо увеличения витамина А в сыворотке крови наблюдалось депонирование его в печени. Во второй опытной группе количество витамина А увеличилось на 29,9%. В четвёртой и пятой опытных группах после использования максимальных доз карофлавина уровень витамина А возрос на 28,1 и 29,4%, соответственно.

Следует предположить, что недостаток этого витамина в организме животных мог быть одной из причин заболевания печени поросят. Как известно ретинол участвует в процессах депонирования гликогена в печени. Его дефицит нарушает желчеотделение и синтез гликогена. Как известно, недостаток витамина Е приводит к нарушению переработки жиров, что вызывает жировую дистрофию печени. Поэтому, высокая биологическая доступность ингредиентов карофлавина способствовала накоплению этих витаминов в организме и восстановлению этого органа.

При изучении естественной резистентности организма установлено повышение фагоцитарной активности лейкоцитов от ларикарвита (на 15,2%) и максимальных доз карофлавина (на 14,1 и 16,9% соответственно).

Повышение неспецифической резистентности поросят можно объяснить действием витаминного комплекса, входящего в состав изучаемых препаратов. По литературным данным обеспечение организма витамином А оказывает влияние на синтез белков системы комплемента и пропердина, повышает напряжённость гуморального иммунитета в целом [123], витамин Е усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов [136], стимулирует гуморальный иммунитет [104].

По результатам изучения химического состава и физико-технологических свойств мяса можно сказать, что исследуемые препараты оказывали на него положительное влияние.

Содержание протеина, жира и золы в мясе поросят опытных групп было больше чем в мясе контрольных животных. После применения обоих изучаемых препаратов повысился белковый показатель качества мяса, уменьшилась жёсткость и увеличилась влагоудерживающая способность. Однако ни в одном из случаев разница с контролем не подтвердилась статистически.

Следует отметить, что Рн мяса всех животных находилось в пределах 5,8-6,2, что соответствует доброкачественному продукту.

Таким образом и ларикарвит и карофлавин не оказали отрицательного влияния на состав мяса поросят.

В целом же исследования, проведённые с целью определения оптимальной дозы карофлавина для поросят-отъёмышей показали, что более высоким ростостимулирующим и гепатотропным действием обладает карофлавин, применяемый поросятам в дозе 2,0 и 3,0 г/кг массы тела, однако оптимальной, как более экономически выгодной, всё же следует считать дозу 2,0 г/кг.

На следующем этапе провели сравнение гепатопротекторного действия карофлавина с другими препаратами – биофлавоноидным комплексом лиственницы и бетавитонном на поросятах-отъёмышях.

В результате проведённых исследований установлено, что наиболее благоприятное влияние на организм поросят оказал карофлавин. После его добавления в рационы были отмечены самые высокие среднесуточные приросты животных (на 18,2% выше контроля и низкие затраты корма (на 9,7% ниже контроля).

Биофлавоноидный комплекс лиственницы и бетавитон значительно уступали по изучаемым показателям.

Анализируя биохимический состав крови следует отметить, что после применения карофлавина отмечалась нормализация показателей, характеризующих работу печени, в частности, снизилась активности некоторых ферментов. Так, содержание аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови поросят второй опытной группы уменьшилось на 21,4%, аланинаминотрансферазы – на 30,1%, щелочной фосфатазы – на 22,7% и лактатдегидрогеназы на 19,0%.

Действие биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона было менее выражено по всем изучаемым показателям. Статистически достоверное с контролем было только снижение уровня аланинаминотрансферазы (на 18,3%) после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы).

В конце экспериментального периода в сыворотке крови поросят второй опытной группы (после применения карофлавина) уровень витамина А почти в два раза превышал показатели контрольной группы.

В печени поросят второй опытной группы установлено достоверное увеличение витамина А (на 25,2% выше контроля).

В третьей и четвёртой опытных группах после применения биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона уровень витамина А повышался и в сыворотке крови и в печени, но эти изменения не имели статистического подтверждения с контрольными показателями, что можно рассматривать как тенденцию.

Таким образом, проведённые исследования показали, что более высоким ростостимулирующим действием обладает карофлавин, он так же обладает более высокой фармакологической эффективностью и биологической доступностью при лечении гепатозов поросят по сравнению с биофлавоноидным комплексом лиственницы и бетавитоном.

Фагоцитарная активность лейкоцитов повысилась во всех опытных группах, но статистически достоверные различия были только после применения карофлавина.

Производственные испытания, проведенные в различных свиноводческих хозяйствах Белгородской области, подтвердили экспериментальные данные о высоком гепатопротекторном действии карофлавина и его положительном влиянии на организм молодняка свиней.

Выводы:

1. Разработан гепатопротектор для поросят, содержащий в своём составе каротин, биофлавоноидный комплекс лиственницы и жирорастворимые витамины, который получил название карофлавин.
2. Карофлавин рекомендуется применять поросятам-отъёмышам в качестве терапевтического средства при гепатозах, т.к. он является малотоксичным соединением, в изучаемых дозах при длительном применении

не оказывает отрицательного влияния на биохимические показатели крови и физиологическое состояние животных.

3. Карофлавин, применяемый белым крысам на фоне токсического гепатита, вызванного четырёххлористым углеродом, проявляет гепатотропное действие, сопровождаемое восстановлением функции гепатоцитов, снижением до физиологической нормы активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержания холестерина и повышением общего белка в сыворотке крови.

4. При оценке в производственных условиях клинического состояния и биохимических показателей крови поросят выявлено повышение активности ферментов переаминирования в 1,5 раза, щелочной фосфатазы в 2 раза, лактатдегидрогеназы в 3 раза относительно физиологической нормы и уменьшение белка на 39,7%, что свидетельствует о развитии гепатоза.

5. Оптимальной дозой карофлавина при лечении больных гепатозом поросят является 2,0 г/кг массы тела. Применение препарата вызывает увеличение среднесуточных приростов на 18,4%; снижение в сыворотке крови аспартатаминотрансферазы на 14,9%; аланинаминотрансферазы – на 23,1%, повышение альбуминов – на 21,7 %; происходит увеличение витамина А: в сыворотке крови более чем в 2 раза, в печени – на 28,1%; повышается фагоцитарная активность лейкоцитов на 14,2%.

6. При сравнении фармакологической эффективности карофлавина, биофлавоноидного комплекса лиственницы и бетавитона при гепатозах поросят-отъёмышей самый высокий терапевтический эффект был получен от карофлавина. После его применения содержание аспартатаминотрансферазы уменьшилось на 21,4%, аланинаминотрансферазы – на 30,5%, щелочной фосфатазы – на 22,7% и лактатдегидрогеназы на 19,0%, уровень витамина А в сыворотке крови увеличился в 2 раза и в печени – на 25,2%, фагоцитарная активность лейкоцитов возросла на 16,5%.

7. Экономическая эффективность применения поросятам-отъёмышам карофлавина в дозе 1,0 г/кг массы тела составляет 1,9 руб. на 1 руб. затрат, в дозе 2,0 г/кг – 4,1 руб. и в дозе 3,0 г/кг– 3,2 руб. на 1 руб. затрат.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для профилактики и лечения больных гепатозом поросят, повышения продуктивности и естественной резистентности животных, карофлавин рекомендуется применяться с кормом из расчёта 2,0 г/кг массы тела.

Результаты исследований могут быть использованы при создании новых средств, нормализующих функцию печени и повышающих неспецифическую резистентность организма; составлении научной, общеобразовательной и информационной литературы и в учебном процессе в профильных учебных заведениях.

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

Список использованной литературы

1. Абдуллаев, Ш.М. Токсическая гепатодистрофия поросят / Ш.М. Абдуллаев // Ветеринария, - 1985.- №2. - С.61-68.
2. Абдуллаев, Ш.М. Этиология токсической гепатодистрофии поросят на промышленных комплексах/ Ш.М. Абдуллаев // Ветеринарные проблемы промышленного животноводства: тезисы докладов республиканской науч.-практической конференции. - Белая Церковь. -, 1985.- № 2.- С. 8-9.
3. Абрамова, Ж.И. Человек и противоокислительные вещества Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендлер. Наука. Ленинград.-1985.-С 230.
4. Алексеева, И.Н. Печень и иммунологическая реактивность / И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгина, С.И. Павлович. – Киев.: Наукова Думка. – 1991. –168 с.
5. Альберт, А. // Физико-химические основы терапии. М.: Медицина, 1989.
6. Антипов, В.А. Бета-каротин: применение при воспроизводстве животных и птицы / В.А. Антипов. А.Н. Турченко, В.С. Самойлов, Р.В. Казарян, С.П.Кудинова, Е.В. Кузьминова // Информационный обзор. Краснодар, 2002. - 56с.
7. Арзамасцев, Е. В. Современные требования к доклиническому изучению безопасности новых лекарственных препаратов / Е.В. Арзамасцев, Б.И. Любимов // Эксперим. клин. фармакол. -1995. -N 3. -С. 7-12.
8. Бабий, Н.В. Дигидрохверцетин - природный антиоксидант XXI века / Н.В. Бабий, Д.В. Пеков, И.В. Бибик // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2009. - №7. - С.46-47.
9. Балаболкин, М.И. Применение витаминов с антиоксидантным действием в комплексной терапии сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова. – Лечащий врач. – 2007. - № 10. – С. 52-55.

10. Баланеску, Я.Я. Профилактика синдрома токсикоза у подсосных свиноматок при помощи препарата ПДЭ / Я.Я. Баланеску, А.Н. Киоса // Новые фармакологические средства в ветеринарии: тезисы докладов. - Л., 1989.- С. 46.
11. Балтина, Л.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты и ее производных / Л.А. Балтина [и др.] // Актуал. вопр. прикл. биохимии и биотехнологии. - Уфа, 1998.- С. 13-16.
12. Барабой, В.А. Растительные фенолы и здоровье человека / В.А. Барабой. – М.: Наука. - 1984. – С. 158.
13. Батрак, Г.Е. Дозирование лекарственных средств экспериментальным животным / Г.Е. Батрак, А.Н. Кудрин. – М, 1979. – С. 140.
14. Байматов, В.Н. Электрокинетические характеристики печени / В.Н. Байматов // Ветеринария. - 1999.- № 7.- С. 39-41.
15. Бурлакова, Е.Б. Роль токоферолов в пероксидном окислении био-мембран / Е.Б. Бурлакова, С.А. Крашаков, Н.Г. Храпова // Биол. Мембраны. – 1988. - № 15 (2), 137-167.
16. Бурлакова, Е.Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты / Е.Б. Бурлакова, Н.Г. Храпова // Успехи химии. – 1985. – Т. 54, № 9. – С. 1540-1588.
17. Васин, М.В., Антиоксидантные свойства и антиоксидантный эффект «эссенция-ле» / М.В. Васин, Т.В. Рясина, Ю.Н. Чернов // Цитология. - 1999. - Т. 41. - №9.-С 812-813.
18. Венгеровский, А.И. 2000. Методические указания по изучению гепато-защитной активности фармакологических веществ. В кн. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Ремедиум. – С. 228-231
19. Венгеровский, А.И. Доклиническое изучение гепатозащитных средств: метод. рек. Рос. фарм. государственного комитета МЗ РФ А.И. Венгеровский, И.В. Маркова Ведомости фарм. комитета. 1999. 10-24.

20. Власова, С.Н. Монооксигеназная система печени при хроническом гепатите по данным антипиринового теста / С.Н. Власова, И.А. Переслечина, Е.И. Шабунина // Клин. лаб. диагностика. - 1993.-№ 4.-с.41-43.
21. Владимиров, Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммиро-ванная смерть клетки // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т.6. - №9. – С. 2 – 9.
22. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т.6. - №9. – С. 13 –19.
23. Виноградова, Л.Ф. Восстановление экскреторной функции печени антиоксидантами при токсическом гепатите / Л.Ф. Виноградова, Ж.А. Мирзоян, Е.В. Харлицкая, Н.С. Манякина // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2000. - №2. -С. 53 – 55.
24. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, СЕ. Дмитрук.- Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние. – 1990. - 333 с.
25. Гонский, Я.И. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита / Я. И. Гонский, М.М. Корда, И.Н. Клиш // Патол. физиол. ксп. тер. – 1996. – № 2. – С. 43–45.
26. Дежаткина, С.В. Каротинпрепараты водно-дисперстной формы как стимуляторы липидного обмена в организме молодняка свиней / С.В. Дежаткина, А.С. Проворов, Н.А. Проворова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2011. - № 206. - С. 172-178.
27. Дорофейчук, В. Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом / В. Г. Дорофейчук // Лабораторное дело. – 1968. - № 1. – С. 28-30.
28. Дудин, В. И. Биохимия витамина Е и связанных с ним биологически активных веществ / В. И. Дудин.- М.: РАСХН. - 2004. - 256 с.
29. Душейко, А. А. Витамин А, обмен и функции / А. А. Душейко. – К.: Урожай, 1989. – 216 с.

30. Дьяченко, Е. Е. Особенности внутрипеченочной гемодинамики у потомства алкоголизированных самок крыс в раннем постнатальном онтогенезе / Е. Е. Дьяченко, Ю. Штрыголь, И. Катаев // *Методология флоуметрии*. - 2001.- № 5 . - 169-178.
31. Емельянов, В.В. Лекарственный гепатит у поросят / В.В. Емельянов, И.З. Севрюк // *Ученые записки Витебской ордена «Знак Почета» государственной академии ветеринарной медицины*. - Витебск, 2005. т. 41, ч. 1. - с. 46-49.
32. Зайцев, С.Ю. Биохимия животных. Фундаментальные и клинические аспекты / С.Ю. Зайцев, Ю.В. Конопатов.- СПб.: Издательство «Лань», 2004.- 384 с.
33. Калюжный, И.И. Клиническая гастроэнтерология животных : учебное пособие для студентов вузов, обучающихся по специальности «Ветеринария» /И.И. Калюжный ; под ред. А.Ф. Кузнецова. - Санкт - Петербург: Лань. - 2007. - 544 с.
34. Карпуть, И. М. Иммунология и иммунопатология болезней молодняка / И. М. Карпуть. – Минск: Ураджай, 1993. – 288 с.
35. Кирсанов, А., Шапошников А. Бета-каротин в животноводстве. / А. Кирсанов и др. // *Животноводство России*. - 2004. - № 8. - С.47.
36. Катикова, О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом // *Эксперим. и клин, фармакология*. - 2002. - Т.65, №5. - 53-56.
37. Кондрахин, И. П. Диагностика и терапия внутренних болезней животных/ И. П. Кондрахин, В. И. Левченко.- М.: Аквариум-Принт, 2005.- 830 с, .
38. Кузьминова, Е.В. Фармакология и применение каротиноидов в ветеринарии и животноводстве / Е.В. Кузьминова: Автореф. дисс. ... доктора биол. наук. - Краснодар, 2007. - 46 с.
39. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. -. М., 1980. - 292. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. – М., 1990. - 228 с.
40. Ленинджер, А. Основы биохимии: Т. 2 /А. Ленинджер. – М.: Мир, 1986.- 368 с.
41. Любина, Е.Н. Морфобиохимические показатели крови свиноматок в связи с физиологическим состоянием на фоне применения препаратов витамина А и бета-

- каротина / Е.Н.Любина// Ученые записки КГАВМ им. И.Э.Баумана. – 2009. –Т. 197.- С. 263 - 269.
42. Любина, Е.Н. Авитаминальная обеспеченность свиней при разном уровне бета-каротина в рационах /Е.Н. Любина, Е.М. Романова. Материалы Международной научно-практической конференции «Моло-дежь и наука XXI века» - Ульяновск. - 2006. - Ч.1. - С. 292-295.
43. Малахова, М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение комплекс-ной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6. - № 4. - С. 3-14.
44. Матвеев, С.Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях / С.Б. Матвеев, Н.Ф. Федорова, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - № 5. - С. 16-18.
45. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. - М.; Новая Волна. - Изд. 14-е. - 2000. - Т. 1. - 539 - Т. 2. – 608.
46. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: спра-вочник/ Под ред. И. П. Кондрахина.- М.: Колос,, 2004.- 520 с.
47. Мерков, А.М. Санитарная статистика / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков. – Л.: Медицина, 1974. – 383 с.
48. Методика определения экономической эффективности использова-ния в сельском хозяйстве результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, новой техники, изобретений и рационализаторских предложений / ВАСХНИЛ. – М.: ВАСХНИЛ, 1982. – 155 с.
49. Мышкин, В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. // Автореф. дисс... докт. мед. наук. - Челябинск. - 1998. -46 С.
50. Мухина, Н.В. Корма и биологи-ческие кормовые добавки для животных / Н.В. Мухина. М.: КолосС, 2008. - 271 с.
51. Накусов, Т.Т. Влияние кверцетина и дигидрокверцетина на свободнорадикальные процессы в разных тканях крыс, подвергнутых гипоксической гипоксии: Дис. ... канд. биол. наук. Ростов-на-Дону, 2009.- 161 с.

52. Никитина, В.С. Аккумуляция флавоноидов и аминокислот в надземных органах *Lespedeza bicolor* Turch. / В.С. Никитина, Е.В. Ку-черов, Г.Х. Галимова, Г.В. Шендель // Раст. ресурсы. - 2000. - Т.36. - Вып.2. - С. 96-103.
53. Никитина, В.С. Антиокислительная активность экстрактов флавоноидов из листьев *Rubus idaeus* L. и *Rubus caesius* L / В.С. Никитина, Г.В. Шендель, А.Я. Герчиков, Н.Б. Ефименко // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: Тр. III Междунар. симп., - М.- Пушино, 1999.- Т.3.- С. 118-120.
54. Николаев, СМ. Растительные и лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / С.М. Николаев. – Новосибирск: Наука. -1992.-С. 155.
55. Ноздрин, В.И. Иммуноморфологические аспекты действия витамина А / В.И. Ноздрин, В.М. Земсков, Ю.Т. Волков. - М.: Изд. ЗА-ОФНПП, «Ретиноиды», 2004. – С. 9.
56. Носков, С.Б. Эффективность использования хлорофилло-каротиновых комплексов для повышения иммунного статуса животных / С.Б. Носков, Л.В. Резниченко // Зоотехния. – 2010. - № 11. – С. 18-19.
57. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // Практик, 2002. – №3. -С.28 – 38.
58. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.
59. Перекисное окисление липидов, его значение в патогенезе болезней животных, пути коррекции: монография / С. С. Абрамов [и др.].- Витебск: ВГАВМ, 2007.-154 с.
60. Петров, В.В. Детоксикационная терапия поросят, больных гастро-энтеритом / В.В. Петров // Учёные записки Витебской ордена «Знак Почёта» государственной академии ветеринарной медицины. - Витебск, 2000. – Т. 36. -Ч.2. - 208 с.
61. Петров, В.В. Лечение гастроэнтеритов у телят и поросят / В.В. Петров, Д.Д. Морозов // Ветеринария сельскохозяйственных животных. - 2009. - № 1. - С. 48-56.

62. Петровский, С. В., Взаимосвязь незаразных патологий у поросят, содержащихся в условиях промышленного комплекса/ С.В. Петровский, Н.К. Хлебус, В. Н Целобёнок // Учёные записки ВГАВМ – 2011. – Т.47. - Вып.1. - С.221-223.
63. Петрушенко, Ю.Н. Биологически активные вещества в рационах молодняка свиней / Ю.Н. Петрушенко. Сб. науч. тр. IV Международной научно-практической конференции по свиноводству «Современные проблемы интенсификации производства свинины» 11-13 июля 2007. - С. 282-287.
64. Пейсак, З. Болезни свиней/З.Пейсак; пер. с польского Д. В. Потапчука.- Брест: ОАО «Брестская типография», 2008.- 424 с.8.
65. Погребняк, О. В. Морфологические и биохимические показатели крови при гепатодистрофии у поросят / О. В. Погребняк, В. С. Слободяник, С. М. Сулейманов // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии: мат-лы конф., поев. 55-летию Краснодарской НИВС. – 2001.- Т. 2 - С. 102-103.
66. Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 1998.-480с.
67. Плохинский, Н. А. Биометрия / Н. А. Плохинский. – М.: Изд. Московского университета, 1987. – 367 с.
68. Правила ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясопродуктов. – М., 2000. – 140 с.
69. Резниченко, Л.В. Новые каротино-хлорофилловые комплексы для профилактики гепатоза и авитаминоза поросят / Л.В. Резниченко, М.Н. Пензева, С.В. Воробьевская // Вестник Воронежского государственного аграрного университета.- Выпуск 3 (42). – Воронеж. – 2014. – С. 65-69.
70. Рекомендации по клинико-биохимическому контролю состояния здоровья свиней/ А. П. Курдеко [и др.].- Витебск: УО ВГАВМ, 2003 - 56 с.
71. Рябихин, А.А., Семенченко С.В. Сохранение генофондного поголовья гусей в России //В сборнике: Инновационные технологии в животноводстве /Материалы Межвузовской студенческой научно-практической конференции. п. Персиановский, 2015. - С.181-185
72. Савинова, А.А., Семенченко С.В., Фалынскова Н.П. Витамины в животноводстве и ветеринарии // Монография. п. Персиановский, 2015.

73. Сенько, А. В. Токсическая гепато-дистрофия у поросят (патогенез, диагностика и лечение)/ А. В. Сенько// Автореф. дис....на соиск. учёной степени канд. вет.наук: 16.00.01.- Ви-тебск, 2001.- 22 с.
74. Сергеева, Е.О. Влияние флавоноидов на механизмы развития окислительного стресса при токсических поражениях печени: Дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск, 2007.- 202с.
75. Свеженцов, А. И. Микробиологический каротин в питании животных / А. И. Свеженцов, И. С. Кунщикова, А. А. Тюренков. – Днепро-петровск: АРТ-ПРЕСС, 2002. – 160 с.
76. Скакун, Н.П. Сравнительная эффективность растительных флавоноидных препаратов при остром поражении печени / Н.П. Скакун, И.П. Мосейчас // Фармакол. и токсикология. - 1991. - № 26. -С.120-123.
77. Слободяник, В. С. Морфология печени поросят при гепатодистрофии, ее профилактике и терапии препаратами пантотеновой кислоты и карнитина : автореферат дис. ... доктора биологических наук : 16.00.02 // В. С. Слободяник / Башкир. гос. аграр. ун-т - Уфа, 2007 - 34 с.,
78. Смоленцев, С.Ю. Профилактика токсической дистрофии печени поросят применением сукцината железа в сочетании с витаминами А и Е: автореф. дисс. ... канд. вет. наук/ С.Ю. Смоленцев - Казань, 2007. - 22 с.
79. Сибиряк, С.В., Вахитов В.А., Курчатова ГШ. Цитохром Р450 и иммунная система: факты, гипотезы, перспективы. - Уфа: Гилем. -2003.-211 С.
80. Сидоров, И.В Роль биооксидантов в обменных процессах в организме животных / И. В. Сидоров., Н.А. Костромитинов, Е.М. Уколова // Ветеринария. – 2003. - №12. – С.42-45.
81. Сорокина, И.В. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению. / И. В. Сорокина, А.П. Крысин, Т.Б. Хлебникова. – Новосибирск: Изд-во РАН. – 1997.
82. Хлебус, Н.К., Токсические поражения печени у поросят в условиях промышленного комплекса и их профилактика с использованием натурального токофе-

- рола / Н.К. Хле-бус С.В. Петровский // Учёные записки ВГАВМ – 2011. – Т.47, Вып.2. - С.227-231.
83. Цыганенко, А.Я. Клиническая биохимия / А.Я Цыганенко, В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, И.В. Завгородний. -М.: Триада-Х, 2002. - 504 с.
84. Шерлок, Ш. Заболевание печени и желчных пузырей: Практ. руководство: пер. с англ. / Под ред. З.Д Апросиной, Н.А. Мухиной. – М. ГЭОТАР - МЕДИЦИНА, 1999. – 864 с.
85. Шульгин, К. К. Регуляция активности глутатионпероксидазы при токсическом поражении печени крыс и действии веществ - протекто-ров: Дис. ... канд. биол. наук. Воронеж, 2008.- 173 с
86. Эффективность каротиноидов при токсическом поражении печени / Е. В. Кузьмина, В. С. Соловьев, М. П. Семененко, С. Н. Николаенко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. Серия: Ветеринарные науки, Краснодар.-2009. -№ 1 (ч. 2). -С. 117-119.
87. Arnhold T., Nau H. Hoher Vitamin A-Gehalt in der Leber von Schlachttieren. Risikoabschätzung von Leberverzehr während der Schwangerschaft. Fleischwirtschaft.- 1998.- 78.- S. 332-333.
88. An apoptotic model for nitrosative stress/ Eu J. P., Liu L., Zeng M., Stamler J. S. / Biochemistry. -2000. -V. 39, № 5. -P. 1040-1047.
89. Acute hepatotoxicant exposure induces TNFR-mediated hepatic injury and cytokine/apoptotic gene expression/ Horn T. L., O'Brien T. D., Schook L. B., Rutherford M. S. / Toxicol. Sci. -2000. -V. 54, № 1. -P. 262-273.
90. Ascariasis, respiratory diseases and production indices in selected PrinceEdward Island swine herds/ T. M. Bernardo [et al.]// Can. J. Vet. Res.- 1990.- Vol. 54, № 2 - P. 267-273.
91. Bass N. M., Ockner B. A. Drug-induced liver disease. Boyer T. D. eds. Hepatology: a textbook of liver disease 3rd ed. -Philadelphia: 1996. -P. 962-1017.
92. Berry, E.M. The effects of nutrients on lipoprotein susceptibility to oxidation //Curr. Opin. – 1992/ - Vol, 102. – P. 37-46.

93. Bloomer J. R. Liver metabolism of porphyrins and haem// *J Gastroenterol. Hepatol.* -1998. -V. 13, № 3. -P. 324-329.
94. Borell, E. H. The biology of stress and its application to livestock housing and transportation assessment./E. H. von Borell// *J. Anim. Sci.*-2001.- Vol. 79, № 2 - E260-E267.
95. Burda S, Oleszek W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, Vol. 49, Issue 6, p. 2774-2779.
96. Combined glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and tacrine hepatotoxicity/ Simon T, Becquemont L, Mary-Krause M, de Waziers I, Beaune P, Funck-Brentano C. /*Clin. Pharmacol. Ther.* - 2000. -V. 67, № 4. -P. 432-437.
97. Chang C., Petrelli M., Tomaszewski J., McCullough A. J. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug: a case report and review of the literature// *Arch. Pathol. Lab. Med.* -1999. -V. 123, № 3. -P. 251-256.
98. Chinoy N.J., Buchnee R.P., Mehta R.R. Effect of vitamin C deficiency on physiology of male reproductive organs of guinea pigs. *Int. J. Fertil.* 31,232-239, 1986.
99. Choi, K. Y. Retrospective analysis of etiologic agents associated with respiratory diseases in pigs/ Y. K. Choi, S. M. Goyal, H. S. Joo// *Can. Vet. J.*- 2003.- Vol. 44, № 9.- P. 735-737.
100. Dietert R.R., Marsh I.A., Combs G.F. Influence of dietary selenium and vitamin E on the activity of chicken blood phagocytes // *Poultry Sci.* 1983. Vol. 62, N 7. P. 1412-1413.
101. Drug-induced liver disease: experiences of the Swiss Center for Adverse Drug Effects 1989-91/ Werth B, Kuhn M, Hartmann K, Kobler E, Reinhart WH. /*J Suisse Med.* -2013. -V. 123, № 1. -P. 203-206.
102. Edward Island swine herds/ T. M. Bernardo [et al.]// *Can. J. Vet. Res.*- 1990.- Vol. 54, № 2 - P. 267-273.
103. Gastrointestinal dysfunction induced by early weaning is attenuated by delayed weaning and mast cell blockade in pigs/ A. J. Moeser [et al.]// *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*- 2007.- Vol. 293, № 3.- P.413421.

104. Heinzerling R.H., Nockels C.F., Quarels C.L. et al. Protection of chicks against *E. coli* infection by dietary supplementation with vitamin E // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1974. – Vol. 146. – N 2. – P. 279-283
105. Hinson J.A., Forkert P.G. Phase II enzymes and bioactivation// *Can. J Physiol. Pharmacol.* -1995. -V. 73, № 10.-P. 1407-1413.
106. Holland E. G., Degruy F. V. Drug-induced dis-orders// *Am. Fam. Physician.* — 1997. —V. 56,№ 7. -P. 1781-1792.
107. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes/ Pelkonen O., Maenpaa J., Taavitsainen P., Rautio A., Raunio H. /*Xenobiotica.* -1998. -V. 28, № 12. - P. 1203-1253.
108. Kanora, A. The role of mycotoxins in pig reproduction: a review / A. Kanora, D. Maes // *Veterinari Medicina.* - 2009.- Vol. 54, №12.- P. 565-576.,
109. Kaplowitz, N. Mechanisms of liver cell injury//*J Hepatol.* -2000. -V. 32, № 1. -P. 39-47.
110. Kawecka M., Czarnecki R., Delikator B. Effect of B-carotene supplid to young boars on their reproductive utility. *Adv. Agric. Sci.* 2, 49-59, 1993.
111. Kolb, E. Die Bedeutung des Vitamins A fur das immunsystem /E. Kolb //Ubersichtsef. *Berl.Berl u munches tierartlWscr.,*Bd 108. H. 10. - 1995. - S. 385390.
112. Krinsky, N.I. Biology and photobiology of singlet oxygen. In: *Oxygen radicals in chemistry and biology.* Bors W., Saran W., Tail D. Berlin, N.Y., Cruyter. – 1984. –P. 453-464.
113. Krinsky, N.I. Biology and photobiology of singlet oxygen. In: *Oxygen radicals in chemistry and biology.* Bors W., Saran W., Tail D. Berlin, N.Y., Cruyter. – 1984. –P. 453-464.
114. Krinsky, N.I. Effect of carotenoids in cellular and animal systems / N.LKrinsky // *Am. J. Clin Nutr.* - 1991. - 53 (Suppl.). - P. 2385-2465.
115. Lammert F., Matern S. Hepatic diseases caused by drugs. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* -1997. -V. 86, № 29-30. -P. 1167-1171.
116. Larrey D., Pageaux G. P. Genetic predisposition to drug-induced hepa-totoxicity. // *J. Hepatol.* -1997. -V. 26, Suppl 2. -P. 12-21.

117. Lawrence L. M., Mathias M. M. The effect of vitamin E on prostaglandin levels in the immune organs of chicks during the course of an E. Coli infection // *Nutr. Res.* 1985., V. 5., P. 947-950.
118. Lee, W.M. Drug-induced hepatotoxicity // *New England Journ. Med.* -2005. -V. 333, № 17. -P. 1118-1127.
119. Lewis, J. H. Drug-induced liver disease// *Cur. Pract. Med.* -1999. -№ 2. -P. 49-58.
120. Mascio, P. Antioxidant defence systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols / P. Mascio, M.E. Murphy // *Am. Clin. Nutr.* - 1991. - 53. - S. 194-200.
121. Maxwell, S.R. Antioxidant vitamin supplements: update of their potential benefits and possible risks / S.R Maxwell // *Drug Saf.* - 1999. - 21(4). - P. 253-266.
122. Olson, J.A. Vitamin A and carotene as antioxidant in a physiological context / J.A. Olson // *J.Nutr. Sci. Vitaminol*, 2003. - 39. - p. 57-65. Olson J.A. (1989). *J. Nutr.*, 119, 105-108.
123. Prinz M., Steinbach G., Henning A. et al. Einfluss der vitamin A-versorgung auf die humorale Immunantwort von Mastputen // *Monatshefte Vet.-Med.* – 1983. – Vol. 38. – N 4. – P. 144-147.
124. Pumford N. R., Halmes N. C. Protein targets of xenobiotic reactive intermediates//*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* -1997. -V. 37. -P. 91-117.
125. Rajan, A. Aflatoxin Induced Hepatopathy in Pigs and Ducks/A. Rajan, K. I. Maryammaand M. Gopalakrishnan Nair// *Toxin Reviews.*- 1989.- Vol. 8, №. 1-2.- P. 255-263.
126. Raica N., Scott J., Lowry L. Vitamin A concentration in human tissues collected from five areas in the United States // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – V. 25. – P. 291.
127. Ray S. D., Jena N. A hepatotoxic dose of acetaminophen modulates expression of BCL-2, BCL-X(L), and BCL-X(S) during apoptotic and necrotic death of mouse liver cells in vivo// *Arch. Toxicol.* -2000. -V. 73, № 10-11. -P. 594-606.
128. Rein, D.B. 2012. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, 55 (4): 988-997.

129. Rikans, L. E., Cai Y., Hornbrook K. R. Allyl alcohol cytotoxicity in isolated rat hepatocytes: mechanism of cell death does not involve an early rise in cytosolic free calcium// Arch. Toxicol. -1994. -V. 69, № 1. -P. 24-29.
130. Powell, C. J., Charles S. J., Mullervy J. Cocaine hepatotoxicity: a study on the pathogenesis of periportal necrosis// Int. J Exp. Pathol. -1995. -V. 76, № 1. -P. 85-88.
131. Sathees, N. Vitamin D deficiency and liver disease / N. Sathees // Gas-troenterol Hepatol (N Y).- 2010.- Vol. 6, №810- P. 491-493.
132. Sell, S. Electron microscopic identification of putative liver stem cells and intermediate hepatocytes following periportal necrosis induced in rats by allyl alcohol// Stem Cells. -1997. -V. 15, № 5. -P. 378-385.
133. Solomons, N.W. Plant sources of vitamin A and human nutriture: how much is still too little / N.W. Solomons. - Nutr Rev. - 1999. - № 11. - P. 350-353.
134. Song, Y.J. 2014. Hepatitis E virus infections in humans and animals. Clin Exp Vaccine Res., 3 (1): 29-36.
135. Sturgill, M. G., Lambert G. H. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function// Clin. Chem. -1997. -V. 43,№ 8, Pt 2. -P. 1512-1526.
136. Tengerdy R.P., Heizerling R. N. Effects of vitamin E on disease re-sistance and immune responses // Tocopherol, oxygen and biomembrane-nes. Amsterdam, 1978. – P. 191-200.
137. Zimmerman H. J., Maddrey W. C. Toxic and drug-induced hepatitis. Schiff L Schiff ER eds. Diseases of the liver 7th ed. -2013. -P. 707-783.
138. Wang M., Dickinson R. G. Disposition and covalent binding of difluni-sal and diflunisal acyl glucuronide in the isolated perfused rat liver// Drug Metab. Dispos. - 1998. -V. 26, № 2. -P. 98-104.
139. Wang J., Fan X., Lindholm C.et al. H. pylori modulates lymphoepithe-lialcell interactions leadingto epithelial cell damagethrough Fas/Fas ligand interactions// Infect. Immun. – 2000. –Vol. 68, N 7. – P. 4303–4311.
140. Wormhoudt L. W., Commandeur J. N., Vermeulen N. P. Genetic poly-morphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide

hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic me-tabolism and toxicity//Crit. Rev. Toxicol. - 1999. -V. 29, № 1. -P. 59-124.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

УТВЕРЖДАЮ

**Академик-секретарь Отделения
ветеринарной медицины
Россельхозакадемии, академик РАСХН**



**А.М. Смирнов
2011 г**

Методические рекомендации

**ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ КАРОТИНСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ А-ГИПОВИТАМИНОЗА
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ (ПТИЦЫ)**

Москва 2011

УДК619:616-08:547.979:636.4

Авторы:

Дорожкин В.И., доктор биологических наук, профессор, заместитель директора, ГНУ ВНИИВСГЭ;
Резниченко Л.В., доктор ветеринарных наук, профессор; Носков С.Б., кандидат ветеринарных наук, доцент, Резниченко А.А., Щербинин Р.В., аспирант ФГОУ ВПО «Бел ГСХА»

Рецензенты:

Светличкин В.В., доктор биологических наук, профессор
Бажин М.А., доктор ветеринарных наук, профессор
Соколова Т.Ф., доктор медицинских наук, профессор

В методическом пособии освещена проблема А-гиповитаминоза в животноводстве и предложено её решение путём использования в рационах животных (птицы) современных каротино-хлорофилловых комплексов, преимуществом которых является уникальное сочетание каротина, хлорофилла и других биологически-активных веществ, синергизм которых способствует не только насыщению организм животных витамином А, но и повышению продуктивности и улучшению качества получаемой продукции.

Материал рекомендован руководителям, специалистам и практическим работникам зооветеринарного профиля, научным сотрудникам в области фармакологии, физиологии, биохимии, кормления, а также преподавателям и аспирантам ветеринарных, сельскохозяйственных и биологических учебных заведений

Методическое пособие рассмотрено и одобрено учёным советом ГНУ ВНИИВСГЭ и секцией «Ветеринарно-санитарной экспертизы» Отделения ветеринарной медицины РАСХН (протокол №2 от 15.0.2011 г.).

Ответственный за выпуск – зав. сектором отделения ветеринарной медицины РАСХН, кандидат биологических наук Бабышова Л.В.



Certificate of Participation

This is to certify that

Alex Reznichenko

A white, stylized signature of Dr. Pearse Lyons is written over a horizontal line.

Dr. Pearse Lyons

Participated in the 2012 Russia Undergraduate competition for Alltech's Young Scientist Award

