ISSN 2541-8203

ВЕТЕРИНАРНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 3 (16) · 2021

DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3

ВЕТЕРИНАРНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал теоретических и экспериментальных исследований в области ветеринарной фармакологии и токсикологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-69340 от 6 апреля 2017 г.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикаций. Ответственность за содержание публикаций и достоверность фактов несут авторы материалов. Рукописи не возвращаются. При полной или частичной перепечатке или воспроизведении любым способом ссылка на источник обязательна.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Шабунин Сергей Викторович — д-р ветеринар. наук, проф., акад. РАН, врио научного руководителя ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии терапии», Россия

Заместитель главного редактора

Котарев Вячеслав Иванович — д-р с.-х. наук, проф., зам. директора ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», Россия

Ткачева Юлия Александровна — ответственный секретарь

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Шахов Алексей Гаврилович — д-р ветеринар. наук, проф., чл.-кор. РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», Россия

Члены совета

Абилов Ахмедага Имаш оглы — д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста», Россия

Алёхин Юрий Николаевич — д-р ветеринар. наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии крови НИЦ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», Россия

Аристов Александр Васильевич — канд. ветеринар. наук, доц., декан факультета ветеринарной медицины и технологии животноводства ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени Петра I», Россия

Востроилова Галина Анатольевна — д-р биол. наук, зав. отделом фармакологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», Россия

Донник Ирина Михайловна — д-р биол. наук, проф., акад. РАН, вице-президент РАН, Россия

Дорожкин Василий Иванович — д-р биолог. наук, проф., акад. РАН, руководитель Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Россия

Ермакова Татьяна Игоревна — канд. биол. наук, доц., учёный секретарь ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», Россия

Клименко Александр Иванович — д-р с.-х. наук, проф., акад. РАН, врио директора ФГБНУ «Федеральный Ростовский аграрный научный центр», Россия

Кочиш Иван Иванович — академик РАН, д-р с.-х. наук, проф., заведующий кафедрой зоогигиены и птицеводства МГАВМиБ — МВА имени К. И. Скрябина, Россия

Майканов Балгабай Садепович — д-р биол. наук, проф., декан факультета ветеринарии и технологии животноводства «Казахского агротехнического университета им. С. Сейфуллина», Республика Казахстан

Оконевски Петр — д-р ветеринар. наук, член PTFARM и EAVPT, Польша

Паршин Павел Андреевич — д-р ветеринар. наук, проф., врио директора ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии терапии», Россия

Рыпула Кшиштоф — д-р ветеринар. наук, проф., заведующий кафедрой эпидемиологии факультета ветеринарной медицины Вроцлавского университета естественных наук, Польша

Стекольников Анатолий Александрович — д-р биол. наук, проф., акад. РАН, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины», Россия

Чертов Евгений Дмитриевич — д-р техн. наук, проф., заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет инженерных технологий», Россия

Ятусевич Антон Иванович — д-р ветеринар. наук, проф., акад. РАН, заведующий кафедрой паразитологии и инвазионных болезней, УО «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины», Республика Беларусь

ISSN 2541-8203

© Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, 2021

Ветеринарный фармакологический вестник входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (по состоянию на 24.03.2020 года)

Наименование издания	ISSN	Научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым присуждаются ученые степени	Дата включения издания в Перечень
Ветеринарный фармакологический вестник	2541—8203	06.02.01 — Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных (биологические науки), 06.02.01 — Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных (ветеринарные науки), 06.02.02 — Ветеринарная микробиология, вирусология, теринарная эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология (биологические науки), 06.02.02 — Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология (ветеринарные науки), 06.02.03 — Ветеринарная фармакология с токсикологией (биологические науки), 06.02.03 — Ветеринарная фармакология с токсикологией (ветеринарные науки), 06.02.04 — Ветеринарная хирургия (биологические науки), 06.02.04 — Ветеринарная хирургия (ветеринарные науки), 06.02.05 — Ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза (биологические науки), 06.02.05 — Ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза (ветеринарные науки), 06.02.06 — Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных (ветеринарные науки), 06.02.06 — Ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных (биологические науки), 06.02.08 — Кормопроизводство, кормление сельскохозяйственных животных и технология кормов (сельскохозяйственные науки), 06.02.08 — Кормопроизводство, кормление сельскохозяйственных животных и технология кормов (биологические науки), 06.02.10 — Частная зоотехния, технология производства продуктов животноводства (сельскохозяйственные науки)	с 28.02.2020

Журнал включен в утвержденный ВАК Перечень изданий с 28.02.2020 года, выпускаемых в Российской Федерации, ISSN 2541-8203.

Журнал постатейно размещен в научной электронной библиотеке elibrary.ru и зарегистрирован в наукометрической базе РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) по договору № 75-01 / 2015К от 19 января 2015 г.

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Адрес редакции: 394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114б
Тел./факс +7 (473) 253-92-81
http://www.nivipat.ru E-mail: vetfarm.journal@yandex.ru

BULLETIN OF VETERINARY PHARMACOLOGY

Scientific-Practical Journal of Theoretical and Experimental Studies in the Field of Veterinary Pharmacology and Toxicology

FOUNDER AND PUBLISHER

Federal State Budgetary Scientific Institution «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy»

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) PE No. FS77—69340 dtd. April 6, 2017

Editorial opinion may not coincide with the authors' views. The authors of the materials are responsible for the credibility of facts. The manuscripts are not returned. For a full or partial citing, reprint, reproduction by any means the reference to the source is obligatory.

EDITORIAL BOARD

Chief Editor

Shabunin Sergey Viktorovich — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of the RAS, Acting Academic Director of FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Russia

Deputy Chief Editor

Kotarev Vyacheslav Ivanovich — Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Deputy Director of FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Russia

Tkacheva Yuliya Aleksandrovna — Executive Secretary

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Shakhov Aleksey Gavrilovich — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Corresponding Member of the RAS, Chief Scientific Associate of FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Russia

Editorial Council Members

Abilov Akhmedaga Imash ogly — Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Scientific Associate of FSBSI «Federal Science Center for Animal Husbandry named after Academician L. K. Ernst», Russia

Alekhin Yuriy Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Chief Scientific Associate of the Blood Biochemistry Laboratory of the RC of FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Russia

Aristov Aleksandr Vasilyevich — Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Husbandry Technologies, FSBEI HE «Voronezh State Agricultural University named after Emperor Peter the Great», Russia

Vostroilova Galina Anatolyevna — Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Pharmacology of FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Russia

Donnik Irina Mikhaylovna — Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of the RAS, Vice-President of the RAS, Russia

Dorozhkin Vasiliy Ivanovich — Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of the RAS, Head of All-Russian Research Institute of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology — branch of FSBSI FSC VIEV RAS, Russia

Ermakova Tatyana Igorevna — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Scientific Secretary of FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Russia

Klimenko Aleksandr Ivanovich — Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Academician of the RAS, Acting Director of FSBSI «Federal Rostov Agrarian Scientific Center», Russia

Kochish Ivan Ivanovich — Academician of the RAS, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Head of the Department of Zoohygiene and Poultry Farming of FSBEI HE «Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K. I. Skryabin», Russia

Maykanov Balgabay Sadepovich — Doctor of Biological Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Husbandry Technology of «Kazakh Agrotechnical University named after S. Seifullin», the Republic of Kazakhstan

Okoniewski Piotr — DVM PhD, member of PTFARM and EAVPT, Poland

Parshin Pavel Andreevich — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Acting Director of FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Russia

Rypula Krzysztof — DVM PhD, Professor, Head of Epidemiology Dep., the Faculty of Veterinary Medicine, Wroclaw University of Environmental and Life Sciences, Poland

Stekolnikov Anatoliy Aleksandrovich — Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of the RAS, Rector of FSBEI HE «Saint Petersburg State Academy of Veterinary Medicine», Russia

Chertov Evgeniy Dmitrievich — Doctor of Engineering Sciences, Professor, Head of the Department of FSBEI HE «Voronezh State University of Engineering Technologies», Russia

Yatusevich Anton Ivanovich — Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Parasitology and Invasive Diseases, EE «Vitebsk Order «Badge of Honour» State Academy of Veterinary Medicine», the Republic of Belarus

ISSN 2541-8203

© All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, 2021

Bulletin of Veterinary Pharmacology is included in the list of peer-reviewed scientific periodicals, in which the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate of Sciences, for the degree of Doctor of Sciences must be published (as of March 24, 2020)

Periodical name	ISSN	Scientific specialties and corresponding branches of science, in which scientific degrees are awarded	Date of inclusion of the periodical in the List
Bulletin of Veterinary Pharmacology	2541—8203	06.02.01 — Diagnosis of diseases and therapy of animals, pathology, oncology and morphology of animals (biological sciences), 06.02.01 — Diagnosis of diseases and therapy of animals, pathology, oncology and morphology of animals (veterinary sciences), 02.06.02 — Veterinary microbiology, virology, epizootology, mycology with mycotoxicology and immunology (biological sciences), 06.02.02 — Veterinary microbiology, virology, epizootology, mycology with mycotoxicology and immunology (veterinary sciences), 06.02.03 — Veterinary pharmacology with toxicology (biological sciences), 06.02.03 — Veterinary Pharmacology with Toxicology (veterinary sciences), 06.02.04 — Veterinary surgery (biological sciences), 06.02.04 — Veterinary surgery (veterinary sciences), 06.02.05 — Veterinary sanitation, ecology, zoohygiene and veterinary and sanitary expertise (biological sciences), 06.02.05 — Veterinary sanitation, ecology, zoohygiene and veterinary and sanitary expertise (veterinary sciences), 06.02.06 — Veterinary obstetrics and biotechnology of animal reproduction (veterinary sciences), 06.02.06 — Veterinary obstetrics and biotechnology of animal reproduction (biological sciences), 06.02.08 — Feed production, feeding of farm animals and feed technology (agricultural sciences), 06.02.08 — Feed production, feeding of farm animals and feed technology (biological sciences), 06.02.10 — Special zootechnics, production technology of livestock products (agricultural sciences)	Since February 28, 2020

The journal is included in the List of publications issued in the Russian Federation from February 28, 2020, approved by the Higher Attestation Commission, ISSN 2541-8203.

The articles of the journal are represented in the scientific electronic library (called elibrary.ru) and the journal is registered in the scientometric database of RSCI (Russian Science Citation Index) under the agreement No. 75—01 / 2015K dtd. January 19, 2015.

The journal is included in the List of major peer-reviewed scientific journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations in candidacy for the Doctor's and Candidate's science degrees.

The address of the editorial office: 394 087 Lomonosova 114b, Voronezh, Russia
Tel./fax + 7 (473) 253-92-81
http://www.nivipat.ru E-mail: vetfarm.journal@yandex.ru

ВЕТЕРИНАРНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал теоретических и экспериментальных исследований в области ветеринарной фармакологии и токсикологии

Издается с июня 2017 года

Периодичность выпуска — 4 номера в год

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-69340 от 6 апреля 2017 г.

№ 3 (16) • 2021

К 90-летнему юбилею Беляева Василия Ивановича
Шабунин С. В., Паршин П. А., Ермакова Т. И. 8

К 70-летию профессора Абилова Ахмедага Имаш оглы
Михалев В. И., Климов Н. Т. 10

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Влияние аминоселеферона-Б на морфологические и биохимические показатели крови коров при изучении безвредности (переносимости)
Шапошников И. Т., Ческидова Л. В., Коцарев В. Н., Чусова Г. Г., Клементьева И. Ф. 15

Морфо-биохимические показатели крови свиноматок при определении субхронической токсичности Аминоселеферона-С
Бригадиров Ю. Н., Коцарев В. Н., Чусова Г. Г., Хохлова Н. А., Перепелкина И. С. 29

Оценка раздражающего и аллергизирующего действия многокомпонентного препарата для терапии заболеваний бактериально-вирусной этиологии
Востроилова Г. А., Григорьева Н. А., Корчагина А. А. 41

Морфологический состав крови и основные показатели обмена веществ при определении субхронической токсичности препарата «АММ»
Пасько Н. В., Зимников В. И., Климов Н. Т., Павленко О. Б., Моргунова В. И., Чусова Г. Г. . . . 56

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Эффективность применения аминоселеферона для профилактики послеродового эндометрита у коров
Скориков В. Н., Михалев В. И., Сашнина Л. Ю. 64

Коррекция иммунного статуса свиноматок с помощью биферона-С и аминоселетона при профилактике воспалительных процессов в репродуктивных органах
Бригадиров Ю. Н., Коцарев В. Н., Владимирова Ю. Ю., Карманова Н. В., Перепелкина И. С. 75

Показатели иммунного статуса и репродуктивной функции высокопродуктивных коров после применения аминоселеферона-Б
Шапошников И. Т., Коцарев В. Н., Скориков В. Н., Владимирова Ю. Ю., Тараканова К. В. 84

СРЕДСТВА ЗООГИГИЕНЫ, ДЕЗИНФЕКЦИИ, ДЕЗИНСЕКЦИИ И ДЕРАТИЗАЦИИ

Эффективность комплексных кормовых добавок для профилактики микотоксикозов крупного рогатого скота
Мельникова Н. В., Ческидова Л. В. 96

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОБИОХИМИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Влияние пробиотика Ликвафид на химический состав и массу печени индеек кросса Хайбрид Конвертер
Котарев В. И., Лядова Л. В., Белоусов Д. А. 108

Влияние препарата нового поколения аминоселеферона-С на иммунные показатели и состояние репродуктивной системы свиноматок
Бригадиров Ю. Н., Востроилова Г. А., Коцарев В. Н., Тараканова К. В., Перепелкина И. С. 118

Содержание микроэлементов в мышцах и витаминов в печени цыплят-бройлеров после применения комплекса дополнительного питания
Иванова Н. Н., Шипилов В. В. 130

Цито-гистологическая структура селезенки карпа обыкновенного (*Cyprinus carpio)* при интенсивном типе выращивания
Михайлов Е. В., Манжурина О. А., Степанов Е. М., Шабунин Б. В., Стрельников Н. А., Жукова В. В. 138

Условия публикации и правила оформления статей 150

BULLETIN OF VETERINARY PHARMACOLOGY

Scientific-Practical Journal of Theoretical and Experimental Studies in the Field of Veterinary Pharmacology and Toxicology

Established in June, 2017

Published 4 times a year

Registration certificate of the PE № FS77-69340 dtd. April 6, 2017

No. 3 (16) • 2021

On the occasion of the 90th anniversary since the birth of Vasiliy Ivanovich Belyaev
Shabunin S. V., Parshin P. A., Ermakova T. I. 9

On the occasion of the 70th anniversary since the birth of the professor Akhmedaga Imash ogly Abilov
Mikhalev V. I., Klimov N. T. 13

EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY

Effect of aminoseleferon-B on morphological and biochemical blood indicators in cows when studying drug safety (tolerance)
Shaposhnikov I. T., Cheskidova L. V., Kotsarev V. N., Chusova G. G., Klementyeva I. F. 22

Morphobiochemical blood indicators in sows when determining the subchronic toxicity of Aminoseleferon-C
Brigadirov Yu. N., Kotsarev V. N., Chusova G. G., Khokhlova N. A., Perepelkina I. S. 35

Assessment of irritant and allergizing effects of a polycomponent drug for therapy of diseases of bacterial and viral etiology
Vostroilova G. A., Grigoryeva N. A., Korchagina A. A. 49

Morphological blood composition and main metabolic indicators when determining subchronic toxicity of the drug «AMM»
Pasko N. V., Zimnikov V. I., Klimov N. T., Pavlenko O. B., Morgunova V. I., Chusova G. G. 60

CLINICAL PHARMACOLOGY

Efficacy of application of aminoseleferon for prevention of postnatal endometritis in cows
Skorikov V. N., Mikhalev V. I., Sashnina L. Yu. 70

Correction of immune status of sows with biferon-S and aminoseleton for prevention of inflammatory processes in the reproductive organs
Brigadirov Yu. N., Kotsarev V. N., Vladimirova Yu. Yu., Karmanova N. V., Perepelkina I. S. 80

Indicators of immune status and reproductive function of high yielding cows after application of aminoseleferon-B
Shaposhnikov I. T., Kotsarev V. N., Skorikov V. N., Vladimirova Yu. Yu., Tarakanova K. V. 90

AGENTS FOR ZOOHYGIENE, DISINFECTION, DISINSECTIZATION AND DISINFESTATION

Efficacy of complex fodder additives for prevention of mycotoxicoses in cattle
Melnikova N. V., Cheskidova L. V. 102

PATHOPHYSIOLOGY, PATHOBIOCHEMISTRY AND EXPERIMENTAL THERAPY

Effect of the probiotic Likvafid on chemical composition and liver weight of turkeys of Hybrid Converter cross
Kotarev V. I., Lyadova L. V., Belousov D. A. 113

Effect of a new generation drug aminoseleferon-C on the immune indicators and state of the reproductive system in sows
Brigadirov Yu. N., Vostroilova G. A., Kotsarev V. N., Tarakanova K. V., Perepelkina I. S. 124

Content of trace elements in muscles and vitamins in liver of broiler chickens after application of the complex of supplementary feeding
Ivanova N. N., Shipilov V. V. 134

Cytohistological structure of the spleen of the common carp (*Cyprinus carpio*) in intensive rearing
Mikhaylov E. V., Manzhurina O. A., Stepanov E. M., Shabunin B. V., Strelnikov N. A., Zhukova V. V. 144

Publishing terms and article formatting requirements 150

УДК 619 (092) DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.8

К 90-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ БЕЛЯЕВА ВАСИЛИЯ ИВАНОВИЧА

© 2021 С. В. Шабунин, П. А. Паршин, Т. И. Ермакова

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж
E-mail: vnivipat@mail.ru

Материал поступил в редакцию 20.05.2021 г.

В. И. Беляев родился 8 августа 1931 г. в Омске в семье рабочего. После завершения учебы в 1954 г. в Омском ветеринарном институте работал старшим ветеринарным врачом совхоза им. Куйбышева УРСа Кузнецкого металлургического комбината в Кемеровской области. С 1958 г. избран по конкурсу младшим, а с 1963 г. старшим научным сотрудником лаборатории паразитологии Сибирского НИВИ. В октябре 1967 г. В. И. Беляев переходит в Липецкую опытную сельскохозяйственную станцию заведующим отделом животноводства. В 1972 г. его переводят заместителем директора по научной работе Нарьян-Марской опытной сельскохозяйственной станции. С сентября 1975 г. и по настоящее время он работает в ВНИВИПФиТ сначала старшим научным сотрудником, а потом заведующим лабораториями ветеринарной генетики, ветеринарной иммунологии, отделом фармакологии и токсикологии.

Основные направления его исследований — борьба с энтомозами, фармакология и биохимия фосфорорганических, селеносодержащих препаратов, гуматов, биостимуляторов и генетическая устойчивость животных к заболеваниям.

Диссертацию по проблемам фармакологии и токсикологии фосфороорганических соединений и применение их при энтомозах на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук В. И. Беляев защитил в ВИЭВ, а на соискание доктора биологических наук — во ВНИИ разведения и генетики животных на тему «Генетические особенности акушерских патологий у коров».

Василий Иванович является пионером в области выявления генетических маркеров устойчивости и предрасположенности сельскохозяйственных животных к незаразным заболеваниям.

В своих работах он обосновал и впервые применил в практике методы отбора животных, наследственно устойчивых к акушерским заболеваниям, препараты для борьбы с арахноэнтомозами и корреляции иммунодефицитов. Совместно с сотрудниками им успешно разработаны и внедрены в практику методы определения и повышения резистентности к заболеваниям, а также ряд препаратов для профилактики и лечения животных.

Он автор 250 научных работ, в том числе 4 монографии, 6 брошюр, 10 патентов, 8 изобретений, 16 методических пособий и рекомендаций по ветеринарии, биохимии и зоотехнии и 7 наставлений по применению лекарственных препаратов в ветеринарии. В. И. Беляев более 30 лет является членом ученого и диссертационного совета при ВНИВИПФиТ.

Под его руководством выполнены и успешно защищены 12 диссертационных работ на соискание научной степени кандидата наук. Василий Иванович награжден многими медалями, дипломами, почетными грамотами и знаками.

UDC 619 (092)

ON THE OCCASION OF THE 90TH ANNIVERSARY SINCE THE BIRTH OF VASILIY IVANOVICH BELYAEV

© 2021 S. V. Shabunin, P. A. Parshin, T. I. Ermakova

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: vnivipat@mail.ru

Received 20.05.2021

V. I. Belyaev was born on August 8, 1931 in Omsk in a working class family. After completing his studies at Omsk Veterinary Institute in 1954, he worked as a Senior Veterinarian at the state farm named after V. I. Kuibyshev of URC Kuznetsk Metallurgical Plant in Kemerovo region. In 1958, he was elected a Junior Scientific Associate by competition, and in 1963 — a Senior Scientific Associate of the Laboratory of Parasitology of the Siberian SRVI. In October 1967, V. I. Belyaev was transferred to Lipetsk Experimental Agricultural Station as the Head of the Animal Husbandry Department. In 1972, he was transferred to the position of the Deputy Director for Scientific Work of Naryan-Mar Experimental Agricultural Station. Since September 1975 till now, he has been working at ARVRIP-P&T, first as a Senior Scientific Associate, and then as the Head of the Laboratories of Veterinary Genetics, Veterinary Immunology, and the Department of Pharmacology and Toxicology.

The main directions of his research are the fight against entomoses, the pharmacology and biochemistry of organophosphorus, selenium-containing drugs, humates, biostimulants, and the genetic resistance of animals to diseases.

V. I. Belyaev defended the dissertation for the degree of Candidate of Veterinary Sciences on the problems of pharmacology and toxicology of organophosphorus compounds and their use in case of entomoses at VIEV, and for the degree of Doctor of Biological Sciences — at ARRI of Breeding and Genetics of Animals on the topic Genetic Characteristics of Obstetric Pathologies in Cows.

Vasiliy Ivanovich is a pioneer in the field of identifying genetic markers of resistance and predisposition of farm animals to non-communicable diseases.

In his works, Vasiliy Ivanovich substantiated and for the first time applied in practice the methods of selection of animals hereditarily resistant to obstetric diseases, drugs to combat arachnoentomoses and correlations of immunodeficiencies. Together with his colleagues, he has successfully designed and introduced into practice methods for determining and increasing resistance to diseases, as well as a number of drugs for the prevention and treatment of animals.

He is the author of 250 scientific works, including 4 monographs, 6 brochures, 10 patents, 8 inventions, 16 methodological manuals and recommendations on veterinary medicine, biochemistry and animal science, and 7 manuals on the use of medicinal products in veterinary medicine. V. I. Belyaev has been a member of the Scientific and Dissertation Council at ARVRIPP&T for over 30 years.

Under his supervision, 12 dissertations for the degree of Candidate of Sciences were completed and successfully defended. Vasiliy Ivanovich was awarded many medals, diplomas, certificates and badges of honor.

УДК 619 (092) DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.10

К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА АБИЛОВА АХМЕДАГА ИМАШ ОГЛЫ

© 2021 В. И. Михалев, Н. Т. Климов

НИЦ ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста», Россия
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж
E-mail: vnivipat@mail.ru

Материал поступил в редакцию 26.04.2021 г.

Абилову Ахмедага Имашоглы — доктору биологических наук, профессору, главному научному сотруднику лаборатории клеточной инженерии ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста исполняется в 2021 году 70 лет со дня рождения.

А. И. Абилов родился 10 июля 1951 г. в Ярдымлынском районе Азербайджанской ССР. В 1972 г. закончил с отличием ветеринарный факультет Азерб. СХА им. С. Агамалыоглы, получил специальность ветеринарного врача и был 1980 году направлен в целевую аспирантуру в ВИЖ. С 1980 по 1983 — он аспирант Всесоюзного научно-исследовательского института животноводства. После успешной защиты диссертации по предложению академика В. К. Милованова остается в институте и с 1984 по 1990 г. работает младшим научным сотрудником, научным сотрудником, старшим научным сотрудником отдела биологии воспроизведения и искусственного осеменения сельскохозяйственных животных Всесоюзного научно-исследовательского института животноводства.

С 1990 по 1993 — докторант Всесоюзного научно-исследовательского института животноводства, в 2021 — и. о. заместителя директора по научно-производственной работе Всероссийского научно-исследовательского института свиноводства, с 2001 по 2002 — заместитель директора по научно-производственной работе Всероссийского научно-исследовательского института свиноводства, с 2004 по 2012 — заведующий отделом, а затем лабораторией биологии воспроизводства и трансплантации эмбрионов сельскохозяйственных животных Государственного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт животноводства Российской академии наук». В настоящее время работает в ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста в должности главного научного сотрудника лаборатории клеточной инженерии.

В 1984 г. А. И. Абилов защитил кандидатскую, в 1996 г. — докторскую диссертации, в 2007 г. присвоено ученое звание профессора.

Абилов Ахмед Имашоглы — специалист в области биологии воспроизведения сельскохозяйственных животных. Основная научная деятельность посвящена изучению биологии воспроизведения и искусственного осеменения крупного рогатого скота, в частности технологии замораживания, использования спермы племенных бы-

ков-производителей, модернизации искусственного осеменения, вопросам вторичного иммунодефицита, причинам его возникновения, методам выявления и способам устранения и т. д.. В первые в мире Абиловым А. И. разработан метод получения, оценки, замораживания, оттаивания и использования эпидидимального содержимого диких животных (зубр и пятнистый олень) в постмортальном периоде и их использование в отдаленной гибридизации (зубр с КРС). Получены и изучены гибриды зубр х КРС I, II и III поколений. Абилов А. И. изучал влияние атмосферных катаклизмов продолжительного периода (температурные аномалии и высокое атмосферное давление) на воспроизводительные способности быков-производителей и результативность осеменения коров и телок; различные стресс-факторы и их влияние на воспроизводство КРС, эндогенные гормоны и их взаимосвязь с спермопродукцией, аутоиммунностью, адаптационной способностью, биохимическим статусом быков-производителей и результативностью искусственного осеменения и т. д.

Ахмед Имашевичоглы за заслуги в агропромышленном производстве, активную общественную работу и многолетний плодотворный труд награжден:

— золотой медалью «За вклад в развитие агропромышленного комплекса России» МСХ РФ;

— нагрудным знаком — медаль К. А. Тимирязева «За большой личный вклад в развитие аграрной науки и образования»;

— почетной грамотой и дипломом Россельхозакадемии.

А. И. Абилов является автором и соавтором более 230 научных работ, из них 7 монографий, 1 авторского свидетельства, 2 патентов, 3 рацпредложений, более 10 методических рекомендаций, 1 технологии, 1 руководства и 6 методов исследований в области биологии воспроизведения и искусственного осеменения, одного альбома по искусственному осеменению КРС.

Работы Абилова А. И. в разные годы опубликованы в США, Германии, Японии, Болгарии, Словакии, Италии, Финляндии, Ирландии, Казахстане, Украине, Азербайджане, Беларуси, Таджикистане, Грузии. Индекс Хирша по всем публикациям на elibrary.ru — 8; Индекс Хирша по публикациям в РИНЦ — 8; Индекс Хирша по ядру РИНЦ — 3; количество публикаций в базе Scopus — 11; количество публикаций в базе Web of Science — 9; Индекс Хирша Scopus — 2; Индекс Хирша Web of Science — 2.

Ученый ведет активную научно-общественную работу, им организованы и проведены многочисленные международные и Всероссийские научные конференции (2004, 2006, 2007, 2011, 2017 гг.). В 2017 г. под сопредседательством Абилова Ахмед Имашоглы организована Международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы развития современной репродуктивной технологии, криобиологии и их роль в интенсификации животноводства», посвященная 70-летию открытия № 103 о возможности использования семени млекопитающих в условиях глубокого замораживания» и памяти академика Л. К. Эрнста с участием более 90 профессоров из 13 стран мира, в том числе Франции, Испании, КНР, Кореи, Ирана, Казахстана, Белоруссии, Турции.

В разные годы по научным разработкам Абилова А. И. подготовлены передачи на TV, проходящие на федеральных каналах: Россия-1, Россия-2, НТВ, ОРТ ТВ Центр, Культура, а также на каналах СНГ: Азербайджана и Казахстана, на телеканале КНР Синьцзян-Уйгурский автономного района.

Абилов А. И. является членом Международного общества иммунологии репродукции с 1985 года.

Под научным руководством Абилова Ахмед Имашоглы подготовлены и успешно защищены 10 кандидатских и докторских диссертаций по специальности 03.03.01 — физиология. В настоящее время под его руководством проходят подготовку 3 докторанта и 3 аспиранта в области биологии воспроизведения КРС ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста. Абилов А. И. является членом трех диссертационных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций при ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста.

Профессор Абилов А. И. активно участвует в укреплении международных научных связей с институтами Азербайджана (Азербайджанский ГАУ) с 2010 г., Казахстана (НАО «Западно-Казахстанский аграрно-технический университет имени Жангир хана») с 2015 г., Китая (Академия сельского хозяйства Синьцзян-Уйгурского автономного района КНР) с 2016 г., Ирана (Университета Лорестан) с 2017 г.

Разработки Абилова А. И. внедрены и используются в повседневной жизни в племпредприятиях агропромышленного комплекса России и в профильных институтах в качестве учебных пособий («Национальная технология замораживания и использования семени быков-производителей», «Альбом по искусственному осеменению», «Систе-

ма повышения эффективности воспроизводства», утвержденные НТС России).

Ахмед Имашоглы является членом редколлегий четырех журналов: «Аграрная наука», «Ветеринарный фармакологический вестник», «Генетика и разведение сельскохозяйственных животных», «Проблемы биологии продуктивных животных». Награжден многими медалями и почетными грамотами ВДНХ, ВВЦ, Россельхозакадемии. Научная эрудиция, неординарность мышления, принципиальность и требовательность снискали уважение среди коллег и широкую известность.

UDC 619 (092)

ON THE OCCASION OF THE 70TH ANNIVERSARY SINCE THE BIRTH OF THE PROFESSOR AKHMEDAGA IMASH OGLY ABILOV

© 2021 V. I. Mikhalev, N. T. Klimov

Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
Chief Scientific Associate of FSBSI «Federal Science Center for Animal Husbandry named after Academician L. K. Ernst», Russia

Received 26.04.2021

Abilov Akhmedaga Imash ogly, Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Scientific Associate of the Laboratory of Cell Engineering of FSBSI FRC for Animal Husbandry named after L. K. Ernst (VIZh), celebrates his 70th birthday in 2021.

A. I. Abilov was born on July 10, 1951 in Yardymlyn region of the Azerbaijan SSR. In 1972, he graduated with honors from the Veterinary Faculty of Azerbaijan Agricultural Academy named after S. S. Agamaly ogly (specialty — veterinarian) and was sent to the employer-sponsored postgraduate study at the VIZh in 1980. From 1980 to 1983, he was a Postgraduate Student at the All-Union Scientific Research Institute of Animal Husbandry. After successfully defending a dissertation, at the suggestion of Academician V. K. Milovanov stayed at the Institute and worked as a Junior Scientific Associate, Scientific Associate, Senior Scientific Associate at the Department of Biology of Reproduction and Artificial Insemination of Farm Animals of the All-Union Scientific Research Institute of Animal Husbandry from 1984 to 1990.

From 1990 to 1993, A. I. Abilov was a Doctoral Student at the All-Union Scientific Research Institute of Animal Husbandry; in 2021 — Acting Deputy Director for Scientific and Production Work of the All-Russian Research Institute of Pig Breeding; from 2001 to 2002 — Deputy Director for Scientific and Production Work of the All-Russian Research Institute of Pig Breeding; from 2004 to 2012, Head of the Department and then the Laboratory of Biology of Reproduction and Transplantation of Farm Animals' Embryos of the State Scientific Institution «All-Russian Research Institute of Animal Husbandry of the Russian Academy of Sciences». Currently works as a Chief Scientific Associate of the Laboratory of Cell Engineering at FSBSI FRC VIZh named after L. K. Ernst.

In 1984, A. I. Abilov defended his Candidate's dissertation; in 1996, he defended his Doctoral dissertation; in 2007, he was awarded the academic title of Professor.

Abilov Ahmed Imash ogly is a specialist in the field of biology of reproduction of farm animals. The main scientific activity is devoted to the study of the biology of reproduction and artificial insemination of cattle, in particular the technology of freezing, the use of semen of breeding bulls, modernization of artificial insemination, issues of secondary immunodeficiency, the reasons for its occurrence, methods of detection and methods of elimination, etc. For the first time ever, Abilov A. I. had developed a method for obtaining, evaluating, freezing, thawing and using the epididymal contents of wild animals (bison and sika deer) in the postmortal period and their use in distant hybridization (bison with cattle). Hybrids of bison x cattle of I, II and III generations had been obtained and studied. Abilov A. I. studied the effect of long-term atmospheric cataclysms (temperature anomalies and high atmospheric pressure) on the reproductive ability of servicing bulls and the efficacy of insemination of cows and heifers; various stress factors and their effect on the reproduction of cattle, endogenous hormones and their relationship with sperm production, autoimmunity, adaptive capacity, biochemical status of servicing bulls and the efficacy of artificial insemination, etc.

Ahmed Imashevich ogly was awarded for merits in agroindustrial production, active social work and many years of fruitful work:

— the gold medal For Contribution to the Development of the Agroindustrial Complex of Russia of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation;

— breastplate — medal of K. A. Timiryazev for a Great Personal Contribution to the Development of Agricultural Science and Education;

— a Certificate of Honor and a Diploma from the Russian Academy of Agricultural Sciences.

A. I. Abilov is the author and coauthor of more than 230 scientific works, including 7 monographs, 1 copyright certificate, 2 patents, 3 rationalization proposals, more than 10 guidelines, 1 technology, 1 manual and 6 research methods in the field of biology of reproduction and artificial insemination, one album on artificial insemination of cattle.

The works of A. I. Abilov have been published in different years in the USA, Germany, Japan, Bulgaria, Slovakia, Italy, Finland, Ireland, Kazakhstan, Ukraine, Azerbaijan, Belarus, Tajikistan, Georgia. Hirsch index for all publications on elibrary.ru — 8; Hirsch index for publications in the RSCI — 8; Hirsch index for the RSCI core — 3; the number of publications in the Scopus database — 11; number of publications in the Web of Science database — 9; Scopus Hirsch Index — 2; Hirsch Index in the Web of Science — 2.

The scientist is actively involved in scientific and social work. He had organized and conducted numerous International and All-Russian scientific conferences (2004, 2006, 2007, 2011, 2017). In 2017, under the cochairmanship of Abilov Ahmed Imash ogly, there was held the International Scientific and Practical Conference Problems and Prospects for the Development of Modern Reproductive Technology, Cryobiology and Their Role in the Intensification of Animal Husbandry and in memory of Academician L. K. Ernst with the participation of more than 90 professors from 13 countries, including France, Spain, China, Korea, Iran, Kazakhstan, Belarus, Turkey.

In different years, according to the scientific developments of A. I. Abilov, there had been prepared TV programs on federal channels: Russia-1, Russia-2, NTV, ORT TV Center, Kultura, as well as on CIS channels: Azerbaijan and Kazakhstan, on the PRC TV channel of Xinjiang Uygur autonomous region.

Abilov A. I. has been a member of the International Society for Reproduction Immunology since 1985.

Under the scientific supervision of Abilov Ahmed Imash ogly, 10 Candidate's and Doctoral dissertations (specialty 03.03.01 — Physiology) were prepared and successfully defended. Currently, under his scientific supervision, 3 Doctoral Students and 3 Postgraduate Students are being trained in the field of biology of cattle reproduction at FSBSI FRC VIZh named after L. K. Ernst. Abilov A. I. is a member of three Dissertation Councils for the defense of Candidate's and Doctoral dissertations at FSBSI FRC VIZh named after L. K. Ernst.

Professor A. I. Abilov actively participates in strengthening international scientific relations with the institutions of Azerbaijan (Azerbaijan State Agrarian University) — since 2010, Kazakhstan (SSC West Kazakhstan Agrarian and Technical University named after Zhangir khan) — since 2015, China (Academy of Agriculture of Xinjiang Uygur autonomous region of PRC) — since 2016, Iran (Lorestan University) — since 2017.

The developments by A. I. Abilov are introduced and used in everyday life at breeding enterprises of the agroindustrial complex of Russia and at specialized institutes as teaching aids (National Technology for Freezing and Using the Semen of Breeding Bulls, Album on Artificial Insemination, System for Increasing the Efficacy of Reproduction, approved by the Scientific and Technical Council of Russia).

Ahmed Imash ogly is a member of the Editorial Boards of four journals: Agrarian Science, Bulletin of Veterinary Pharmacology, Genetics and Breeding of Farm Animals, Problems of Biology of Productive Animals. He was awarded many medals and certificates of honor of Exhibition of Achievements of National Economy (VDNKh), All-Russian Exhibition Center (AREC), Russian Academy of Agricultural Sciences. A. I. Abilov's scientific erudition, ingenuity of thinking, adherence to principles and exactingness have won respect among colleagues and impeccable reputation.

УДК 619:615.015.5:577.121:636.2 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.15

ВЛИЯНИЕ АМИНОСЕЛЕФЕРОНА-Б НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КОРОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БЕЗВРЕДНОСТИ (ПЕРЕНОСИМОСТИ)

© 2021 И. Т. Шапошников, Л. В. Ческидова, В. Н. Коцарев, Г. Г. Чусова, И. Ф. Клементьева

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж

Материал поступил в редакцию 26.04.2021 г.

Аннотация. В связи с тем, что до начала клинических испытаний новых ветеринарных препаратов необходимо проведение доклинических исследований на сельскохозяйственных животных, нашей целью было изучение безвредности (переносимости) аминоселеферона-Б на коровах.

Опыт проведен на клинически здоровых животных (n = 15), разделенных на три группы. Коровы I группы служили контролем. Животным II группы подкожно однократно вводили аминоселеферон-Б в дозе 10 мл, а III группы — в дозе 30 мл. Переносимость препарата оценивали по клиническому состоянию, морфологическим и биохимическим показателям крови.

Установлено, что аминоселеферон-Б не оказывает токсического действия на организм животных. Через 7 дней после введения отмечали стимулирующее влияние препарата на гемо- и лейкопоэз. У коров II и III групп фиксировали рост числа палочкоядерных нейтрофилов в 2,0 ($p < 0,0001$) и в 1,9 раза ($p < 0,001$) и агранулоцитов, при снижении количества эозинофилов в 2,8 ($p < 0,05$) и 2,0 раза соответственно.

В сыворотке крови животных, получавших аминоселеферон-Б в дозе 10 мл и 30 мл, отмечали увеличение концентрации γ-глобулинов на 10,3 % ($p < 0,05$) и α-глобулинов на 14,1 % ($p < 0,01$) соответственно. Применение препарата способствовало интенсификации белкового, углеводного и минерального обмена.

Через 14 дней после введения аминоселеферона-Б у коров регистрировали повышение количества лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с контролем. В сыворотке крови животных II и III групп отмечали увеличение концентрации γ-глобулинов на 23,2 % ($p < 0,05$) и 15,5 % ($p < 0,005$) соответственно, что свидетельствует о пролонгированном влиянии препарата на иммунитет. Изменение некоторых показателей белкового, углеводного и минерального обмена является следствием стимулирующего действия биологически активных компонентов препарата на метаболизм коров.

Ключевые слова: безвредность, переносимость, аминоселеферон-Б, гематологические показатели, биохимия крови, коровы.

Многие болезни животных имеют многофакторную природу, что требует тщательного подхода к лечению с учетом всех сторон патогенеза и сложного комплекса симптомов. В связи с этим, в терапевтические схемы включают несколько лекарственных веществ или назначают комплексные препараты [9, 12, 15, 16].

Одним из ветеринарных средств нового поколения, разработанных в ФГБНУ «ВНИВИПФиТ», является аминоселеферон-Б, в состав которого в качестве действующих веществ входит аминоселетон и бычьи рекомбинантные интерфероны (α и γ). Аминоселетон представляет собой гидрофильную фракцию тканей селезенки крупного рогатого скота, содержащий комплекс биологически активных веществ, который стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, активизирует процессы обмена веществ, оказывает антиоксидантное и адаптогенное действие [3, 13, 14]. Рекомбинантные интерфероны проявляют антивирусную и иммуностимулирующую активность, способствуют повышению продуктивности крупного рогатого скота [1, 5, 8, 21, 22].

По данным литературы, аминоселеферон и препараты α- и γ-интерферонов относятся к 4 классу опасности и не оказывают на организм животных негативного влияния [4, 10, 11, 18, 19]. Однако стоит учитывать тот факт, что взаимодействие

нескольких биологически активных веществ в одной лекарственной форме может вызвать проявление различных токсических эффектов. Для выявления побочных реакций до начала клинических испытаний необходимо проведение доклинических исследований новых ветеринарных препаратов на целевых животных [2, 7, 17, 20].

Целью данного исследования являлось изучение безвредности (переносимости) препарата аминоселеферон-Б на коровах при однократном введении в условно-терапевтической и трехкратной условно-терапевтической дозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования по определению безвредности (переносимости) аминоселеферона-Б выполнены на клинически здоровых коровах красно-пестрой породы по второму-четвертому отелу, с массой тела 450—500 кг, с годовой продуктивностью около 7000 кг молока, принадлежащих СПК колхозу «Староникольский» Воронежской области, которых разделили на три группы. Животные первой группы (n = 5) без назначения препарата служили контролем. Согласно существующим правилам определения безвредности коровам второй группы (n = 5) подкожно вводили аминоселеферон-Б в условно-терапевтической дозе (10 мл), а третьей (n = 5) — в трехкратной условно-терапевтической дозе (30 мл). Переносимость препарата животными оценивали по клиническому состоянию, морфологическим и биохимическим показателям крови, полученным через 7 и 14 суток после однократного введения аминоселеферона-Б.

Лабораторные исследования крови выполнены на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60» и на биохимическом анализаторе «Hitachi-902» согласно «Методическим рекомендациям по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных» [6] и в соответствии с инструкциями к приборам.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом описательной статистики, с подсчетом среднего значения и ошибки среднего с использованием программы «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США). Различия между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе эксперимента установлено, что при статистически недостоверной разнице при фоновом исследовании (табл. 1), через 7 и 14 дней после введения аминоселеферона-Б регистрировали изменения в морфологическом и биохимическом статусе животных второй и третьей групп.

Таблица 1

Морфологические и биохимические показатели крови коров до введения аминоселеферона-Б в однократной и трехкратной условно-терапевтической дозе

Показатели	Группа животных		
	I	II	III
1	2	3	4
Эритроциты, 10^{12}/л	5,3 ± 0,28	5,0 ± 0,36	4,9 ± 0,41
Гемоглобин, г/л	112,7 ± 2,40	111,6 ± 3,81	111,3 ± 3,24
Гематокрит, %	32,6 ± 0,98	31,9 ± 1,71	30,8 ± 2,02
Лейкоциты, 10^{9}/л	7,9 ± 0,97	8,4 ± 0,76	7,9 ± 0,67
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,3 ± 0,62	4,7 ± 0,88	4,0 ± 0,58
Нейтрофилы сегментоядерные, %	31,7 ± 2,19	32,7 ± 3,04	33,3 ± 4,37
Эозинофилы, %	5,7 ± 1,33	4,0 ± 1,73	5,7 ± 1,45
Моноциты, %	3,7 ± 1,67	4,7 ± 1,86	3,7 ± 1,20
Лимфоциты, %	55,6 ± 2,91	54,0 ± 3,06	53,3 ± 4,10

Окончание табл. 1

1	2	3	4
Общий белок, г/л	79,6 ± 3,54	77,8 ± 3,70	76,1 ± 2,19
Альбумины, %	42,3 ± 0,22	41,8 ± 0,72	42,6 ± 0,97
α-глобулины, %	11,4 ± 0,46	12,2 ± 0,35	12,0 ± 0,27
β-глобулины, %	21,5 ± 0,57	20,1 ± 0,52	21,0 ± 0,32
γ-глобулины, %	24,7 ± 0,42	25,9 ± 0,64	23,5 ± 0,49
АлАТ, Е/л	39,8 ± 3,71	38,5 ± 5,85	38,5 ± 4,25
АсАТ, Е/л	59,2 ± 3,61	54,4 ± 2,81	58,7 ± 4,15
ЩФ, Е/л	138,0 ± 18,00	150,0 ± 14,20	145,7 ± 18,20
ГГТ, Е/л	16,6 ± 2,38	17,2 ± 2,52	16,3 ± 3,62
Мочевина, мМ/л	2,7 ± 0,31	3,0 ± 0,12	2,8 ± 0,28
Общий билирубин, мкМ/л	2,3 ± 0,15	2,2 ± 0,09	2,4 ± 0,19
Общие липиды, г/л	4,3 ± 0,12	4,4 ± 0,12	4,2 ± 0,06
Глюкоза, мМ/л	2,9 ± 0,19	2,8 ± 0,17	2,8 ± 0,23
Общий кальций, мМ/л	2,9 ± 0,06	3,0 ± 0,06	3,0 ± 0,03
Фосфор неорганический, мМ/л	2,6 ± 0,06	2,6 ± 0,07	2,7 ± 0,03

Через 7 дней после введения аминоселеферона-Б в дозе 30 мл в крови коров по сравнению с контролем отмечали достоверное увеличение количества эритроцитов на 9,4 % ($p < 0,05$), гемоглобина — на 9,4 % и гематокрита — на 6,1 % (табл. 2), что свидетельствует о стимулирующем действии препарата на гемопоэз. Во второй группе аналогичные изменения были менее выражены.

Таблица 2

Морфологические и биохимические показатели крови коров через 7 дней после введения аминоселеферона-Б

Показатели	Группа животных		
	I	II	III
1	2	3	4
Эритроциты, 10^{12}/л	5,3 ± 0,23	5,6 ± 0,19	5,8 ± 0,29
Гемоглобин, г/л	113,1 ± 2,94	119,7 ± 3,16	123,7 ± 4,24*
Гематокрит, %	32,8 ± 1,24	33,7 ± 2,87	34,8 ± 2,33
Лейкоциты, 10^{9}/л	8,9 ± 0,11	9,5 ± 0,30	9,3 ± 0,35
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,0 ± 0,08	4,0 ± 0,12***	3,7 ± 0,33**
Нейтрофилы сегментоядерные, %	31,5 ± 0,50	29,0 ± 1,00*	31,2 ± 2,60

Окончание табл. 2

1	2	3	4
Эозинофилы, %	5,5 ± 1,50	2,0 ± 1,00*	2,7 ± 1,20
Моноциты, %	2,5 ± 0,50	2,5 ± 0,50	2,7 ± 0,33
Лимфоциты, %	58,5 ± 2,53	62,5 ± 1,72	59,7 ± 3,18
Общий белок, г/л	81,3 ± 2,54	85,2 ± 1,77	87,4 ± 2,28
Альбумины, %	42,1 ± 1,78	41,7 ± 1,73	41,3 ± 0,71
α-глобулины, %	9,9 ± 0,40	9,2 ± 0,22	11,3 ± 0,15*
β-глобулины, %	23,7 ± 0,92	22,3 ± 0,59	22,4 ± 1,12
γ-глобулины, %	24,3 ± 0,72	26,8 ± 0,93*	25,1 ± 1,33
АлАТ, Е/л	39,9 ± 2,00	35,7 ± 6,30	33,1 ± 6,69
АсАТ, Е/л	56,7 ± 7,63	59,8 ± 8,87	63,1 ± 4,73
ЩФ, Е/л	140,3 ± 16,50	149,7 ± 26,40	154,2 ± 11,80
ГГТ, Е/л	18,2 ± 0,67	17,5 ± 1,38	17,8 ± 2,68
Мочевина, мМ/л	3,2 ± 0,18	3,5 ± 0,13	3,5 ± 0,39
Общий билирубин, мкМ/л	2,1 ± 0,20	2,2 ± 0,12	2,5 ± 0,32
Общие липиды, г/л	5,2 ± 0,60	5,2 ± 0,15	5,2 ± 0,09
Глюкоза, мМ/л	3,2 ± 0,13	3,5 ± 0,09*	3,7 ± 0,11*
Общий кальций, мМ/л	2,9 ± 0,06	2,9 ± 0,03	3,0 ± 0,03
Фосфор неорганический, мМ/л	2,7 ± 0,03	2,4 ± 0,03*	2,5 ± 0,03*

* $p < 0,05$—0,01
** $p < 0,001$
*** $p < 0,0001$ относительно контроля

Применение аминоселеферона-Б способствовало повышению содержания лейкоцитов в крови коров и изменению лейкоцитарного профиля, что свидетельствует об активизации клеточного звена иммунитета.

Так, у животных, получавших препарат в дозе 10 мл, фиксировали достоверный рост числа палочкоядерных нейтрофилов в 2,0 раза ($p < 0,0001$) и лимфоцитов на 6,8 % при снижении количества сегментоядерных нейтрофилов на 7,9 % ($p < 0,05$), а у коров третьей группы регистрировали увеличение содержания в крови палочкоядерных нейтрофилов в 1,9 раза ($p < 0,001$) и моноцитов на 8,0 %. При этом снижение числа эозинофилов в 2,8 ($p < 0,05$) и 2,0 раза соответственно является косвенным свидетельством отсутствия у аминоселеферона-Б аллергического действия.

Введение препарата способствовало повышению концентрации общего белка в сыворотке животных. Стоит отметить, что во второй группе фиксировали увеличение содержания белков гуморального иммунитета — γ-глобулинов на 10,3 % ($p < 0,05$), а у коров, получавших препарат в трехкратной условно-терапевтической дозе, отмечали рост уровня α-глобулинов на 14,1 % ($p < 0,01$), что может быть связано как с необходимостью выведения большого объема лекарственного средства, так и с активизацией провоспалительных процессов.

Концентрация глюкозы в крови коров второй и третьей групп по сравнению с контролем возросла на 9,4 % ($p < 0,05$) и 15,6 % ($p < 0,02$) соответственно, что свидетельствует о мобилизации энергетических резервов организма.

Снижение содержания фосфора на 8,7 % ($p < 0,01$) и 7,5 % ($p < 0,02$) соответственно способствовало повышению кальциево-фосфорного соотношения.

По сравнению с контролем через 14 дней после введения аминоселеферона-Б в дозе 10 мл и 30 мл в крови коров отмечали увеличение количества лейкоцитов на 13,2 % и 14,5 % соответственно, а также изменения в лейкоформуле (табл. 3). Так, во второй группе регистрировали повышение числа сегментоядерных нейтрофилов на 13,9 % при снижении содержания палочкоядерных нейтрофилов на 14,8 % и эозинофилов на 39,4 %, а в третьей — возрастание количества палочкоядерных на 11,1 % и сегментоядерных нейтрофилов на 17,4 % при уменьшении моноцитов на 23,3 %, эозинофилов — на 9,1 % и лимфоцитов — на 6,9 %.

Таблица 3

Морфологические и биохимические показатели крови коров через 14 дней после введения аминоселеферона-Б

Показатели	Группа животных		
	первая	вторая	третья
1	2	3	4
Эритроциты, 10^{12}/л	5,2 ± 0,32	5,3 ± 0,26	5,4 ± 0,38
Гемоглобин, г/л	113,8 ± 1,53	117,0 ± 4,51	118,7 ± 3,47
Гематокрит, %	31,6 ± 0,42	32,6 ± 1,49	32,9 ± 2,71
Лейкоциты, 10^{9}/л	7,6 ± 0,72	8,6 ± 0,60	8,7 ± 0,98
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,7 ± 0,33	2,3 ± 0,27	3,0 ± 0,58
Нейтрофилы сегментоядерные, %	28,7 ± 3,53	32,7 ± 0,88	33,7 ± 2,19
Эозинофилы, %	3,3 ± 0,88	2,0 ± 0,58	3,0 ± 0,74
Моноциты, %	3,0 ± 0,58	3,0 ± 0,62	2,3 ± 0,88
Лимфоциты, %	62,3 ± 3,93	60,0 ± 1,53	58,0 ± 3,51
Общий белок, г/л	79,0 ± 3,73	82,5 ± 2,77	84,6 ± 2,28
Альбумины, %	48,7 ± 1,92	43,1 ± 2,27	44,5 ± 2,40
α-глобулины, %	10,2 ± 1,15	10,6 ± 0,36	11,2 ± 0,12
β-глобулины, %	20,4 ± 1,13	20,8 ± 0,42	20,4 ± 1,79
γ-глобулины, %	20,7 ± 0,43	25,5 ± 2,06*	23,9 ± 0,64**
АлАТ, Е/л	38,9 ± 3,06	34,7 ± 3,99	32,5 ± 5,80
АсАТ, Е/л	58,8 ± 3,61	60,3 ± 3,96	63,5 ± 3,74
ЩФ, Е/л	146,7 ± 9,87	153,0 ± 6,21	148,3 ± 7,80
ГГТ, Е/л	17,9 ± 2,19	17,1 ± 3,91	17,4 ± 3,59
Мочевина, мМ/л	3,7 ± 0,16	3,9 ± 0,53	4,2 ± 0,13*
Общий билирубин, мкМ/л	2,5 ± 0,24	2,5 ± 0,36	2,7 ± 0,39

Окончание табл. 3

1	2	3	4
Общие липиды, г/л	4,2 ± 0,23	3,7 ± 0,14	3,9 ± 0,18
Глюкоза, мМ/л	3,1 ± 0,12	3,3 ± 0,07	3,6 ± 0,05**
Общий кальций, мМ/л	2,8 ± 0,03	2,9 ± 0,07	2,9 ± 0,06
Фосфор неорганический, мМ/л	2,5 ± 0,07	2,1 ± 0,06*	2,2 ± 0,06*

* $p < 0,05$—0,02
** $p < 0,005$ относительно контроля

В сыворотке крови коров, получавших исследуемый препарат в однократной и трехкратной условно-терапевтической дозе, фиксировали достоверное увеличение концентрации γ-глобулинов на 23,2 % ($p < 0,05$) и 15,5 % ($p < 0,005$) соответственно, что свидетельствует о пролонгированном действии аминоселеферона-Б на гуморальный иммунитет.

По сравнению с контролем у животных третьей группы отмечали достоверное повышение уровня мочевины на 11,5 % ($p < 0,05$) и глюкозы на 16,1 % ($p < 0,005$), что, вероятно, связано с интенсификацией белкового обмена.

Снижение концентрации фосфора у коров второй и третьей групп на 14,9 % ($p < 0,02$) и 10,8 % ($p < 0,05$) соответственно способствовало оптимизации кальциево-фосфорного соотношения.

Клиническими методами установлено, что габитус, состояние кожи и волосяного покрова, поверхностных лимфатических узлов, слизистых глаз, носовой и ротовой полости у коров, получавших аминоселеферон-Б, не отличались от контрольных животных. Изменение температуры, пульса и дыхания регистрировали в пределах физиологической нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении переносимости (безвредности) аминоселеферона-Б не выявлено токсического действия препарата на организм животных. Изменения морфологических и биохимических показателей крови коров, которым подкожно вводили аминоселеферон-Б в однократной и трехкратной условно-терапевтической дозе, не выходили за пределы референсных значений и связаны с наличием в препарате биологически активных веществ, оказывающих стимулирующее влияние на гемопоэз, обмен веществ и иммунитет.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреева А. В.* Действие иммуностимуляторов на эффективность вакцинации коров / А. В. Андреева, О. М. Алтынбеков // Иппология и ветеринария. 2020. № 1 (35). С. 21.

2. *Васильев А. Н.* Качественные доклинические исследования — необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов / А. Н. Васильев // Антибиотики и химиотерапия. 2012. 57; 1—2. С. 41—49.

3. *Востроилова Г. А.* Адаптогенная и актопротекторная активность аминоселетона на моделях гипоксической гиперкапнии и статической нагрузки / Г. А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Ю. А. Канторович, А. А. Корчагина // Ветеринарный фармакологический вестник. 2018. № 3 (4). С. 30—34.

4. *Климов Н. Т.* Некоторые показатели секрета вымени больных маститом коров при применении бычьих рекомбинантных интерферонов α и γ / Н. Т. Климов, В. И. Зимников, А. Ю. Алиев, В. А. Прокулевич // Горное сельское хозяйство. 2019. № 3. С. 138—140.

5. *Козлова О. А.* Влияние биферона-Б на характер завершения стельности, состояние телят и коров после родов, их продуктивность и репродуктивную способность / О. А. Козлова, Г. Ф. Медведев, В. А. Прокулевич // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. 2019. № 22—2. С. 176—183.

6. *Рецкий М. И.* Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных / М. И. Рецкий, А. Г. Шахов, В. И. Шушлебин, А. М. Самотин // Новые методы исследований по проблемам ветеринарной медицины. М.: РАСХН, 2007. С. 5—109.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

8. *Скориков В. Н.* Рекомбинантные α и γ интерферонов в многокомпонентной терапии коров при послеродовом эндометрите / В. Н. Скориков, А. Г. Нежданов, В. И. Михалев, В. А. Прокулевич, М. И. Потапович // Ветеринария. 2020. № 6. С. 10—13.

9. Способ комплексного лечения хронического эндометрита у коров: Патент 2524623 Рос. Федерация / С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов, В. И. Михалев, Н. Т. Климов, Г. А. Востроилова, В. Н. Скориков, В. И. Зимников, А. В. Золотарев, Л. В. Ческидова. Заявл. № 2013138341/15 от 16.08.2013; опубл. 27.07.2014, Бюл. № 21.

10. *Хохлова Н. А.* Изучение аллергенных свойств препарата аминоселетон / Н. А. Хохлова, Г. А. Востроилова, Н. М. Федорова, Т. Е. Лободина // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2015. № 8—1. С. 98—101.

11. *Хохлова Н. А.* Параметры острой токсичности и местнораздражающего действия препарата аминоселетон / Н. А. Хохлова, Ю. А. Канторович // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2018. Т. 235. № 3. С. 184—188.

12. *Ческидова Л. В.* Перспективные направления создания лекарственных средств нового поколения для животных с применением биотехнологий (обзор) / Л. В. Ческидова, И. В. Брюхова, Н. А. Григорьева // Ветеринарный фармакологический вестник. 2019. № 2 (7). С. 29—38.

13. *Шабунин С. В.* Ветеринарные аспекты решения проблемы метрит-мастит-агалактия свиноматок / С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов, В. Н. Коцарев, Л. В. Ческидова // Достижения науки и техники АПК. 2013. № 9. С. 62—65.

14. *Шабунин С. В.* Влияние аминоселетона на иммунный статус белых крыс, вакцинированных против сальмонеллеза / С. В. Шабунин, А. Г. Шахов, Г. А. Востроилова, Л. Ю. Сашнина, Л. В. Ческидова, Ю. А. Канторович // Вестник российской сельскохозяйственной науки. 2017. № 4. С. 53—56.

15. *Шапошников И. Т.* Показатели минерального и витаминного обменов у высокопродуктивных коров в условиях экологического неблагополучия после применения α- и γ-интерферонов в сочетании с аминоселетоном / И. Т. Шапошников, В. Н. Коцарев, Л. И. Денисенко, Н. Н. Иванова, В. В. Шипилов // Ветеринарный фармакологический вестник. 2020. № 3 (12). С. 106—113.

16. *Шапошников И. Т.* Эффективность применения интерферонов с аминоселетоном для коррекции иммунного статуса коров в условиях экологического неблагополучия / И. Т. Шапошников, В. Н. Коцарев, В. Н. Скориков, Ю. Ю. Владимирова, Н. В. Карманова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2020. № 3. С. 185—189.

17. *Goldsmith D.* Through the looking glass: the protein science of biosimilars / D. Goldsmith, M. Kuhlmann, A. Covic // Clin Exp Nephrol. 2007. v. 11. p. 191—195.

18. *Kudo D.* Low-dose interferon-α treatment improves survival and inflammatory responses in a mouse model of fulminant acute respiratory distress syndrome / D. Kudo, K. Uno, T. Aoyagi, Y. Akahori, K. Ishii, E. Kanno, R. Maruyama, S. Kushimoto, M. Kaku, K. Kawakami // Inflammation. 2013. v. 36 (4). p. 812—820. doi: 10.1007/s10753—013—9607—1.

19. *Mamber S. W.* Low-dose oral interferon modulates expression of inflammatory and autoimmune genes in cattle / S. W. Mamber, J. Lins, V. Gurel, D. P. Hutcheson, P. Pinedo, D. Bechtol, S. Krakowka, R. Fields-Henderson, J. M. Cummins // Vet Immunol Immunopathol. 2016. v. 172. p. 64—71. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.03.006.

20. *Misra A.* Are biosimilars really generics? / A. Misra // Expert Opin. Biol. Ther. 2010. № 10 (4). p. 489—494.

21. *Pestka S.* Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors / S. Pestka, C. D. Krause, M. R. Walter // Immunol. Rev. 2004. v. 202, p. 8—32. doi: 10.1111/j.0105—2896.2004.00204.x.

22. *Tough D. F.* Modulation of T-cell function by type I interferon / D. F. Tough // Immunol. Cell Biol. 2012. v. 90. p. 492—497. doi: 10.1038/icb.2012.7.

Шапошников Иван Тихонович — доктор биологических наук, заведующий лабораторией токсикологии, оценки рисков безопасности сырья и продуктов биологического происхождения

Ческидова Лилия Валерьевна — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

Коцарев Владимир Николаевич — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

Чусова Галина Германовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник

Клементьева Ирина Федоровна — младший научный сотрудник

UDC 619:615.015.5:577.121:636.2

EFFECT OF AMINOSELEFERON-B ON MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL BLOOD INDICATORS IN COWS WHEN STUDYING DRUG SAFETY (TOLERANCE)

© 2021 I. T. Shaposhnikov, L. V. Cheskidova, V. N. Kotsarev, G. G. Chusova, I. F. Klementyeva

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia

Received 26.04.2021

Abstract. Due to the fact that preclinical studies on farm animals are required prior to the beginning of clinical trials of new veterinary drugs, our aim was to study the safety (tolerance) of aminoseleferon-B on cows.

The experiment was carried out on clinically healthy animals (n = 15), divided into three groups. Cows of group I served as the control. The animals of group II were injected subcutaneously with aminoseleferon-B at a dose of 10 ml, and in group III — at a dose of 30 ml. Tolerance of the drug was assessed by the clinical state, morphological and biochemical blood indicators.

It has been found that aminoseleferon-B does not have a toxic effect on the animal's organism. Seven days after the administration, the stimulating effect of the drug on hemo- and leukopoiesis was registered. In the cows of groups II and III, an increase in the number of stab neutrophils by 2.0 ($p < 0.0001$) and agranulocytes — by 1.9 times ($p < 0.001$) was recorded, while the number of eosinophils decreased by 2.8 ($p < 0.05$) and 2.0 times, respectively.

In the serum of animals treated with aminoseleferon-B at a dose of 10 ml and 30 ml, there was registered an increase in the concentration of γ-globulins by 10.3 % ($p < 0.05$) and α-globulins — by 14.1 % ($p < 0.01$), respectively. The application of the drug contributed to the intensification of protein, carbohydrate and mineral metabolism.

An increase in the number of leukocytes and segmented neutrophils was recorded in cows 14 days after the administration of aminoseleferon-B in comparison with the control. In the serum of the animals of groups II and III, there was registered an increase in the concentration of γ-globulins by 23.2 % ($p < 0.05$) and 15.5 % ($p < 0.005$), respectively, that indicated a prolonged effect of the drug on immunity. The changes in some indicators of protein, carbohydrate and mineral metabolism are a consequence of the stimulating effect of biologically active components of the drug on bovine metabolism.

Keywords: safety, tolerance, aminoseleferon-B, hematological indicators, blood biochemistry, cows.

Many animal diseases are multifactorial by nature that requires a careful approach to treatment, taking into account all aspects of pathogenesis and a complex of symptoms. In this regard, therapeutic regimens include several drugs or complex drugs are prescribed [9, 12, 15, 16].

One of the new generation veterinary drugs designed at FSBSI «ARVRIPP&T» is aminoseleferon-B, which contains aminoseleton and recombinant bovine interferons (α and γ) as active ingredients. Aminoseleton is a hydrophilic fraction of cattle spleen tissues containing a complex of biologically active substances that stimulates cellular and humoral immunity, activates metabolic processes, has an antioxidant and adaptogenic effect [3, 13, 14]. Recombinant interferons exhibit antiviral and immunostimulating activity, contribute to an increase in the productivity of cattle [1, 5, 8, 21, 22].

According to the literature, aminoseleferon and drugs based on interferons -α and -γ belong to the hazard class 4 and do not have a negative effect on the organism of animals [4, 10, 11, 18, 19]. However, it is worth considering the fact that the interaction of several biologically active substances in one dosage form can cause the manifestation of various toxic effects. To identify adverse reactions prior to the start of clinical trials, it is necessary to conduct preclinical studies of new veterinary drugs on target animals [2, 7, 17, 20].

The objective of this research was to study the safety (tolerance) of the drug aminoseleferon-B on cows with a single administration at a conditionally therapeutic dose and a threefold conditionally therapeutic dose.

MATERIAL AND METHODS

Studies to determine the safety (tolerance) of aminoseleferon-B were carried out on clinically healthy Red-Motley cows of the second to fourth calving, with a body weight of 450—500 kg, with an annual milk yield of about 7000 kg, belonging to APC collective farm «Staronikolskiy» in Voronezh region, which were divided into three groups. The animals of the first group (n = 5) without drug prescription served as the control. According to the existing rules for determining drug safety, the cows of the second group (n = 5) were injected subcutaneously with aminoseleferon-B at a conditionally therapeutic dose (10 ml), and the cows of the third group (n = 5) — at a threefold conditionally therapeutic dose (30 ml).

The drug tolerance of animals was assessed by the clinical state, morphological and biochemical blood indicators obtained 7 and 14 days after a single administration of aminoseleferon-B.

Laboratory blood tests were performed on an ABX Micros 60 hematology analyzer and a Hitachi-902 biochemical analyzer in accordance with the Methodological Recommendations for the Diagnosis, Therapy and Prevention of Metabolic Disorders in Productive Animals [6] and in accordance with the instructions for the devices. Statistical processing of the obtained data was carried out by the method of descriptive statistics, with the calculation of the mean and the error of the mean using Statistica 8.0 software (StatSoft Inc., USA). The differences between groups were determined using Student's t-test and were considered statistically significant at $p < 0.05$.

STUDY RESULTS

During the experiment, it was found that with a statistically insignificant difference in the baseline study (Table 1), 7 and 14 days after the administration of aminoseleferon-B, the changes in the morphological and biochemical status of the animals of the second and third groups were recorded.

Table 1

Morphological and biochemical blood indicators of cows before the administration of aminoseleferon-B at a single and threefold conditionally therapeutic dose

Indicators	Group of animals		
	I	II	III
1	2	3	4
Erythrocytes, 10^{12}/L	5.3 ± 0.28	5.0 ± 0.36	4.9 ± 0.41
Hemoglobin, g/L	112.7 ± 2.40	111.6 ± 3.81	111.3 ± 3.24
Hematocrit, %	32.6 ± 0.98	31.9 ± 1.71	30.8 ± 2.02
Leukocytes, 10^{9}/L	7.9 ± 0.97	8.4 ± 0.76	7.9 ± 0.67
Stab neutrophils, %	3.3 ± 0.62	4.7 ± 0.88	4.0 ± 0.58
Segmented heutrophils, %	31.7 ± 2.19	32.7 ± 3.04	33.3 ± 4.37
Eosinophils, %	5.7 ± 1.33	4.0 ± 1.73	5.7 ± 1.45
Monocytes, %	3.7 ± 1.67	4.7 ± 1.86	3.7 ± 1.20
Lymphocytes, %	55.6 ± 2.91	54.0 ± 3.06	53.3 ± 4.10
Total protein, g/L	79.6 ± 3.54	77.8 ± 3.70	76.1 ± 2.19
Albumins, %	42.3 ± 0.22	41.8 ± 0.72	42.6 ± 0.97
α-globulins, %	11.4 ± 0.46	12.2 ± 0.35	12.0 ± 0.27

Table 1 (the end)

1	2	3	4
β-globulins, %	21.5 ± 0.57	20.1 ± 0.52	21.0 ± 0.32
γ-globulins, %	24.7 ± 0.42	25.9 ± 0.64	23.5 ± 0.49
ALT, U/L	39.8 ± 3.71	38.5 ± 5.85	38.5 ± 4.25
AST, U/L	59.2 ± 3.61	54.4 ± 2.81	58.7 ± 4.15
ALP, U/L	138.0 ± 18.00	150.0 ± 14.20	145.7 ± 18.20
GGT, U/L	16.6 ± 2.38	17.2 ± 2.52	16.3 ± 3.62
Urea, mmol/L	2.7 ± 0.31	3.0 ± 0.12	2.8 ± 0.28
Total bilirubin, μmol/L	2.3 ± 0.15	2.2 ± 0.09	2.4 ± 0.19
Total lipids, g/L	4.3 ± 0,12	4.4 ± 0.12	4.2 ± 0,06
Glucose, mmol/L	2.9 ± 0.19	2.8 ± 0.17	2.8 ± 0.23
Total calcium, mmol/L	2.9 ± 0.06	3.0 ± 0.06	3.0 ± 0.03
Inorganic phosphorus, mmol/L	2.6 ± 0.06	2.6 ± 0.07	2.7 ± 0.03

Seven days after the administration of aminoseleferon-B at a dose of 30 ml, there was registered a significant increase in the number of erythrocytes by 9.4 % ($p < 0.05$), hemoglobin — by 9.4 % and hematocrit — by 6.1 % (Table 2) in the blood, which indicated the stimulating effect of the drug on hematopoiesis, compared to the control. In the second group, similar changes were less pronounced.

Table 2

Morphological and biochemical blood indicators of cows 7 days after the administration of aminoseleferon-B

Indicators	Group of animals		
	I	II	III
1	2	3	4
Erythrocytes, 10^{12}/L	5.3 ± 0.23	5.6 ± 0.19	5.8 ± 0.29
Hemoglobin, g/L	113.1 ± 2.94	119.7 ± 3.16	123.7 ± 4.24*
Hematocrit, %	32.8 ± 1.24	33.7 ± 2.87	34.8 ± 2.33
Leukocytes, 10^9/L	8.9 ± 0.11	9.5 ± 0.30	9.3 ± 0.35
Stab neutrophils, %	2.0 ± 0.08	4.0 ± 0.12***	3.7 ± 0.33**
Segmented neutrophils, %	31.5 ± 0.50	29.0 ± 1.00*	31.2 ± 2.60
Eosinophils, %	5.5 ± 1.50	2.0 ± 1.00*	2.7 ± 1.20
Monocytes, %	2.5 ± 0.50	2.5 ± 0.50	2.7 ± 0.33
Lymphocytes, %	58.5 ± 2.53	62.5 ± 1.72	59.7 ± 3.18
Total protein, g/L	81.3 ± 2.54	85.2 ± 1.77	87.4 ± 2.28

Table 2 (the end)

1	2	3	4
Albumins, %	42.1 ± 1.78	41.7 ± 1.73	41.3 ± 0.71
α-globulins, %	9.9 ± 0.40	9.2 ± 0.22	11.3 ± 0.15*
β-globulins, %	23.7 ± 0.92	22.3 ± 0.59	22.4 ± 1.12
γ-globulins, %	24.3 ± 0.72	26.8 ± 0.93*	25.1 ± 1.33
ALT, U/L	39.9 ± 2.00	35.7 ± 6.30	33.1 ± 6.69
AST, U/L	56.7 ± 7.63	59.8 ± 8.87	63.1 ± 4.73
ALP, U/L	140.3 ± 16.50	149.7 ± 26.40	154.2 ± 11.80
GGT, U/L	18.2 ± 0.67	17.5 ± 1.38	17.8 ± 2.68
Urea, mmol/L	3.2 ± 0.18	3.5 ± 0.13	3.5 ± 0.39
Total bilirubin, μmol/L	2.1 ± 0.20	2.2 ± 0.12	2.5 ± 0.32
Total lipids, g/L	5.2 ± 0.60	5.2 ± 0.15	5.2 ± 0.09
Glucose, mmol/L	3.2 ± 0.13	3.5 ± 0.09*	3.7 ± 0.11*
Total calcium, mmol/L	2.9 ± 0.06	2.9 ± 0.03	3.0 ± 0.03
Inorganic phosphorus, mmol/L	2.7 ± 0.03	2.4 ± 0.03*	2.5 ± 0.03*

* $p < 0.05$—0.01
** $p < 0.001$
*** $p < 0.0001$ relative to the control

The application of aminoseleferon-B promoted an increase in the blood content of leukocytes in cows and a change in the leukocyte profile that indicated the activation of the cellular link of immunity. Thus, in the animals that were administered the drug at a dose of 10 ml, a significant increase in the number of stab neutrophils by 2.0 times ($p < 0.0001$) and lymphocytes — by 6.8 % was recorded, while the number of segmented neutrophils decreased by 7.9 % ($p < 0.05$), and in the cows of the third group, there was registered an increase in the blood content of stab neutrophils by 1.9 times ($p < 0.001$) and monocytes — by 8.0 %. At the same time, a decrease in the number of eosinophils by 2.8 ($p < 0.05$) and 2.0 times, respectively, is an indirect evidence of the absence of allergic action of aminoseleferon-B.

The administration of the drug increased the concentration of total protein in the serum of animals. It should be noted that in the second group, an increase in the content of proteins of humoral immunity (γ-globulins) by 10.3 % ($p < 0.05$) was recorded, and in the cows receiving the drug at a threefold conditionally therapeutic dose, there was registered an increase in the level of α-globulins by 14.1 % ($p < 0.01$) that might be due to both the need to excrete a large volume of the drug and the activation of proinflammatory processes.

The blood concentration of glucose in the cows of the second and third groups in comparison with the control increased by 9.4 % ($p < 0.05$) and 15.6 % ($p < 0.02$), respectively, that indicated the mobilization of the body's energy reserves.

A decrease in phosphorus content by 8.7 % ($p < 0.01$) and 7.5 % ($p < 0.02$), respectively, contributed to an increase in the calcium-phosphorus ratio.

Compared with the control, 14 days after the administration of aminoseleferon-B at a dose of 10 ml and 30 ml, an increase in the number of leukocytes by 13.2 % and 14.5 %, respectively, was registered, as well as the changes in the leukoformula (Table 3). Thus, in the second group, an increase in the number of segmented neutrophils by 13.9 % was regis-

tered with a decrease in the content of stab neutrophils by 14.8 % and eosinophils — by 39.4 %, and in the third group — an increase in the number of stab neutrophils by 11.1 % and segmented neutrophils — by 17.4 %, with a decrease in monocytes by 23.3 %, eosinophils — by 9.1 % and lymphocytes — by 6.9 %.

Table 3

Morphological and biochemical blood indicators in cows 14 days after the administration of aminoseleferon-B

Indicators	Group of animals		
	I	II	III
Erythrocytes, 10^{12}/L	5.2 ± 0.32	5.3 ± 0.26	5.4 ± 0.38
Hemoglobin, g/L	113.8 ± 1.53	117.0 ± 4.51	118.7 ± 3.47
Hematocrit, %	31.6 ± 0.42	32.6 ± 1.49	32.9 ± 2.71
Leukocytes, 10^9/L	7.6 ± 0.72	8.6 ± 0.60	8.7 ± 0.98
Stab neutrophils, %	2.7 ± 0.33	2.3 ± 0.27	3.0 ± 0.58
Segmented neutrophils, %	28.7 ± 3.53	32.7 ± 0.88	33.7 ± 2.19
Eosinophils, %	3.3 ± 0.88	2.0 ± 0.58	3.0 ± 0.74
Monocytes, %	3.0 ± 0.58	3.0 ± 0.62	2.3 ± 0.88
Lymphocytes, %	62.3 ± 3.93	60.0 ± 1.53	58.0 ± 3.51
Total protein, g/L	79.0 ± 3.73	82.5 ± 2.77	84.6 ± 2.28
Albumins, %	48.7 ± 1.92	43.1 ± 2.27	44.5 ± 2.40
α-globulins, %	10.2 ± 1.15	10.6 ± 0.36	11.2 ± 0.12
β-globulins, %	20.4 ± 1.13	20.8 ± 0.42	20.4 ± 1.79
γ-globulins, %	20.7 ± 0.43	25.5 ± 2.06*	23.9 ± 0.64**
ALT, U/L	38.9 ± 3.06	34.7 ± 3.99	32.5 ± 5.80
AST, U/L	58.8 ± 3.61	60.3 ± 3.96	63.5 ± 3.74
ALP, U/L	146.7 ± 9.87	153.0 ± 6.21	148.3 ± 7.80
GGT, U/L	17.9 ± 2.19	17.1 ± 3.91	17.4 ± 3.59
Urea, mmol/L	3.7 ± 0.16	3.9 ± 0.53	4.2 ± 0.13*
Total bilirubin, μmol/L	2.5 ± 0.24	2.5 ± 0.36	2.7 ± 0.39
Total lipids, g/L	4.2 ± 0.23	3.7 ± 0.14	3.9 ± 0.18
Glucose, mmol/L	3.1 ± 0.12	3.3 ± 0.07	3.6 ± 0.05**
Total calcium, mmol/L	2.8 ± 0.03	2.9 ± 0.07	2.9 ± 0.06
Inorganic phosphorus, mmol/L	2.5 ± 0.07	2.1 ± 0.06*	2.2 ± 0.06*

* $p < 0.05$—0.02

** $p < 0.005$ relative to the control

A significant increase in the concentration of γ-globulins by 23.2 % ($p < 0.05$) and 15.5 % ($p < 0.005$), respectively, was recorded in the serum of the cows that were administered the study drug at a single and threefold conditionally therapeutic dose that indicated the prolonged action of aminoseleferon-B on humoral immunity.

Compared to the control, the animals of the third group showed a significant increase in the level of urea by 11.5 % ($p < 0.05$) and glucose — by 16.1 % ($p < 0.005$) that was probably associated with the intensification of protein metabolism. A decrease in the concentration of phosphorus in the cows of the second and third groups by 14.9 % ($p < 0.02$) and 10.8 % ($p < 0.05$), respectively, contributed to the optimization of the calcium-phosphorus ratio.

It was established by clinical methods that the habit, state of the skin and fur, superficial lymph nodes, mucous membranes of the eyes, nasal and oral cavity in the cows, which were administered aminoseleferon-B, did not differ from the control animals. The changes in temperature, pulse and respiration were recorded within the physiological norm.

CONCLUSION

Thus, in the study of safety (tolerance) of aminoseleferon-B, no toxic effect of the drug on the animal organism was revealed. The changes in the morphological and biochemical blood indicators in the cows, which were injected subcutaneously with aminoseleferon-B at a single and threefold conditionally therapeutic dose, did not go beyond the reference values and were associated with the presence of biologically active substances in the drug that had a stimulating effect on hematopoiesis, metabolism and immunity.

REFERENCES

1. *Andreeva A. V.* The effect of immunostimulants on the effectiveness of vaccination of cows / A. V. Andreeva, O. M. Altynbekov // Ippologiya i veterinariya [Hippology and Veterinary Medicine]. 2020. No. 1 (35). P. 21.

2. *Vasilyev A. N.* Qualitative preclinical research is a necessary stage in the design and implementation of new drugs into clinical practice. Vasilyev // Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]. 2012.57; 1—2. P. 41—49.

3. *Vostroilova G. A.* Adaptogenic and actoprotective activity of aminoseleton on models of hypoxic hypercapnia and static load / G. A. Vostroilova, N. A. Khokhlova, Yu.A. Kantorovich, A. A. Korchagina // Bulletin of Veterinary Pharmacology. 2018. No. 3 (4). P. 30—34.

4. *Klimov N. T.* Some indicators of udder secretion in cows with mastitis when using recombinant bovine interferons α and γ / N. T. Klimov, V. I. Zimnikov, A. Yu. Aliev, V. A. Prokulevich // Gornoe selskoe khozyaystvo [Hill Agriculture]. 2019.No. 3. P. 138—140.

5. *Kozlova O. A.* Effect of biferon-B on the nature of the completion of gestation, the state of calves and cows after calving, their productivity and reproductive ability / O. A. Kozlova, G. F. Medvedev, V. A. Prokulevich // Aktualnye problemy intensivnogo razvitiya zhivotnovodstva [Actual problems of intensive development of animal husbandry]. 2019. No. 22—2. P. 176—183.

6. *Retskiy M. I.* Methodical recommendations for diagnostics, therapy and prevention of metabolic disorders in productive animals / M. I. Retskiy, A. G. Shakhov, V. I. Shushlebin, A. M. Samotin // Novye metody issledovaniy po problemam veterinarnoy meditsiny [New research methods on the problems of veterinary medicine]. M.: RAAS, 2007. P. 5—109.

7. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. — M.: Grif i K, 2012. — 944 p.

8. *Skorikov V. N.* Recombinant interferons α and γ in multicomponent therapy of cows with postpartum endometritis / V. N. Skorikov, A. G. Nezhdanov, V. I. Mikhalev, V. A. Prokulevich, M. I. Potapovich // Veterinariya [Veterinary Medicine]. 2020. No. 6. P. 10—13.

9. Method for the complex treatment of chronic endometritis in cows: Patent 2524623 Rus. Federation / S. V. Shabunin, A. G. Nezhdanov, V. I. Mikhalev, N. T. Klimov, G. A. Vostroilova, V. N. Skorikov, V. I. Zimnikov, A. V. Zolotarev, L. V. Cheskidova. Appl. No. 2013138341/15 dtd 08/16/2013; publ. 07/27/2014, Bul. No. 21.

10. *Khokhlova N. A.* Study of the allergenic properties of the drug aminoseleton / N. A. Khokhlova, G. A. Vostroilova, N. M. Fedorova, T. E. Lobodina // Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoy nauki [Theoretical and applied aspects of modern science]. 2015. No. 8—1. P. 98—101.

11. *Khokhlova N. A.* Parameters of acute toxicity and local irritating effect of the drug aminoseleton / N. A. Khokhlova, Yu.A. Kantorovich // Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N. E. Baumana [Scientific Notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. E. Bauman]. 2018. Vol. 235. No. 3. P. 184—188.

12. *Cheskidova L. V.* Promising directions for the design of new generation drugs for animals using biotechnology (review) / L. V. Cheskidova, I. V. Bryukhova, N. A. Grigoryeva // Bulletin of Veterinary Pharmacology. 2019. No. 2 (7). P. 29—38.

13. *Shabunin S. V.* Veterinary aspects of solving the problem of mastitis-metritis-agalactia of sows / S. V. Shabunin, A. G. Nezhdanov, V. N. Kotsarev, L. V. Cheskidova // Dostizheniya nauki i tekhniki APK [Achievements of science and technology of the agroindustrial complex]. 2013. No. 9. P. 62—65.

14. *Shabunin S. V.* The effect of aminoseleton on the immune status of white rats vaccinated against salmonello-

sis / S. V. Shabunin, A. G. Shakhov, G. A. Vostroilova, L. Yu. Sashnina, L. V. Cheskidova, Yu.A. Kantorovich // Vestnik rossiyskoy selskokhozyaystvennoy nauki [Bulletin of Russian agricultural science]. 2017. No. 4. P. 53—56.

15. *Shaposhnikov I. T.* Indicators of mineral and vitamin metabolism in high yielding cows under adverse environmental conditions after the application of interferons -α and –γ in combination with aminoseleton / I. T. Shaposhnikov, V. N. Kotsarev, L. I. Denisenko, N. N. Ivanova, V. V. Shipilov // Bulletin of Veterinary Pharmacology. 2020. No. 3 (12). P. 106—113.

16. *Shaposhnikov I. T.* Efficacy of the application of interferons with aminoseleton for the correction of the immune status of cows under adverse environmental conditions / I. T. Shaposhnikov, V. N. Kotsarev, V. N. Skorikov, Yu.Yu. Vladimirova, N. V. Karmanova // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii [Normative-legal regulatory issues in veterinary medicine]. 2020. No. 3. P. 185—189.

17. *Goldsmith D.* Through the looking glass: the protein science of biosimilars / D. Goldsmith, M. Kuhlmann, A. Covic // Clin Exp Nephrol. 2007. v. 11. p. 191—195.

18. *Kudo D.* Low-dose interferon-α treatment improves survival and inflammatory responses in a mouse model of fulminant acute respiratory distress syndrome / D. Kudo, K. Uno, T. Aoyagi, Y. Akahori, K. Ishii, E. Kanno, R. Maruyama, S. Kushimoto, M. Kaku, K. Kawakami // Inflammation. 2013. v. 36 (4). p. 812—820. doi: 10.1007/s10753—013—9607—1.

19. *Mamber S. W.* Low-dose oral interferon modulates expression of inflammatory and autoimmune genes in cattle / S. W. Mamber, J. Lins, V. Gurel, D. P. Hutcheson, P. Pinedo, D. Bechtol, S. Krakowka, R. Fields-Henderson, J. M. Cummins // Vet Immunol Immunopathol. 2016. v. 172. p. 64—71. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.03.006.

20. *Misra A.* Are biosimilars really generics? / A. Misra // Expert Opin. Biol. Ther. 2010. № 10 (4). p. 489—494.

21. *Pestka S.* Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors / S. Pestka, C. D. Krause, M. R. Walter // Immunol. Rev. 2004. v. 202, p. 8—32. doi: 10.1111/j.0105—2896.2004.00204.x.

22. *Tough D. F.* Modulation of T-cell function by type I interferon / D. F. Tough // Immunol. Cell Biol. 2012. v. 90. p. 492—497. doi: 10.1038/icb.2012.7.

Shaposhnikov Ivan Tikhonovich — Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Toxicology, Safety Risk Assessment of Raw Materials and Products of Biological Origin, FSBSI «ARVRIPP&T»

Cheskidova Liliya Valeryevna — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Kotsarev Vladimir Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Chusova Galina Germanovna — Candidate of Biological Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Klementyeva Irina Fedorovna — Junior Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:612.12:615.03:636.4 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.29

МОРФО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ СВИНОМАТОК ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ АМИНОСЕЛЕФЕРОНА-С

© 2021 Ю. Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, Г. Г. Чусова, Н. А. Хохлова, И. С. Перепелкина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», Воронеж
E-mail: icrsa@mail.ru

Материал поступил в редакцию 02.04.2021 г.

Аннотация. В статье представлены результаты исследований по определению гематологического статуса и обмена веществ, при изучении субхронической токсичности Аминоселеферона-С. Опыты выполнены на супоросных свиноматках, разделенных по принципу аналогов на 2 группы. Свиноматки первой группы без применения препарата служили контролем. Животным второй группы вводили испытуемый препарат в дозе 10 мл на животное один раз в сутки с интервалом 24 часа в течение 7 дней. В начале опыта и через сутки после последнего введения Аминоселеферона-С от свиноматок получали пробы крови для проведения лабораторных исследований. Токсическое действие препарата на организм животных оценивали по клиническому состоянию, морфологическим и биохимическим показателям крови. Установлено, что препарат Аминоселеферон-С при введении животным ежедневно в течение 7 дней переносился свиноматками без внешних признаков интоксикации. При наблюдении за животными в течение курса введения испытуемого препарата и после его окончания, не обнаружено отклонений в их внешнем виде и поведенческих реакциях. После введения препарата у свиноматок не было выявлено существенной разницы в показателях крови по отношению к контрольным животным. Применение свиноматкам Аминоселеферона-С способствовало оптимизации белкового метаболизма, характеризующегося увеличением γ- глобулиновой фракции на 23,1 % и положительно повлияло на обмен веществ, что проявлялось в уменьшении активности ферментов ЩФ на 19,6 %, АлАТ — на 36,8 %, АсАТ — на 40,3 %. На основании полученных данных сделан вывод об отсутствии токсического действия Аминоселеферона-С на организм свиноматок.

Ключевые слова: Аминоселеферон-С, субхроническая токсичность, супоросные свиноматки, морфо-биохимические показатели крови.

В условиях современного промышленного свиноводства на ведущую позицию выходит проблема возможности сохранения здоровья животных при минимальном использовании антибактериальных препаратов, применение которых для лечения животных сопровождается потерей продуктивных качеств, наносящей хозяйствам существенный ущерб [1, 2]. В связи с этим в ветеринарии актуален поиск путей профилактики болезней животных и разработка экологически чистых препаратов [3, 4]. Перспективным направлением в решении этого вопроса является создание фармакологических препаратов на основе интерферонов и лекарственных средств тканевого происхождения. Интерфероны — один из наиболее изученных классов медиаторов иммунитета [5, 6]. Тканевые препараты обеспечивают оптимальную физиологическую коррекцию пораженной ткани, действуют быстро, не вызывают побочных эффектов. Разработка и использование в ветеринарной практике лекарственных веществ на их основе позволяет во многом решать проблему здоровья животных [7, 8]. Аминоселеферон-С, созданный на основе интерферона свиного рекомбинантного и аминоселетона (продукта криофракционирования селезенки), относится к иммуномодуляторам природного происхождения, способствует повышению общей резистентности и нормализации функций иммунной системы организма [9—12]. Однако, сочетание разных компонентов в одном препарате — это новое лекарственное средство, а совмещение действующих веществ может изменить параметры его токсичности [13, 14]. Поэтому необходима всесторонняя оценка его токсичности, являющейся одним

из этапов доклинических исследований, направленных на получение доказательств безопасности к применению [15, 16].

Цель настоящей работы — оценить параметры субхронической токсичности нового препарата Аминоселеферон-С по морфологическим и биохимическим показателям крови свиноматок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования по определению субхронической токсичности препарата Аминоселеферон-С проведены на 10 клинически здоровых супоросных свиноматках, разделенных по принципу аналогов на две группы (по 5 животных в каждой). Животные первой группы служили контролем. Им препарат не назначали. Свиноматкам второй группы внутримышечно инъецировали Аминоселеферон-С в терапевтической дозе (10 мл) на животное ежедневно 1 раз в сутки в течение 7 дней. Токсическое действие препарата оценивали по клиническому состоянию животных, морфологическим и биохимическим показателям крови, полученной у животных в начале опыта и через одни сутки после последнего введения препарата. Для определения в крови количества эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, состава лейкограммы использовали общепринятые унифицированные методы. Содержание общего белка в сыворотке крови определяли на рефрактометре «RL», фракционный состав белка (альбумины, α-, β- и γ- глобулины) — методом электрофореза в агарозном геле [17]. Биохимические исследования крови: неорганический фосфор, общий кальций, общий билирубин, мочевина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (γ-ГТ), аланинаминотранс-феразы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi-902». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica v 6.1, оценку достоверности — по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При анализе морфологического состава крови свиноматок установлено, что количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина в крови у животных подопытных групп в начале и на протяжении опыта соответствовало нормативным значениям без существенной межгрупповой разницы (табл. 1). Относительное содержание нейтрофилов (сумма всех ядерных форм), эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов у свиноматок обеих групп в начале опыта соответствовало референтным значениям. После применения Аминоселеферона-С у животных опытной группы количество нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов не составляло достоверной разницы по отношению к контролю.

Таблица 1

Морфологические показатели крови у свиноматок до и после применения Аминоселеферона-С

Показатели	Оптимальные величины	Группы животных	
		первая	вторая
1	2	3	4
Эритроциты, 10^{12}/л	6,0—7,5	6,19 ± 0,15	6,28 ± 0,15
		6,16 ± 0,20	6,15 ± 0,21
Гемоглобин, г/л	90—110	95,4 ± 5,07	96,4 ± 3,51
		99,2 ± 0,98	99,4 ± 1,95
Лейкоциты, 10^{9}/л	8,0—16,0	14,1 ± 1,01	14,3 ± 0,47
		15,5 ± 1,40	15,0 ± 1,44
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2—4	3,8 ± 0,39	3,2 ± 0,39
		3,6 ± 0,39	3,4 ± 0,59

Окончание табл. 1

1	2	3	4
Сегментоядерные нейтрофилы, %	40—48	41,2 ± 1,17	42,2 ± 1,37
		42,0 ± 1,37	43,2 ± 3,51
Эозинофилы, %	1—4	3,2 ± 0,39	3,4 ± 0,59
		2,6 ± 0,39	2,0 ± 0,20
Моноциты, %	2—6	2,4 ± 0,01	2,2 ± 0,39
		3,6 ± 0,20	3,2 ± 0,01
Лимфоциты, %	40—50	49,4 ± 1,37	49,0 ± 1,95
		48,2 ± 1,56	48,2 ± 4,10

Примечание: числитель — данные до применения препарата, знаменатель — данные после применения препарата.

Таким образом, по морфологическим показателям крови, применение супоросным свиноматкам Аминоселеферон-С в дозе 10 мл в течение 7 дней не оказывало токсического действия на организм.

Интенсивность течения белкового метаболизма у свиноматок изучали по изменению содержания общего белка и его фракций в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели белкового обмена у свиноматок до и после применения Аминоселеферона-С

Показатели	Оптимальные величины	Группы животных	
		первая	вторая
Общий белок, г /л	72—85	71,6 ± 1,47	71,9 ± 1,02
		71,8 ± 2,04	72,3 ± 2,38
Альбумины, г/л	30—46	31,8 ± 0,50	31,4 ± 1,77
		31,2 ± 0,45	32,1 ± 1,48
Глобулины, г/л	39,5—60	39,8 ± 0,54	40,5 ± 0,67
		40,6 ± 0,63	40,2 ± 0,60
альфа-глобулины, г/л	10,1—17,0	11,7 ± 0,54	12,8 ± 0,71
		14,6 ± 0,70	11,9 ± 0,67*
бета-глобулины, г/л	11,5—17,9	16,8 ± 0,43	16,8 ± 1,01
		15,6 ± 0,21	15,5 ± 0,65
гамма-глобулины, г/л	12,2—22,1	11,3 ± 0,63	10,9 ± 0,28
		10,4 ± 0,87	12,8 ± 0,48*

Примечание: числитель — данные до применения препарата, знаменатель — данные после применения препарата.

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными

До применения препарата уровень общего белка в сыворотке крови у животных подопытных групп был в пределах физиологических параметров и на протяжении всего периода исследований достоверных изменений в его содержании не обнаружено. Количество альбуминов и глобулинов в сыворотке крови у животных контрольной и опытной групп в начале опыта были на уровне физиологических параметров и между собой не различались (табл. 2).

Уровень α- и β-глобулинов был в пределах нормы, тогда как γ- глобулиновая фракция была ниже физиологических параметров в среднем на 9,1 %. Таким образом, подопытные свиноматки по показателям белкового обмена в начале опыта не отличались между собой.

После применения Аминоселеферона-С количество альбуминов, глобулинов и β- глобулинов у свиноматок не изменилось по сравнению с контролем. Уровень α- глобулинов был меньше на 18,5 %, но в пределах нормы. Содержание γ- глобулиновой фракции превышало показатели контроля на 23,1 % и стало соответствовать нижней границе нормы.

Таким образом, анализ белкового обмена показал, что применение свиноматкам Аминоселеферона-С в дозе 10 мл в течение 7 дней не оказывало токсического действия на организм. В тоже время было установлено, что препарат способствовал оптимизации белкового обмена у животных.

Биохимический анализ сыворотки крови показал, что в начале опыта активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, γ-ГТ, содержание билирубина, мочевины, кальция и фосфора в крови у подопытных свиноматок были практически одинаковыми (табл. 3). При этом показатели активности ферментов — АлАТ, АсАТ и ЩФ значительно превышали физиологические параметры, что свидетельствует о довольно высокой интенсивности обменных процессов у супоросных свиноматок. Физиологически во время гестации повышается содержание ЩФ и аминотрансфераз, так как возрастает нагрузка на печень, обусловленная необходимостью поддержания жизнедеятельности матери и защиты плода [18].

В конце опыта у свиноматок, которым вводили Аминоселеферон-С, не наблюдалось достоверной разницы в величинах мочевины, кальция, γ-ГТ, фосфора и билирубина по сравнению с контрольными животными. Однако у животных опытной группы имело место достоверное уменьшение показателей активности ЩФ на 39,0 %, АлАТ — на 40,5 % и АсАТ — на 34,8 % по сравнению с началом опыта. При этом на фоне высоких показателей активности ЩФ, АлАТ и АсАТ (в 2,6, 2,7 и 1,5 раза относительно нормы) у свиноматок контрольной группы, у животных, которым применяли Аминоселеферон-С, активность данных ферментов была ниже соответственно на 37,5 %, 40,7 % и 38,2 % относительно контроля. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у испытуемого препарата токсического действия в субхроническом опыте.

На основании проведенных исследований установлено, что Аминоселеферон-С не оказывал негативного влияния на организм свиноматок, а наоборот нивелировал активность ферментов. Ежедневное введение препарата в течение 7 дней переносилось животными без внешних признаков интоксикации.

При наблюдении за свиноматками в течение всего опыта и после его окончания, не обнаружено отклонений в поведенческих реакциях и в их внешнем виде.

Таблица 3

Биохимические показатели крови у свиноматок до и после применения Аминоселеферона-С

Показатели	Оптимальные величины	Группы животных	
		первая	вторая
1	2	3	4
АлАТ, Е/л	7—15	38,4 ± 1,79	40,7 ± 1,02
		40,8 ± 1,30	24,2 ± 1,25*
АсАТ, Е/л	8—25	33,1 ± 1,02	35,3 ± 1,34
		37,2 ± 1,83	23,0 ± 1,29*

Окончание табл. 3

1	2	3	4
ЩФ, Е/л	42—130	345 ± 3,49	341 ± 3,86
		333 ± 2,81	208 ± 1,45*
γ-ГТ, Е/л	24—44	37,1 ± 1,68	36,1 ± 1,69
		38,3 ± 1,83	35,5 ± 2,10
Мочевина, мМ/л	3,3—6,7	4,00 ± 0,29	4,38 ± 0,32
		4,59 ± 0,28	5,21 ± 0,64
Кальций, мМ/л	2,4—3,5	2,95 ± 0,05	2,97 ± 0,05
		2,89 ± 0,11	3,21 ± 0,03
Фосфор, мМ/л	1,29—2,90	2,50 ± 0,09	2,26 ± 0,04
		2,21 ± 0,04	2,36 ± 0,04
Билирубин, мкМ/л	1,4—5,1	2,05 ± 0,43	1,62 ± 0,35
		1,41 ± 0,03	1,42 ± 0,17

Примечание: числитель — данные до применения препарата, знаменатель — данные после применения препарата.

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, проведенное исследование показало, что у свиноматок, которым применяли Аминоселеферон-С в течение 7 дней, не было выявлено значимых отклонений от нормы, то есть препарат не оказывал токсического действия на их организм. Многократное применение препарата не приводило к изменениям в физиологическом состоянии свиноматок. На протяжении эксперимента они были активны, не было зафиксировано случаев токсических явлений у животных. Применение супоросным свиноматкам Аминоселеферона-С способствовало снижению активности щелочной фосфатаза и трансаминаз, что свидетельствует о его положительном влияние на физиологический статус печени животных, что в конечном итоге может обеспечить высокий уровень реализации их биоресурсного потенциала.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бирюкова Н. П.* Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения / Н. П. Бирюкова, С. В. Русаков, В. В. Напалкова // Ветеринарный врач. — 2018. — № 1. — С. 3—9.

2. *Yousefi N.* New product development in the pharmaceutical industry: Evidence from a generic market / N. Yousefi, G. Mehralian, H. R. Rasekh, M. Yousefi // *Iran J.* Pharm. Res. — 2017. — Vol. 16(2). — P. 834—846.

3. *Jacobs A. C.* History of chronic toxicity and animal carcinogenicity studies for pharmaceuticals /A.C. Jacobs, K. P. Hatfield //Veterinary Pathology. — 2013. — Vol. 50(2). — P. 324—333.

4. *Попова О. С.* Актуальность применения БАД в ветеринарии и пути повышения активности препаратов /О.С. Попова, В. А. Барышев, О. А. Токарева // Материалы V-го Международного Конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». Санкт-Петербург. 2019. — С. 159—161.

5. *Thomas C.* Structural linkage between ligand discrimination and receptor activation by type I interferons /C. Thomas, I. Moraga, D. Levin, P. O. Krutzik, Y. Podoplelova, A. Trejo, C. Lee, G. Yarden, S. E. Vleck, J. S. Glenn, G. P. Nolan, J. Piehler, G. Schreiber, K. C. Garcia //Cell. — 2011. — Vol. 146, № 4. — P. 621—632.

6. *Шабунин С. В.* Иммуностимулирующий эффект биферона-с на фоне медикаментозной профилактики

болезней свиней и поросят в промышленном свиноводстве /С.В. Шабунин, А. Г. Шахов, Г. А. Востроилова, Л. В. Ческидова, П. А. Паршин, Т. И. Ермакова, Н. А. Григорьева //Сельскохозяйственная биология. — 2018. — № 4(Т. 53). — С. 851—859.

7. *Востроилова Г. А.* Оценка эффективности аминоселетона для профилактики и коррекции отъемного стресса у поросят/Г.А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Ю. А. Чаплыгина //Материалы V-го Международного Конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». Санкт-Петербург. 2019. — С. 39—42.

8. *Востроилова Г. А.* Изучение противовоспалительного действия тканевых препаратов на белых мышах /Г.А. Востроилова, П. А. Паршин, Н. А. Хохлова, Н. А. Григорьева, А. В. Топольницкая, Н. М. Федорова, А. Ю. Калугина // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2018. — № 3(4). — С. 40—45.

9. *Востроилова Г. А.* Изучение токсичности аминоселеферона в остром и хроническом опыте /Г.А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Ю. А. Контарович, А. А. Корчагина //Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. — 2018. — Т. 54. — № 4. — С. 28—32.

10. *Востроилова Г. А.* Экспериментальная оценка аллергизирующих свойств препарата аминоселеферон/ Г.А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Ю.А. Канторович, А. А. Корчагина//Ветеринарный фармакологический вестник. — 2018. — № 3(4). — С. 24—29.

11. *Востроилова Г. А.* Гисто-морфометрические показатели слизистой оболочки тонкого кишечника у поросят-гипотрофиков при применении биферона-с и аминоселеферона /Г.А. Востроилова, П. А. Паршин, Е. В. Михайлов, И. С. Толкачев, Н. А. Хохлова, Ю. А. Чаплыгина //Ветеринарный фармакологический вестник. — 2019. — № 2(7). — С. 21—28.

12. *Семененко М. П.* Оценка субклинической токсичности фитоглинола на этапе доклинического исследования /М.П. Семененко, О. В. Ланец, Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов, Е. В. Рогалева //Ветеринарный фармакологический вестник. — 2020. — № 4(13). — С. 38—44.

13. *Figueiredo P. S.* The effect of longer development time on product pipeline management performance / P. S. Figueiredo, X. L. Travassos, E. Loiola // Revista de Administracao Contemporanea. — 2015. — Vol. 19(4). — P. 461—485.

14. *Енгашева Е. С.* Изучение переносимости и субклинической токсичности препарата Иверсан на свиньях / Е. С. Енгашаева, Д. Д. Новиков //Международный вестник ветеринарии. — 2015. — № 2. — С. 39—42.

15. *Токарева О. А.* Изучение острой токсичности препарата Тилдокс /О.А. Токарева, С. В. Енгашев, Е. С. Енгашева, А. Н. Токарева //Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2020. — № 3. — С. 118—123.

16. *Roland L.* Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine / L. Roland, M. Drillich, M. Iwersen // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. — 2014. — Vol. 26(5). — P. 592—598.

17. *Рецкий М. И.* Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных» /М.И. Рецкий, А. Г. Шахов, В. И. Шушлебин, А. М. Самотин, В. Д. Мисайлов, Г. Г. Чусова, А. И. Золотарев и др. // Воронеж: ГНУ ВНИВИПФиТ, 2005. — С. 44—94.

18. *Урбан Г. А.* Морфологический состав и биохимические показатели крови супоросных и подсосных свиноматок / Г. А. Урбан // Ветеринарная патология. — 2012. — № 3 (41). — С. 91—97.

Бригадиров Юрий Николаевич — доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник

Коцарев Владимир Николаевич — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

Чусова Галина Германовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник

Хохлова Нина Алексеевна — научный сотрудник

Перепелкина Ирина Сергеевна — младший научный сотрудник

UDC 619:612.12:615.03:636.4

MORPHOBIOCHEMICAL BLOOD INDICATORS IN SOWS WHEN DETERMINING THE SUBCHRONIC TOXICITY OF AMINOSELEFERON-C

© 2021 Yu. N. Brigadirov, V. N. Kotsarev, G. G. Chusova, N. A. Khokhlova, I. S. Perepelkina

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: icrsa@mail.ru

Received 02.04.2021

Abstract. The article presents the results of studies on the determination of the hematological status and metabolism, when studying the subchronic toxicity of Aminoseleferon-C. The experiments were carried out on pregnant sows, divided into 2 groups according to the principle of analogs. The sows of the first group without the application of the drug served as the control. The animals of the second group were injected with the test drug at a dose of 10 ml per animal once a day with an interval of 24 hours for 7 days. At the beginning of the experiment and one day after the last administration of Aminoseleferon-C, blood samples were obtained from sows for laboratory studies. The toxic effect of the drug on the animal organism was assessed by the clinical state, morphological and biochemical blood indicators. It was found that the drug Aminoseleferon-C, when administered to animals daily for 7 days, was tolerated by the sows without external signs of intoxication. When observing the animals during the course of administration of the test drug and after its completion, no deviations were found in their appearance and behavioral reactions. After the administration of the drug to sows, there was no significant difference in blood counts in relation to the control animals. The application of Aminoseleferon-C in sows promoted the optimization of protein metabolism, characterized by an increase in γ-globulin fraction by 23.1 % and had a positive effect on metabolism that was manifested in a decrease in the activity of ALP enzymes by 19.6 %, ALT — by 36.8 %, AST — by 40.3 %. Based on the data obtained, it has been concluded that there is no toxic effect of Aminoseleferon-C on the sows' organism.
Keywords: Aminoseleferon-C, subchronic toxicity, pregnant sows, morphobiochemical blood indicators.

In the conditions of modern industrial pig breeding, the problem of the possibility of preserving the health of animals with minimal application of antibacterial drugs, the application of which for the treatment of animals is accompanied by the loss of productive qualities that causes significant damage to farms, comes to the fore [1, 2]. In this regard, the search for ways to prevent animal diseases and the design of environmentally friendly drugs are relevant in veterinary medicine [3, 4]. A promising direction in solving this issue is the design of pharmacological drugs based on interferons and drugs of tissue origin. Interferons are one of the most studied classes of immunity mediators [5, 6]. Tissue drugs provide an optimal physiological correction of the affected tissue, act quickly, and do not cause side effects. The design and application of medicinal substances based on them in veterinary practice allows in many respects to solve the problem of animal health [7, 8]. Aminoseleferon-C, designed on the basis of recombinant porcine interferon and aminoseleton (a product of cryofractionation of the spleen), belongs to immunomodulators of natural origin, contributes to an increase in overall resistance and normalization of the functions of the body's immune system [9—12]. However, the combination of different components in one drug is a new drug, and the combination of active substances can change the parameters of its toxicity [13, 14]. Therefore, a comprehensive assessment of its toxicity is necessary that is one of the stages of preclinical studies aimed at obtaining evidence of safety for application [15, 16].

The objective of this work is to evaluate the parameters of subchronic toxicity of the new drug Aminoseleferon-C by morphological and biochemical blood indicators of sows.

MATERIALS AND METHODS

The studies to determine the subchronic toxicity of the drug Aminoseleferon-C were carried out on 10 clinically healthy pregnant sows, divided according to the

principle of analogs into two groups (5 animals each). The animals of the first group served as the control. They were not prescribed the drug. The sows of the second group were injected intramuscularly with Aminoseleferon-C at a therapeutic dose (10 ml) per animal once a day for 7 days. The toxic effect of the drug was assessed by the clinical state of the animals, morphological and biochemical blood indicators. The blood was obtained from the animals at the beginning of the experiment and one day after the last injection of the drug. To determine the number of erythrocytes, hemoglobin, leukocytes in the blood, and the composition of the leukogram, generally accepted unified methods were used. The serum content of total protein was determined using an RL refractometer, the fractional composition of protein (albumins, α-, β- and γ-globulins) was determined by electrophoresis in agarose gel [17]. Biochemical blood tests: inorganic phosphorus, total calcium, total bilirubin, urea, alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (γ-GT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) activity were performed on an automatic biochemical analyzer Hitachi-902. Statistical processing of the data obtained was carried out using Statistica v6.1 software, the reliability was assessed according to the Student's t-test.

STUDY RESULTS

When analyzing the morphological composition of the blood of sows, it was found that that the number of erythrocytes, leukocytes and hemoglobin in the blood of the animals of the experimental groups at the beginning and throughout the experiment corresponded to the normative values without significant intergroup differences (Table 1). The relative content of neutrophils (the sum of all nuclear forms), eosinophils, monocytes and lymphocytes in sows of both groups at the beginning of the experiment corresponded to the reference values. After the administration of Aminoseleferon-C to the animals of the experimental group, the number of neutrophils, eosinophils, monocytes and lymphocytes did not make a significant difference in relation to the control.

Table 1

Morphological blood indicators in sows before and after the application of Aminoseleferon-C

Indicators	Optimal values	Groups of animals	
		first	second
1	2	3	4
Erythrocytes, 10^{12}/L	6.0—7.5	6.19 ± 0.15	6.28 ± 0.15
		6.16 ± 0.20	6,15 ± 0.21
Hemoglobin, g/L	90—110	95.4 ± 5.07	96.4 ± 3.51
		99.2 ± 0.98	99.4 ± 1.95
Leukocytes, 10^{9}/L	8.0—16.0	14.1 ± 1.01	14.3 ± 0.47
		15.5 ± 1.40	15.0 ± 1.44
Stab neutrophils, %	2—4	3.8 ± 0.39	3.2 ± 0.39
		3.6 ± 0.39	3.4 ± 0.59
Segmented neutrophils, %	40—48	41.2 ± 1.17	42.2 ± 1.37
		42.0 ± 1.37	43.2 ± 3.51
Eosinoophils, %	1—4	3.2 ± 0.39	3.4 ± 0.59
		2.6 ± 0.39	2.0 ± 0.20
Monocytes, %	2—6	2.4 ± 0.01	2.2 ± 0.39
		3.6 ± 0.20	3.2 ± 0.01

Table 1 (the end)

1	2	3	4
Lymphocytes, %	40—50	49.4 ± 1.37	49.0 ± 1.95
		48.2 ± 1.56	48.2 ± 4.10

Note. Numerator — the data before the drug administration. Denominator — the data after the drug administration.

Thus, according to the morphological blood indicators, the administration of Aminoseleferon-C to pregnant sows at a dose of 10 ml for 7 days did not have a toxic effect on the body.

The intensity of the course of protein metabolism in sows was studied

by the change in the serum content of total protein and its fractions (Table 2).

Table 2

Indicators of protein metabolism in sows before and after the application of Aminoseleferon-C

Indicators	Optimal values	Groups of animals	
		first	second
Total protein, g/L	72—85	71.6 ± 1.47	71.9 ± 1.02
		71.8 ± 2.04	72.3 ± 2.38
Albumins, g/L	30—46	31.8 ± 0.50	31.4 ± 1.77
		31.2 ± 0.45	32.1 ± 1.48
Globulins, g/L	39.5—60	39.8 ± 0.54	40.5 ± 0.67
		40.6 ± 0.63	40.2 ± 0.60
Alpha-globulins, g/L	10.1—17.0	11.7 ± 0.54	12.8 ± 0.71
		14.6 ± 0.70	11.9 ± 0.67*
Beta-globulins, g/L	11.5—17.9	16.8 ± 0.43	16.8 ± 1.01
		15.6 ± 0.21	15.5 ± 0.65
Gamma-globulins, g/L	12.2—22.1	11.3 ± 0.63	10.9 ± 0.28
		10.4 ± 0.87	12.8 ± 0.48*

Note. Numerator — the data before the drug administration. Denominator — the data after the drug administration.
* $p < 0.05$ compared with the control animals

Before the drug application, the level of total protein in the serum of the animals of the experimental groups was within the physiological indicators and during the entire period of the study, no significant changes in its content were found. The amounts of albumin and globulins in the serum of the animals of the control and experimental groups at the beginning of the experiment were at the level of physiological indicators and did not differ among them (Table 2). The level of α- and β-globulins was within normal limits, while γ-globulin fraction was lower than physiological parameters by 9.1 % on an average. Thus, the experimental sows did not differ from each other at the beginning of the experiment in terms of protein metabolism.

After the application of Aminoseleferon-C, the amount of albumin, globulins and β-globulins in sows

did not change compared to the control. The level of α-globulins was by 18.5 % less, but within the normal range. The content of γ-globulin fraction exceeded the control values by 23.1 % and began to correspond to the lower limit of the norm. Thus, the analysis of protein metabolism showed that the application of Aminoseleferon-C at a dose of 10 ml for 7 days in sows did not have a toxic effect on the body. At the same time, it was found that the drug contributed to the optimization of protein metabolism in animals.

Biochemical analysis of the serum showed that at the beginning of the experiment the activity of ALT, AST, ALP, γ-GT, the blood content of bilirubin, urea, calcium and phosphorus in the experimental sows were practically the same (Table 3). At the same time, the indicators of the activity of enzymes (ALT, AST and ALP) significantly exceeded the physiological parameters that indicated a rather high intensity of metabolic processes in pregnant sows.

Physiologically, during gestation, the content of alkaline phosphatase and aminotransferase increases, as the load on the liver increases, due to the need to maintain the mother's vital functions and protect the fetus [18].

Table 3

Blood biochemical indicators in sows before and after the administration of Aminoseleferon-C

Indicators	Optimal values	Groups of animals	
		first	second
ALT, U/L	7—15	38.4 ± 1.79	40.7 ± 1.02
		40.8 ± 1.30	24.2 ± 1.25*
AST, U/L	8—25	33.1 ± 1.02	35.3 ± 1.34
		37.2 ± 1.83	23.0 ± 1.29*
APL, Е/л	42—130	345 ± 3.49	341 ± 3.86
		333 ± 2.81	208 ± 1.45*
γ-GT, U/L	24—44	37.1 ± 1.68	36.1 ± 1.69
		38.3 ± 1.83	35.5 ± 2.10
Urea, mmol/L	3.3—6.7	4.00 ± 0.29	4.38 ± 0.32
		4.59 ± 0.28	5.21 ± 0.64
Calcium, mmol/L	2.4—3.5	2.95 ± 0.05	2.97 ± 0.05
		2.89 ± 0.11	3.21 ± 0.03
Phosphorus, mmol/L	1.29—2.90	2.50 ± 0.09	2.26 ± 0.04
		2.21 ± 0.04	2.36 ± 0.04
Bilirubin, μmol/L	1.4—5.1	2.05 ± 0.43	1.62 ± 0.35
		1.41 ± 0.03	1.42 ± 0.17

Note. Numerator — the data before the drug administration. Denominator — the data after the drug administration.
* $p < 0.05$ compared with the control animals

At the end of the experiment, the sows injected with Aminoseleferon-C did not show a significant difference in the values of urea, calcium, γ-GT, phosphorus and bilirubin compared to the control animals. However, in the animals of the experimental group, there was a significant decrease in ALP activity indicators by 39.0 %, ALT — by 40.5 %, and AST — by 34.8 % compared to the beginning of the experiment.

At the same time, against the background of high activity indicators of ALP, ALT and AST (by 2.6, 2.7 and 1.5 times relative to the norm) in the sows of the control group, in the animals that were administered Aminoseleferon-C, the activity of these enzymes was lower by 37.5 %, 40.7 % and 38.2 %, respectively, relative to the control.

The data obtained indicated that the tested drug had no toxic effect in the subchronic experiment. On the basis of the studies carried out, it was found that Aminoseleferon-C did not have a negative effect on the organism of sows, but on the contrary leveled the activity of enzymes. The daily administration of the drug for 7 days was tolerated by animals without external signs of intoxication. When observing the sows during the entire experiment and after its completion, no deviations in behavioral reactions and in their appearance were found.

CONCLUSION

In general, the study showed that no significant deviations from the norm were found in sows that were administered Aminoseleferon-C for 7 days. Thus, the drug did not have a toxic effect on their body. Repeated application of the drug did not lead to changes in the physiological state of the sows. During the experiment, they were active, there were no cases of toxic phenomena in animals. The administration of Aminoseleferon-C to pregnant sows contributed to a decrease in the activity of alkaline phosphatase and transaminases that indicated its positive effect on the physiological status of the liver of animals, which ultimately could provide a high level of realization of their biological resource potential.

REFERENCES

1. *Biryukova N. P.* General principles of preclinical safety assessment of pharmacological drugs for veterinary use / N. P. Biryukova, S. V. Rusakov, V. V. Napalkova // Veterinarnyy vrach [Veterinarian]. — 2018. — No. 1. — P. 3—9.

2. *Yousefi N.* New product development in the pharmaceutical industry: Evidence from a generic market / N. Yousefi, G. Mehralian, H. R. Rasekh, M. Yousefi // *Iran J.* Pharm. Res. — 2017. — Vol. 16(2). — P. 834—846.

3. *Jacobs A. C.* History of chronic toxicity and animal carcinogenicity studies for pharmaceuticals /A.C. Jacobs, K. P. Hatfield //Veterinary Pathology. — 2013. — Vol. 50(2). — P. 324—333.

4. *Popova O. S.* The relevance of the use of dietary supplements in veterinary medicine and ways increasing the activity of drugs / O. S. Popova, V. A. Baryshev, O. A. Tokareva // Materials of the V International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists «Effective and Safe Medicines in Veterinary Medicine». St. Petersburg. 2019. P. 159—161.

5. *Thomas C.* Structural linkage between ligand discrimination and receptor activation by type I interferons /C. Thomas, I. Moraga, D. Levin, P. O. Krutzik, Y. Podoplelova, A. Trejo, C. Lee, G. Yarden, S. E. Vleck, J. S. Glenn, G. P. Nolan, J. Piehler, G. Schreiber, K. C. Garcia //Cell. — 2011. — Vol. 146, No. 4. — P. 621—632.

6. *Shabunin S. V.* Immunostimulating effect of biferon-s against the background drug prevention of diseases of pigs and piglets in industrial pig breeding / S. V. Shabunin, A. G. Shakhov, G. A. Vostroilova, L. V. Cheskidova, P. A. Parshin, T. I. Ermakova, N. A. Grigoryeva // Selskokhozyaystvennaya biologiya [Agricultural biology]. — 2018. — No. 4 (Vol. 53). — P. 851—859.

7. *Vostroilova G. A.* Assessment of the efficacy of aminoseleton for the prevention and correction of weaning stress in piglets / G. A. Vostroilova, N. A. Khokhlova, Yu.A. Chaplygina // Materials of the V International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists «Effective and Safe Medicines in Veterinary Medicine». St. Petersburg. 2019. — P. 39—42.

8. *Vostroilova G. A.* Study of the anti-inflammatory effect of tissue preparations on white mice / G. A. Vostroilova, P. A. Parshin, N. A. Khokhlova, N. A. Grigoryeva, A. V. Topolnitskaya, N. M. Fedorova, A. Yu. Kalugin // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2018. — No. 3 (4). — P. 40—45.

9. *Vostroilova G. A.* Study of the toxicity of aminoseleferon in acute and chronic experiment / G. A. Vostroilova, N. A. Khokhlova, Yu.A. Kontarovich, A. A. Korchagina // Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya Vitebskaya ordena Znak pocheta gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny [Transactions of the educational institution Vitebsk Order Badge of Honor State Academy of Veterinary Medicine]. — 2018. — V. 54. — No. 4. — P. 28—32.

10. *Vostroilova G. A.* Experimental evaluation of allergens properties of the drug aminoseleferon / G. A. Vostroilova, N. A. Khokhlova, Yu.A. Kantorovich, A. A. Korchagina // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2018. — No. 3 (4). — P. 24—29.

11. *Vostroilova G. A.* Histomorphometric indicators of the mucosa membranes of the small intestine in hypotrophic piglets when using biferon-s and aminoseleferon / G. A. Vostroilova, P. A. Parshin, E. V. Mikhaylov, I. S. Tolkachev, N. A. Khokhlova, Yu.A. Chaplygina // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2019. — No. 2 (7). — P. 21—28.

12. *Semenenko M. P.* Evaluation of subclinical toxicity of phytoglinol at the stage of preclinical study / M. P. Semenenko, O. V. Lanets, E. V. Kuzminova, A. A. Abramov, E. V. Rogaleva // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2020. — No. 4 (13). — P. 38—44.

13. *Figueiredo P. S.* The effect of longer development time on product pipeline management performance /

P. S. Figueiredo, X. L. Travassos, E. Loiola //Revista de Administracao Contemporanea. — 2015. — Vol. 19(4). — P. 461—485.

14. *Engasheva E. S.* Study of tolerance and subclinical toxicity of the drug Iversan on pigs / E. S. Engashaeva, D. D. Novikov // Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii [International veterinary bulletin]. — 2015. — No. 2. — P. 39—42.

15. *Tokareva O. A.* Study of the acute toxicity of the drug Tildox / O. A. Tokareva, S. V. Engashev, E. S. Engasheva, A. N. Tokareva // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii [Normative-legal regulatory issues in veterinary medicine]. — 2020. — No. 3. — P. 118—123.

16. *Roland L.* Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine / L. Roland, M. Drillich, M. Iwersen // Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. — 2014. — Vol. 26(5). — P. 592—598.

17. *Retskiy M. I.* Methodical recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of metabolic disorders in productive animals / M. I. Retskiy, A. G. Shakhov, V. I. Shushlebin, A. M. Samotin, V. D. Misaylov, G. G. Chusova, A. I. Zolotarev et al. // Voronezh: GNU VNIVIPFiT [SSI ARVRIPP&T], 2005. — P. 44—94.

18. *Urban G. A.* Morphological composition and biochemical blood indicators of pregnant and lactating sows / G. A. Urban // Veterinarnaya patologiya [Veterinary pathology]. — 2012. — No. 3 (41). — P. 91—97.

Brigadirov Yuriy Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Chief Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Kotsarev Vladimir Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Chusova Galina Germanovna — Candidate of Biological Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Khokhlova Nina Alekseevna — Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Perepelkina Irina Sergeevna — Junior Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619[636.028:615]636.4 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.41

ОЦЕНКА РАЗДРАЖАЮЩЕГО И АЛЛЕРГИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

© 2021 Г. А. Востроилова, Н. А. Григорьева, А. А. Корчагина

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»
E-mail: gna_91@bk.ru

Материал поступил в редакцию 27.04.2021 г.

Аннотация. В статье представлены данные об изучении раздражающего и аллергизирующего действия комплексного препарата Пропиг, рекомендованного для терапии инфекционных заболеваний бактериально-вирусной этиологии у свиней. В качестве противомикробных компонентов препарат содержит вещества из групп макролидов (азалидов) — азитромицин и фторхинолонов — левофлоксацин, противовирусное действие обусловлено входящими в состав рекомбинантными интерферонами -α и -γ. Исследование проведено на 48 половозрелых морских свинках обоего пола массой 700—900 г и 11 кроликах с массой 2,7—3,0 кг разведения вивария ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Изучая раздражающее действие препарата на конъюнктиву и кожу кроликов при однократном нанесении (n = 3 и n = 8 соответственно), аллергизирующее действие в реакциях конъюнктивальной пробы (n = 24) и активной кожной анафилаксии (n = 24) на морских свинках использовали общепринятые методы. Установлено, что Пропиг не вызывает раздражения при инсталляции его на конъюнктиву и обладает слабо раздражающим действием при однократном нанесении на кожу кроликов. Клиническое состояние животных соответствовало норме: пульс — 140—145 уд./мин., частота дыхательных движений — 56—59 дв./мин., температура тела — 39,0—39,3 °С. Возможно развитие быстрой аллергической реакции, проявляющейся в кратковременном покраснении конъюнктивы. При анализе морфологических данных не выявлено статистически достоверного изменения показателей количественного содержания эозинофилов, указывающих на аллергизацию, которое составило 4,9 ± 0,91 % в контрольной группе, в опытных — 5,1 ± 0,85 и 5,3 ± 0,81 %.Терапевтические дозы Пропига не оказывают сенсибилизирующего действия при постановке активной кожной анафилаксии, диаметр пятен — 0,45 ± 0,42 см, но превышение рекомендуемых доз может приводить к развитию аллергических реакций (0,86 ± 0,05 см).

Ключевые слова: интерферон, рекомбинантные белки, левофлоксацин, азитромицин, кролики, морские свинки, аллергизация, раздражение.

Развитие сельского хозяйства в отрасли животноводства во многом зависит от состояния здоровья поголовья, так как возникновение заболеваний приводит к снижению продуктивности и экономическим затратам на лечение и выбраковку. Поэтому актуальным для фармацевтической промышленности является производство максимально эффективных лекарственных средств, позволяющих вылечить животных в короткий срок. При этом современные препараты, разработанные для использования в ветеринарной медицине, должны не только обладать высокой эффективностью в терапии заболеваний, но и отвечать требованиям безопасности, предъявляемым к лекарственным средствам [1].

Одной из основных проблем применения ветеринарных препаратов является возникновение раздражающего эффекта и лекарственной аллергии на его компоненты. С целью выявления потенциальных негативных последствий, до начала применения в клинической практике, проводятся доклинические испытания, которые включают в себя в том числе оценку раздражающего и аллергизирующего действия [2—5].

Целью работы являлось проведение комплекса исследований, направленных на изучение раздражающего и аллергизирующего действия многокомпонентного препарата Пропиг, рекомендованного для терапии инфекционных заболеваний бактери-

ально-вирусной этиологии у свиней. В качестве противомикробных компонентов препарат содержит вещества из групп макролидов (азалидов) — азитромицин и фторхинолонов — левофлоксацин, зачастую применяемые в комплексе для борьбы с бактериальной инфекцией [6, 7]. Противовирусное действие обусловлено входящими в состав рекомбинантными интерферонами -α и -γ.

Макролиды относятся к малотоксичным веществам, обладают широким спектром антимикробного действия. Являются третьим крупным классом антибактериальных препаратов, открытым после р-лактамов и аминогликозидов и входят в число широко применяемых антибактериальных препаратов в ветеринарии и медицине [8—10]. Азитромицин, как и большинство макролидов, дополнительно обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукорегулирующим действием, что усиливает его эффективность. Эти свойства связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов. Под их воздействием снижается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которые способны повреждать клетки и ткани [11—14]. Положительной особенностью лекарственных средств этой группы является то, что они практически не вызывают аллергических реакций, как, к примеру, это часто отмечается после приема антибиотиков группы пенициллина или цефалоспоринов [15, 16].

Фторхинолоны — это класс хорошо зарекомендовавших себя химиотерапевтических средств с мощной биологической активностью, остаются одним из наиболее важных видов антибактериальных средств, используемых в настоящее время [17, 18]. Фторхинолы III поколения (левофлоксацин) отличаются повышенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных возбудителей, характеризуются высокой биодоступностью, большим объемом распределения, хорошим проникновением в ткани и умеренным связыванием с белками плазмы [19—21]. Благодаря структуре 4-хинолон-3-карбоновых кислот, содержащей различные участки функционализации, обладает противогрибковыми, противовирусными и противоопухолевыми свойствами [22, 23]. Аллергические реакции на фторхинолоны также возникают редко, преимущественно в виде кожных высыпаний [24].

Интерфероны — группа биологически активных белков и (или) гликопротеидов, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов. Они подразделяются на три семейства, имеют разные источники происхождения и степень активности [25, 26]. Интерфероны I и II группы (ИФН-α и -γ) обладают высокой противовирусной и антипролиферативной активностью [27—29], а так же оказывают опосредованное бактериостатическое действие, вовлекая различные клетки иммунной системы (естественные киллеры, макрофаги, Т-лимфоциты) в регуляцию гомеостаза [30—32], способствуя генерации в макрофагах оксида азота и реактивных форм кислорода [33—34].

Известно, что сочетание разных лекарственных веществ представляет собой совершенно новый препарат, взаимодействие компонентов и технология производства которого могут изменить параметры токсичности исходных веществ, поэтому необходима тщательная и всесторонняя оценка его безопасности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 48 половозрелых морских свинках обоего пола массой 700—900 г и 11 кроликах с массой 2,7—3,0 кг разведения вивария ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Организация экспериментальной работы соответствовала биоэтическим нормам, отраженным в российских и международных нормативно-правовых документах, регламентирующих эксперименты на лабораторных животных (ГОСТ 33044—2014, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS123), Strasbourg, 1986 и Директиве 2010/63/EU (2010 г.). Все животные прошли карантин в условиях вивария в течении 21 день и являлись клинически здоровыми.

Раздражающее действие исследуемого препарата на конъюнктиву и при накожном однократном применении изучали на кроликах [35]. Для первого исследования были отобраны 3 кролика, а для второго — 8 (n = 4). При нанесении на кожу использовали 2 дозы изучаемого вещества: терапевтическую дозу (ТД) — 1 мл/10 кг живой массы (группа 1) и субтоксическую дозу, в десять раз превышающую терапевтическую дозу (10ТД) — 10 мл/10 кг живой массы (группа 2). Предварительно за сутки кожу спины с двух сторон освобождали от шерсти, площадь одного участка составляла 35 см^2. Плотность нанесения, в зависимости от веса животного, составила: в 1 группе 0,008—0,009 мл на см^2, во 2 группе — 0,08—0,09 мл на см^2. Препарат наносили на правый бок, левый служил контролем

(использовали 0,9%-ный раствор NaCl). Экспозиция составляла 4 часа, после чего препарат убирали ватным тампоном, смоченным дистиллированной водой. Спустя 1 и 16 ч визуально оценивали степень раздражения в баллах, в зависимости от наличия негативных проявлений (табл. 1). Толщину кожной складки замеряли с помощью кутикомера.

Наблюдение за животными вели до полного исчезновения признаков раздражения, учитывая изменения клинических показателей.

Таблица 1

Оценка раздражающего действия препарата на кожу кроликов в баллах

Выраженность раздражающего действия	Интенсивность эритемы	Толщина кожной складки, мм	Оценка в баллах
Отсутствие раздражения	Отсутствие	Отсутствие отека	0
Слабораздражающее действие	Слабая	до 0,5	1
Умеренное раздражающее действие	Умеренная	0,6—1,0	2
Выраженное раздражающее действие	Выраженная	1,1—2,0	3
Резко выраженное раздражающее действие	Яркая	2,0 и более	4

При изучении аллергизирующего действия использовали методы конъюнктивальной пробы и активной кожной анафилаксии. Для постановки конъюнктивальной пробы [35] были сформированы 3 группы морских свинок (n = 8), которых сенсибилизировали внутримышечным введением препарата в течении 5 дней: опыт 1 — ТД, опыт 2—10ТД, контроль — 0,9 %-й раствор NaCl. Через 20 дней после последней инъекции проводили постановку конъюнктивальной пробы, закапывая каждому кролику по 1 капле препарата в левый глаз и 1 капле физиологического раствора в правый глаз (контроль). После визуального осмотра через 15 минут (быстрая реакция) и 24—48 ч (гиперчувствительность замедленного типа) степень проявления раздражающего эффекта оценивали в баллах (табл. 2).

На базе отдела фармакологии и НИЦ ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» проводили исследование морфологического состава крови на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60» для определения количественного содержания эозинофилов.

Для активной кожной анафилаксии [35, 36] так же использовали морских свинок по 8 животных в каждой из 3 групп. При сенсибилизации препарат вводили в эффективной ТД и в 10ТД. Общее количество инъекций равнялось трем. Подробное описание схемы введения исследуемого вещества представлено в таблице 3.

На 20-й день исследования кожу спины животных с двух сторон освобождали от шерсти путем выстригания. Площадь одного участка составляла около 21 см^2.

Таблица 2

Оценка степени проявления раздражающего действия исследуемых веществ при нанесении на конъюнктиву

№ п/п	Баллы	Степень проявления раздражающего эффекта
1	0	Нет реакции
2	1	Легкое покраснение слезного протока
3	2	Покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице, слезотечение.
4	3	Покраснение всей конъюнктивы и склеры, слезотечение и зуд.

Таблица 3

Схема проведения сенсибилизации при постановке методики «активная кожная анафилаксия» на морских свинках

№ п/п	Группа животных	Препарат	Доза препарата, мл/1000	Способ и кратность введения
1	Контроль	0,9%-ный раствор NaCl	1	Однократная подкожная инъекция, две последующие внутримышечно через день в область бедра
2	Опыт 1	Пропиг	0,1	
3	Опыт 2	Пропиг	1	

Предварительно, путем подбора, определили оптимальную тест-концентрацию (не вызывающую кожно-раздражающего действия и определяющая аллергизацию при разрешающей инъекции) испытуемого препарата при однократной накожной аппликации различных растворов, которая соответствовала четырехкратному разведению исследуемого вещества. В качестве модели сравнения использовали так же дозы препарата, потенциально способные приводить к увеличению проницаемости сосудов и усилению инфильтрации красителя в месте инъекции — в двукратном разведении и чистом виде. На 21-й день проводили внутрикожные инъекции исследуемого препарата в выбранных концентрациях (левый бок) по 0,05 мл.

Расстояние между инъекциями составляло не менее 2,5 см, чтобы избежать пересечения синих пятен в результате возможной положительной реакции. Правый бок использовали для контроля реактивности кожи — внутрикожно по 0,05 мл стерильного 0,9%-ного раствора NaCl.

Через 20 минут после внутрикожной инъекции морским свинкам вводили внутрисердечно по 0,5 мл свежеприготовленного 1 % раствора синего Эванса (Evans blue, T-1824) — диазокраситель, обладающий свойством быстро связываться с сывороточным альбумином, при этом не включаясь в клетки и сохраняя длительное время относительно постоянную концентрацию в плазме крови после внутривенного введения [37—39].

Разрешающие инъекции исследуемых препаратов и синего Эванса вводили так же животным контрольной группы, которым в качестве сенсибилизации применяли стерильный физиологический раствор. Спустя 0,5 часа животных выводили из опыта используя CO_2 камеру.

В последующем отделяли лоскут кожи для анализа. Оценку реакции проводили путем измерения диаметра окрашенных областей в двух перпендикулярных направлениях и вычисляли среднее значение для всех мест инъекции, учитывая дозу вводимого препарата, для каждого животного и по группам.

Результаты исследований статистически обработаны с помощью компьютерного пакета программ Statistica, версия 6.0, и представлены в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической (M ± m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЯ

Проведенная визуальная оценка состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз животных после однократного нанесения исследуемого вещества на конъюнктиву позволила установить, что препарат не вызывает раздражение конъюнктивы как непосредственно после инсталляции, так и на протяжении всего периода наблюдения (табл. 4). Клиническое состояние соответствовало норме: пульс — 140—145 уд./мин., частота дыхательных движений — 56—59 дв./мин., температура тела — 39,0—39,3 °С. При накожном однократном применении Пропига негативных проявлений не выявили спустя 1 ч после нанесения препарата. При осмотре через 16 ч отмечали наличие умеренной эритемы и утолщение кожной складки до 0,5 мм у 2 из 4 животных в каждой группе (табл. 5).

Отклонений в клинических показателях у кроликов в двух группах на протяжении всего исследования не установлено. Полное исчезновение негативных проявлений отмечено на 5 сутки после их проявления.

Результаты конъюнктивальной пробы (табл. 6) свидетельствуют об отсутствии реакции гиперчувствительности замедленного типа. При этом легкое кратковременное покраснение слезного протока наблюдалось у 4 животных из опытных групп 1 и 2, по 2 кролика в каждом, что указывает на появление у них быстрой аллергической реакции на препарат, не зависящей от вводимой дозировки.

Таблица 4

Результаты однократного нанесения на конъюнктиву глаз кроликов препарата Пропиг в баллах

Время, после введения препарата	Кролик 1		Кролик 2		Кролик 3	
	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз
0	0	0	0	0	0	0
15 мин.	0	0	0	0	0	0
30 мин.	0	0	0	0	0	0
1 ч.	0	0	0	0	0	0
3 ч.	0	0	0	0	0	0
6 ч.	0	0	0	0	0	0
12 ч.	0	0	0	0	0	0
24 ч.	0	0	0	0	0	0
48 ч.	0	0	0	0	0	0

Таблица 5

Местно-раздражающее действие Пропига при однократном нанесении на кожу в баллах

Время оценки	Средний балл выраженности раздражения	
	Опыт 1	Опыт 2
1 ч	0	0
16 ч	0,5	0,5

Таблица 6

Частота выявления гиперчувствительности у морских свинок после внутримышечного введения Пропига по конъюнктивальному тесту

№ п/п	Группа животных	Конъюнктивальный тест в баллах							
		0		1		2		3	
		15 мин.	24 ч	15 мин.	24 ч	15 мин.	24 ч	15 мин.	24 ч
1	Контроль	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
2	Опыт 1	6/8	0/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
3	Опыт 2	6/8	0/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8

Степень силы проявления анафилактогенной активности была дозозависимой как при введении сенсибилизирующей, так и разрешающей дозы (табл. 7).

При применении препарата в терапевтической дозе (0,1 мл/кг массы тела) и разрешающей инъекции не вызывающей раздражение, ярко выраженной ответной реакции не наблюдали, диаметр пятен составил 0,45 ± 0,42 см, что указывает на отсутствие аллергической реакции, несмотря на увеличение диаметра пятен при применении Пропига в двукратном разведении и чистом виде, соответственно 0,98 ± 0,07 и 1,15 ± 0,07 см.

Таблица 7

Проявление аллергической реакции при постановке «активной кожной анафилаксии» на морских свинках

№ п/п	Группа животных	Диаметр пятен при наличии реакции, см			
		Препарат в чистом виде	Препарат в двукратном разведении	Препарат в четырехкратном разведении	0,9%-ный раствор NaCl
1	Контроль	0	0	0	0
2	Опыт 1	1,15 ± 0,07	0,98 ± 0,07	0,45 ± 0,42	0
3	Опыт 2	1,88 ± 0,08	1,61 ± 0,09	0,86 ± 0,05	0

Сенсибилизация животных Пропигом в дозировке десятикратно превышающей терапевтическую (1 мл/кг массы тела) вызывала аллергизацию, начиная уже с наименьшей разрешающей инъекции, диаметр пятен составил от 0,86 ± 0,05 до 1,88 ± 0,08 см. Полученные данные указывают на возможность возникновения аллергических реакций у животных при превышении рекомендуемой дозировки.

При анализе морфологических данных не выявлено статистически достоверного изменения показателей количественного содержания эозинофилов: опыт 1—5,3 ± 0,81, опыт 2—5,1 ± 0,85, контроль — 4,9 ± 0,91 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опытным путем установлено, что Пропиг не вызывает раздражения при инсталляции его на конъюнктиву и обладает слабо раздражающим действием при однократном нанесении на кожу кроликов, причем отклонений в клинических показателях у животных не отмечено. При применении препарата возможно проявление быстрой аллергической реакции, с частотой возникновения 25 %, проявляющейся в кратковременном покраснении конъюнктивы. Терапевтические дозы Пропига не оказывают сенсибилизирующего действия, но превышение рекомендуемых доз может приводить к развитию аллергических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бирюкова Н. П.* Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения / Н. П. Бирюкова, С. В. Русаков, В. В. Напалкова // Ветеринарный врач. — 2018. — № 1. С. 3—9.

2. *Григорьева Н. А.* Определение раздражающего действия Офтальмектина / Вестник Воронежского государственного аграрного университета. 74—2017. — № 3 (54). — С. 75—81. DOI:10.17238/issn2071—2243.2017.3.75

3. *Елисеева Т. И.* Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор) / Т. И. Елисеева, И. И. Балаболкин // Современные технологии в медицине. — 2016. — № 8 (1). — С. 159—172. DOI: 10.17691/stm2016.8.1.22

4. *Крышень К. Л.* Регуляторные и методические аспекты изучения аллергизирующих свойств новых лекарственных средств на этапе доклинических исследований / К. Л. Крышень [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2018. — № 8 (1). — С. 44—55. DOI: 10.30895/1991—2919—2018—8—1—44—55

5. *Naisbitt D. J.* Immunological Principles of Adverse Drug Reactions: the Initiation and Propagation of Immune Responses Elicited by Drug Treatment / D. J. Naisbitt, S. F. Gordon, M. Pirmohamed, B. K. Park // Drug Saf. — 2000. — № 23 (6). — P. 483—507.

6. *Douwe F.* Postma Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial / *Douwe F.* Postma, Cristian Spitoni, *Cornelis H.* van Werkhoven, *Leontine J. R.* van Elden, Jan Jelrik Oosterheert, *Marc J. M.* Bonten/ BMC Infect Dis. — 2019. — 19(1):17. DOI: 10.1186/s12879—018—3630—7

7. Raz-Pasteur A. Fluoroduinolones or macrolides alone versus combined with β-lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis / A. Raz-Pasteur, D. Shasha, M. Pual // Clin Microbiol Infect. 2016. 23(4):234—241. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.002

8. *Лазарева Н. Б.* Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике/ Н. Б. Лазарева, Е. В. Реброва, А. Ю. Рязанова, Д. А. Бондаренко, Д. Д. Савинцева // Практическая пульмонология. — 2019. — № 1. — С. 66—75.

9. *Dinos G. P.* The macrolide antibiotic renaissance / G. P. Dinos // Br J Pharmacol. — 2017 Sep. — 174(18):2967—2983. DOI: 10.1111/bph.13936

10. *Vázquez-Laslop N.* How Macrolide Antibiotics Work / N. Vázquez-Laslop, A. S. Mankin // Trends Biochem

Sci. — 2018 Sep. — 43(9):668—684. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.06.011

11. *Anthony W. Huckle* Prophylactic Antibiotic Use in COPD and the Potential Anti-Inflammatory Activities of Antibiotics /Anthony W. Huckle, *Lucy C.* Fairclough, Ian Todd // Respir Care. — 2018 May. — 63(5):609—619. DOI: 10.4187/respcare.05943

12. *Cassondra L. Cramer* Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician / *Cassondra L.* Cramer, Allie Patterson, Abdulrazak Alchakaki, *Ayman O.* Soubani // Postgrad Med. — 2017 Jun. — 129(5):493—499. DOI: 10.1080/00325481.2017.1285677

13. *Madeleine E. Oliver* Azithromycin in viral infections / *Madeleine E.* Oliver *Timothy S. C.* Hinks// Rev Med Virol. — 2021. — Mar. —31(2): e2163. DOI: 10.1002/rmv.2163

14. *Nelson Lee* Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial / Nelson Lee, Chun-Kwok Wong, *Martin C. W.* Chan, *Esther S. L.* Yeung, *Wilson W. S.* Tam, *Owen T. Y.* Tsang, Kin-Wing Choi, *Paul K. S.* Chan, Angela Kwok, *Grace C. Y.* Lui, Wai-Shing Leung, *Irene M. H.* Yung, *Rity Y. K.* Wong, *Catherine S. K.* Cheung, *David S. C.* Hui // Antiviral Res. — 2017. — Aug. — 144:48—56. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.05.008

15. *Амиров Н. Б.* Макролиды в лечении различных бактериальных инфекций / Н. Б. Амиров, А. А. Визель // Вестник современной клинической медицины. — 2012. — № 4, Том 5. — С. 40—43.

16. *Синопальников А. И.* Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ / А. И. Синопальников, И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Клиническая медицина. — 2012. — № 3. — С. 23—30.

17. *Лазарева Н. Б.* Фторхинолоны: вопросы эффективности и безопасности применения в пульмонологической практике / Н. Б. Лазарева, Е. В. Реброва, А. Ю. Рязанова, Д. Д. Савинцева // Практическая пульмонология. — 2019. — № 2. — С. 58—68.

18. *Hend A. A.* Ezelarab Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents/ *Hend A. A.* Ezelarab, *Samar H.* Abbas, *Heba A.* Hassan, Gamal El-Din A. Abuo-Rahma // Arch Pharm (Weinheim). — 2018. — Sep. — 351(9). e1800141. DOI: 10.1002/ardp.201800141

19. *Синопальников А. И.* Левофлоксацин: роль и место в лечении инфекций нижних дыхательных путей / А. И. Синопальников // Клиническая медицина. 2016. № 94 (11). С. 851—860. DOI: 10.18821/0023-2149-2016—94-11-851-860

20. *Jackson M. A.* Committee on infectious diseases / *Jackson M. A.*, *Schutze G. E.* // The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones Pediatrics. — 2016/ — Nov. — 138(5): e20162706. DOI: 10.1542/peds.2016—2706

21. Leyva-Ramos S. Fluoroquinolones: Non-antibacterial properties / Leyva-Ramos S., Hernández-López H. // Rev Esp Quimiote. — 2017 Feb. — 30(1):1—8.

22. *Dalhoff A.* Fntiviral, antifungal, and antiparasitic activities of fluoroquinolones optimized for treatment of bacterial infections: a puzzling paradox or a logical consequence of their mode of action? / *Dalhoff A.* // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2015 Apr. — 34(4):661—8. DOI: 10.1007/s10096—014—2296—3

23. *Hamada H. H.* Mohammed Current Trends and Future Directions of Fluoroquinolones Curr / *Hamada H. H.* Mohammed, Gamal El-Din A. A. Abuo-Rahma, *Samar H.* Abbas, El-Shimaa M. N. Abdelhafez // Med Chem. 2019;26(17):3132—3149. DOI: 10.2174/0929867325666180214122944

24. *Андреева И. В.* Аллергические реакции на антибиотики / И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Клиническая фармакология и терапия. — 2013. — Т. 22. — № . 2. — С. 5—10.

25. *Ческидова Л. В.* Перспективные направления создания лекарственных средств нового поколения для животных с применение биотехнологий (обзор) /Л.В. Ческидова, И. В. Брюхова, Н. А. Григорьева // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2019. — № 2(7). — С. 29—38. DOI: 10.17238/issn2541—8203.2019.2.29

26. *Хрянин А. А.* Интерферон-гамма: горизонты терапии/ А. А. Хрянин, О. В. Решетников// Антибиотики и химиотерапия. — 2016. — № 61, 3—4. С. — 35—40.

27. *Vilcek J.* Fifty years of interferon research: aiming at a moving target. Immunity. — 2006. — 25(3):343—348. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.08.008

28. *Pluta W.* The use of interferon in medicin / W. Pluta, W. Dudzińska, A. Lubkowska // Journal of Education, Health and Sport (Journal of Health Sciences). — vol 10. — no 6 (2020): DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.06.024

29. *Шахов А. Г.* Коррегирующее влияние Гентабиферона-С на иммунный статус поросят-отъемышей и его эффективность при профилактике кишечных инфекций /А.Г. Шахов, С. В. Шабунин, Г. А. Востроилова, Л. Ю. Сашнина, П. А. Паршин, Л. В. Ческидова, Ю. А. Канторович// Российская сельскохозяйственная наука. — 2018. — № 6. — С. 58—61. DOI: 10.31857/S2500262700001834—2

30. *Razaghi A.* Review of the recombinant human interferon gamma as an immunotherapeutic: impacts of production platforms and glycosylation / *Razaghi A.*, *Owens L.*, *Heimann K.* // J. Biotechnol. — 2016. — 240: 48—60. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2016.10.022

31. Mengjia Tang Interferon-Gamma-Mediated Osteoimmunology / Mengjia Tang, Li Tian, Guojing Luo and Xijie Yu // Front. Immunol. — 29 June 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01508

32. *Jessop F.* Interferon Gamma Reprograms Host Mitochondrial Metabolism through Inhibition of Complex II To Control Intracellular Bacterial Replication / *Jessop F.*, *Buntyn R.*, *Schwarz B.*, *Wehrly T.*, *Scott D.*, M *Bosio C.* // Infect Immun. — 2020 Jan 22. — 88(2): 00744—19. DOI: 10.1128/IAI.00744—19. Print 2020 Jan 22

33. *Boxx G. M.* The roles of type I interferon in bacterial infection / *Boxx G. M.*, *Cheng G.* // Cell Host & Microbe. — 2016. — 19(6): 760—769. DOI: 10.1016/j.chom

34. *Шабунин С. В.* Иммуностимулирующий эффект Биферона-С на фоне медикаментозной профилактики болезней свиноматок и поросят в промышленном свиноводстве /С.В. Шабунин, А. Г. Шахов, Г. А. Востроилова, Л. В. Ческидова, П. А. Паршин, Т. И. Ермакова, Н. А. Григорьева // Сельскохозяйственна биология. — 2018. — Том 53, № 4. — С. 851—859. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.851rus

35. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.

36. *Гайдай Е. А.* Основные требования и особенности методологии модели проницаемости сосудов / Е. А. Гайдай, Д. С. Гайдай, К. Л. Крышень, Н. М. Макарова // Лабораторные животные для научных исследований. — 2018. — № 3. — С. 61—71. DOI: 10.29296/2618723X-2—18—03—06.

37. Linpeng Yao Evans Blue Dye: A Revisit of Its Applications in Biomedicine / Linpeng Yao, Xing Xue, Peipei Yu, Yicheng Ni, Feng Chen // Contrast Media Mol Imaging. — 2018 Apr 22. — 2018:7628037. DOI: 10.1155/2018/7628037.

38. *Vogel H. G.* Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / *Vogel H.*G // Springer. — 2008: 2071. DOI: 10.1007/978—3—540—70995—4.

39. *Wang H.* — L. Optimization of Evans blue quantitation in limited rat tissue samples / H. — L. Wang, T. W. Lai// Scientific Reports. — 2014. — 4:6588. DOI: 10.1038/srep06588.

Востроилова Галина Анатольевна — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Григорьева Наталья Александровна — кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Корчагина Анастасия Андреевна — младший научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

UDC 619[636.028:615]636.4

ASSESSMENT OF IRRITANT AND ALLERGIZING EFFECTS OF A POLYCOMPONENT DRUG FOR THERAPY OF DISEASES OF BACTERIAL AND VIRAL ETIOLOGY

© 2021 G. A. Vostroilova, N. A. Grigoryeva, A. A. Korchagina

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: gna_91@bk.ru

Received 27.04.2021

Abstract. The article presents the data on the study of the irritant and allergenic effects of the complex drug Propig, recommended for the treatment of infectious diseases of bacterial and viral etiology in pigs. As antimicrobial components, the drug contains substances from the groups of macrolides (azalides) — azithromycin, and fluoroquinolones — levofloxacin. The antiviral effect is due to the recombinant interferons -α and -γ included in the composition. The study was carried out on 48 sexually mature guinea pigs of both sexes weighing 700—900 g and 11 rabbits weighing 2.7—3.0 kg from the vivarium of FSBSI «ARVRIPP&T». Studying the irritant effect of the drug on the conjunctiva and skin of rabbits with a single application (n = 3 and n = 8, respectively), the allergenic effect in the reactions of the conjunctival test (n = 24) and active cutaneous anaphylaxis (n = 24) were realized on guinea pigs, using conventional methods. It has been found that Propig does not cause irritation when it is applied on the conjunctiva and has a slightly irritating effect when applied on the skin of rabbits once. The clinical state of the animals corresponded to the norm: pulse — 140—145 bpm, respiratory rate — 56—59 resp. mov./min., body temperature — 39.0—39.3 °C. It is possible to develop a rapid allergic reaction, manifested in a short-term redness of the conjunctiva. When analyzing morphological data, no statistically significant change in the indicators of the quantitative content of eosinophils, indicating allergization, was revealed, which was 4.9 ± 0.91 % in the control group, in the experimental group — 5.1 ± 0.85 and 5.3 ± 0.81 %. Therapeutic doses of Propig do not have a sensitizing effect when active cutaneous anaphylaxis is set, the diameter of the spots is 0.45 ± 0.42 cm, but exceeding the recommended doses can lead to the development of allergic reactions (0.86 ± 0.05 cm).

Keywords: interferon, recombinant proteins, levofloxacin, azithromycin, rabbits, guinea pigs, allergization, irritation.

The development of agriculture in the livestock sector is largely dependent on the health status of the livestock, since the occurrence of diseases leads to a decrease in productivity and economic costs of treatment and culling. Therefore, it is important for the pharmaceutical industry to produce the most effective medicines that can cure animals in a short time. At the same time, modern drugs designed for the application in veterinary medicine must not only be highly effective in the treatment of diseases, but also meet the safety requirements for drugs [1].

One of the main problems in the application of veterinary drugs is the occurrence of an irritant effect and drug allergy to its components. In order to identify potential negative consequences, before the start of application in clinical practice, preclinical trials are carried out, which include among other things an assessment of irritant and allergenic effects [2—5].

The objective of the work was to conduct a complex of studies aimed at studying the irritant and allergizing effect of the multicomponent drug Propig, which was recommended for the treatment of infectious diseases of bacterial and viral etiology in pigs. As antimicrobial components, the drug contains substances from the groups of macrolides (azalides) — azithromycin, and fluoroquinolones — levofloxacin, which are often used in combination to combat bacterial infection [6, 7]. The antiviral effect is due to the constituent recombinant interferons -α and -γ.

Macrolides are low-toxic substances, have a wide spectrum of antimicrobial action. They are the third major class of antibacterial drugs, discovered after β-lactams and aminoglycosides and are among the widely used antibacterial drugs in veterinary medicine and medicine [8—10]. Azithromycin, like most macrolides, additionally has anti-inflammatory, im-

munomodulatory and mucoregulating effects, which enhances its efficacy. These properties are associated with the modulating effect of macrolides on phagocytosis, chemotaxis, killing, apoptosis of neutrophils. Under their effect, the formation of highly active oxygen compounds, primarily NO, which are capable of damaging cells and tissues, decreases [11—14]. A positive feature of drugs in this group is that they practically do not cause allergic reactions, as, for example, it is often noted after taking antibiotics of the penicillin group or cephalosporins [15, 16].

Fluoroquinolones are a class of well-proven chemotherapeutic agents with potent biological activity and they remain one of the most important types of antibacterial agents currently in use [17, 18]. Fluoroquinolones of the third generation (levofloxacin) are characterized by increased activity against gram-positive and intracellular pathogens, by high bioavailability, large volume of distribution, good tissue penetration and moderate binding to plasma proteins [19—21]. Due to the structure of 4-quinolone-3-carboxylic acids, containing various sites of functionalization, it has antifungal, antiviral and antitumor properties [22, 23]. Allergic reactions to fluoroquinolones also rarely occur, mainly in the form of skin rashes [24].

Interferons are a group of biologically active proteins and (or) glycoproteins synthesized by cells during the immune response in response to stimulating agents. They are subdivided into three families, have different sources of origin and degree of activity [25, 26]. Group I and II interferons (IFN-α and -γ) have high antiviral and antiproliferative activity [27—29], as well as an indirect bacteriostatic effect, involving various cells of the immune system (natural killer cells, macrophages, T-lymphocytes) in the regulation of homeostasis [30—32], promoting the generation of nitric oxide and reactive oxygen species in macrophages [33—34].

It is known that the combination of different medicinal substances is a completely new drug, the interaction of the components and the production technology of which can change the toxicity parameters of the incoming substances, therefore, a thorough and comprehensive assessment of its safety is required.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out on 48 sexually mature guinea pigs of both sexes weighing 700—900 g and 11 rabbits weighing 2.7—3.0 kg from the vivarium of FSBSI «ARVRIPP&T». The organization of the experimental work corresponded to the bioethical standards reflected in Russian and international regulatory documents governing experiments on laboratory animals (GOST 33044—2014, European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS123), Strasbourg, 1986 and Directive 2010/63/EU (2010). All animals were quarantined in a vivarium for 21 days and were clinically healthy.

The irritant effect of the study drug on the conjunctiva and with a single cutaneous application was studied in rabbits [35]. For the first study, 3 rabbits were selected, and for the second — 8 (n = 4). When applied on the skin, 2 doses of the studied substance were used: a therapeutic dose (TD) — 1 ml/10 kg of live weight (group 1) and a subtoxic dose ten times higher than the therapeutic dose (10 TD) — 10 ml/10 kg of live weight (group 2). Previously, one day before the experiment, the skin of the back was freed from fur on both sides, the area was 35 cm^2. The density of application depending on the weight of the animal was: in group 1—0.008—0.009 ml per cm^2, in group 2—0.08—0.09 ml per cm^2. The drug was applied on the right side, the left side served as the control (0.9 % NaCl solution was used). The exposure was 4 hours, after which the drug was removed with a cotton swab moistened with distilled water. After 1 and 16 hours, the degree of irritation was visually assessed in points, depending on the presence of negative manifestations (Table 1). The thickness of the skinfold was measured using a cuticomer.

Table 1

Assessment of the irritant effect of the drug on the skin of rabbits in points

Severity of the irritant effect	Intensity of erythema	Skinfold thickness, mm	Assessment in points
1	2	3	4
No irritation	Absence	No edema	0
Slightly irritant effect	Weak	up to 0.5	1
Moderate irritant effect	Moderate	0.6—1.0	2

Table 1 (the end)

1	2	3	4
Pronounced irritant effect	Pronounced	1.1—2.0	3
Strong irritant effect	Strong	2.0 and more	4

Observation of the animals was carried out until the signs of irritation completely disappeared, taking into account changes in clinical indicators.

When studying the allergenic effect, the methods of conjunctival test and active cutaneous anaphylaxis were used.

For setting the conjunctival test [35], 3 groups of guinea pigs (n = 8) were formed, which were sensitized by intramuscular injection of the drug for 5 days: experiment 1 — TD, experiment 2—10 TD, control — 0.9 % NaCl solution. Twenty days after the last injection, a conjunctival test was performed by instilling 1 drop of the drug into the left eye and 1 drop of saline into the right eye (control) for each rabbit. After visual examination in 15 minutes (fast response) and 24—48 hours (delayed-type hypersensitivity), the degree of manifestation of the irritant effect was assessed in points (Table 2).

Table 2

Assessment of the manifestation degree of the irritant effect of the test substances when applied on the conjunctiva

№	Points	The degree of the irritant effect manifestation
1	0	No reaction
2	1	Slight redness of the tear duct
3	2	Redness of the tear duct and sclera towards the cornea, lacrimation
4	3	Redness of the entire conjunctiva and sclera, lacrimation and itching

On the basis of the Department of Pharmacology and Research Center of FSBSI «ARVRIPP&T», a study of the morphological blood composition was carried out on a hematological analyzer ABX Micros 60 to determine the quantitative content of eosinophils.

For active cutaneous anaphylaxis [35, 36], guinea pigs were also used, 8 animals in each of 3 groups. In case of sensitization, the drug was administered in an effective TD and 10 TD. The total number of injections was three. A detailed description of the scheme of administration of the test substance is presented in Table 3. On day 20 of the study, the skin of the back was freed from fur on both sides by shearing. The area of one site was about 21 cm^2.

Preliminarily, by selection, we determined the optimal test concentration (not causing skin irritation and determining allergization with a challenging injection) of the test drug with a single cutaneous application of various solutions that corresponded to a fourfold dilution of the test substance. As a comparison model, we also used doses of the drug potentially capable of leading to an increase in vascular permeability and increased infiltration of the dye at the injection site — in a twofold dilution and in a pure form.

Table 3

Sensitization scheme when setting the Active Cutaneous Anaphylaxis method in guinea pigs

№	Group of animals	Drug	Drug dose, ml/1000	Method and frequency of administration
1	Control	0.9 % NaCl solution	1	A single subcutaneous injection, two subsequent intramuscular ones every other day in the thigh area
2	Experimental 1	Propig	0.1	
3	Experimental 2	Propig	1	

On day 21, intradermal injections of the study drug were performed at selected concentrations (left side), 0.05 ml each.

The distance between injections was at least 2.5 cm to avoid crossing blue spots as a result of a possible positive reaction. The right side was used to control the reactivity of the skin — 0.05 ml of sterile 0.9 % NaCl solution, intradermally.

Twenty minutes after the intradermal injection, the guinea pigs were injected intracardiacally with 0.5 ml of a freshly prepared 1 % solution of Evans blue (T-1824), a diazo dye that has the property of quickly binding to serum albumin without being incorporated into cells and maintaining for a long time relatively constant plasma concentration after intravenous administration [37—39].

Challenging injections of the studied drugs and Evans blue were also administered to animals of the control group, which received sterile saline as sensitization. In 0.5 hours, the animals were removed from the experiment using a CO_2 chamber.

Subsequently, a skin flap was removed for analysis. The response was assessed by measuring the diameter of the stained areas in two perpendicular directions and the average value was calculated for all injection sites, taking into account the dose of the drug administered, for each animal and for groups.

The research results were statistically processed using Statistica software package, version 6.0, and presented as the arithmetic mean and the arithmetic mean error (M ± m).

STUDY RESULTS AND DISCUSSION

A visual assessment of the state of the conjunctiva, cornea and eyelids of the eyes of animals after a single application of the test substance to the conjunctiva made it possible to establish that the drug did not cause irritation of the conjunctiva both immediately after installation and throughout the entire observation period (Table 4). The clinical state corresponded to the norm: pulse — 140—145 bpm, respiratory rate — 56—59 resp. mov. / min., body temperature — 39.0—39.3 °C.

Table 4

Results of a single application of Propig on the conjunctiva of the eyes of rabbits in points

Period after drug application	Rabbit 1		Rabbit 2		Rabbit 3	
	Left eye	Right eye	Left eye	Right eye	Left eye	Right eye
0	0	0	0	0	0	0
15 min	0	0	0	0	0	0
30 min	0	0	0	0	0	0
1 h	0	0	0	0	0	0
3 h	0	0	0	0	0	0
6 h	0	0	0	0	0	0
12 h	0	0	0	0	0	0
24 h	0	0	0	0	0	0
48 h	0	0	0	0	0	0

With a single cutaneous application of Propig, negative manifestations were not detected 1 hour after drug application. An examination in 16 hours, revealed the presence of moderate erythema and thickening of the skin fold up to 0.5 mm in 2 of 4 animals in each group (Table 5).

There were no deviations in clinical indicators in rabbits in two groups throughout the study. The complete disappearance of negative manifestations was registered on day 5 after their manifestation. The results of the conjunctival test (Table 6) indicate the absence of a delayed-type hypersensitivity reaction. At the same time, a slight short-term reddening of the lacrimal duct was observed in 4 animals from experimental groups 1 and 2, 2 rabbits in each, which indicated the emergence of a rapid allergic reaction to the drug, which did not depend on the administered dosage.

Table 5

Local irritant effect of Propig with a single application on the skin in points

Time of assessment	Average score for the severity of irritation	
	Experimental 1	Experimental 2
1 h	0	0
16 h	0.5	0.5

Table 6

Frequency of hypersensitivity detection in guinea pigs after intramuscular administration of Propig with conjunctival test

№	Group of animals	Conjunctival test in points							
		0		1		2		3	
		15 min	24 h	15 min	24 h	15 min	24 h	15 min	24 h
1	Control	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
2	Experimental 1	6/8	0/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
3	Experimental 2	6/8	0/8	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8

The degree of anaphylactogenic activity manifestation was dose-dependent both with the introduction of a sensitizing dose and a challenging dose (Table 7).

When using the drug at a therapeutic dose (0.1 ml/kg of body weight) and a challenging injection that did not cause irritation, a pronounced response was not observed, the diameter of the spots was 0.45 ± 0.42 cm, which indicated the absence of an allergic reaction, despite an increase in the diameter of spots when using Propig in a twofold dilution and in a pure form: 0.98 ± 0.07 and 1.15 ± 0.07 cm, respectively.

Table 7

Manifestation of an allergic reaction when setting Active Cutaneous Anaphylaxis on guinea pigs

№	Group of animals	Diameter of spots in the presence of a reaction, cm			
		Pure drug	Drug is in twofold dilution	Drug is in fourfold dilution	0.9 % NaCl solution
1	Control	0	0	0	0
2	Experimental 1	1.15 ± 0.07	0.98 ± 0.07	0.45 ± 0.42	0
3	Experimental 2	1.88 ± 0.08	1.61 ± 0.09	0.86 ± 0.05	0

Sensitization of animals with Propig at a dosage tenfold higher than the therapeutic one (1 ml/kg of body weight) caused allergy, starting from the smallest challenging injection, the diameter of the spots ranged from 0.86 ± 0.05 to 1.88 ± 0.08 cm. The obtained data indicate the possibility of allergic reactions in animals when the recommended dosage is exceeded.

When analyzing the morphological data, no statistically significant changes in the indicators of the quantitative content of eosinophils were revealed: experimental 1—5.3 ± 0.81, experimental 2—5.1 ± 0.85, control — 4.9 ± 0.91 %.

CONCLUSION

It has been experimentally detected that Propig does not cause irritation when it is installed on the conjunctiva and has a weakly irritant effect when applied on the skin of rabbits once, with no deviations in clini-

cal indicators in animals. When using the drug, a rapid allergic reaction is possible, with a frequency of 25 %, manifested in a short-term redness of the conjunctiva. Therapeutic doses of Propig do not have a sensitizing effect, but exceeding the recommended doses can lead to the development of allergic reactions.

REFERENCES

1. *Biryukova N. P.* General principles of preclinical safety assessment of pharmacological drugs for veterinary use / N. P. Biryukova, S. V. Rusakov, V. V. Napalkova // Veterinarnyy vrach [Veterinarian]. — 2018. — No. 1. P. 3—9.

2. *Grigoryeva N. A.* Determination of the irritant effect of Oftalmektin / Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Bulletin of Voronezh State Agricultural University]. 74—2017. — No. 3 (54). — P. 75—81. DOI: 10.17238/issn2071—2243.2017.3.75

3. *Eliseeva T. I.* Allergic reactions to medicinal products: modern concepts (review) / T. I. Eliseeva, I. I. Balabolkin // Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]. — 2016. — No. 8 (1). — P. 159—172. DOI: 10.17691/stm2016.8.1.22

4. *Kryshen K. L.* Regulatory and methodological aspects of the study of allergenic properties of new drugs at the stage of preclinical studies / K. L. Kryshen [et al.] // Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya [Bulletin of the Scientific Center for the Expertise of Medicinal Products]. — 2018. — No. 8 (1). — P. 44—55. DOI: 10.30895/1991—2919—2018—8—1—44—55

5. *Naisbitt D. J.* Immunological Principles of Adverse Drug Reactions: the Initiation and Propagation of Immune Responses Elicited by Drug Treatment / D. J. Naisbitt, S. F. Gordon, M. Pirmohamed, B. K. Park // Drug Saf. — 2000. — No. 23 (6). — P. 483—507.

6. *Douwe F. Postma* Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial / *Douwe F.* Postma· Cristian Spitoni, *Cornelis H.* van Werkhoven, *Leontine J. R.* van Elden, Jan Jelrik Oosterheert, *Marc J. M.* Bonten/ BMC Infect Dis. — 2019. — 19(1):17. DOI: 10.1186/s12879—018—3630—7

7. *Raz-Pasteur A.* Fluoroduinolones or macrolides alone versus combined with β-lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis / A. Raz-Pasteur, D. Shasha, M. Pual // Clin Microbiol Infect. 2016. 23(4):234—241. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.002

8. *Lazareva N. B.* Macrolides: modern position in pulmonological practice / N. B. Lazareva, E. V. Rebrova, A. Yu. Ryazanova, D. A. Bondarenko, D. D. Savintseva // Prakticheskaya pulmonologiya [Practical Pulmonology]. — 2019. — No. 1. — P. 66—75.

9. *Dinos G. P.* The macrolide antibiotic renaissance / G. P. Dinos // Br J Pharmacol. — 2017 Sep. — 174(18):2967—2983. DOI: 10.1111/bph.13936

10. *Vázquez-Laslop N.* How Macrolide Antibiotics Work / N. Vázquez-Laslop, A. S. Mankin // Trends Biochem Sci. — 2018 Sep. — 43(9):668—684. DOI: 10.1016/j.tibs.2018.06.011

11. *Anthony W. Huckle* Prophylactic Antibiotic Use in COPD and the Potential Anti-Inflammatory Activities of Antibiotics /Anthony W. Huckle, *Lucy C.* Fairclough, Ian Todd // Respir Care. — 2018 May. — 63(5):609—619. DOI: 10.4187/respcare.05943

12. *Cassondra L. Cramer* Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician / *Cassondra L.* Cramer, Allie Patterson, Abdulrazak Alchakaki, *Ayman O.* Soubani // Postgrad Med. — 2017 Jun. — 129(5):493—499. DOI: 10.1080/00325481.2017.1285677

13. *Madeleine E. Oliver* Azithromycin in viral infections / *Madeleine E.* Oliver *Timothy S. C.* Hinks// Rev Med Virol. — 2021. — Mar. —31(2): e2163. DOI: 10.1002/rmv.2163

14. *Nelson Lee* Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial / Nelson Lee, Chun-Kwok Wong, *Martin C. W.* Chan, *Esther S. L.* Yeung, *Wilson W. S.* Tam, *Owen T. Y.* Tsang, Kin-Wing Choi, *Paul K. S.* Chan, Angela Kwok, *Grace C. Y.* Lui, Wai-Shing Leung, *Irene M. H.* Yung, *Rity Y. K.* Wong, *Catherine S. K.* Cheung, *David S. C.* Hui // Antiviral Res. — 2017. — Aug. — 144:48—56. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.05.008

15. *Amirov N. B.* Macrolides in the treatment of various bacterial infections / N. B. Amirov, A. A. Wiesel // Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of modern clinical medicine]. — 2012. — No. 4, V. 5. — P. 40—43.

16. *Sinopalnikov A. I.* Safety of macrolide antibiotics: a critical analysis / A. I. Sinopalnikov, I. V. Andreeva, O. U. Stetsyuk // Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]. — 2012. — No. 3. — P. 23—30.

17. *Lazareva N. B.* Fluoroquinolones: issues of effectiveness and safety of application in pulmonological practice / N. B. Lazareva, E. V. Rebrova, A. Yu. Ryazanova, D. D. Savintseva // Prakticheskaya pulmonologiya [Practical Pulmonology]. — 2019. — No. 2. — P. 58—68.

18. *Hend A. A. Ezelarab* Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents/ *Hend A. A.* Ezelarab, *Samar H.* Abbas, *Heba A.* Hassan, Gamal El-Din A. Abuo-Rahma // Arch Pharm (Weinheim). — 2018. — Sep. — 351(9). e1800141. DOI: 10.1002/ardp.201800141

19. *Sinopalnikov A. I.* Levofloxacin: role and place in the treatment of lower respiratory tract infections / A. I. Sinopalnikov // Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]. 2016. No. 94 (11). P. 851—860. DOI: 10.18821/0023—2149—2016—94—11—851—860

20. *Jackson M. A.* Committee on infectious diseases / *Jackson M. A.*, *Schutze G. E.* // The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones Pediatrics. — 2016/ — Nov. — 138(5): e20162706. DOI: 10.1542/peds.2016—2706

21. Leyva-Ramos S. Fluoroquinolones: Non-antibacterial properties / Leyva-Ramos S., Hernández-López H. // Rev Esp Quimiote. — 2017 Feb. — 30(1):1—8.

22. *Dalhoff A.* Fntiviral, antifungal, and antiparasitic activities of fluoroquinolones optimized for treatment of bacterial infections: a puzzling paradox or a logical consequence of their mode of action? / *Dalhoff A.* // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2015 Apr. — 34(4):661—8. DOI: 10.1007/s10096—014—2296—3

23. *Hamada H. H.* Mohammed Current Trends and Future Directions of Fluoroquinolones Curr / *Hamada H. H.* Mohammed, Gamal El-Din A. A. Abuo-Rahma, *Samar H.* Abbas, El-Shimaa M. N. Abdelhafez // Med Chem. 2019;26(17):3132—3149. DOI: 10.2174/09298673 25666180214122944

24. *Andreeva I. V.* Allergic reactions to antibiotics / I. V. Andreeva, O. U. Stetsyuk // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]. — 2013. — V. 22. — No. 2. — P. 5—10.

25. *Cheskidova L. V.* Promising directions of designing new generation drugs for animals using biotechnology (review) / L. V. Cheskidova, I. V. Bryukhova, N. A. Grigoryeva // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2019. — No. 2 (7). — P. 29—38. DOI: 10.17238/issn2541—8203. 2019.2.29

26. *Khryanin A. A.* Interferon-gamma: horizons of therapy / A. A. Khryanin, O. V. Reshetnikov // Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]. — 2016. — No. 61, 3—4. P. — 35—40.

27. *Vilcek J.* Fifty years of interferon research: aiming at a moving target. Immunity. — 2006. — 25(3):343—348. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.08.008

28. *Pluta W.* The use of interferon in medicin / W. Pluta, W. Dudzińska, A. Lubkowska // Journal of Education, Health and Sport (Journal of Health Sciences). — vol 10. — no 6 (2020): DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.06.024

29. *Shakhov A. G.* Corrective effect of Gentabiferon-C on the immune status of weaned piglets and its efficacy in the prevention of intestinal infections / A. G. Shakhov, S. V. Shabunin, G. A. Vostroilova, L. Yu. Sashnina, P. A. Parshin, L. V. Cheskidova, Yu.A. Kantorovich // Rossiyskaya selskokhozyaystvennaya nauka [Russian agricultural science]. — 2018. — No. 6. — P. 58—61. DOI: 10.31857/S2500262700001834—2

30. *Razaghi A.* Review of the recombinant human interferon gamma as an immunotherapeutic: impacts of production platforms and glycosylation / *Razaghi A.*, *Owens L.*, *Heimann K.* // J. Biotechnol. — 2016. — 240: 48—60. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2016.10.022

31. Mengjia Tang Interferon-Gamma-Mediated Osteoimmunology / Mengjia Tang, Li Tian, Guojing Luo and Xijie Yu // Front. Immunol. — 29 June 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01508

32. *Jessop F.* Interferon Gamma Reprograms Host Mitochondrial Metabolism through Inhibition of Complex II To Control Intracellular Bacterial Replication / *Jessop F.*, *Buntyn R.*, *Schwarz B.*, *Wehrly T.*, *Scott D.*, M *Bosio C.* // Infect Immun. — 2020 Jan 22. — 88(2): 00744—19. DOI: 10.1128/IAI.00744—19. Print 2020 Jan 22

33. *Boxx G. M.* The roles of type I interferon in bacterial infection / *Boxx G. M.*, *Cheng G.* // Cell Host & Microbe. — 2016. — 19(6): 760—769. DOI: 10.1016/j.chom

34. *Shabunin S. V.* Immunostimulating effect of Biferon-S against the background of drug prevention of diseases of sows and piglets in industrial pig breeding / S. V. Shabunin, A. G. Shakhov, G. A. Vostroilova, L. V. Cheskidova, P. A. Parshin, T. I. Ermakova, N. A. Grigoryeva // Selskokhozyaystvenna biologiya [Agricultural biology]. — 2018. — V. 53, No. 4. — P. 851—859. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.4.851rus

35. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One / Ed. by A. N. Mironov. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p.

36. *Gayday E. A.* Basic requirements and features of the methodology of the vascular permeability model / E. A. Gayday, D. S. Gayday, K. L. Kryshen, N. M. Makarova // Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy [Laboratory animals for scientific research]. — 2018. — No. 3. — P. 61—71. DOI: 10.29296/261872

37. Linpeng Yao Evans Blue Dye: A Revisit of Its Applications in Biomedicine / Linpeng Yao, Xing Xue, Peipei Yu, Yicheng Ni, Feng Chen // Contrast Media Mol Imaging. — 2018 Apr 22. — 2018:7628037. DOI: 10.1155/2018/7628037.

38. *Vogel H. G.* Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / *Vogel H. G.* // Springer. — 2008: 2071. DOI: 10.1007/978—3—540—70995—4.

39. *Wang H.*-L. Optimization of Evans blue quantitation in limited rat tissue samples / H.-L. Wang, T. W. Lai// Scientific Reports. — 2014. — 4:6588. DOI: 10.1038/srep06588.

Vostroilova Galina Anatolyevna — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate of the Department of Experimental Pharmacology, FSBSI «ARVRIPP&T»

Grigoryeva Natalya Aleksandrovna — Candidate of Veterinary Sciences, Senior Scientific Associate of the Department of Experimental Pharmacology, FSBSI «ARVRIPP&T»

Korchagina Anastasiya Andreevna — Junior Scientific Associate of the Department of Experimental Pharmacology, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 615:632.938 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.56

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СОСТАВ КРОВИ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «АММ»

© 2021 Н. В. Пасько, В. И. Зимников, Н. Т. Климов, О. Б. Павленко, В. И. Моргунова, Г. Г. Чусова

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, г. Воронеж, (ФГБНУ ВНИВИПФиТ)
E-mail: vetklimov@gmail.com

Материал поступил в редакцию 13.04.2021 г.

Аннотация. В статье представлены результаты исследований по изучению морфологических и биохимических показателей крови и клинического статуса клинически здоровых коров после многократного применения препарата «АММ». Установлено, что девятикратное введение препарата в терапевтической дозе с интервалом 24 часа не оказывает негативного влияния на организм лактирующих коров, их клинический и метаболический статус.

Ключевые слова: коровы, субклинический мастит, препарат «АММ», субхроническая токсичность, морфологические и биохимические показатели.

Воспаление молочной железы коров — мастит причиняет значительный экономический ущерб молочному животноводству во всем мире [1—8]. Заболевание вызывается в основном бактериальными возбудителями и, в зависимости от эпидемиологии, подразделяется на два типа: инфекционный мастит и мастит, вызванный патогенами окружающей среды. Первый вызывается контагиозными бактериями, включая Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae и Mycoplasma spp., которые передаются от инфицированной коровы к здоровой обычно во время доения через руки, полотенца, доильный аппарат, действующий как резервуар для бактерий, и мастит, вызываемый условно-патогенными возбудителями, попадающими в молочную железу из подстилки, почвы [9].

За последние годы достигнуты значительные успехи в борьбе с данным заболеванием. Широкое применение нашли антимикробные лекарственные средства вводимые внутрицистернально и парентерально. В тоже время, со временем эти препараты теряют активность вследствие приобретения микроорганизмами лекарственной устойчивости. Кроме того, бесконтрольное применение антимикробных препаратов провоцирует развитие мастита грибковой этиологии [10, 11].

Поэтому в ветеринарной практике находят применение препараты, обладающие иммуномодулирующим действием, что поможет решить проблему антибиотикорезистентности [12—15]. В этой связи разработка новых эффективных лекарственных средств, действие которых основано на модуляции иммунитета и не обладающих отрицательным воздействием на организм животных, является одним из способов решения данной проблемы. Доклинические испытания лекарственных препаратов позволяют дать оценку их воздействию на организм посредством изучения клинических и биохимических показателей, определяемых до и после применения препарата [16].

К данным препаратам относится препарат с рабочим названием «АММ», на основе видоспецифичных белков и биологически активного вещества из группы арилоксиалкиламинов. Рекомбинантные цитокины I-го и II-го типа оказывают иммуностимулирующее действие, индуцируя клеточный и гуморальный иммунитет, бактерицидную и лизоцимную активности сыворотки крови, повышают резистентность организма к воздействию любых инфекционных факторов, компенсируют вторичные иммунодефициты, обладают противовирусной и опосредованно противобактериальной активностью, контролируют воспалительные процессы. Препараты из группы арилоксиалкиламинов, оказывая блокирующее действие на бета-адренорецепторы миометрия, приводят к пролонгированию и усилению активности эндогенного окситоцина, способствующего активации молочных желез че-

рез стимуляцию сокращения гладкой мускулатуры матки и молочной железы, обладают выраженным антистрессовым действием [17].

Целью исследований было изучение субхронической токсичности препарата «АММ».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования по определению субхронической токсичности препарата «АММ» проведены на 10 лактирующих коровах, разделенных по принципу аналогов на две группы (по n = 5 в каждой). Животные первой группы служили контролем, им препарат не назначали. Животным второй группы внутримышечно инъецировали испытуемый препарат в терапевтической дозе (10,0 мл) 1 раз в сутки в течение 9 дней. Токсическое действие препарата оценивали по клиническому состоянию животных, морфологическим и биохимическим показателям крови, определенным до опыта и через сутки после последнего введения препарата. Показатели температуры, пульса и дыхания у клинически здоровых животных оценивали по общепринятым клиническим методам. Морфологический состав крови определяли на гематологическом анализаторе «ABX «Micros 60» с определением лейкоцитарной формулы, белковые фракции — электрофорезом в агарозном геле, биохимические показатели на биохимическом анализаторе «Hitaci-902» и наборами фирмы «Витал» в соответствии с «Методическими рекомендациями по применению биохимических методов исследования крови животных» (2005) [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено (табл. 1), что девятикратное введение препарата «АММ» в терапевтической дозе (10 мл) на животное не оказывает негативного влияния на организм коров. На протяжении всего опыта не было выявлено изменений клинического статуса у коров опытной группы по сравнению с контрольными животными.

Результаты исследований морфологических и биохимических показателей крови коров после девятикратного введения препарата «АММ» в терапевтической дозе (10 мл) представлены в таблице 2.

Установлено, что при введении препарата в терапевтической дозе на протяжении 9 дней морфологический состав крови и основные показатели обмена веществ в опытной группе коров существенно не отличались от показателей до введения препарата и контрольной группы.

Следовательно, при изучении влияния девятикратного внутримышечного введения препарата «АММ» в дозе 10 мл на животное, было выявлено, что препарат не оказывает негативного действия на организм коров, так как изученные показатели соответствовали референсным значениям.

Таким образом, иммуностимулирующий препарат «АММ» при девятикратном применении в терапевтической дозе не оказывает негативного влияния на клинический статус коров, морфологический состав крови и основные показатели белкового, минерального, липидного и углеводного обмена веществ.

Таблица 1

Клинические показатели здоровых коров после девятикратного введения препарата «АММ» (M ± m)

	Температура, °С	Пульс, уд./мин.	Дыхание, д.дв./мин.
Препарат «АММ»			
До введения	39,3 ± 0,12	63,0 ± 2,19	23,8 ± 0,88
После введения	39,5 ± 0,05	64,2 ± 1,27	24,1 ± 1,22
Контроль			
До введения	39,0 ± 0,08	62,5 ± 2,25	24,1 ± 1,12
После введения	38,9 ± 0,07	64,1 ± 2,12	23,2 ± 1,07

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многократное введение препарата «АММ» в терапевтической дозе с интервалом 24 часа не оказывает негативного влияния на организм лактирующих коров, на их клинический и метаболический статус.

Таблица 2

Показатели крови клинически здоровых коров при внутримышечном введении препарата «АММ» в течение 9 дней (M ± m)

Показатели	До опыта		В конце опыта	
	контроль	препарат «АММ»	контроль	препарат «АММ»
Эритроциты, 10^{12}/л	5,34 ± 0,18	5,51 ± 0,12	5,42 ± 0,19	5,46 ± 0,18
Лейкоциты, 10^{9}/л	8,40 ± 0,89	7,64 ± 0,74	8,36 ± 1,95	7,84 ± 0,51
Нейтр. палочк, %	3,40 ± 0,59	2,40 ± 0,78	3,80 ± 0,78	3,00 ± 0,39
Нейтр. сегм., %	33,0 ± 1,37	35,6 ± 1,76	31,8 ± 3,51	33,4 ± 1,37
Эозинофилы, %	2,20 ± 0,39	2,60 ± 0,59	3,40 ± 0,78	3,00 ± 0,98
Моноциты, %	3,20 ± 0,39	2,80 ± 0,78	3,60 ± 0,78	2,80 ± 1,17
Лимфоциты, %	59,2 ± 1,76	56,6 ± 1,76	58,0 ± 3,12	58,6 ± 1,17
СОЭ,	1,00 ± 0,09	0,70 ± 0,39	0,60 ± 0,09	0,70 ± 0,09
Общий белок, г/л	81,1 ± 1,69	80,8 ± 3,17	78,9 ± 3,62	83,4 ± 5,88
Альбумины, %	42,5 ± 0,99	41,4 ± 1,21	42,9 ± 1,17	41,8 ± 2,54
α-глобулины, %	12,0 ± 0,39	11,5 ± 0,55	10,1 ± 0,39	11,3 ± 0,53
β-глобулины, %	21,1 ± 0,51	23,2 ± 0,68	21,2 ± 0,86	20,3 ± 0,94
γ-глобулины, %	24,4 ± 0,47	24,0 ± 0,43	25,8 ± 0,68	26,6 ± 1,48
Глюкоза, мМм/л	2,93 ± 0,22	3,17 ± 0,19	2,97 ± 0,09	2,99 ± 0,07
Щелочная фосфатаза, Е/л	111,0 ± 5,66	100,6 ± 3,71	105,8 ± 7,61	99,4 ± 8,19
АсАТ, Е/л	91,6 ± 5,11	98,0 ± 4,31	87,6 ± 4,41	86,8 ± 2,39
АлАТ, Е/л	20,0 ± 1,17	21,4 ± 3,1	16,9 ± 1,93	18,1 ± 1,23
ГГТ, Е/л	22,0 ± 2,61	19,0 ± 1,25	20,0 ± 0,78	19,3 ± 2,57
Мочевина, мМ/л	3,59 ± 0,39	3,09 ± 0,45	3,00 ± 0,09	2,94 ± 0,15
Общие липиды, г/л	2,53 ± 0,19	2,90 ± 0,17	2,70 ± 0,28	2,82 ± 0,16
Общий билирубин, мкМ/л	6,62 ± 1,03	7,64 ± 0,45	7,46 ± 0,81	6,28 ± 0,43
Общий кальций, мМ/л	2,64 ± 0,05	2,73 ± 0,05	2,82 ± 0,05	2,69 ± 00,11
Фосфор неорган., мМ/л	2,38 ± 0,6	1,99 ± 0,12	2,29 ± 0,04	2,34 ± 0,11

ЛИТЕРАТУРА

1. *Батраков А. Я.* Современные аспекты диагностики и лечения коров при мастите / А. Я. Батраков, В. Н. Виденин, Т. К. Донская, А. С. Корчагина // Ветеринария. —2018. — № 10. — С. 40—43.

2. *Aghamohammadi M.*, *Haine D.*, *Kelton D. F.*, *Barkema H. W.*, *Hogeveen H.*, *Keefe G. P.*, *Dufour S.* Herd-level mastitis- associated costs on Canadian dairy farms. Front Vet Sci. —2018. — 5:100.

3. *Bardhan D.* Estimates of economic losses due to clinical mastitis in organized dairy arms. *Indian J.* Dairy Sci.2013. — 66:168—172.

4. *Das D.*, *Panda S. K.*, *Jena B.*, *Sahoo A. K.* Economic impact of subclinical and clinical mastitis in Odisha, India. Int J Curr Microbiol App Sci. —2018. — 7(03):3651—3654.

5. *Izquierdo A. C.*, Guerra *Liera J. E.*, *Cervantes R. E.*, Inzunza *Castro J. F.*, Abel Villa Mancera E, *Crispın R. H.*, Juarez *Mosqueda M. L.*, *Vazquez A. G.*, *Perez J. O.*, *Aparicio P. S.*, et al. Production of milk and bovine mastitis. J. Adv Dairy Res.2017. — 5(2):2.

6. *Ruegg P. L.* 2017a. A 100-year review: mastitis detection, management, and prevention. J Dairy Sci. —2017. — 100(12): 10381—10397.

7. *Sinha M. K.*, *Thombare N. N.*, *Mondal B.* Subclinical mastitis in dairy animals: incidence, economics, and predisposing factors. Sci *World J.* —2014. — 523984.

8. *Thombare N. N.*, *Sinha M. K.* Economic implications of peste des petits ruminants (PPR) disease in sheep and goats: a sample analysis of district Pune, Maharastra. Agricultural Economics Research Review. 2009; 22:319—322.

9. Garcia, A. Contagious vs. Environmental Mastitis. *SDSU Extension Extra Archives*. —2004. — 126. https: // openprairie. sdstate.edu/ extensionextra /126.

10. *Лемиш А.* Маститы микологического происхождения /А. Лемиш, Н. Потапович, А. Круглевская, А. Гришеня // Ветеринарное дело. — 2016. — № 10 (64). — С. 30—37.

11. *Olson M.*, *Ceri H.*, *Morck D.*, *Buret A.*, *Read R.* Biofilm bacteria. formation and c omparative susceptibility to antibiotics Can. J. Vet. Res. —2020—66(2): 86—92.

12. *Koba I. S.* Prevention of mastitis in dairy cows on industrial farms/ Koba., *Lysenko A. A.*, *Koshchaev A. G.*, *Shantyz A. K.*, *Donnik I. M.*, *Dorozhkin V. I.*, *Shabunin S. V.*// Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. — 2018. — V. 10. — n 10. — p. 2582. *Luo X. S.* Trace metal contamination in urban soils of China/ *Luo X. S.*, Yu 5., *Zhu Y. G.*, *Li X. D.*// Sci. Total Environ. 2012. — 17(30) — p. 421—422.

13. *Караулов А. В.* Иммунотерапия инфекционных болезней; проблемы и перспективы / А. В. Караулов, О. В. Калюжин // Терапевтический архив. — 2013. — № 11. — С. 100—108.

14. *Решетка М. Б.* Профилактика маститов у дойных коров на промышленных фермах / М. Б. Решетка, А. Н. Турченко, И. С. Коба // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. — 2015. — № 10 (132). — С. 58—62.

15. *Скориков В. Н.* Применение бычьих рекомбинантных α- и γ-интерферонов для профилактики острого послеродового эндометрита у коров / В. Н. Скориков, В. И. Михалев // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2019. — № 1 (6). — С. 69—72.

16. *Михайлов Е. В.* Изучение морфологической структуры внутренних органов эмбриона крыс при применении препарата КАП-1 / Е. В. Михайлов, И. С. Толкачев, А. А. Корчагина, Г. А. Востроилова, Ю. О. Фалькова, С. М. Воротнякова // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2019. — № 3 (8). — С. 26—32.

17. Инструкция по применению утеротона в ветеринарии / Номер регистрационного удостоверения 44—3—10.17—3857№ ПВР-3-5.0/00530. — https://galen.vetrf.ru.

18. Методические рекомендации по применению биохимических методов исследований крови животных / Под ред. М. И. Рецкого, А. Г. Шахова, В. И. Шушлебина и др., Воронеж. — 2005. — 38 с.

Зимников Виталий Иванович — кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Пасько Надежда Валериевна — кандидат биологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетического анализа ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Климов Николай Тимофеевич — доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник лаборатории органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Павленко Ольга Борисовна — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Моргунова Валентина Ивановна — кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии крови ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Чусова Галина Германовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических исследований ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

UDC 615:632.938

MORPHOLOGICAL BLOOD COMPOSITION AND MAIN METABOLIC INDICATORS WHEN DETERMINING SUBCHRONIC TOXICITY OF THE DRUG «AMM»

© 2021 N. V. Pasko, V. I. Zimnikov, N. T. Klimov, O. B. Pavlenko, V. I. Morgunova, G. G. Chusova

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: vetklimov@gmail.com

Received 13.04.2021

Abstract. The article presents the results of research on the study of morphological and biochemical blood indicators and the clinical status of clinically healthy cows after repeated application of the drug «AMM». It was found that the nine-fold administration of the drug at a therapeutic dose with an interval of 24 hours did not have a negative effect on the body of lactating cows, their clinical and metabolic status.
Keywords: cows, subclinical mastitis, «AMM» drug, subchronic toxicity, morphological and biochemical indicators.

Inflammation of the mammary gland of cows (mastitis) causes significant economic damage to dairy cattle breeding all over the world [1—8]. The disease is caused mainly by bacterial pathogens and, depending on the epidemiology, is divided into two types: infectious mastitis and mastitis caused by environmental pathogens. The first is caused by contagious bacteria, including *Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae* and *Mycoplasma spp.*, which are transmitted from an infected cow to a healthy one, usually during milking through hands, towels, a milking machine that acts as a reservoir for bacteria, and mastitis caused by opportunistic pathogens, entering the mammary gland from the litter, soil [9].

In recent years, significant progress has been made in the fight against this disease. Antimicrobial drugs, administered intracisternally and parenterally, are widely used. At the same time, over time, these drugs lose their activity due to the acquisition of drug resistance by microorganisms. In addition, the uncontrolled use of antimicrobial drugs provokes the development of mastitis of fungal etiology [10, 11]. Therefore, in veterinary practice, drugs with immunomodulatory effects are used, which will help solve the problem of antibiotic resistance [12—15].

In this regard, the design of new effective drugs, the action of which is based on the modulation of immunity and does not have a negative effect on the body of animals, is one of the ways to solve this problem. Preclinical trials of drugs make it possible to assess their effects on the body by studying clinical and biochemical indicators determined before and after drug application [16].

These drugs include a drug with the working name «AMM», based on species-specific proteins and a biologically active substance from the group of aryloxyalkylamines. Recombinant cytokines types I and II have an immunostimulating effect, inducing cellular and humoral immunity, serum bactericidal and lysozyme activities, increase the body's resistance to the effects of any infectious factors, compensate for secondary immunodeficiencies, have antiviral and indirectly antibacterial activity, control inflammatory processes. Drugs from the group of aryloxyalkylamines, having a blocking effect on the beta-adrenergic receptors of the myometrium, lead to prolongation and enhancement of the activity of endogenous oxytocin, which promotes activation of the mammary glands through stimulation of contraction of the smooth muscles of the uterus and mammary gland, have a pronounced anti-stress effect [17].

The objective of the research was to study the subchronic toxicity of the drug «AMM».

MATERIALS AND METHODS

The studies to determine the subchronic toxicity of the drug «AMM» were carried out on 10 lactating cows, divided according to the principle of analogs into two groups (n = 5 each). The animals of the first group served as the control, they were not prescribed

the drug. The animals of the second group were injected intramuscularly with the test drug at a therapeutic dose (10.0 ml) once a day for 9 days. The toxic effect of the drug was assessed by the clinical state of the animals, morphological and biochemical blood indicators, determined before the experiment and one day after the last injection of the drug. The indicators of temperature, pulse and respiration in clinically healthy animals were assessed according to generally accepted clinical methods.

The morphological blood composition was determined on a hematological analyzer «ABX» Micros 60 with the determination of the leukocyte formula, protein fractions — by electrophoresis in agarose gel, biochemical indicators — on a biochemical analyzer Hitaci-902 and kits of the firm Vital in accordance with the Methodological Recommendations for Use of Biochemical Methods for Studying Animal Blood (2005) [18].

RESULTS AND DISCUSSION

It has been detected (Table 1) that the nine-fold administration of the drug «AMM» at a therapeutic dose (10 ml) to the animal does not have a negative effect on the body of cows. Throughout the experiment, there were no changes in the clinical status of the cows of the experimental group in comparison with the control animals.

Table 1

Clinical indicators of healthy cows after nine-fold administration of the drug «AMM» (M ± m)

	Temperature, °C	Pulse, bpm	Respiration, resp.mov./min.
«AMM» drug			
Before administration	39.3 ± 0.12	63.0 ± 2.19	23.8 ± 0.88
After administration	39.5 ± 0.05	64.2 ± 1.27	24.1 ± 1.22
Control			
Before administration	39.0 ± 0.08	62.5 ± 2.25	24.1 ± 1.12
After administration	38.9 ± 0.07	64.1 ± 2.12	23.2 ± 1.07

The results of studies of morphological and biochemical blood indicators of cows after nine-fold administration of the drug «AMM» at a therapeutic dose (10 ml) are presented in Table 2.

It was found that when the drug was administered at a therapeutic dose for 9 days, the morphological blood composition and the main metabolic indicators in the experimental group of cows did not differ significantly from those before the administration of the drug and the control group. Thus, when studying the effect of the nine-fold intramuscular administration of the drug «AMM» at a dose of 10 ml per animal, it was found that the drug did not have a negative effect on the body of cows, since the studied indicators corresponded to the reference values. Thus, the immunostimulating drug «AMM» when administered nine times at a therapeutic dose does not have a negative effect on the clinical status of cows, the morphological blood composition and the main indicators of protein, mineral, lipid and carbohydrate metabolism.

Table 2

Blood indicators of clinically healthy cows with intramuscular injection of the drug «AMM» for 9 days (M ± m)

Indicators	Before the experiment		At the end of the experiment	
	control	«AMM» drug	control	«AMM» drug
1	2	3	4	5
Erythrocytes, 10^{12}/L	5.34 ± 0.18	5.51 ± 0.12	5.42 ± 0.19	5.46 ± 0.18
Leukocytes, 10^{9}/L	8.40 ± 0.89	7.64 ± 0.74	8.36 ± 1.95	7.84 ± 0.51

Table 2 (the end)

1	2	3	4	5
Stab neutrophils, %	3.40 ± 0.59	2.40 ± 0.78	3.80 ± 0.78	3.00 ± 0.39
Segmented neutrophils, %	33.0 ± 1.37	35.6 ± 1.76	31.8 ± 3.51	33.4 ± 1.37
Eosinophils, %	2.20 ± 0.39	2.60 ± 0.59	3.40 ± 0.78	3.00 ± 0.98
Monocytes, %	3.20 ± 0.39	2.80 ± 0.78	3.60 ± 0.78	2.80 ± 1.17
Lymphocytes, %	59.2 ± 1.76	56.6 ± 1.76	58.0 ± 3.12	58.6 ± 1.17
ESR, mm/h	1.00 ± 0.09	0.70 ± 0.39	0.60 ± 0.09	0.70 ± 0.09
Total protein, g/L	81.1 ± 1.69	80.8 ± 3.17	78.9 ± 3.62	83.4 ± 5.88
Albumins, %	42.5 ± 0.99	41.4 ± 1.21	42.9 ± 1.17	41.8 ± 2.54
α-globulins, %	12.0 ± 0.39	11.5 ± 0.55	10.1 ± 0.39	11.3 ± 0.53
β-globulins, %	21.1 ± 0.51	23.2 ± 0.68	21.2 ± 0.86	20.3 ± 0.94
γ-globulins, %	24.4 ± 0.47	24.0 ± 0.43	25.8 ± 0.68	26.6 ± 1.48
Glucose, mmol/L	2.93 ± 0.22	3.17 ± 0.19	2.97 ± 0.09	2.99 ± 0.07
Alkaline phosphotase, U/L	111.0 ± 5.66	100.6 ± 3.71	105.8 ± 7.61	99.4 ± 8.19
AST, U/L	91.6 ± 5.11	98.0 ± 4.31	87.6 ± 4.41	86.8 ± 2.39
ALT, U/L	20.0 ± 1.17	21.4 ± 3.1	16.9 ± 1.93	18.1 ± 1.23
GGT, U/L	22.0 ± 2.61	19.0 ± 1.25	20.0 ± 0.78	19.3 ± 2.57
Urea, mmol/L	3.59 ± 0.39	3.09 ± 0.45	3.00 ± 0.09	2.94 ± 0.15
Total lipids, g/L	2.53 ± 0.19	2.90 ± 0.17	2.70 ± 0.28	2.82 ± 0.16
Total bilirubin, μmol/L	6.62 ± 1.03	7.64 ± 0.45	7.46 ± 0.81	6.28 ± 0.43
Total calcium, mmol/L	2.64 ± 0.05	2.73 ± 0.05	2.82 ± 0.05	2.69 ± 00.11
Inorganic phosphorus, mmol/L	2.38 ± 0.6	1.99 ± 0.12	2.29 ± 0.04	2.34 ± 0.11

CONCLUSION

Multiple administration of the drug «AMM» at a therapeutic dose with an interval of 24 hours does not have a negative effect on the body of lactating cows, on their clinical and metabolic status.

REFERENCES

1. *Batrakov A.* Ya. Modern aspects of diagnosis and treatment of cows with mastitis / A. Ya. Batrakov, V. N. Videnin, T. K. Donskaya, A. S. Korchagina // Veterinariya [Veterinary Medicine]. —2018. — No. 10. — P. 40—43.

2. *Aghamohammadi M.*, *Haine D.*, *Kelton D. F.*, *Barkema H. W.*, *Hogeveen H.*, *Keefe G. P.*, *Dufour S.* Herd-level mastitis- associated costs on Canadian dairy farms. Front Vet Sci. —2018. — 5:100.

3. *Bardhan D.* Estimates of economic losses due to clinical mastitis in organized dairy arms. *Indian J.* Dairy Sci.2013. — 66:168—172.

4. *Das D.*, *Panda S. K.*, *Jena B.*, *Sahoo A. K.* Economic impact of subclinical and clinical mastitis in Odisha, India. Int J Curr Microbiol App Sci. —2018. — 7(03):3651—3654.

5. *Izquierdo A. C.*, Guerra *Liera J. E.*, *Cervantes R. E.*, Inzunza *Castro J. F.*, Abel Villa Mancera E, *Crispın R. H.*, Juarez *Mosqueda M. L.*, *Vazquez A. G.*, *Perez J. O.*, *Aparicio P. S.*, et al. Production of milk and bovine mastitis. J. Adv Dairy Res.2017. — 5(2):2.

6. *Ruegg P. L.* 2017a. A 100-year review: mastitis detection, management, and prevention. J Dairy Sci. —2017. — 100(12): 10381—10397.

7. *Sinha M. K.*, *Thombare N. N.*, *Mondal B.* Subclinical mastitis in dairy animals: incidence, economics, and predisposing factors. Sci *World J.* —2014. — 523984.

8. *Thombare N. N.*, *Sinha M. K.* Economic implications of peste des petits ruminants (PPR) disease in sheep and goats: a sample analysis of district Pune, Maharastra. Agricultural Economics Research Review. 2009; 22:319—322.

9. Garcia, A. Contagious vs. Environmental Mastitis. *SDSU Extension Extra Archives*. —2004. — 126. https://openprairie. sdstate.edu/extensionextra/126.

10. *Lemish A*. Mastitides of mycological origin / A. Lemish, N. Potapovich, A. Kruglevskaya, A. Grishenya // Veterinarnoe delo [Veterinary business]. — 2016. — No. 10 (64). — P. 30—37.

11. *Olson M.*, *Ceri H.*, *Morck D.*, *Buret A.*, *Read R.* Biofilm bacteria. formation and c omparative susceptibility to antibiotics Can. J. Vet. Res. —2020—66(2): 86—92.

12. *Koba I. S.* Prevention of mastitis in dairy cows on industrial farms/ Koba., *Lysenko A. A.*, *Koshchaev A. G.*, *Shantyz A. K.*, *Donnik I. M.*, *Dorozhkin V. I.*, *Shabunin S. V.*// Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. — 2018. — V. 10. — n 10. — p. 2582. *Luo X. S.* Trace metal contamination in urban soils of China/ *Luo X. S.*, Yu 5., *Zhu Y. G.*, *Li X. D.*// Sci. Total Environ. 2012. — 17(30) — p. 421—422.

13. *Karaulov A. V.* Immunotherapy of infectious diseases; problems and prospects / A. V. Karaulov, O. V. Kalyuzhin // Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]. — 2013. — No. 11. — P. 100—108.

14. *Reshetka M. B.* Prevention of mastitides in dairy cows on industrial farms / M. B. Reshetka, A. N. Turchenko, I. S. Koba // Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Bulletin of Altai State Agrarian University]. — 2015. — No. 10 (132). — P. 58—62.

15. *Skorikov V. N.* The use of bovine recombinant interferons -α and –γ for the prevention of acute postpartum endometritis in cows / V. N. Skorikov, V. I. Mikhalev // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2019. — No. 1 (6). — P. 69—72.

16. *Mikhaylov E. V.* The study of the morphological structure of the internal organs of the rat embryo when using the drug KAP-1 / E. V. Mikhaylov, I. S. Tolkachev, A. A. Korchagina, G. A. Vostroilova, Yu.O. Falkova, S. M. Vorotnyakova // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2019. — No. 3 (8). — P. 26—32.

17. Instructions for the application of uteroton in veterinary medicine / Registration certificate number 44—3—10.17—3857 No. PVR-3—5.0/00530. — https://galen.vetrf.ru.

18. Methodological Recommendations for Use of Biochemical Methods for Studying Animal Blood / Ed. by M. I. Retskiy, A. G. Shakhov, V. I. Shushlebin et al., Voronezh. — 2005. — 38 p.

Pasko Nadezhda Valerievna — Candidate of Biological Sciences, Principal Scientific Associate of the Laboratory of Molecular and Genetic Analysis, FSBSI «ARVRIPP&T»

Zimnikov Vitaliy Ivanovich — Candidate of Veterinary Sciences, Senior Scientific Associate of the Laboratory of Reproductive Organs, Mammary Gland and Young Farm Animals' Diseases, FSBSI «ARVRIPP&T»

Klimov Nikolay Timofeevich — Doctor of Veterinary Sciences, Chief Scientific Associate of the Laboratory of Reproductive Organs, Mammary Gland and Young Farm Animals' Diseases, FSBSI «ARVRIPP&T»

Pavlenko Olga Borisovna — Doctor of Biological Sciences, Chief Scientific Associate of the Laboratory of Reproductive Organs, Mammary Gland and Young Farm Animals' Diseases, FSBSI «ARVRIPP&T»

Morgunova Valentina Ivanovna — Candidate of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate of the Laboratory of Blood Biochemistry, FSBSI «ARVRIPP&T»

Chusova Galina Germanovna — Candidate of Biological Sciences, Principal Scientific Associate of the Laboratory of Physical and Chemical Studies, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:615.03:618.7:636.2 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.64

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОСЕЛЕФЕРОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА У КОРОВ

© 2021 В. Н. Скориков, В. И. Михалев, Л. Ю. Сашнина

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»
E-mail: mikhalevvit@yandex.ru

Материал поступил в редакцию 15.04.2021 г.

Аннотация. Применение аминоселеферона трижды, начиная в первого дня после отела, с 24-часовым интервалом в дозе 5 мл/животное обеспечивает снижение случаев послеродового эндометрита у коров в 2,0 раза по сравнению с отрицательным контролем и повышение профилактической эффективности в 2,5 раза (75,0 %). Трехкратное введение аминоселеферона обеспечивает снижение содержания лейкоцитов на 16,4 %, в сравнении с отрицательным контролем, эозинофилов — на 31,4 % (P < 0,01), палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов — соответственно на 28,6 и 10,3 %, циркулирующих иммунных комплексов — на 37,6 % (P < 0,01), ФНОα — на 47,9 % (P < 0,001), ИЛ-2 — на 52,1 % (P < 0,001), при повышении уровня лимфоцитов на 9,0 %, общих иммуноглобулинов — на 24,3 % (P < 0,05), лизоцимной активности сыворотки крови — на 16,5 %, фагоцитарной активности лейкоцитов — на 7,6 %, что свидетельствует о снижении воспалительного процесса в половых органах коров в послеродовой период и активизации гуморального и клеточного звена естественной резистентности. Применение аминоселеферона коровам приводит к оплодотворению 75,0 % животных, при сокращении продолжительности бесплодия на 18,6—31,9 дней и коэффициента оплодотворения — на 0,45—0,75.

Ключевые слова: коровы, аминоселеферон, послеродовой эндометрит, профилактика.

Одним из основных условий интенсивного ведения молочного скотоводства является повышение молочной продуктивности и репродуктивных возможностей маточного поголовья, что сдерживается рядом факторов, к которым относятся послеродовые заболевания, в том числе и острый эндометрит. Острый послеродовой эндометрит диагностируется у 25—75 % отелившихся коров и имеет тенденцию к прогрессированию в последнее время [2, 8, 10, 16, 19].

Рост числа животных с послеродовым эндометритом можно объяснить с одной стороны повышением молочной продуктивности маточного поголовья и как следствие этого снижение резистентности животных, а с другой — повышенным микробным прессингом и появлением высокорезистентных штаммов микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью [1, 4, 5, 14, 21]. Для лечения коров с послеродовыми заболеваниями воспалительного характера применяются, в большинстве случаев, антимикробные химиотерапевтические средства [13, 20, 22].

Поэтому одной из задач современного ветеринарного акушерства является повышение лечебно-профилактических мероприятий при послеродовых патологиях коров за счет создания новых экологически безопасных препаратов и способов воздействия.

Одним из направлений является применение средств общестимулирующего действия, направленных на повышение резистентности организма. Для этих целей применяют тканевые препараты, иммуномодуляторы и др. [3, 7, 9, 17].

В последнее время все большее применение в ветеринарном акушерстве находят препараты интерферонового ряда: субмастин, биферон-б, гентабиферон-б и др. [6, 15, 18]. Поэтому разработка новых средств для терапии и профилактики послеродового эндометрита у коров на основе интерферонов является актуальной задачей и требует всестороннего изучения.

Цель работы — изучить эффективность применения аминоселеферона для профилактики послеродового эндометрита у коров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение эффективности применения аминоселеферона для профилактики послеродового эндометрита проведено на 33 животных в первый день после отела, разделенных по принципу аналогов на три группы. В группы включены коровы с физиологическим течением родов и с его осложнениями (родовспоможение, задержание последа).

Животным первой группы (n = 11) инъецировали бычьи рекомбинантные α- и γ-интерфероны трижды с 24-часовым интервалом в дозе по 2,5 мл каждого.

Коровам второй группы (n = 12) вводили препарат, включающий в себя α-, γ-интерфероны и аминоселетон, трижды с 24-часовым интервалом в дозе 5 мл.

Животным третьей группы (n = 10) препараты не вводили и они служили в качестве отрицательного контроля.

На 10—12 дни после отела животные, включенные в опыт, подвергались клинико-акушерскому исследованию, по результатам которого определена эффективность применения аминоселеферона для профилактики послеродового эндометрита у коров. Клинико-акушерские исследования выполнены в соответствии с «Методическим пособием по профилактике бесплодия у высокопродуктивного молочного скота» [12].

От 5 коров из каждой группы перед введением препаратов и на 10—12 дни после отела отобраны пробы крови для проведения лабораторных исследований. В крови определено содержание лейкоцитов, лейкоформула, общих иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), бактерицидную и лизоцимную активность сыворотки крови (БАСК, ЛАСК), фагоцитарную активность лейкоцитов (ФАЛ), уровень фактора некроза опухолей ($ФНО_{\alpha}$) и интерлейкина — 2 (ИЛ-2). Гемоморфологический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60». Иммунологические показатели (БАСК, ЛАСК, ЦИК, общие иммуноглобулины, ФАЛ, ФЧ, ФИ) определяли с использованием стандартных и унифицированных методов в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке и коррекции иммунного статуса животных» [11].

Уровень $ФНО_{\alpha}$ и ИЛ-2 в сыворотке крови определено с использованием видоспецифичных тест-систем ИФА Bovine Elisa Kit Clood-Clone Corp (USA).

По завершении послеродового периода у коров, включенных в опыт, определены показатели воспроизводительной функции: количество оплодотворенных животных, период от отела до оплодотворения и коэффициент оплодотворения.

Экспериментальные данные подвергали математической обработке с использованием прикладной программы Statistica 8.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЙ

Установлено (табл. 1), что в группе отрицательного контроля эндометрит диагностирован у 20,0 % коров после нормальных родов и у 100,0 % — после осложнений родового акта.

После трехкратного применения бычьих рекомбинантных α- и γ-интерферонов эндометрит после физиологического течения родов диагностирован у 9,0 % коров, что в 2,2 раза меньше по сравнению с отрицательным контролем и на фоне осложненного течения родов — у 36,4 %, что меньше соответственно в 1,37 раза.

Таблица 1

Эффективность применения аминоселеферона для профилактики послеродового эндометрита у коров

Группа	Кол-во коров	Физиологическое течение родов				Осложненное течение родов				Эффективность, %
		норма		эндометрит		норма		эндометрит		
		коров	%	коров	%	коров	%	коров	%	
1. α- и γ-интерфероны	11	4	36,4	1	9,0	2	18,2	4	36,4	63,6
2. Аминоселеферон	12	6	50,0	0	0,0	3	25,0	3	25,0	75,0
3. Отрицательный контроль	10	3	30,0	2	20,0	0	0,0	5	50,0	30,0

Наиболее эффективным оказалось применение аминоселеферона трижды с 24-часовым интервалом, обеспечивающего снижение случаев послеродового эндометрита у коров в 2,0 раза по сравнению с отрицательным контролем и повышение профилактической эффективности в 2,5 раза.

Результаты иммунологических исследований крови коров до и после применения препаратов интерферонового ряда представлены в таблице 2. Установлено, что в группе отрицательного контроля на 10—12 день после отела у клинически здоровых животных установлено повышение содержания лейкоцитов на 7,4 %, по сравнению с первым днем послеродового периода, палочкоядерных нейтрофилов — на 16,7 %, моноцитов — на 33,3 %, общих иммуноглобулинов — на 8,2 %, фагоцитарного индекса — на 9,3 %, фагоцитарного числа — на 17,5 %, $ФНО_{\alpha}$ — на 5,9 %, ИЛ-2 — на 20,6 %, свидетельствующее о развитии воспалительных процессов в половых органах.

Применение бычьих рекомбинантных α-, γ-интерферонов сопровождается снижением уровня лейкоцитов в крови на 8,2 % по сравнению с животными из группы отрицательного контроля, эозинофилов — на 11,8 %, палочкоядерных нейтрофилов — на 20,0 %, моноцитов — на 37,5 % ($P < 0,001$), циркулирующих иммунных комплексов — на 21,5 % ($P < 0,05$), $ФНО_{\alpha}$ — на 34,8 % ($P < 0,01$), ИЛ-2 — на 32,8 % ($P < 0,01$), при повышении концентрации сегментоядерных нейтрофилов на 19,0 %, общих иммуноглобулинов — на 8,8 %, бактерицидной и лизоцимной активности сыворотки крови — соответственно на 4,8 и 8,2 %, что свидетельствует о снижении воспалительной реакции, эндогенной интоксикации и активизации гуморального звена неспецифической резистентности.

Трехкратное введение аминоселеферона, созданного на основе технологии рекомбинантных белков и криофракционирования, обеспечивает снижение содержания лейкоцитов на 16,4 %, в сравнении с отрицательным контролем, в том числе эозинофилов — на 31,4 % ($P < 0,01$), палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов — соответственно на 28,6 и 10,3 %, циркулирующих иммунных комплексов — на 37,6 % ($P < 0,01$), $ФНО_{\alpha}$ — на 47,9 % ($P < 0,001$), ИЛ-2 — на 52,1 % ($P < 0,001$), свидетельствующее о снижении воспалительного процесса в половых органах коров в послеродовой период. Одновременно в крови коров после применения аминоселеферона установлено повышение содержания лимфоцитов на 9,0 %, общих иммуноглобулинов — на 24,3 % ($P < 0,05$), лизоцимной активности сыворотки крови — на 16,5 %, фагоцитарной активности лейкоцитов — на 7,6 %, свидетельствующее об активизации гуморального и клеточного звена естественной резистентности.

Таблица 2

Иммунологические показатели крови коров до и после применения аминоселеферона для профилактики послеродового эндометрита у коров

Показатели	До введения препаратов, n = 15	После введения препаратов		
		α- и γ-интерферо-ны, n = 5	аминоселеферон, n = 5	отрицательный контроль, n = 5
1	2	3	4	5
Лейкоциты, 10^9/л	6,8 ± 0,33	6,7 ± 0,41	6,1 ± 0,19	7,3 ± 0,34
Эозинофилы, %	8,7 ± 0,38	4,5 ± 0,22	3,5 ± 0,15**	5,1 ± 0,31
Нейтрофилы, %:				
палочкоядерные	3,0 ± 0,13	2,8 ± 0,13	2,5 ± 0,15	3,5 ± 0,23
сегментоядерные	30,3 ± 1,7	32,5 ± 2,7	24,5 ± 0,7	27,3 ± 0,5
Моноциты, %	3,0 ± 0,23	2,5 ± 0,18***	4,0 ± 0,22	4,0 ± 0,19
Лимфоциты, %	55,0 ± 4,1	57,7 ± 3,1	65,5 ± 1,7	60,1 ± 0,3
Общие Jg, г/л	23,2 ± 1,9	27,3 ± 2,1	31,2 ± 2,1*	25,1 ± 1,8

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
ЦИК, г/л	1,0 ± 0,09	0,73 ± 0,03*	0,58 ± 0,04**	0,93 ± 0,05
БАСК, %	67,3 ± 3,8	74,2 ± 4,0	80,8 ± 3,4	70,8 ± 3,9
ЛАСК, мкг/мл	1,62 ± 0,05	1,71 ± 0,03	1,84 ± 0,06	1,58 ± 0,03
ФАЛ, %	73,3 ± 1,7	79,0 ± 1,7	80,7 ± 1,3	75,0 ± 5,7
ФИ, м.к/акт.фагоцит	5,4 ± 0,4	4,9 ± 0,2	6,1 ± 0,3	5,9 ± 0,3
ФЧ, м.к/фагоцит	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,1	4,9 ± 0,2	4,7 ± 0,2
$ФНО_{\alpha}$, пг/мл	375,8 ± 22,4	259,6 ± 18,2**	207,3 ± 14,1***	398,1 ± 21,3
ИЛ-2, пг/мл	89,3 ± 6,6	72,4 ± 4,1**	51,6 ± 3,8***	107,7 ± 7,6

* P < 0,05
** P < 0,01
*** P < 0,001 — в сравнении с отрицательным контролем

Показатели воспроизводительной функции коров при применении препаратов, содержащих интерфероны, представлены в таблице 3.

Установлено, что у коров из группы отрицательного контроля оплодотворилось 30,0 % животных в среднем через 101,6 дней, при коэффициенте оплодотворения, равном 2,33.

После введения бычьих рекомбинантных α-, γ-интерферонов оплодотворению подверглось 54,5 %, что в 1,82 раза выше, чем в отрицательном контроле.

При этом период от отела до оплодотворения у коров этой группы оказался короче на 13,3 дней, а коэффициент оплодотворения — на 0,3. Наилучшие показатели воспроизводительной функции были достигнуты после применения аминоселеферона.

Применение этого препарата привело к оплодотворению 75,0 % животных, что на 20,5 % выше по сравнению с введением α-, γ-интерферонов и на 45,0 % — чем в отрицательном контроле.

Использование аминоселеферона сопровождалось сокращением периода от отела до оплодотворения на 18,6—31,9 (P < 0,01) дней и коэффициента оплодотворения — на 0,45—0,75 (P < 0,05).

Таблица 3

Показатели воспроизводительной способности коров после применения аминоселеферона для профилактики послеродового эндометрита

№№ п/п	Группа животных	Кол-во животных	Кол-во оплодотворен-ных животных, коров/%	Период от отела до оплодотворения, дней	Коэффициент оплодотворения
1.	1. α- и γ-интерфероны	11	6/54,5	88,3 ± 5,1	2,03 ± 0,15
2.	2. Амино-селеферон	12	9/75,0	69,7 ± 4,2**	1,58 ± 0,12*
3.	3. Отрицательный контроль	10	3/30,0	101,6 ± 8,4	2,33 ± 0,17

* P < 0,05
** P < 0,01
*** P < 0,001 — в сравнении с отрицательным контролем

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, трехкратное введение аминоселеферона коровам после отела обеспечивает снижение случаев послеродового эндометрита в 2,0 раза по сравнению с отрицательным контролем и повышение профилактической эффективности в 2,5 раза. Применение аминоселеферона коровам сопровождается купированием воспалительного процесса в половых органах коров в послеродовой период, а также активизацией гуморального и клеточного звена естественной резистентности, что способствует оплодотворению 75,0 % животных, при сокращении продолжительности бесплодия на 18,6—31,9 дней и коэффициента оплодотворения — на 0,45—0,75.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вечеркин, А. С. Нерациональное использование антибиотиков в животноводстве / А. С. Вечеркин // Ветеринария. — 2004. — № 9. — С. 7—9.

2. Гавриш, В. Г. Гистерофур для лечения при эндометрите коров / В. Г. Гавриш, В. П. Родин, С. В. Семенов // Ветеринария. — 1996. — № 5. — С. 40—43.

3. Даричева, Н. Н. Тканевая терапия в ветеринарной медицине / Н. Н. Даричева, В. А. Ермолаев: Монография. — Ульяновск, УГСХА, 2011. — 168 с.

4. Ефимочкина, Н. Р. Антибиотикорезистентность штаммов Campylobacter jejuni, выделенных из пищевых продуктов / Н. Р. Ефимочкина, Ю. В. Короткевич, В. В. Стеценко и др. // Вопросы питания. — 2017. — Т. 86. — № 1. — С. 17—27.

5. Забровская, А. В. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства / А. В. Забровская // Farm Animals. — 2013. — № 1. — С. 78—83

6. Зимников, В. И. Динамика показателей морфобиохимического статуса больных субклиническим маститом коров при применении препарата АМСФ / В. И. Зимников, Н. Т. Климов, В. И. Могрунова и др. // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2020. — № 3 (12). — С. 81—88.

7. Зинченко, Д. А. Влияние тканевых биостимуляторов на организм животных / Д. А. Зинченко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 3—1. — С. 124—125.

8. Кузьмич, Р. Г. Влияние сократительной функции матки на послеродовой эндометрит у коров / Р. Г. Кузьмич // Ветеринария. — 2000. — № 2. — С. 37—38.

9. Лободин, К. А. Плацента активное начало — препарат для коррекции воспроизводительной функции коров / К. А. Лободин // Ветеринария. — 2006. — № 7. — С. 38—41.

10. Медведев, Г. Ф. Частота проявления, лечение и профилактика болезней метритного комплекса / Г. Ф. Медведев, Н. И. Гавриченко, И. А. Долин, О. Т. Экхорутомвен // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных. — Материалы Международ. научно-практич. конф., посвящ. 75-летию со дня рожд. проф. Г. Ф. Медведева. — Горки, БСХА, 2013. — С. 465—473.

11. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных / А. Г. Шахов, Ю. Н. Масьянов, М. И. Рецкий и др. — Методические рекомендации. — Воронеж, 2005. — 116 с.

12. Методическое пособие по профилактике бесплодия у высокопродуктивного молочного скота / А. Г. Нежданов, С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин и др. — Методическое пособие. — Воронеж, 2010. — 54 с.

13. Распутина, О. В. Оксидативный гомеостаз у стельных коров и при остром гнойно-катаральном эндометрите / О. В. Распутина, М. Н. Скомарова, Д. Д. Цырендоржиев, В. В. Курилин // Ветеринария. — 2007. — № 1. — С. 35—37.

14. Сидоренко, С. В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия. Антибактериальные препараты / С. В. Сидоренко // Русский мед. журнал. — 1998. — Т. 6. — № 11. — С. 717—725.

15. Скориков, В. Н. Применение бычьих рекомбинантных α-, γ-интерферонов и простагландина $F_{2\alpha}$ для профилактики острого послеродового эндометрита у коров / В. Н. Скориков // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2019. — № 2 (7). — С. 51—55.

16. Турченко, А. Н. Этиология, профилактика и терапия акушерско-гинекологической патологии у коров на фермах промышленного типа / А. Н. Турченко, И. С. Коба // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных. — Матер. международ. научно-практич. конф., посвященной 100-летию со дня рождения проф. В. А. Акатова. — Воронеж, 2009. — С. 369—372.

17. Шабунин, С. В. Аминоселетон в комплексной терапии больных эндометритом коров / С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов, В. И. Михалев, Г. А. Востроилова, В. Н. Скориков, В. В. Филин // Ветеринария. — 2014. — № 1. — С. 34—37.

18. Шапошников, И. Т. Показатели морфологического статуса крови и белкового обмена у коров, находящихся в условиях экологического неблагополучия, после применения интерферонов в сочетании с Аминоселетоном / И. Т. Шапошников, В. Н. Коцарев, Г. Г. Чусова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2020. — № 3. — С. 190—194.

19. Galon, N. Factors affecting fertility of dairy cows in Israel / N. Galon, Y. Zeron, E. Ezra // J. Reprod. Dev. — 2010. — V. 56. — P. 8—14.

20. Kumar, S. Plasma pharmacokinetics and milk levels of ceftriaxone following single intravenous administration in healthy and endometritic cows / S. Kumar, A. K. Srivastava, V. K. Dumka et al. // Vet Res Commun. — 2010. — 34 (6). — P. 503—510.

21. Santos, T. M. Antimicrobial resistance and presence of virulence factor genes in Arcanobacterium pyogenes isolated from the uterus of postpartum dairy cows / TM. Santos, LS. Caixeta, VS. Machado, AK. Rauf, RO. Gilbert, RC. Bicalho // Vet Microbiol. — 2010. — Sep 28;145(1—2). — 9—84.

22. Sheldon, I. M. Minimum inhibitory concentrations of some antimicrobial drugs against bacteria causing uterine infections in cattle / I. M. Sheldon // Vet. Record. — 2004. — V. 65. — P. 289—299.

Скориков Владимир Николаевич — кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «ВНИВИПФиТ

Виталий Иванович Михалев — доктор ветеринарных наук**,** заведующий лабораторией болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Сашнина Лариса Юрьевна — доктор ветеринарных наук**,** заведующая лабораторией иммунологии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

UDC 619:615.03:618.7:636.2

EFFICACY OF APPLICATION OF AMINOSELEFERON FOR PREVENTION OF POSTNATAL ENDOMETRITIS IN COWS

© 2021 V. N. Skorikov, V. I. Mikhalev, L. Yu. Sashnina

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: mikhalevvit@yandex.ru

Received 15.04.2021

Abstract. Threefold application of aminoseleferon, starting on the first day after calving, at a dose of 5 ml/animal with a 24-hour interval, provides a 2.0 times decrease in the incidence of postpartum endometritis in cows compared with negative control and an increase in prophylactic efficacy by 2.5 times (75.0 %). Threefold administration of aminoseleferon provides a decrease in the content of leukocytes by 16.4 %, in comparison with the negative control, eosinophils — by 31.4 % ($P < 0.01$), stab and segmented neutrophils — by 28.6 and 10.3 %, respectively, circulating immune complexes — by 37.6 % ($P < 0.01$), TNFα — by 47.9 % ($P < 0.001$), IL-2 — by 52.1 % ($P < 0.001$), with an increase in the level of lymphocytes by 9.0 %, total immunoglobulins — by 24.3 % ($P < 0.05$), serum lysozyme activity — by 16.5 %, leukocyte phagocytic activity — by 7.6 %, which indicates a decrease in the inflammatory process in genital organs of cows in the postpartum period and activation of the humoral and cellular links of natural resistance. The application of aminoseleferon in cows leads to the fertilization of 75.0 % of animals, with a reduction in the duration of infertility by 18.6—31.9 days and the fertilization rate by 0.45—0.75.
Keywords: cows, aminoseleferon, postpartum endometritis, prevention.

One of the main conditions for the intensive management of dairy cattle breeding is an increase in milk productivity and reproductive abilities of the breeding stock that is constrained by a number of factors, which contain postpartum diseases, including acute endometritis. Acute postpartum endometritis is diagnosed in 25—75 % of calved cows and tends to progress in recent years [2, 8, 10, 16, 19].

The increase in the number of animals with postpartum endometritis can be explained, on the one hand, by an increase in the milk productivity of the breeding stock and, as a consequence, a decrease in the resistance of animals, and, on the other hand, by increased microbial pressure and the emergence of highly resistant strains of microorganisms with multidrug resistance [1, 4, 5, 14, 21].

For the treatment of cows with postpartum inflammatory diseases, in most cases, antimicrobial chemotherapeutic agents are used [13, 20, 22].

Therefore, one of the tasks of modern veterinary obstetrics is to increase therapeutic and prophylactic measures for postpartum pathologies of cows through the design of new environmentally friendly drugs and methods of exposure.

One of the directions is the use of general stimulating agents aimed at increasing the body's resistance. For these purposes, tissue drugs, immunomodulators, etc. are used [3, 7, 9, 17]. Recently, interferon drugs are widely used in veterinary obstetrics: submastin, biferon-b, gentabiferon-b, etc. [6, 15, 18]. Therefore, the design of new interferon-based agents for the therapy and prevention of postpartum endometritis in cows is an urgent task and requires comprehensive study.

The objective of this work is to study the efficacy of application of aminoseleferon for the prevention of postpartum endometritis in cows.

MATERIALS AND METHODS

The study of the efficacy of the application of aminoseleferon for the prevention of postpartum endometritis was carried out on 33 animals on the first day after calving. The animals were divided into three groups according to the analogy principle. The groups included cows with a physiological course of calving and its complications (obstetrics, retained placenta).

The animals of the first group (n = 11) were injected with bovine recombinant interferons -α and –γ at a dose of 2.5 ml three times with a 24-hour interval.

The cows of the second group (n = 12) were injected with the drug, which included interferons -α, — γ and aminoseleton, at a dose of 5 ml three times with a 24-hour interval.

The animals of the third group (n = 10) were not injected with drugs and they served as a negative control.

On days 10—12 after calving, the animals included in the experiment were subjected to a clinical and obstetric study, according to the results of which the efficacy of aminoseleferon application for the prevention of postpartum endometritis in cows was determined. Clinical and obstetric studies were carried out in accordance with the Methodological Manual for the Prevention of Infertility in High Yielding Dairy Cattle [12].

Blood samples were taken from 5 cows from each group for laboratory research before the administration of drugs and 10—12 days after calving. Blood content of leukocytes, leukoformula, total immunoglobulins, circulating immune complexes (CIC), serum bactericidal and lysozyme activity (SBA, SLA), phagocytic activity of leukocytes (PAL), the level of tumor necrosis factor (TNF_{α}) and interleukin-2 (IL-2). Hemomorphological blood analysis was performed on an ABX Micros 60 hematological analyzer. Immunological indicators (SBA, SLA, CIC, total immunoglobulins, PAL, PhN, PhI) were determined using standard and unified methods in accordance with the Methodological Recommendations for the Assessment and Correction of the Immune Status of Animals [11]. Serum TNF_{α} and IL-2 levels were determined using species-specific ELISA test systems Bovine Elisa Kit Cloud-Clone Corp (USA).

At the end of the postpartum period, the indicators of reproductive function were determined in cows included in the experiment: the number of fertilized animals, the period from calving to fertilization, and the fertilization rate.

The experimental data were subjected to mathematical processing using Statistica 8.0 application program. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

STUDY RESULTS

It was found (Table 1) that in the negative control group, endometritis was diagnosed in 20.0 % of cows after normal calving and in 100.0 % — after complicated calving.

After three times use of recombinant bovine interferons -α and -γ, endometritis was diagnosed in 9.0 % of cows after the physiological course of calving, which was by 2.2 times less compared with negative control and against the background of a complicated course of calving — in 36.4 %, which was lesser by 1.37 times, respectively.

Table 1

The efficacy of the application of aminoseleferon for prevention of postpartum endometritis in cows

Group	Number of cows	Physiological course of calving				Complicated course of calving				Efficacy, %
		norm		endometritis		norm		endometritis		
		cows	%	cows	%	cows	%	cows	%	
1. Interferons -α & -γ	11	4	36.4	1	9.0	2	18.2	4	36.4	63.6
2. Aminoseleferon	12	6	50.0	0	0.0	3	25.0	3	25.0	75.0
3. Negative control	10	3	30.0	2	20.0	0	0.0	5	50.0	30.0

The most effective was threefold application of aminoseleferon with a 24-hour interval, providing a decrease in the incidence of postpartum endometritis in cows by 2.0 times compared with negative controls and an increase in prophylactic efficacy by 2.5 times.

The results of immunological studies of the blood of cows before and after the application of drugs of the interferon series are presented in Table 2. It was found that in the negative control group on days 10—12 after calving in clinically healthy animals, there was an increase in the content of leukocytes by 7.4 %, compared with the first day of postpartum period, stab neutrophils — by 16.7 %, monocytes — by 33.3 %, total immunoglobulins — by 8.2 %, phagocytic index — by 9.3 %, phagocytic number — by 17.5 %, TNF_{α} — by 5.9 %, IL-2 — by 20.6 %, indicating the development of inflammatory processes in genitals.

The application of recombinant bovine interferons -α, — γ was accompanied by a decrease in the level of leukocytes in the blood by 8.2 % compared with the animals from the negative control group, eosinophils — by 11.8 %, stab neutrophils — by 20.0 %, monocytes — by 37.5 % ($P < 0.001$), circulating immune complexes — by 21.5 % ($P < 0.05$), TNF_{α} — by

34.8 % (P < 0.01), IL-2 — by 32.8 % (P < 0.01), with an increase in the concentration of segmented neutrophils by 19.0 %, total immunoglobulins — by 8.8 %, serum bactericidal and lysozyme activity — by 4.8 and 8.2 %, respectively, which indicated a decrease inflammatory reaction, endogenous intoxication and activation of the humoral link of nonspecific resistance.

Threefold administration of aminoseleferon, designed on the basis of the technology of recombinant proteins and cryofractionation, provides a decrease in the content of leukocytes by 16.4 %, in comparison with the negative control, including eosinophils — by 31.4 % (P < 0.01), stab and segmented neutrophils — by 28.6 and 10.3 %, respectively, circulating immune complexes — by 37.6 % (P < 0.01), TNF_{α} — by 47.9 % (P < 0.001), IL-2 — by 52.1 % (P < 0.001), indicating a decrease in the inflammatory process in the genital organs of cows in the postpartum period. At the same time, an increase in the content of lymphocytes by 9.0 % was found in the blood of cows after the application of aminoseleferon, an increase in the content of lymphocytes by 24.3 % (P < 0.05), serum lysozyme activity — by 16.5 %, and phagocytic activity of leukocytes — by 7.6 %, indicating the activation of the humoral and cellular links of natural resistance.

Table 2

Immunological blood indicators of cows before and after the application of aminoseleferon for the prevention of postpartum endometritis in cows

Indicators	Before drug administration, n = 15	After drug administration		
		Interferons –α & -γ, n = 5	Amioseleferon, n = 5	Negative control, n = 5
Leukocytes, 10^9/L	6.8 ± 0.33	6.7 ± 0.41	6.1 ± 0.19	7.3 ± 0.34
Eosinophils, %	8.7 ± 0.38	4.5 ± 0.22	3.5 ± 0.15**	5.1 ± 0.31
Neutrophils	—	—	—	—
stab	3.0 ± 0.13	2.8 ± 0.13	2.5 ± 0.15	3.5 ± 0.23
segmented	30.3 ± 1.7	32.5 ± 2.7	24.5 ± 0.7	27.3 ± 0.5
Monocytes, %	3.0 ± 0.23	2.5 ± 0.18***	4.0 ± 0.22	4.0 ± 0.19
Lymphocytes, %	550 ± 4.1	57.7 ± 3.1	65.5 ± 1.7	60.1 ± 0.3
Total Ig, g/L	23.2 ± 1.9	27.3 ± 2.1	31.2 ± 2.1*	25.1 ± 1.8
CIC, g/L	1.0 ± 0.09	0.73 ± 0.03*	0.58 ± 0.04**.	0.93 ± 0.05
SBA, %	67.3 ± 3.8	74.2 ± 4.0	80.8 ± 3.4	70.8 ± 3.9
SLA, μg/ml	1.62 ± 0.05	1.71 ± 0.03	1.84 ± 0.06	1.58 ± 0.03
PAL, %	73.3 ± 1.7	79.0 ± 1.7	80.7 ± 1.3	75.0 ± 5.7
PhI, m. c./act. phagocyte	5.4 ± 0.4	4.9 ± 0.2	6.1 ± 0.3	5.9 ± 0.3
PhN, m. c./ phagocyte	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.1	4.9 ± 0.2	4.7 ± 0.2
TNF_{α}, pg/ml	375.8 ± 22.4	259.6 ± 18.2**	207.3 ± 14.1***	398.1 ± 21.3
IL-2, pg/ml	89.3 ± 6.6	72.4 ± 4.1**	51.6 ± 3.8***	107.7 ± 7.6

* P < 0.05
** P < 0.01
*** P < 0.001 — in comparison with the negative control

The indicators of the reproductive function of cows when using drugs containing interferons are presented in Table 3.

It was found that in the cows from the negative control group, 30.0 % of animals were fertilized on average in 101.6 days, with a fertilization rate of 2.33.

After the introduction of recombinant bovine interferons -α, -γ, 54.5 % of animals were fertilized, which was by 1.82 times higher than in the negative control. At the same time, the period from calving to fertilization in the cows of this group was shorter by 13.3 days, and the fertilization rate — by 0.3.

Table 3

Indicators of the reproductive ability of cows after the application of aminoseleferon for the prevention of postpartum endometritis

No.	Group of animals	Number of animals	Number of fertilized animals,	Period from calving to fertilization, days	Coefficient of fertilization
1.	1. Interferons -α & -γ	11	6/54.5	88.3 ± 5.1	2.03 ± 0.15
2.	2. Aminoseleferon	12	9/75.0	69.7 ± 4.2**	1.58 ± 0.12*
3.	3. Negative control	10	3/30.0	101.6 ± 8.4	2.33 ± 0.17

* P < 0.05
** P < 0.01
*** P < 0.001 — in comparison with the negative control

The best indicators of reproductive function were achieved after the application of aminoseleferon. The application of this drug led to the fertilization of 75.0 % of animals, which was by 20.5 % higher compared with the administration of interferons -α, — γ and by 45.0 % higher than in the negative control. The application of aminoseleferon was accompanied by a decrease in the period from calving to fertilization by 18.6—31.9 (P < 0.01) days and the fertilization rate by 0.45—0.75 (P < 0.05).

CONCLUSION

Thus, threefold administration of aminoseleferon to cows after calving provides a 2.0 times decrease in the incidence of postpartum endometritis compared with the negative control and an increase in prophylactic efficacy by 2.5-fold. The use of aminoseleferon in cows is accompanied by the suppression of the inflammatory process in the genital organs of cows in the postpartum period, as well as the activation of the humoral and cellular link of natural resistance, which contributes to the fertilization of 75.0 % of animals, while reducing the duration of infertility by 18.6—31.9 days and the fertilization rate — by 0.45—0.75.

REFERENCES

23. Vecherkin, A. S. Irrational use of antibiotics in animal husbandry / A. S. Vecherkin // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 2004. — No. 9. — P. 7—9.

24. Gavrish, V. G. Gisterofur for the treatment of bovine endometritis / V. G. Gavrish, V. P. Rodin, S. V. Semenov // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 1996. — No. 5. — P. 40—43.

25. Daricheva, N. N. Tissue therapy in veterinary medicine / N. N. Daricheva, V. A. Ermolaev: Monograph. — Ulyanovsk, UGSKhA [USAA], 2011. — 168 p.

26. Efimochkina, N. R. Antibiotic resistance of Campylobacter jejuni strains isolated from food / N. R. Efimochkina, Yu.V. Korotkevich, V. V. Stetsenko et al. // Voprosy pitaniya [Nutrition issues]. — 2017. — V. 86. — No. 1. — P. 17—27.

27. Zabrovskaya, A. V. Sensitivity to antimicrobial drugs of microorganisms isolated from farm animals and livestock products / A. V. Zabrovskaya // Farm Animals. — 2013. — No. 1. — P. 78—83

28. Zimnikov, V. I. The dynamics of morphobiochemical status indicators of cows with subclinical mastitis when using AMSF / V. I. Zimnikov, N. T. Klimov, V. I. Mogrunova et al. // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2020. — No. 3(12). — P. 81—88.

29. Zinchenko, D. A. Effect of tissue biostimulators on the animal organism / D. A. Zinchenko // International Journal of Applied and Fundamental Research. — 2014. — No. 3—1. — P. 124—125.

30. Kuzmich, R. G. Effect of uterine contractile function on postpartum endometritis in cows / R. G. Kuzmich // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 2000. — No. 2. — P. 37—38.

31. Lobodin, K. A. Placenta active beginning — a drug for correcting the reproductive function of cows / K. A. Lo-

bodin // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 2006. — No. 7. — P. 38—41.

32. Medvedev, G. F. The frequency of manifestation, treatment and prevention of diseases of the metritic complex / G. F. Medvedev, N. I. Gavrichenko, I. A. Dolin, O. T. Ekhorutomven // Actual problems of veterinary obstetrics and animal reproduction. — Materials of International scientific and practical conf., dedicated to the 75th anniversary since the birth of prof. G. F. Medvedev. — Gorki, BSKhA [BSAA], 2013. — P. 465—473.

33. Methodological recommendations for the assessment and correction of the immune status of animals / A. G. Shakhov, Yu.N. Masyanov, M. I. Retskiy et al. — Methodological recommendations. — Voronezh, 2005. — 116 p.

34. Methodical manual for the prevention of infertility in high yielding dairy cattle / A. G. Nezhdanov, S. V. Shabunin, Yu.N. Alekhin et al. — Methodological manual. — Voronezh, 2010. — 54 p.

35. Rasputina, O. V. Oxidative homeostasis in parous cows and in case of acute purulent-catarrhal endometritis / O. V. Rasputin, M. N. Skomarova, D. D. Tsyrendorzhiev, V. V. Kurilin // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 2007. — No. 1. — P. 35—37.

36. Sidorenko, S. V. Microorganism resistance and antibiotic therapy. Antibacterial drugs / S. V. Sidorenko // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian medical journal]. — 1998. — V. 6. — No. 11. — P. 717—725.

37. Skorikov, V. N. The use of bovine recombinant interferons -α, — γ and prostaglandin $F2_{\alpha}$ for the prevention of acute postpartum endometritis in cows / V. N. Skorikov // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2019. — No. 2 (7). — P. 51—55.

38. Turchenko, A. N. Etiology, prevention and therapy of obstetric and gynecological pathology in cows on industrial-type farms / A. N. Turchenko, I. S. Koba // Modern problems of veterinary provision of reproductive health of animals. — Mater. of international scientific and practical conf., dedicated to the 100th anniversary since the birth of prof. V. A. Akatov. — Voronezh, 2009. — P. 369—372.

39. Shabunin, S. V. Aminoseleton in the combined therapy of cows with endometritis / S. V. Shabunin, A. G. Nezhdanov, V. I. Mikhalev, G. A. Vostroilova, V. N. Skorikov, V. V. Filin // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 2014. — No. 1. — P. 34—37.

40. Shaposhnikov, I. T. Indicators of blood morphological status and protein metabolism in cows under adverse environmental conditions after the use of interferons in combination with Aminoseleton / I. T. Shaposhnikov, V. N. Kotsarev, G. G. Chusova // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii [Normative-legal regulatory issues in veterinary medicine]. — 2020. — No. 3. — P. 190—194.

41. Galon, N. Factors affecting fertility of dairy cows in Israel / N. Galon, Y. Zeron, E. Ezra // J. Reprod. Dev. — 2010. — V. 56. — P. 8—14.

42. Kumar, S. Plasma pharmacokinetics and milk levels of ceftriaxone following single intravenous administration in healthy and endometritic cows / S. Kumar, A. K. Srivastava, V. K. Dumka et al. // Vet Res Commun. — 2010. — 34 (6). — P. 503—510.

43. Santos, T. M. Antimicrobial resistance and presence of virulence factor genes in Arcanobacterium pyogenes isolated from the uterus of postpartum dairy cows / TM. Santos, LS. Caixeta, VS. Machado, AK. Rauf, RO. Gilbert, RC. Bicalho // Vet Microbiol. — 2010. — Sep 28;145(1—2). — 9—84.

44. Sheldon, I. M. Minimum inhibitory concentrations of some antimicrobial drugs against bacteria causing uterine infections in cattle / I. M. Sheldon // Vet. Record. — 2004. — V. 65. — P. 289—299.

Skorikov Vladimir Nikolaevich — Candidate of Veterinary Sciences, Senior Scientific Associate of the Laboratory of Reproductive Organs, Mammary Gland and Young Farm Animals' Diseases, FSBSI «ARVRIPP&T»

Vitaliy Ivanovich Mikhalev — Doctor of Veterinary Sciences, Head of the Laboratory of Reproductive Organs, Mammary Gland and Young Farm Animals' Diseases, FSBSI «ARVRIPP&T»

Sashnina Larisa Yuryevna — Doctor of Veterinary Sciences, Head of the Laboratory of Immunology, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:[616—002:615.36]:636.4 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.75

КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА СВИНОМАТОК С ПОМОЩЬЮ БИФЕРОНА-С И АМИНОСЕЛЕТОНА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНАХ

© 2021 Ю. Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, Ю. Ю. Владимирова, Н. В. Карманова, И. С. Перепелкина

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж
E-mail: ldmvdc@mail.ru

Материал поступил в редакцию 01.04.2021 г.

Аннотация. Изучено влияние препарата интерферонового ряда — биферона-Б и тканевого — аминоселетона на иммунные показатели свиноматок и их репродуктивное здоровье. Исследования выполнены на трех группах свиноматок, подобранных в опыт на 103—105 день супоросности с соблюдением принципа аналогов. Животные первой группы (n = 13) без назначения препаратов служили контролем. Свиноматкам второй группы (n = 12) внутримышечно вводили биферон-С до опороса двукратно: первый раз за 72, повторно за 24 часа и однократно в первые сутки после родов в дозе 10 мл на животное, третьей (n = 14) — парентерально инъецировали аминоселетон по такой же схеме в той же дозе. От пяти свиноматок из каждой группы до введения препаратов и перед отъемом поросят получали пробы крови для определения иммунологических показателей. Установлено, что у свиноматок с применением биферона-Б и аминоселетона в сравнении с контролем были выше показатели общих иммуноглобулинов соответственно на 11,4 % и 13,9 %, бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) — на 6,8 % и 8,7 %, лизоцимной активности сыворотки крови (ЛАСК) — на 18,0 % и 47,2 %, фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) — на 8,6 % и 10,1 %, фагоцитарного индекса (ФИ) — на 7,6 % и 18,7 %, фагоцитарного числа (ФЧ) — на 11,4 % и 17,6 %, меньше выявляли послеродовые болезни в 1,4 раза и 2,2 раза, в т. ч. эндометрит — в 1,2 раза и 2,2 раза, метрит-мастит-агалактию — в 1,9 раза и 2,2 раза. У них при отъеме средняя масса одного поросенка превышала показатели контроля соответственно на 3,5 % и 13,7 %, а сохранность — на 4,7 % и 7,6 %, стадия возбуждения полового цикла наступала раньше, скрытый эндометрит выявляли меньше в 1,4 раза и 3,2 раза. Оплодотвояемость была выше на 10,0 % и 12,3 %. Препараты биферон-С и аминоселетон оказали активизирующее влияние на иммунныцй статус свиноматок, что способствовало снижению воспалительных процессов в репродуктивных органах и положительно отразилось на развитии и сохранности поросят и дальнейшей воспроизводительной функции.

Ключевые слова: свиноматки, биферон-С, аминоселетон, иммунологические показатели, половые органы, воспалительные процессы, репродуктивные показатели.

Воспалительные процессы в половых органах свиноматок, проявляющиеся как в острой (послеродовой гнойно-катаральный эндометрит и метрит-мастит-агалактия), так и в хронической (скрыто протекающий эндометрит) форме являются одной из проблем при воспроизводстве свиней. Их проявление у свиноматок сопровождается высокой заболеваемостью и гибелью поросят, нарушением половой цикличности, снижением оплодотворяемости и многоплодия, преждевременным выбытием из репродуктивного стада, что наносит свиноводческим хозяйствам большой экономический ущерб [1, 2]. Непосредственной причиной их появления у свиноматок является проникновение и размножение в матке и молочной железе свиноматок различных микроорганизмов (бактерий, микоплазм, вирусов и т. п.) на фоне снижения общей и местной неспецифической резистентности с последующей интоксикацией организма [3—6].

В связи с этим при проведении фармакопрофилактики болезней воспалительного характера в репродуктивных органах у свиноматок важное значение придается применению общестимулирующих средств, обладающих активизирующим дей-

ствием на метаболические и регенеративные процессы, повышающих резистентность организма [7—12].

Целью исследований явилось изучение влияния препаратов биологически активного действия — биферона-С и аминоселетона на иммунный статус свиноматок и возможности их применения при профилактике воспалительных процессов в репродуктивных органах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования выполнены в условиях свиноводческого предприятия на 39 свиноматках помеси пород крупной белой и ландрас, взятых в опыт на 103—105 день супоросности и разделенных по принципу аналогов на три группы. Животные первой группы (n = 13) без назначения препаратов составили контроль.

Свиноматкам второй группы (n = 12) внутримышечно вводили биферон-С до опороса двукратно: первый раз за 72 часа и повторно за 24 часа и однократно — в первые сутки после родов в дозе 10 мл на животное. Маткам третьей группы (n = 14) парентерально по такой же схеме и в той же дозе инъецировали аминоселетон.

От пяти свиноматок из каждой группы до введения препаратов и перед отъемом поросят (28 день подсосного периода) были получены пробы крови и определены общие иммуноглобулины, БАСК, ЛАСК, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), ФАЛ, ФЧ, ФИ.

Исследования крови на содержание общих иммуноглобулинов, величины БАСК, ЛАСК, ЦИК, ФАЛ, ФЧ, ФИ определены в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке и коррекции неспецифической резистентности животных» (А. Г. Шахов и др., 2005) и «Методическими рекомендациями по оценке и коррекции иммунного статуса животных» (А. Г. Шахов и др., 2005).

В ходе проведения опыта учтены степень развития поросят и их сохранность, сроки проявления у свиноматок стадии возбуждения полового цикла, наличие в половых органах признаков хронического воспаления, оплодотворяемость.

Полученный материал подвергнут статистической обработке с использованием компьютерных программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованиями крови, полученной у подопытных свиноматок в начале опыта, не выявлено существенных различий по большинству показателей иммунного статуса (табл. 1).

При повторном исследовании крови у свиноматок контрольной группы в сравнении с исходными данными в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета не установлено существенных различий по большинству тестируемых показателей.

Таблица 1

Иммунологические показатели крови свиноматок

Группа животных	Общие ИГ (мг/мл)	БАСК (%)	ЛАСК (мкг/мммл)	ЦИК (мг/мл)	ФАЛ (%)	ФИ (у. е.)	ФЧ (у. е.)
	103—105день супоросности						
1 группа	38,26 ± 0,42	82,65 ± 2,69	1,57 ± 0,053	0,741 ± 0,046	76,9 ± 0,94	5,24 ± 0,49	4,28 ± 0,71
2 группа	38,43 ± 0,53	83,28 ± 2,94	1,75 ± 0,132	0,732 ± 0,038	77,1 ± 1,17	5,21 ± 0,43	4,55 ± 0,17
3 группа	38,27 ± 0,32	83,58 ± 3,18	1,79 ± 0,174	0,692 ± 0,069	77,6 ± 1,95	5,43 ± 0,30	4,49 ± 0,37
	перед отъемом поросят						
1 группа	37,47 ± 1,51	81,32 ± 1,87	1,78 ± 0,105	0,618 ± 0,079	78,3 ± 1,12	5,51 ± 0,40	4,56 ± 0,32
2 группа	41,73 ± 1,37	86,86 ± 1,90	2,10 ± 0,168	0,244** ± 0,069	85,0* ± 1,78	5,93 ± 0,44	5,08 ± 0,43
3 группа	42,67 ± 1,22	88,36* ± 1,49	2,62* ± 0,233	0,188** ± 0,083	86,2** ± 1,17	6,54 ± 0,62	5,28 ± 0,47

* $p < 0,02$

** $p < 0,002$—0,01 — к контролю

У свиноматок с применением биферона-С и аминоселетона наблюдались выраженные изменения в показателях иммунного статуса. Из показателей гуморального звена иммунитета у них повысилось содержание общих иммуноглобулинов соответственно на 8,6 % и 11,5 %, БАСК — на 4,3 % и 5,7 %, ЛАСК — на 20,0 % и 46,3 % ($p < 0,05$) при меньшем количестве ЦИК соответственно в 3,0 раза ($p < 0,001$) и 3,7 раза ($p < 0,002$). По отношению к животным контрольной группы у них были выше значения общих иммуноглобулинов соответственно на 11,4 % и 13,9 %, БАСК — на 6,8 % и 8,7 % ($p < 0,02$), ЛАСК — на 18,0 % и 47,2 % ($p < 0,02$) и меньше величины ЦИК в 2,5 раза ($p < 0,01$) и 3,7 раза ($p < 0,01$).

Клеточное звено иммунитета у свиноматок с применением биферона-С и аминоселетона характеризовалось более высокими показателями поглотительной активности нейтрофильных гранулоцитов, заключающимися в повышении ФАЛ соответственно на 10,2 % и 11,1 % ($p < 0,01$), ФИ — на 13,8 % и 20,4 %, ФЧ — на 11,6 % и 17,6 %. В сравнении с животными первой группы у них показатель ФАЛ был выше соответственно на 8,6 % ($p < 0,02$) и 10,1 % ($p < 0,002$), ФИ — на 7,6 % и 18,7 %, ФЧ — на 11,4 % и 17,6 %. Заболеваемость послеродовыми болезнями свиноматок контрольной группы составила 46,2 %, в том числе гнойно-катаральным эндометритом — 30,8 % и метрит-мастит-агалактией — в 15,4 % (табл. 2).

У животных, которым вводили биферон-С и аминоселетон, послеродовые болезни регистрировали реже, чем в контроле, соответственно в 1,4 раза и 2,2 раза, в том числе эндометритом — в 1,2 раза и 2,2 раза и метрит-мастит-агалактией — в 1,9 раза и 2,2 раза.

Применение свиноматкам препаратов благоприятно отразилось на развитии и сохранности поросят. К завершению подсосного периода (табл. 3) от свиноматок с назначением биферона-С и аминоселетона в расчете на одно гнездо по отношению к контролю было отнято поросят на 6,2 и 7,2 % больше. Их средняя масса была выше на 3,5 % и 13,7 % ($p < 0,01$), а сохранность — на 4,7 % и 7,6 %.

Стадия возбуждения полового цикла у свиноматок контрольной группы проявилась через 4,9 ± 0,34 дня после отъема поросят (табл. 4).

Таблица 2

Степень распространения послеродовых осложнений у свиноматок

Группа свиноматок	Заболело свиноматок послеродовыми болезнями					
	всего		в том числе			
			эндометритом		ММА	
	число	%	число	%	число	%
Первая	6	46,2	4	30,8	2	15,4
Вторая	4	33,3	3	25,0	1	8,3
Третья	3	21,4	2	14,3	1	7,1

Таблица 3

Показатели развития и сохранности поросят к отъему

Показатели	Группы свиноматок		
	первая	вторая	третья
Количество поросят на 1 свиноматку, гол.	9,7 ± 0,41	10,3 ± 0,34	10,4 ± 0,28
Средняя масса одного поросенка, кг	6,35 ± 0,24	6,57 ± 0,19	7,22 ± 0,18
Сохранность, %	79,7	84,4	87,3

Таблица 4

Показатели отдаленных результатов воспроизводительной функции свиноматок

Показатели	Группы свиноматок		
	первая	вторая	третья
Сроки проявления стадии возбуждения полового цикла после отъема поросят, дней	4,9 ± 0,34	4,2 ± 0,29	3,9 ± 0,32
Зарегистрировано свиноматок со скрытым эндометритом, гол./%	3/23,0	2/16,7	1/7,1
Осеменено свиноматок, гол. Из них оплодотворилось, гол./%	10 8/80,0	10 9/90,0	13 13/92,3

У животных с применением биферона-С и аминоселетона ее регистрировали раньше соответственно на 0,7 и 1,0 ($p < 0,05$) дней, скрытый эндометрит выявляли реже в 1,4 раза и 3,2 раза. Из числа подвергнутых осеменению свиноматок, показатель оплодотворяемости был выше соответственно на 10,0 % и 12,3 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты биферон-С и аминоселетон, вводимые свиноматкам на 103—105 день беременности, оказывают положительное влияние на их иммунный статус, способствуя повышению устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды и снижению воспалительных процессов в половых органах, улучшению воспроизводительной функции, характеризующейся сокращением сроков наступления стадии возбуждения полового цикла после отъема поросят, повышением оплодотворяемости, увеличением массы и сохранности поросят к отъему.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мисайлов В. Д.* Состояние и пути решения проблемы борьбы с болезнями органов размножения и молочной железы у свиней /В.Д. Мисайлов, В. Н. Коцарев, А. Г. Шахов, С. М. Сулейманов //Материалы междунар. науч.-практич. конфер., посвящ. 35-летию организации Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии «Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных» (5—7 октября 2005 года, г. Воронеж). — Воронеж, 2005. — С. 11—14.

2. *Шахов А.* Проблемы сохранности свиней и пути их решения /А. Шахов, В. Мисайлов, А. Ануфриев, Р. Шундулаев //Свиноводство. — 2004. — № 3. — С. 31.

3. *Гридяев Е. Л.* Роль микробного фактора и резистентности у свиней в этиологии послеродовых болезней и средства их профилактики: Автореф. дис. … канд. вет. наук / Е. Л. Гридяев — Воронеж, 1987. — 21 с.

4. Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике болезней органов размножения и молочной железы у свиней /В.Д. Мисайлов, А. Г. Шахов, А. И. Ануфриев и др. //Воронеж, 1997. — 32 с.

5. *Fredricks D. N.* Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota //Anaerobe. — 2011. № 17. — P.191—195.

6. *Масьянов Ю. Н.*, *Бригадиров Ю. Н.*, *Коцарев В. Н.* Диагностика и прогнозирование эндометрита у свиноматок на основе определения иммунного статуса. //Ветеринария. — 2015. — № 12. — С. 31—34.

7. *Топурия Л. Ю.* Применение иммуномодуляторов для повышения резистентности свиней /Л.Ю. Топурия, Г. М. Топурия //Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: Материалы междунар. науч.-практ. конф. — Воронеж: изд-во «Истоки», 2008. — С. 255—259.

8. *Прокулевич В. А.*, *Потапович М. И.* Ветеринарные препараты на основе интерферона. Вестник БГУ, 2011. — Сер. 2, № 3, — 51—55.

9. *Biron C. A.* Interferons α and β as immune regulators — a new look. Immunity. — 2001. — N14. — P. 662—664 (doi: 10.1016/S074—7613(01)00154—6).

10. *Razaghi A.*, *Owens L.*, *Heimann K.* Review of the recombinant human interferon gamma as an immunotherapeutic: impacts of production platforms and glycosylation. J. Biotechnol. — 2016. — N240. — P. 48—60 (doi: 10. 1016/j.jbiotec. 2016.10.022).

11. *Чусова Г. Г.* Влияние биологически активных веществ на морфологические показатели крови у свиноматок / Г. Г. Чусова, Ю. Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, А. Э. Лобанов //Ветеринарный фармакологический вестник (научно-практический журнал). — 2019. № 2 (7). — С. 138—142. DOI: 10.17238/issn2541—8203.2019.2.138.

12. *Шахов А. Г.* Влияние комплексного препарата на основе интерферонов на иммунный статус свиноматок и его эффективность при профилактике послеродовых болезней /А.Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, М. Ю. Жепйнес, Ю. Ю. Владимирова, Н. В. Карманова //Ветеринарный фармакологический вестник. — 2020. — № 2 (11). — С. 49—60. DOI: 10.17238 /issn2541—8203.2020.2.49.

Бригадиров Юрий Николаевич — доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник

Коцарев Владимир Николаевич — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

Владимирова Юлия Юрьевна — младший научный сотрудник

Карманова Наталья Владимировна — младший научный сотрудник

Перепелкина Ирина Сергеевна — младший научный сотрудник

UDC 619:[616—002:615.36]:636.4

CORRECTION OF IMMUNE STATUS OF SOWS WITH BIFERON-S AND AMINOSELETON FOR PREVENTION OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE REPRODUCTIVE ORGANS

© 2021 Yu. N. Brigadirov, V. N. Kotsarev, Yu. Yu. Vladimirova, N. V. Karmanova, I. S. Perepelkina

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: ldmvdc@mail.ru

Received 01.04.2021

Abstract. The effect of the interferon drug biferon-S and the tissue drug aminoseleton on the immune indicators of sows and their reproductive health was studied. The studies were carried out on three groups of sows selected for the experiment on days 103—105 of gestation in compliance with the principle of analogs. The animals of the first group (n = 13) served as the control without prescribing drugs. The sows of the second group (n = 12) were injected intramuscularly with Biferon-S twice before farrow: for the first time — in 72 hours, again — in 24 hours and once on the first day after farrow at a dose of 10 ml per animal, the sows of the third group (n = 14) were injected parenterally with aminoseleton according to the same scheme at the same dose. Blood samples were obtained from five sows from each group before administration of drugs and before weaning to determine immunological indicators. It was found that in the sows that were administered biferon-S and aminoseleton, in comparison with the control, the indicators of total immunoglobulins were higher by 11.4 % and 13.9 %, respectively, serum bactericidal activity (SBA) — by 6.8 % and 8.7 %, serum lysozyme activity (SLA) — by 18.0 % and 47.2 %, phagocytic activity of leukocytes (PAL) — by 8.6 % and 10.1 %, phagocytic index (PhI) — by 7.6 % and 18.7 %, phagocytic number (PhN) — by 11.4 % and 17.6 %, less number of postpartum diseases were detected by 1.4 times and 2.2 times, including endometritis — by 1.2 times and 2.2 times, mastitis-metritis-agalactia — by 1.9 times and 2.2 times. At weaning, the average weight of one piglet exceeded the control values by 3.5 % and 13.7 %, respectively, and livability — by 4.7 % and 7.6 %, the sexual cycle arousal stage occurred earlier, latent endometritis was detected less by 1.4 times and 3.2 times. Fertility was higher by 10.0 % and 12.3 %. Biferon-S and aminoseleton drugs had an activating effect on the immune status of sows that contributed to a decrease in inflammatory processes in the reproductive organs and had a positive effect on the growth and livability of piglets and further reproductive function.

Keywords: sows, biferon-S, aminoseleton, immunological indicators, genitals, inflammatory processes, reproductive indicators.

Inflammatory processes in the genitals of sows, manifested both in acute (postpartum purulent-catarrhal endometritis and mastitis-metritis-agalactia) and in chronic (latent endometritis) forms are one of the problems in the reproduction of pigs. Their manifestation in sows is accompanied by a high morbidity and mortality of piglets, violation of sexual cyclicity, a decrease in fertility and multiple gestation, premature culling from the reproductive herd that causes great economic damage to pig breeding farms [1, 2].

The immediate cause of their appearance in sows is the penetration and reproduction of various microorganisms (bacteria, mycoplasmas, viruses, etc.) in the uterus and mammary gland of sows against the background of a decrease in general and local nonspecific resistance with subsequent intoxication of the body [3—6].

In this regard, when carrying out pharmacoprophylaxis of inflammatory diseases in the reproductive organs of sows, great importance is attached to the use of general stimulating agents that have an activating effect on metabolic and regenerative processes that increase the body's resistance [7—12].

The objective of the research was to study the effect of biologically active drugs biferon-S and aminoseleton on the immune status of sows and the possibility of their use for the prevention of inflammatory processes in the reproductive organs.

MATERIAL AND METHODS

The studies were carried out in the conditions of a pig breeding enterprise on 39 sows of Large white x Landrace cross, taken in the experiment on days 103—105 of gestation and divided according to the principle of analogues into three groups. The animals of the first group (n = 13) without prescription of drugs constituted the control. The sows of the second group (n = 12) were injected intramuscularly with biferon-S twice before farrow: for the first time in 72 hours and again — in 24 hours, and once — on the first day after farrow at a dose of 10 ml per animal. The sows of the third group (n = 14) were injected parenterally with aminoseleton according to the same scheme and at the same dose.

Blood samples were obtained from five sows from each group before the administration of drugs and before weaning of piglets (day 28 of suckling period) and total immunoglobulins, SBA, SLA, circulating immune complexes (CIC), PAL, PhN, PhI were determined.

Blood tests for the content of total immunoglobulins, the values of SBA, SLA, CIC, PAL, PhN, PhI were determined in accordance with the Methodological Recommendations for the Assessment and Correction of Nonspecific Resistance of Animals (A. G. Shakhov et al., 2005) and Methodological Recommendations for the Assessment and Correction of the Immune Status of Animals (A. G. Shakhov et al., 2005).

In the course of the experiment, the degree of piglets' growth and their livability, the timing of manifestation in sows of the sexual cycle arousal stage, the presence of signs of chronic inflammation in the genitals, and fertility were taken into account.

The obtained material was subjected to statistical processing using computer programs.

STUDY RESULTS AND DISCUSSION

Studies of blood obtained from experimental sows at the beginning of the experiment did not reveal significant differences in most indicators of the immune status (Table 1).

When re-examining blood from the sows of the control group, in comparison with the initial data in the humoral and cellular links of immunity, no significant differences were found in most of the tested indicators.

Table 1

Immunological blood indicators of sows

Group of animals	Total Ig (mg/ml)	SBA (%)	SLA (μg/ml)	CIC (mg/ml)	PAL (%)	PhI (c. u.)	PhN (c. u.)
	d103—105 of gestation						
Group 1	38.26 ± 0.42	82.65 ± 2.69	1.57 ± 0.053	0.741 ± 0.046	76.9 ± 0.94	5.24 ± 0.49	4.28 ± 0.71
Group 2	38.43 ± 0.53	83.28 ± 2.94	1.75 ± 0.132	0.732 ± 0.038	77.1 ± 1.17	5.21 ± 0.43	4.55 ± 0.17
Group 3	38.27 ± 0.32	83.58 ± 3.18	1.79 ± 0.174	0.692 ± 0.069	77.6 ± 1.95	5.43 ± 0.30	4.49 ± 0.37
	before weaning of piglets						
Group 1	37.47 ± 1.51	81.32 ± 1.87	1.78 ± 0.105	0.618 ± 0.079	78.3 ± 1.12	5.51 ± 0.40	4.56 ± 0.32
Group 2	41.73 ± 1.37	86.86 ± 1.90	2.10 ± 0.168	0.244** ± 0.069	85.0* ± 1.78	5.93 ± 0.44	5.08 ± 0.43
Group 3	42.67 ± 1.22	88.36* ± 1.49	2.62* ± 0.233	0.188** ± 0.083	86.2** ± 1.17	6.54 ± 0.62	5.28 ± 0.47

* $p < 0.02$
** $p < 0.002$—0.01 — relative to the control

In sows which were administered biferon-S and aminoseleton, pronounced changes in the indicators of the immune status were observed. Among the indicators of the humoral link of immunity, the content of total immunoglobulins increased by 8.6 % and 11.5 %, SBA — by 4.3 % and 5.7 %, SLA — by 20.0 % and 46.3 % ($p < 0.05$), respectively, with a smaller number of CIC — by 3.0 times ($p < 0.001$) and 3.7 times ($p < 0.002$), respectively. In relation to the animals of the control group, they had higher values of total immunoglobulins by 11.4 % and 13.9 %, SBA — by 6.8 % and 8.7 % ($p < 0.02$), SLA — by 18.0 % and 47.2 % ($p < 0.02$), and less than the value of CIC by 2.5 times ($p < 0.01$) and 3.7 times ($p < 0.01$), respectively.

The cellular link of immunity in sows, which were administered biferon-S and aminoseleton, was char-

acterized by higher absorption activity of neutrophilic granulocytes, manifested in an increase in PAL by 10.2 % and 11.1 % ($p < 0.01$), PhI — by 13.8 % and 20.4 %, PhN — by 11.6 % and 17.6 %, respectively. In comparison with the animals of the first group, their PAL index was higher by 8.6 % ($p < 0.02$) and 10.1 % ($p < 0.002$), respectively, PhI — by 7.6 % and 18.7 %, PhN — by 11.4 % and 17.6 %.

The incidence of postpartum diseases in the sows in the control group was 46.2 %, including purulent-catarrhal endometritis — 30.8 % and mastitis-metritis-agalactia — 15.4 % (Table 2). In the animals that were injected with biferon-S and aminoseleton, postpartum diseases were recorded less often than in the control, by 1.4 times and 2.2 times, respectively, including endometritis — by 1.2 and 2.2 times, and mastitis-metritis-agalactia — by 1.9 and 2.2 times.

The use of drugs for sows had a favorable effect on the growth and livability of piglets. By the end of the suckling period (Table 3), by 6.2 and 7.2 % more piglets were weaned from sows with the prescription of Biferon-S and aminoseleton per group in relation to the control. Their average weight was higher by 3.5 % and 13.7 % ($p < 0.01$), and livability — by 4.7 % and 7.6 %.

The sexual cycle arousal stage in the sows of the control group manifested itself in 4.9 ± 0.34 days after weaning of piglets (Table 4).

Table 2

Prevalence of postpartum complications in sows

Group of sows	Sows got sick with postpartum diseases					
	total		including			
			endometritis		MMA	
	number	%	number	%	number	%
First	6	46.2	4	30.8	2	15.4
Second	4	33.3	3	25.0	1	8.3
Third	3	21.4	2	14.3	1	7.1

Table 3

Indicators of growth and livability of piglets for weaning

Indicators	Group of sows		
	first	second	third
Number of piglets per 1 sow, animals	9.7 ± 0.41	10.3 ± 0.34	10.4 ± 0.28
Average body weight of one piglet, kg	6.35 ± 0.24	6.57 ± 0.19	7.22 ± 0.18
Livability, %	79.7	84.4	87.3

Table 4

Indicators of long-term results of reproductive function in sows

Indicators	Groups of sows		
	first	second	third
Time of manifestation of the sexual cycle arousal stage after weaning piglets, days	4.9 ± 0.34	4.2 ± 0.29	3.9 ± 0.32
Registered sows with latent endometritis, animals/%	3/23.0	2/16.7	1/7.1
Inseminated sows, animals Out of them, fertilized, animals/%	10 8/80.0	10 9/90.0	13 13/92.3

In the animals, which were administered biferon-S and aminoseleton, it was recorded earlier by 0.7 and 1.0 ($p < 0.05$) days, latent endometritis was detected less often by 1.4 times and 3.2 times, respectively. Out of the sows subjected to insemination, the fertility rate was higher by 10.0 % and 12.3 %, respectively.

CONCLUSION

Biferon-S and aminoseleton drugs, administered to sows on days 103—105 of gestation, had a positive effect on their immune status, helping to increase resistance to adverse environmental factors and reduce inflammation in the genitals, improve reproductive function, characterized by a reduction in the timing of the onset of the sexual cycle arousal stage after weaning piglets, increasing fertility, increasing body weight and livability of piglets for weaning.

REFERENCES

1. *Misaylov V. D.* State and ways of solving the problem of combating diseases of the reproductive organs and mammary gland in pigs / V. D. Misaylov, V. N. Kotsarev, A. G. Shakhov, S. M. Suleymanov // Materials of the Intern. scientific and practical conf., dedicated to the 35th anniversary of the organization All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy, Actual problems of diseases of the reproductive organs and mammary glands in animals (October 5—7, 2005, Voronezh). — Voronezh, 2005. — P. 11—14.

2. *Shakhov A.* Problems of the livability of pigs and ways to solve them / A. Shakhov, V. Misaylov, A. Anufriev, R. Shundulaev // Svinovodstvo [Pig breeding]. — 2004. — No. 3. — P. 31.

3. *Gridyaev E. L.* Role of microbial factor and resistance in pigs in the etiology of postpartum diseases and means of their prevention: Abstract of a thesis. Cand. of Vet. Sciences / E. L. Gridyaev — Voronezh, 1987. — 21 p.

4. Methodological recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of diseases of the reproductive organs and mammary gland in pigs / V. D. Misaylov, A. G. Shakhov, A. I. Anufriev et al. // Voronezh, 1997. — 32 p.

5. *Fredricks D. N.* Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota //Anaerobe. — 2011. No. 17. — P.191—195.

6. Masyanov Yu.N., Brigadirov Yu.N., *Kotsarev V. N.* Diagnosis and prediction of endometritis in sows based on the determination of the immune status. // Veterinariya [Veterinary medicine]. — 2015. — No. 12. — P. 31—34.

7. *Topuriya L.* Yu. The use of immunomodulators to increase the resistance of pigs / L. Yu. Topuriya, G. M. Topuriya // Actual problems of diseases of young animals in modern conditions: Proceedings of the international scientific and practical conf. — Voronezh: publishing house Istoki, 2008. — P. 255—259.

8. *Prokulevich V. A.*, *Potapovich M. I.* Veterinary drugs based on interferon. Vestnik BGU [Transactions of BSU], 2011. — Ser. 2, No. 3, — 51—55.

9. *Biron C. A.* Interferons α and β as immune regulators — a new look. Immunity. — 2001. — N14. — P. 662—664 (doi: 10.1016/S074—7613(01)00154—6).

10. *Razaghi A.*, *Owens L.*, *Heimann K.* Review of the recombinant human interferon gamma as an immunotherapeutic: impacts of production platforms and glycosylation. J. Biotechnol. — 2016. — N240. — P. 48—60 (doi: 10. 1016/j.jbiotec. 2016.10.022).

11. *Chusova G. G.* Effect of biologically active substances on morphological blood indicators in sows / G. G. Chusova, Yu.N. Brigadirov, V. N. Kotsarev, A. E. Lobanov // Bulletin of Veterinary Pharmacology (scientific and practical journal). — 2019. No. 2 (7). — P. 138—142. DOI: 10.17238/issn2541—8203.2019.2.138.

12. *Shakhov A. G.* The effect of the complex drug based on interferons on the immune status of sows and its efficacy in prevention of postpartum diseases / A. G. Shakhov, L. Yu. Sashnina, M. Yu. Zheynes, Yu.Yu. Vladimirova, N. V. Karmanova // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2020. — No. 2 (11). — P. 49—60. DOI: 10.17238/issn2541—8203.2020.2.49.

Brigadirov Yuriy Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Chief Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Kotsarev Vladimir Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Vladimirova Yuliya Yuryevna — Junior Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Karmanova Natalya Vladimirovna — Junior Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Perepelkina Irina Sergeevna — Junior Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:[612.017.1:615.36]:636.2 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.84

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ВЫСОКОПРОДУКТИВНЫХ КОРОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОСЕЛЕФЕРОНА-Б

© 2021 И. Т. Шапошников, В. Н. Коцарев, В. Н. Скориков, Ю. Ю. Владимирова, К. В. Тараканова

ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии
Email: vnivipat@mail.ru

Материал поступил в редакцию 05.04.2021 г.

Аннотация. В опыте, выполненном на 30 высокопродуктивных коровах, принадлежащих молочному комплексу, находящегося в зоне, подверженной антропогенному воздействию на окружающую среду, изучено влияние аминоселеферона-Б на иммунный статус и возможность его применения для коррекции общей неспецифической резистентности. За 2,5 месяца до отела животные были разделены на 3 группы. Коровам первой группы (n = 10) парентерально вводили физиологический раствор в дозе 10 мл на животное трехкратно с интервалом 48 часов, второй (n = 10) — биостимульгин дозе 20 мл на животное трехкратно с интервалом между инъекциями 48 часов, третьей (n = 10) — аминоселеферон-Б по такой же схеме в дозе 10 мл на животное (опытная группа). От 5 коров из каждой группы перед введением препаратов и через 10 суток после последней инъекции брали пробы крови для определения иммунологических показателей. У коров учитывали характер течения родов и послеродового периода, период от отела до оплодотворения, процент оплодотворяемости по первому осеменению, индекс осеменения. Установлено, что после применения аминоселеферона-Б у коров повысилось содержание общих иммуноглобулинов на 16,7 %, значений бактерицидной активности сыворотки крови — на 14,6 %, лизоцимной активности сыворотки крови — на 31,5 % при уменьшении содержания циркулирующих иммунных комплексов — на 20,5 %. Концентрация Т-лимфоцитов возросла на 20,6 %, В-лимфоцитов — на 24,6 % ($p < 0,001$), фагоцитарная активность лейкоцитов — на 12,2 % ($p < 0,01$), фагоцитарный индекс — на 26,9 % ($p < 0,001$), фагоцитарное число — на 26,3 % ($p < 0,01$). Применение его коровам способствовало уменьшению родовой и послеродовой патологии, сокращению периода от отела до плодотворного осеменения, повышению оплодотворяемости.

Ключевые слова: высокопродуктивные коровы, экологическое неблагополучие, аминоселеферон-Б, кровь, показатели неспецифической резистентности, репродуктивная функция.

Загрязнение окружающей среды, вызванное антропогенным воздействием: ростом промышленного производства, химизацией в сельскохозяйственном производстве приводит к увеличению содержания токсических веществ в почве, воде, кормах и образованию техногенных биохимических провинций с аномальным уровнем токсикантов [1—4]. Техногенные биогеохимические зоны образуются в местах расположения крупных промышленными предприятий, а также вдали от них в результате переноса загрязнителей воздушными или водными потоками [5]. Промышленные выбросы накладывают отпечаток на все находящиеся в зоне техногенного прессинга биологические объекты, в том числе и на здоровье продуктивных животных [6—11]. Постоянное воздействие токсических веществ на животных приводит к нарушению обмена веществ, иммунологического и эндокринного статуса, расстройству воспроизводительной функции [12—14].

Иммунная система, являясь одной из важнейших в организме, определяет защитные силы организма и поддерживает постоянство гомеостаза в течение жизни животного. Ей принадлежит ключевая роль в процессах адаптации организма животных к обитанию в существующих условиях внешней среды. Она очень чувствительна к изменяющимся условиям окружающей среды и является индикатором, фиксирующим воздействия антропогенных факторов на организм [15, 16]. Высокопродуктивные коровы с интенсивным обменом веществ и чувствительной нейрогуморальной системой наи-

более восприимчивы к нарушениям условий внешней среды и реагируют на это ярко выраженным нарушением обмена веществ, затрагивающим иммунобиологический статус [17].

Учитывая негативное влияние неблагоприятных условий внешней среды, обусловленных промышленным и сельскохозяйственным производством на организм животных, их роли в патогенезе приобретенных иммунодефицитных состояний важным вопросом в решении проблемы по охране здоровья животных является разработка мероприятий с применением общестимулирующих средств, обладающих активизирующим действием на метаболические и регенеративные процессы, повышающих неспецифический иммунитет [18—20].

Целью исследований явилось изучение влияния препарата нового поколения — аминоселеферона-Б, созданного с использованием технологий рекомбинантных белков и криофракционирования, на иммунологические показатели крови высокопродуктивных коров, находящихся в условиях экологического неблагополучия, и возможности его применения для коррекции иммунного статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в условиях молочного комплекса, расположенного на территории, подверженной воздействию факельных выбросов в атмосферу химическим предприятием по производству минеральных удобрений. Опыты проведены на 30 глубокостельных коровах черно-пестрой голштинской породы с годовой продуктивностью около 7 тысяч кг молока, которых за 2,5 месяца до отела разделили на 3 группы. Животным первой группы (n = 10) подкожно вводили физиологический раствор в дозе 10 мл на животное трехкратно с интервалом 48 часов, и они составили группу с плацебо (контроль). Коровам второй группы (n = 10) подкожно инъецировали биостимульгин дозе 20 мл на животное трехкратно с интервалом между инъекциями в 48 часов (базовый вариант), третьей (n = 10) — аминоселеферон-Б по такой же схеме в дозе 10 мл на животное (опытная группа).

Перед введением препаратов и через 10 суток после последней инъекции от 5 коров из каждой группы были взяты пробы крови для определения иммунологических показателей: общих иммуноглобулинов, бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК), лизоцимной активности сыворотки крови (ЛАСК), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ), фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ).

В ходе проведения опыта у коров учитывали характер течения родов и послеродового периода, период от отела до проявления полового цикла, от отела до оплодотворения, оплодотворяемость по первому осеменению, индекс осеменения.

Определение показателей иммунного статуса коров проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке и коррекции неспецифической резистентности животных» и «Методическими рекомендациями по оценке и коррекции иммунного статуса животных» [21, 22]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных статистических программ «Statistica 8.0» (Stat Soft Inc., США) и «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в крови, полученной у коров до введения препаратов, не имелось разницы в показателях иммунного статуса (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические показатели коров при коррекции иммунного статуса

Показатели	Группы животных		
	первая	вторая	третья
1	2	3	4
До введения препаратов			
Общие иммуноглобулины, г/л	37,05 ± 1,76	36,41 ± 1,62	36,23 ± 1,47
БАСК, %	77,18 ± 1,97	77,34 ± 2,31	77,02 ± 2,49

Окончание табл. 1

1	2	3	4
ЛАСК, мкг/мл	1,54 ± 0,063	1,49 ± 0,049	1,46 ± 0,045
ЦИК, г/л	0,438 ± 0,026	0,420 ± 0,036	0,443 ± 0,032
Т-лимфоциты, %	32,68 ± 0,77	32,36 ± 0,59	32,16 ± 0,39
В-лимфоциты, %	16,23 ± 0,19	16,00 ± 0,15	15,87 ± 0,14
ФАЛ, %	76,32 ± 2,17	76,43 ± 1,99	75,99 ± 2,02
ФИ, ед.	4,43 ± 0,38	4,23 ± 0,31	4,32 ± 0,16
ФЧ, ед.	3,69 ± 0,15	3,83 ± 0,29	3,77 ± 0,19
После введения препаратов			
Общие иммуноглобулины, г/л	35,62 ± 1,78	39,83 ± 1,29	42,29 ± 1,38^{*+}
БАСК, %	79,37 ± 2,16	83,64 ± 1,34*	88,30 ± 2,02**
ЛАСК, мкг/мл	1,59 ± 0,043	1,72 ± 0,022**	1,92 ± 0,038^{***++}
ЦИК, г/л	0,467 ± 0,042	0,376 ± 0,038	0,352 ± 0,023^{*+}
Т-лимфоциты, %	30,52 ± 1,05	35,82 ± 1,17^{*++}	38,78 ± 1,19^{***+++}
В-лимфоциты, %	15,49 ± 0,21	17,93 ± 0,26^{***+++}	19,77 ± 0,19^{***+++}
ФАЛ, %	74,67 ± 1,95	79,96 ± 1,56	85,23 ± 1,17^{**+}
ФИ, ед.	4,31 ± 0,15	5,03 ± 0,06^{1*++}	5,48 ± 0,12^{***+++}
ФЧ, ед.	3,45 ± 0,13	4,34 ± 0,14^{++}	4,76 ± 0,22^{**+++}

* $p < 0,05$—0,02
** $p < 0,01$
*** $p < 0,001$ — к исходным данным
$^{+}$ $p < 0,05$—0,02
$^{++}$ $p < 0,01$—0,002
$^{+++}$ $p < 0,001$ — к первой группе

Введение коровам биостимульгина и аминоселеферона-Б способствовало повышению содержания общих иммуноглобулинов соответственно на 9,4 % и 16,7 % ($p < 0,02$), значений БАСК — на 8,1 % ($p < 0,05$) и 14,6 % ($p < 0,01$), ЛАСК — на 15,4 % ($p < 0,01$) и 31,5 % ($p < 0,001$). Концентрация ЦИК стала меньше соответственно на 10,5 % и 20,5 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении антигенной нагрузки под влиянием препаратов и особенно после применения аминоселеферона-Б.

Применение корова препаратов способствовало усилению синтеза иммунокомпетентных клеток. Так содержание Т-лимфоцитов возросло на 10,7 % ($p < 0,05$) и 20,6 % ($p < 0,001$), В-лимфоцитов — на 12,1 % ($p < 0,001$) и 24,6 % ($p < 0,001$). Повысилась поглотительная способность лейкоцитов на 4,6 % и 12,2 % ($p < 0,01$), ФИ — на 18,9 % ($p < 0,05$) и 26,9 % ($p < 0,001$), ФЧ — на 13,3 % и 26,3 % ($p < 0,01$).

По отношению к животным контрольной группы, у которых показатели иммунного статуса не претерпели существенных изменений, у коров с применением биостимульгина и аминоселеферона-Б было выше содержание общих иммуноглобу-

линов соответственно на 11,8 % и 18,7 % (p < 0,02), БАСК — на 5,4 % и 11,3 %, ЛАСК — на 8,2 % и 20,8 % (p < 0,01), меньше величины ЦИК — на 19,5 % и 24,6 % (p < 0,02). Количество Т-лимфоцитов превышало показатели животных контрольной группы на 17,4 % (p < 0,01) и 27,1 % (p < 0,001), В-лимфоцитов — на 15,8 % (p < 0,001) и 27,6 % (p < 0,001), ФАЛ — на 7,1 и 14,1 % (p < 0,02), ФИ — на 16,7 % (p < 0,01) и 27,1 % (p < 0,001), ФЧ — на 25,8 % (p < 0,002) и 38,0 % (p < 0,001).

Аминоселеферон-Б в большей степени, чем биостимульгин, оказывал стимулирующее влияние на гуморальное и клеточное звенья иммунной системы коров. По сравнению с животными группы базового варианта у коров опытной группы было выше содержание общих иммуноглобулинов на 6,2 %, БАСК — на 5,6 %, ЛАСК — на 11,6 % (p < 0,002), Т-лимфицитов — на 8,3 %, В-лимфоцитов — на 10,3 %, ФАЛ — на 6,6 %, ФИ — на 8,9 %, ФЧ — на 9,7 %.

Применение коровам биостимульгина и аминоселеферона-Б благоприятно отразилось на характере течения родов и послеродового периода. Патологию родов акта: трудно протекающие роды и задержание последа у них регистрировали меньше, чем в контроле соответственно в 2,0 раза и 4,0 раза, а послеродовые осложнения в виде субинволюции матки и эндометрита — в 1,7 раза и 2,5 раза (табл. 2).

Положительное влияние препаратов на течение у коров родов и послеродового периода способствовало улучшению показателей воспроизводительной функции. Период от отела до плодотворного осеменения у коров обработанных биостимульгином и аминоселефероном-Б, был короче по отношению к животным контрольной группы соответственно на 15,6 и 21,9 дней. Оплодотворяемость по первому осеменению была выше на 10,0 и 20,0 %, индекс осеменения — меньше на 15,6 % и 28,1 % (p < 0,01) (табл. 3).

Таблица 2

Степень проявления родовых и послеродовых болезней у коров

Показатели	Группы коров		
	первая	вторая	третья
Патология родов всего, гол./%: в т. ч. трудные роды, гол./% задержание последа, гол./%	4/40,0 2/20,0 2/20,0	2/20,0 1/10,0 1/10,0	1/10,0 1/10,0 0/0
Патология послеродового периода всего, гол./% в т. ч. субинволюция матки, гол./% эндометрит, гол./%	5/50,0 1/10,0 4/40,0	3/30,0 1/10 2/20,0	2/20,0 1/10,0 1/10,0

Таблица 3

Показатели воспроизводительной функции коров

Показатели	Группы коров		
	первая	вторая	третья
Период от отела до оплодотворении, дней	108,3 ± 10,2	92,7 ± 8,3	86,4 ± 7,1
Оплодотворяемость по первому осеменению, %	40,0	50,0	60,0
Индекс осеменения, ед.	3,2 ± 0,19	2,7 ± 0,21	2,3 ± 0,18**

** p < 0,01 — к первой группе

Следует отметить, что у коров, которым применяли аминоселеферон-Б по отношению к животным с назначением биостимульгина меньше выявляли родовую патологию в 2,0 раза и послеродовую — в 1,5 раза. При этом у них период от отела до плодотворного осеменения был короче на 6,3 дня, оплодотворяемость по первому осеменению выше на 10,0 %, индекс осеменения ниже на 14,8 %.

Полученные данные дают основание считать, что препарат аминоселеферон-Б оказывает положительное влияние на иммунный статус коров, находящихся в условиях экологического неблагополучия. После его введения у коров происходило повышение количества общих иммуноглобулинов, БАСК, ЛАСК, снижалась антигенная нагрузка на организм животных, на что указывает уменьшение в кровяном русле количества ЦИК. Активизировалось клеточное звено иммунной защиты, что проявилось в усилении синтеза иммунокомпетентных клеток, повышении поглотительной способности лимфоцитов. В сравнении с биостимульгином аминоселеферон-Б оказывал более выраженное влияние на показатели иммунной защиты. Клинически это проявилось в меньшей степени проявления у коров родовых и послеродовых осложнений, более коротком периоде от отела до оплодотворении при более высокой оплодотворяемости по первому осеменению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение высокопродуктивным коровам, находящимся в условиях экологического неблагополучия, аминоселеферона-Б за 2,5 месяца до отела способствовало усилению иммунной защиты, оказавшей положительное влияние на течение родов, послеродового периода и дальнейшую воспроизводительную функцию. По своей эффективности аминоселеферон-Б превосходил биостимульгин.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шахов А. Г.* Экологические проблемы патологии сельскохозяйственных животных /А.Г. Шахов /Экологические проблемы патологии фармакологии и терапии животных: Матер. междунар. коорд. совещ. — Воронеж, 1997. — С. 17—20.

2. *Елешев Р. Е.* Некоторые проблемы экологии почв в условиях антропогенного воздействия /Р.Е. Елешов, Р. Х. Рамазанов //Актуальные направления развития сельскохозяйственного производства в современных тенденциях аграрной науки: Сб. науч. матер.междун. науч.-практ. конфер. — Уральск, 2008. — С. 11—14.

3. *Иванов А. В.* Содержание тяжелых металлов в почвах и кормах некоторых регионов Республики Татарстан /А.В. Иванов, В. Г. Софронолв, К. Х. Папуниди // Ветеринарный врач. 2000. — № 2. — С. 61—63.

4. *Топурия Г. М.* Влияние экологически неблагоприятных яакторов на заболеваемость сельскохозяйственных животных /Г.М. Топурия, Л. Ю. Топурия, А. П. Жуков //Исследования Оренбургского государственного аграрного университета: Теоретический и научно-практический журнал. — 2004. — № 1. — С. 40—42.

5. *Донник И. М.* Состояние здоровья животных в индустриальных территориях /И.М. Донник //Продовольственная безопасность XXI века: Сб. науч. тр. — Екатеринбург, 2000. — С. 114—130.

6. *Донник И. М.* Оценка иммунологического статуса крупного рогатого скота из районов экологического неблагополучия /И.М. Донник //Экологические проблемы патологии, фармакологии и терапии животных: Межд. корд. совещ. — Воронеж, 1997. — С. 70—71.

7. *Новиков В.*А Тяжелые металлы — техногенный фактор воздействия на окружающую среду и животных /В.А. Новиков, А. В. Иванов, М. П. Тремасов // Ветеринарный врач. — 2002. — № 4. — С. 45—49.

8. *Смирнов В. С.* Иммунотоксические эффекты химических ксенобиотиков /В.С. Смирнов, С. В. Петленко, А. Е. Сосюкин / Иммунодефицитные состояния. С. — Пб., 2000. — С. 339—343.

9. *Папуниди К. Х.* Техногенное загрязнение окружающей среды как фактор заболеваемости животных /К.Х. Папуниди, И. А. Шкуратова // Ветеринарный врач. — 2000. —№ 2. — С. 56—60.

10. *Лоретц О. Г.* Здоровье и молочная продуктивность коров в условиях техногенеза /О.Г. Лоретц, И. М. Донник, Н. Х. Климова //Аграрный вестник Урала. — 2012. — № 4. — С. 17—19.

11. Тяжелые металлы и их роль в загрязнении объектов животноводства /И.Н. Щедров, И. В. Жуков, В. И. Дедяев, В. В. Василенко// Материалы межд. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях». Воронеж, 2002. — С. 650—652.

12. *Миролюбов М. Г.* Загрязнение среды и бесплодие животных[Текст] /М.Г. Миролюбов //Сб. науч. тр. — Ставрополь: ГСХА, 1998. — С. 10—108.

13. *Мисайлов В. Д.* Этиологические и патологические аспекты патологии родов и послеродового периода у свиней и коров /В.Д. Мисайлов, А. Г. Шахов, В. Н. Коцарев и др. //Кн: Эколого-адатапционная стратегия защиты здоровья и продуктивности животных в современных условиях. — Воронеж, 2002. — С. 85—105.

14. *Шабунин С. В.* Нарушения обмена веществ у коров при разном физиологическом состоянии, вызванном действием экотоксикантов /С.В. Шабунин, Ю. А. Гаврилов //Токсикозы животных и актуальные проблемы болезней молодняка: Междун. научн. конфер. — Казань, 2006. — С. 347—351.

15. *Кетлинский С. А.* Цитокины /С.А.Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб.: «Фолиант», 2008. — 550 с.,

16. *Федоров Ю. Н.* Иммунологический мониторинг в ветеринарии: возможности и реальности / Ю.Н. Федоров //Труды Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии. 2003. — Т. 73. — С. 8—10.

17. *Мищенко В. А.* Особенности иммунодефецитов у крупного рогатого скота /В.А. Мищенко, Н. А. Яре-

менко, А. В. Мищенко, А. В. Кононов, В. В. Думова // Ветеринария. — 2006. — № 11. С. 17—20

18. *Буренкова И. А.* Содержание тяжелых металлов в объектах внешней среды в зоне выбросов Троицкой ГРЭС и коррекция их выведения из организма крупного рогатого скота: Автореф. дисс. канд. вет. наук /И.А. Буренкова. — Троицк, 1997. — 24 с.

19. *Иванов А. В.* Эколого-иммунологические проблемы ветеринарной медицины и пути их решения /А.В. Иванов, Г. В. Конюхов, Н. Б. Тарасова //Актуальные вопросы ветеринарной медицины Сибири: Матер. междун. науч.-практ. конфер., посвящ. 70-летию со дня основ. инстит. экспер. ветер. Сибири и Дальнего Востока. — Краснообск, 2010. — С. 238—242.

20. *Квачев В. Г.* Иммунодефицитные состояния и их коррекция у сельскохозяйственных животных /В.Г. Квачев, А. Ю. Кассич // Сельскохозяйственная биология. — 1991. — № 2 — С. 105—114.

21. Методические рекомендации по оценке и коррекции неспецифической резистентности статуса животных / А.Г. Шахов, Ю. Н. Бригадиров, А. И. Ануфриев и др. — Воронеж: Истоки, 2005. — 62 с.

22. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных / А.Г. Шахов, Ю. Н. Масьянов, М. И. Рецкий и др. — Воронеж: Истоки, 2005. — 116 с.

Шапошников Иван Тихонович — доктор биологических наук, заведующий лабораторией токсикологии, оценки рисков безопасности сырья и продуктов биологического происхождения

Коцарев Владимир Николаевич — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

Скориков Владимир Николаевич — кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории болезней органов воспроизводства, молочной железы и молодняка сельскохозяйственных животных

Владимирова Юлия Юрьевна — младший научный сотрудник

Тараканова Кира Валерьевна — старший лаборант

UDC 619:[612.017.1:615.36]:636.2

INDICATORS OF IMMUNE STATUS AND REPRODUCTIVE FUNCTION OF HIGH YIELDING COWS AFTER APPLICATION OF AMINOSELEFERON-B

© 2021 I. T. Shaposhnikov, V. N. Kotsarev, V. N. Skorikov, Yu. Yu. Vladimirova, K. V. Tarakanova

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: vnivipat@mail.ru

Received 05.04.2021

Abstract. In an experiment carried out on 30 high yielding cows belonging to a dairy complex located in an area subject to anthropogenic effect on the environment, the effect of aminoseleferon-B on the immune status and the possibility of its application for correcting general nonspecific resistance were studied. 2.5 months before calving, the animals were divided into 3 groups. The cows of first group (n = 10) were injected parenterally with physiological saline at a dose of 10 ml per animal three times with an interval of 48 hours, the second (n = 10) — biostimulgin at a dose of 20 ml per animal three times with an interval of 48 hours between injections, the third (n = 10) — aminoseleferon-B according to the same scheme at a dose of 10 ml per animal (experimental group). Blood samples were taken from 5 cows from each group before the administration of the drugs and 10 days after the last injection to determine the immunological indicators. In the cows, the course of calving and postpartum period, the period from calving to fertilization, the percentage of fertilization at first insemination, and the insemination index were taken into account. It was found that after the application of aminoseleferon-B, the content of total immunoglobulins in cows increased by 16.7 %, the values of serum bactericidal activity — by 14.6 %, serum lysozyme activity — by 31.5 %, while the content of circulating immune complexes decreased by 20.5 %. The concentration of T-lymphocytes increased by 20.6 %, B-lymphocytes — by 24.6 % ($p < 0.001$), leukocyte phagocytic activity — by 12.2 % ($p < 0.01$), phagocytic index — by 26.9 % ($p < 0.001$), phagocytic number — by 26.3 % ($p < 0.01$). Its application to cows contributed to a decrease in calving and postpartum pathology, a reduction in the period from calving to fruitful insemination, and an increase in fertility.
Keywords: high yielding cows, adverse environmental conditions, aminoseleferon-B, blood, indicators of nonspecific resistance, reproductive function.

Environmental pollution caused by anthropogenic impact: the growth of industrial production, chemicalization in agricultural production leads to an increase in the content of toxic substances in soil, water, fodders, and the formation of technogenic biochemical provinces with an abnormal level of toxicants [1—4]. Technogenic biogeochemical zones are formed at the locations of large industrial enterprises, as well as far from them as a result of the transfer of pollutants by air or water flows [5]. Industrial emissions leave an imprint on all biological objects located in the zone of technogenic load, including the health of productive animals [6—11]. Constant exposure to toxic substances on animals leads to metabolic disorders, immunological and endocrine status, disorders of reproductive function [12—14].

The immune system, being one of the most important in the body, determines the body's defenses and maintains the constancy of homeostasis throughout the life of the animal. It plays a key role in the processes of adaptation of the animal's organism to living in the existing environmental conditions. It is very sensitive to changing environmental conditions and is an indicator that records the effect of anthropogenic factors on the body [15, 16]. High yielding cows with an intensive metabolism and a sensitive neurohumoral system are most susceptible to disturbances in environmental conditions and react to this with a pronounced metabolic disorder affecting the immunobiological status [17].

Considering the negative effect of unfavorable environmental conditions caused by industrial and agricultural production on the body of animals, their role in the pathogenesis of acquired immunodeficiency states, an important issue in solving the problem of animal health is the development of measures using

general stimulating agents that have an activating effect on metabolic and regenerative processes, increasing nonspecific immunity [18—20].

The objective of the research was to study the effect of a new generation drug aminoseleferon-B, designed using recombinant proteins and cryofractionation technologies, on the immunological blood indicators of high yielding cows under adverse environmental conditions, and the possibility of its application for correcting the immune status.

MATERIALS AND METHODS

The studies were carried out at a dairy complex located in an area exposed to flare emissions into the atmosphere from a chemical plant for the production of mineral fertilizers. The experiments were carried out on 30 down-calving Black-Motley Holstein cows with an annual milk productivity of about 7 ths kg, which were divided into 3 groups 2.5 months before calving. The animals of the first group (n = 10) were injected subcutaneously with physiological saline at a dose of 10 ml per animal three times with an interval of 48 hours, and they formed a group with placebo (control). The cows of the second group (n = 10) were injected subcutaneously with biostimulgin at a dose of 20 ml per animal three times with an interval between injections of 48 hours (baseline), the third (n = 10) — aminoseleferon-B according to the same scheme at a dose of 10 ml per animal (experimental group).

Before the administration of the drugs and 10 days after the last injection, blood samples were obtained from 5 cows from each group to determine immunological indicators: total immunoglobulins, serum bactericidal activity (SBA), serum lysozyme activity (SLA), circulating immune complexes (CIC), T-lymphocytes, B-lymphocytes, leukocyte phagocytic activity of (LPA), phagocytic index (PhI), phagocytic number (PhN).

During the experiment, the course of calving and the postpartum period in cows, the period from calving to the sexual cycle arousal, from calving to fertilization, fertility at first insemination, insemination index were taken into account.

Determination of the immune status indicators of cows was carried out in accordance with the Methodical Recommendations for the Assessment and Correction of Nonspecific Resistance of Animals and Methodical Recommendations for the Assessment and Correction of the Immune Status of Animals [21, 22]. Statistical processing of the obtained data was carried out using computer statistical programs Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., USA) and Microsoft Excel.

RESULTS AND DISCUSSION

It was found that there was no difference in the immune status indicators in the blood obtained from cows before the drug administration (Table 1).

The administration of biostimulgin and aminoseleferon-B to cows contributed to an increase in the content of total immunoglobulins by 9.4 % and 16.7 % ($p < 0.02$), SBA values — by 8.1 % ($p < 0.05$) and 14.6 % ($p < 0.01$), SLA — by 15.4 % ($p < 0.01$) and 31.5 % ($p < 0.001$), respectively.

The CIC concentration decreased by 10.5 % and 20.5 % ($p < 0.05$), respectively, which indicated a decrease in the antigenic load under the effect of drugs, and especially after the application of aminoseleferon-B.

Table 1

Immunological indicators of cows in the correction of immune status

Indicators	Groups of animals		
	first	second	third
1	2	3	4
before the drug administration			
Total immunoglobulins, g/L	37.05 ± 1.76	36.41 ± 1.62	36.23 ± 1.47
SBA, %	77.18 ± 1.97	77.34 ± 2.31	77.02 ± 2.49
SLA, µg/ml	1.54 ± 0.063	1.49 ± 0.049	1.46 ± 0.045
CIC, g/L	0.438 ± 0.026	0.420 ± 0.036	0.443 ± 0.032
T-lymphocytes, %	32.68 ± 0.77	32.36 ± 0.59	32.16 ± 0.39

Table 1 (the end)

1	2	3	4
B-lymphocytes, %	16.23 ± 0.19	16.00 ± 0.15	15.87 ± 0.14
LPA, %	76.32 ± 2.17	76.43 ± 1.99	75.99 ± 2.02
PhI, units	4.43 ± 0.38	4.23 ± 0.31	4.32 ± 0.16
PhN, units	3.69 ± 0.15	3.83 ± 0.29	3.77 ± 0.19
after the drug administration			
Total immunoglobulins, g/L	35.62 ± 1.78	39.83 ± 1.29	42.29 ± 1.38^{*+}
SBA, %	79.37 ± 2.16	83.64 ± 1.34*	88.30 ± 2.02**
SLA, µg/ml	1.59 ± 0.043	1.72 ± 0.022**	1.92 ± 0.038^{***++}
CIC, g/L	0.467 ± 0.042	0.376 ± 0.038	0.352 ± 0.023^{*+}
T-lymphocytes, %	30.52 ± 1.05	35.82 ± 1.17^{*++}	38.78 ± 1.19^{***+++}
B-lymphocytes, %	15.49 ± 0.21	17.93 ± 0.26^{***+++}	19.77 ± 0.19^{***+++}
LPA, %	74.67 ± 1.95	79.96 ± 1.56	85.23 ± 1.17^{**+}
PhI, units	4.31 ± 0.15	5.03 ± 0.061^{*++}	5.48 ± 0.12^{***+++}
PhN, units	3.45 ± 0.13	4.34 ± 0.14^{++}	4.76 ± 0.22^{**+++}

* $p < 0.05$—0.02
** $p < 0.01$
*** $p < 0.001$ — relative to the initial data
$^{+}$ $p < 0.05$—0.02
$^{++}$ $p < 0.01$—0.002
$^{+++}$ $p < 0.001$ — relative to the first group

The application of drugs to cows promoted the enhancement of the synthesis of immunocompetent cells. So the content of T-lymphocytes increased by 10.7 % ($p < 0.05$) and 20.6 % ($p < 0.001$), B-lymphocytes — by 12.1 % ($p < 0.001$) and 24.6 % ($p < 0.001$). The absorption capacity of leukocytes increased by 4.6 % and 12.2 % ($p < 0.01$), PhI — by 18.9 % ($p < 0.05$) and 26.9 % ($p < 0.001$), PhN — by 13.3 % and 26.3 % ($p < 0.01$).

In relation to the animals of the control group, in which the indicators of the immune status did not undergo significant changes, the content of total immunoglobulins was higher in the cows administered biostimulgin and aminoseleferon-B by 11.8 % and 18.7 % ($p < 0.02$), SBA — by 5.4 % and 11.3 %, SLA — by 8.2 % and 20.8 % ($p < 0.01$), less than the CIC value — by 19.5 % and 24.6 % ($p < 0.02$), respectively. The number of T-lymphocytes exceeded the indicators of the animals in the control group by 17.4 % ($p < 0.01$) and 27.1 % ($p < 0.001$), B-lymphocytes — by 15.8 % ($p < 0.001$) and 27.6 % ($p < 0.001$), LPA — by 7.1 and 14.1 % ($p < 0.02$), PhI — by 16.7 % ($p < 0.01$) and 27.1 % ($p < 0.001$), PhN — by 25.8 % ($p < 0.002$) and 38.0 % ($p < 0.001$).

Aminoseleferon-B had a stimulating effect on the humoral and cellular links of the immune system of cows, to a greater extent than biostimulgin. Compared to the animals of the group of the basic variant, the cows of the experimental group had a higher content of total immunoglobulins by 6.2 %, SBA — by 5.6 %, SLA — by 11.6 % ($p < 0.002$), T-lymphocytes — by 8.3 %, B-lymphocytes — by 10.3 %, LPA — by 6.6 %, PhI — by 8.9 %, PhN — by 9.7 %.

The application of biostimulgin and aminoseleferon-B to cows had a favorable effect on the nature of the course of calving and the postpartum period. Pa-

thology of calving act: obstructed calving and retained placenta were recorded less than in the control by 2.0 and 4.0 times, respectively, and postpartum complications in the form of uterine subinvolution and endometritis — by 1.7 times and 2.5 times (Table 2).

The positive effect of the drugs on the course of calving and the postpartum period in cows contributed to the improvement of reproductive function indicators. The period from calving to fruitful insemination in the cows treated with biostimulgin and aminoseleferon-B was shorter than in the control animals by 15.6 and 21.9 days, respectively. Fertility at first insemination was higher by 10.0 and 20.0 %, the insemination index was lower by 15.6 % and 28.1 % ($p < 0.01$) (Table 3).

It should be noted that in the cows that were treated with aminoseleferon-B in relation to the animals with the prescription of biostimulgin, calving pathology was detected less by 2.0 times and postpartum pathology — by 1.5 times. At the same time, their period from calving to fruitful insemination was by 6.3 days shorter, the fertilization rate for first insemination was higher by 10.0 %, the insemination index was lower by 14.8 %.

Table 2

The degree of manifestation of calving and postpartum diseases in cows

Indicators	Groups of cows		
	first	second	third
Pathology of calving, total, animals/%: including obstructed calving, animals/% retained placenta, animals/%	4/40.0 2/20.0 2/20.0	2/20.0 1/10.0 1/10.0	1/10.0 1/10.0 0/0
Pathology of the postpartum period, total, animals/% including uterine subinvolution, animals/% endometritis, animals/%	5/50.0 1/10.0 4/40.0	3/30.0 1/10 2/20.0	2/20.0 1/10.0 1/10.0

Table 3

Indicators of the reproductive function in cows

Indicators	Groups of cows		
	first	second	third
Period from calving to fertilization, days	108.3 ± 10.2	92.7 ± 8.3	86.4 ± 7.1
Fertility at first insemination, %	40.0	50.0	60.0
Insemination index, units	3.2 ± 0,.19	2.7 ± 0.21	2.3 ± 0.18**

** $p < 0.01$ — relative to the first group

The data obtained suggest that the drug aminoseleferon-B has a positive effect on the immune status of cows under adverse environmental conditions. After its administration to cows, there was an increase in the amount of total immunoglobulins, SBA, SLA, the antigenic load on the animal's organism decreased that was indicated by a decrease in the amount of CIC in the bloodstream. The cellular link of the immune defense was activated that manifested itself in an increase in the synthesis of immunocompetent cells, an increase in the absorption capacity of lymphocytes. In comparison with biostimulgin, aminoseleferon-B had a more pronounced effect on the immune defense indicators. This was clinically manifested in a lesser degree of manifestation of calving and postpartum complications in cows, a shorter period from calving to fertilization with a higher fertilization rate after first insemination.

CONCLUSION

The application of aminoseleferon-B2.5 months before calving to high yielding cows under adverse environmental conditions enhanced the immune defense that had a positive effect on the course of calving, the postpartum period and further reproductive function. Aminoseleferon-B was more effective than biostimulgin.

REFERENCES

1. *Shakhov A. G.* Ecological problems of pathology of farm animals / A. G. Shakhov / Environmental problems of pathology, pharmacology and therapy of animals: Mater. of international coord. meeting. — Voronezh, 1997. — P. 17—20.

2. *Eleshev R. E.* Some problems of soil ecology under anthropogenic impact / R. E. Eleshov, R. Kh. Ramazanov // Actual directions of agricultural production development in modern agricultural science trends: Collection of scientific. mater. of international scientific and practical conf. — Uralsk, 2008. — P. 11—14.

3. *Ivanov A. V.* The content of heavy metals in soils and fodders of some regions of the Republic of Tatarstan / A. V. Ivanov, V. G. Sofronolv, K. Kh. Papunidi // Veterinarnyy vrach [Veterinarian]. 2000. — No. 2. — P. 61—63.

4. *Topuriya G. M.* Effect of adverse environmental factors on the morbidity of farm animals / G. M. Topuriya, L. Yu. Topuriya, A. P. Zhukov // Issledovaniya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta: Teoreticheskiy i nauchno-prakticheskiy zhurnal [Researches of Orenburg State Agrarian University: Theoretical and scientific and practical journal]. — 2004. — No. 1. — P. 40—42.

5. *Donnik I. M.* The state of animal health in industrial territories / I. M. Donnik // Food security of the XXI century: Collection of scientific works. — Ekaterinburg, 2000. — P. 114—130.

6. *Donnik I. M.* Assessment of the immunological status of cattle from adverse ecological areas / I. M. Donnik // Environmental problems of pathology, pharmacology and therapy of animals: Int. cord. meeting. — Voronezh, 1997. — P. 70—71.

7. *Novikov V. A.* Heavy metals — a technogenic factor of impact on the environment and animals / V. A. Novikov, A. V. Ivanov, M. P. Tremasov // Veterinarnyy vrach [Veterinarian]. — 2002. — No. 4. — P. 45—49.

8. *Smirnov B. S.* Immunotoxic effects of chemical xenobiotics / V. S. Smirnov, S. V. Petlenko, A. E. Sosyukin / Immunodefitsitnye sostoyaniya [Immunodeficiency states]. S. — Pb., 2000. — P. 339—343.

9. *Papunidi K.* Kh. Technogenic pollution of the environment as a factor in animal morbidity / K. Kh. Papunidi, I. A. Shkuratova // Veterinarnyy vrach [Veterinarian]. — 2000. — No. 2. — P. 56—60.

10. *Lorets O. G.* Health and milk productivity of cows in conditions of technogenesis / O. G. Lorets, I. M. Donnik, N. Kh. Klimova // Agrarnyy vestnik Urala [Agrarian Bulletin of the Urals]. — 2012. — No. 4. — P. 17—19.

11. Heavy metals and their role in the pollution of livestock facilities / I. N. Shchedrov, I. V. Zhukov, V. I. Dedyaev, V. V. Vasilenko // Materials of int. scientific and practical conf. Actual Problems of Diseases of Young Animals in Modern Conditions. Voronezh, 2002. — P. 650—652.

12. *Mirolyubov M. G.* Environmental pollution and infertility of animals / M. G. Mirolyubov // Collection of scientific works. — Stavropol: GSKhA [SAA], 1998. — P. 10—108.

13. *Misaylov V. D.* Etiological and pathological aspects of the pathology of calving and the postpartum period in pigs and cows / V. D. Misaylov, A. G. Shakhov, V. N. Kotsarev et al. // Book: Ecological and adaptive strategy for protecting the health and productivity of animals in modern conditions. — Voronezh, 2002. — P. 85—105.

14. *Shabunin S. V.* Metabolic disorders in cows with different physiological states caused by the action of ecotoxicants / S. V. Shabunin, Yu.A. Gavrilov // Toxicoses of animals and actual problems of diseases of young animals: Intern. scientific conf. — Kazan, 2006. — P. 347—351.

15. *Ketlinskiy S. A.* Cytokines / S. A. Ketlinskiy, A. S. Simbirtsev. — SPb.: «Foliant», 2008. — 550 p.

16. Fedorov Yu.N. Immunological monitoring in veterinary medicine: possibilities and realities / Yu.N. Fedorov // Proceedings of the All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine. 2003. — V. 73. — P. 8—10.

17. *Mishchenko V. A.* Features of immunodeficiency in cattle / V. A. Mishchenko, N. A. Yaremenko, A. V. Mishchenko, A. V. Kononov, V. V. Dumova // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 2006. — No. 11. P. 17—20

18. *Burenkova I. A.* Content of heavy metals in environmental objects in the emission zone of Troitskaya GRES and correction of their removal from the body of cattle [Text]: Abstract of a thesis, Cand. of Vet. Sciences / I. A. Burenkov. — Troitsk, 1997. — 24 p.

19. *Ivanov A. V.* Ecological and immunological problems of veterinary medicine and ways to solve them / A. V. Ivanov, G. V. Konyukhov, N. B. Tarasova // Actual problems of veterinary medicine in Siberia: Mater. of international scientific and practical conf., dedicated to the 70th anniversary since the foundation of the Institute of experimental veterinary medicine of Siberia and the Far East. — Krasnoobsk, 2010. — P. 238—242.

20. *Kvachev V. G.* Immunodeficiency states and their correction in farm animals / V. G. Kvachev, A. Yu. Kassich // Selskokhozyaystvennaya biologiya [Agricultural Biology]. — 1991. — No. 2 — P. 105—114.

21. Methodical recommendations for the assessment and correction of nonspecific resistance of the status of animals / A. G. Shakhov, Yu.N. Brigadirov, A. I. Anufriev et al. — Voronezh: Istoki, 2005. — 62 p.

22. Methodical recommendations for the assessment and correction of the immune status of animals / A. G. Shakhov, Yu.N. Masyanov, M. I. Retskiy et al. — Voronezh: Istoki, 2005. — 116 p.

Shaposhnikov Ivan Tikhonovich — Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Toxicology, Safety Risk Assessment of Raw Materials and Products of Biological Origin, FSBSI «ARVRIPP&T»

Kotsarev Vladimir Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Skorikov Vladimir Nikolaevich — Candidate of Veterinary Sciences, Senior Scientific Associate of the Laboratory of Reproductive Organs, Mammary Gland and Young Farm Animals' Diseases, FSBSI «ARVRIPP&T»

Vladimirova Yuliya Yuryevna — Junior Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Tarakanova Kira Valeryevna — Senior Laboratory Assistant, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:579.62:636.084:636.2 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.96

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ КОРМОВЫХ ДОБАВОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИКОТОКСИКОЗОВ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

© 2021 Н. В. Мельникова[*], Л. В. Ческидова[**]

[*]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет им. императора Петра I», г. Воронеж, Россия
[**]ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Россия

Материал поступил в редакцию 30.04.2021 г.

Аннотация. Микотоксикозы являются одной из актуальных проблем скотоводства. Наиболее распространенным направлением профилактики отравления животных токсинами грибов является применение адсорбентов, а также пробиотических средств, иммуномодуляторов, гепатопротекторов, веществ, обеспечивающих коррекцию метаболизма.
По результатам лабораторного анализа в хозяйстве в нескольких пробах силоса, сена и сенажа выявлено наличие микотоксинов (афлатоксин В1, охратоксин А, Т-2 токсин, зеараленон).
Цель работы — выявление наиболее эффективного способа профилактики отравления животных микотоксинами при помощи комплексных кормовых добавок.
Для опыта были отобраны коровы красно-пестрой породы со средней живой массой 420,0 ± 15,0 кг, которые были разделены на две группы по 15 голов в каждой. В течение 21 дня дважды в сутки животных кормили основным рационом хозяйства. Коровам контрольной группы дополнительно вводили Токсфин™ 2.0 сухой и Хайлайсис, которые смешивали с кормом в количестве 50 г/сутки и 20 г/сутки на животное соответственно. Животным опытной группы в корм добавляли «Фунгистат ГПК» в количестве 20 г/сутки на животное.
Применение коровам Токсфина™ 2.0 сухого в комплексе с Хайлайсисом оказывает положительное влияние на морфологические показатели крови, а также на белковый, минеральный и липидный обмен. Однако у животных опытной группы, которым скармливали «Фунгистат ГПК», позитивные изменения более выражены. В частности, по сравнению с показателями контрольной группы, активность АЛТ регистрировали ниже на 12,1 % ($p < 0,05$), а АСТ — на 8,0 % ($p < 0,05$), что связано с наличием в «Фунгистате ГПК» гепатопротектора. Повышение концентрации глюкозы в опытной группе по сравнению с контрольной на 5,3 % ($p < 0,05$) свидетельствует о повышении интенсивности обменных процессов, более эффективном использовании энергии и питательных веществ корма, что отражается на молочной продуктивности.
Ключевые слова: микотоксикозы, крупный рогатый скот, профилактика, корм, кормовые добавки.

Микотоксикозы, возникающие в результате поедания животными кормов, загрязненных продуктами метаболизма плесневых грибов, являются одной из наиболее актуальных проблем животноводства [2, 4, 19, 21].

Известно более 300 различных видов микотоксинов, которые кроме токсичности обладают канцерогенными, тератогенными и иммуносупрессивными свойствами [20, 22, 27, 29]. Они снижают питательную ценность корма и ухудшают его потребление, что приводит к снижению продуктивности животных, замедлению роста и развития молодняка, возникновению других заболеваний на фоне снижения общей резистентности организма [11, 24, 28].

Экономический ущерб, наносимый животноводству, определяется огромными затратами, необходимыми для лечения животных, детоксикации кормов и контроля качества животноводческой продукции.

Наиболее распространенным направлением профилактики микотоксикозов является приме-

нение адсорбентов, которые достаточно широко представлены на рынке кормовых добавок [1, 8, 16, 17, 23].

Установлено, что скармливание кормов, загрязненных различными метаболитами плесневых грибов, приводит к нарушениям у животных микробиоценоза кишечника, что сопровождается расширением спектра и количества условно-патогенной микрофлоры. Кроме того, следствием хронической токсемии являются метаболические нарушения, которые приводят к развитию гепаторенального синдрома вследствие структурного нарушения печени и почек, проявление различных форм иммуносупрессии и т. д. [3, 5, 6, 12, 13, 18].

В связи с этим, применение одних адсорбентов может быть недостаточно эффективным. Поэтому заслуживают внимания фармакологические способы профилактики микотоксикозов с применением пробиотических средств, иммуномодуляторов, гепатопротекторов, препаратов, обеспечивающих метаболическую коррекцию обмена веществ (органические кислоты, ферменты, антиоксиданты и др.) [7, 9, 10, 14, 15, 25, 26].

Перспективным методом профилактики микотоксикозов может служить применение комплексных препаратов или кормовых добавок, специально созданных для этих целей.

Целью данной работы явилось выявление наиболее эффективного способа профилактики отравления животных микотоксинами при помощи кормовых добавок «Фунгистат ГПК» и Токсфин™ 2.0 сухой в комплексе с Хайлайсисом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в условиях ООО «Задонье» Рамонского района Воронежской области. Для опыта было отобрано 30 коров красно-пестрой породы со средней живой массой 420,0 ± 15,0 кг, среднесуточным удоем 12 литров, в возрасте двух-трех лет. Коровы по принципу пар-аналогов были разделены на две группы (контрольная и опытная) по 15 голов в каждой. Животные в течение опыта находились в раздельных секциях в одном помещении и одинаковых условиях содержания.

В целом в хозяйстве рацион коров сбалансирован по основным питательным веществам, необходимым для нормальной жизнедеятельности животных и полноценной продуктивности, и включает концентрированные, сочные, грубые корма, а также различные премиксы, минеральные и витаминные добавки. Однако качество кормов в некоторых случаях (при длительном хранении) было неудовлетворительным. В связи с этим была разработана схема профилактики отравления коров микотоксинами. Для этой цели применяли кормовые добавки, проводили дезинфекцию кормоцеха, поилок и помещений.

В течение 21 дня дважды в сутки в одно и то же время подопытных животных кормили основным рационом, а для профилактики отравления в контрольной группе использовали Токсфин™ 2.0 сухой, предназначенный для адсорбции микотоксинов в кормах для сельскохозяйственных животных, и Хайлайсис — для укрепления иммунитета и повышения усвояемости кормов. Токсфин™ 2.0 сухой содержит в составе сепиолит (45—55 %), бентонит-монтмориллонит (35—45 %), леонардит (8—12 %), сорбционная способность которых по афлатоксину составляет не менее 99 %, по зеараленону — не менее 96 %, по охратоксину А — не менее 82 %, по Т-2 токсину — не менее 76 % и по фумонизину В1 — не менее 70 %. Хайлайсис представляет собой гидролизат дрожжей Saccharomyces cerevisiae с содержанием 40 % сырого протеина, углеводов 32—37 %, золы не более 8 %, нуклеиновых кислот 4—5 %, нуклеотидов и нуклеозидов 3—3,5 %. Токсфин™ 2.0 сухой и Хайлайсис смешивали с кормом в кормоцехе хозяйства в количестве 50 г/сутки и 20 г/сутки на животное соответственно.

Коров опытной группы кормили аналогично, включив в рацион «Фунгистат ГПК», который также смешивали с кормом в кормоцехе в количестве 20 г/сутки на животное.

«Фунгистат ГПК» — комплексный препарат, который в качестве действующих веществ содержит фунгистатики, нуклеозиды, протеолитический комплекс, органические кислоты, алюмосиликаты, бентониты, культуру Bacillus subtilis, клиноптилолиты, олигофруктозу, фосфолипиды, фосфатидилхолины.

На протяжении всего опыта коров подвергали ежедневному клиническому осмотру, оценивали общее состояние, отмечали аппетит, поедаемость корма, следили за среднесуточным удоем.

Лабораторные исследования качества кормов, морфологических и биохимических показателей крови подопытных животных до и после опыта проводили в БУВО «Воронежская областная ветеринарная лаборатория».

Статистическая обработка результатов проведена стандартными методами дисперсионного анализа с применением компьютерной программы «Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В начале весны в хозяйстве у коров регистрировали симптомы микотоксикоза. По результатам лабораторного анализа корма, составляющего ежедневный рацион животных (сено и сенаж), выявлено наличие микотоксинов (афлатоксин В1, Т-2 токсин, зеараленон) в пределах ПДК, а в силосе содержание афлатоксина В1 и охратоксина незначительно превышало ПДК.

Кормление животных подобными кормами ведет к нарушению обменных процессов в их организме, снижению продуктивности, функциональным и морфологическим нарушениям внутренних органов и снижению иммунного статуса. В связи с этим, в хозяйстве для профилактики микотоксикозов применяют специальные кормовые добавки.

Установлено, что за весь период опыта фактическая поедаемость кормов по группам практически не различалась; аппетит был хорошим у животных обеих групп. Среднесуточный удой коров опытной группы увеличился на 0,7 % по отношению к контролю, что свидетельствует об эффективности использования корма.

Наиболее достоверно об изменениях в организме можно судить по анализу морфологических и биохимических показателей крови.

Результаты изменения морфологических показателей крови коров, получавших кормовые добавки для профилактики микотоксикоза, представлены в таблице 1.

Как следует из представленных в таблице 1 данных, через 21 день скармливания животным «Фунгистата ПКМ» отмечали тенденцию снижения количества лейкоцитов (на 6,5 %) и достоверное увеличение концентрации гемоглобина и эритроцитов на 8,7 % ($p < 0,05$) и 15,3 % ($p < 0,05$) соответственно.

Аналогичные изменения регистрировали у коров контрольной группы, что объясняется положительным действием Токсфина™ 2.0 сухого и Хайлайсиса на их организм, является отражением повышения интенсивности обменных процессов и снижения нагрузки на иммунную систему.

Однако комплекс этих двух добавок оказывает меньшее влияние на изменение гематологических показателей по сравнению с животными опытной группы, что, по-видимому, связано с наличием в составе «Фунгистата ГПК» фосфолипидов, которые за счет поддержания формы и деформабильности мембран эритроцитов обеспечивают их целостность.

Результаты изменения биохимических показателей крови коров, получавших кормовые добавки для профилактики микотоксикоза, представлены в таблице 2.

При применении кормовых добавок у животных контрольной группы отмечали тенденцию повышения показателей белкового обмена: общего белка, альбуминов и глобулинов, а также снижения активности АСТ и АЛТ, уровня билирубина, мочевины и креатинина. Повышение концентрации общего кальция на 15,7 % ($p < 0,05$) при уменьшении уровня фосфора (на 8,0 %) в сыворотке крови способствовало оптимизации минерального обмена и увеличению показателя кальциево-фосфорного отношения.

Таблица 1

Морфологические показатели крови коров

Показатели	Дни исследования	Группы животных	
		контрольная	опытная
Эритроциты, 10^{12}/л	до опыта	8,54 ± 0,38	8,22 ± 0,42
	на 21 день	8,58 ± 0,22	9,48 ± 0,44*
Лейкоциты, 10^{9}/л	до опыта	10,23 ± 1,78	10,18 ± 1,54
	на 21 день	9,84 ± 1,49	9,52 ± 2,02
Гемоглобин, г/л	до опыта	116,4 ± 2,64	114,3 ± 3,62
	на 21 день	117,0 ± 2,98	124,2 ± 2,34*♦

* $p < 0,05$ — по отношению к периоду до опыта

♦ $p < 0,05$ — по отношению к показателям контрольной группы

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови коров

Показатели	Дни исследования	Группы животных	
		контрольная	опытная
Общий белок, г/л	до опыта	75,54 ± 1,89	74,48 ± 1,48
	21-й день	78,28 ± 2,84	80,37 ± 2,34*
Альбумины, г/л	до опыта	31,12 ± 1,24	30,87 ± 1,18
	21-й день	33,76 ± 1,36	35,02 ± 1,28*
Глобулины, г/л	до опыта	44,42 ± 0,86	43,61 ± 1,12
	21-й день	44,52 ± 1,34	45,35 ± 0,92
АЛТ, Е/л	до опыта	28,42 ± 1,71	29,24 ± 1,32
	на 21-й день	26,90 ± 1,23	23,65 ± 1,14♦*
АСТ, Е/л	до опыта	60,87 ± 1,86	60,82 ± 1,44
	21-й день	56,64 ± 1,24	52,11 ± 2,02♦*
Мочевина, ммоль/л	до опыта	3,57 ± 0,20	3,66 ± 0,11
	21-й день	3,24 ± 0,14	3,15 ± 0,16*
Креатинин, мкмоль/л	до опыта	94,45 ± 2,18	96,29 ± 2,61
	на 21-й день	92,68 ± 2,26	87,16 ± 3,44*
Билирубин, мкмоль/л	до опыта	5,79 ± 0,34	5,68 ± 0,29
	21-й день	5,02 ± 0,22*	4,52 ± 0,42*
Глюкоза, ммоль/л	до опыта	3,80 ± 0,12	3,82 ± 0,15
	21-й день	3,76 ± 0,05	3,96 ± 0,09♦
Холестерол, ммоль/л	до опыта	4,65 ± 0,35	4,72 ± 0,29
	21-й день	3,82 ± 0,28	3,98 ± 0,13*
Общий кальций, ммоль/л	до опыта	1,98 ± 0,12	1,95 ± 0,10
	21-й день	2,29 ± 0,09*	2,31 ± 0,11*
Неорганический фосфор, ммоль/л	до опыта	1,62 ± 0,10	1,64 ± 0,09
	21-й день	1,49 ± 0,08	1,39 ± 0,09♦*
Соотношение Ca / P	до опыта	1,22	1,19
	21-й день	1,54	1,66

* $p < 0,05$—0,005 — по отношению к периоду до опыта
♦ $p < 0,05$ — по отношению к показателям контрольной группы

Однако, как следует из данных таблицы 2, интенсивность положительной динамики была выше у животных опытной группы. Так, в сыворотке крови отмечено увеличение концентрации общего белка на 7,9 % ($p < 0,05$), альбуминов — на 13,4 % ($p < 0,05$) и глобулинов — на 4,0 %, что свидетельствует об активизации белкового обмена у коров, получавших «Фунгистат ГПК».

В крови животных второй группы регистрировали статистически достоверное снижение активности АЛТ на 19,1 % ($p < 0,01$) и АСТ на 14,3 % ($p < 0,005$), что является признаком уменьшения

токсической нагрузки на печень и повышения ее обезвреживающей функции.

У коров опытной группы отмечали понижение концентрации билирубина, мочевины и креатинина на 20,4 % ($p < 0,05$), 13,9 % ($p < 0,02$) и 9,5 % ($p < 0,05$) соответственно, что свидетельствует о нормализации обменных процессов в их организме и интенсивном выведении токсичных продуктов обмена.

В конце опыта уровень общего кальция у животных второй группы повысился на 18,5 % ($p < 0,05$), а фосфора, напротив, снизился на 15,2 % ($p < 0,05$), что положительно отразилось на показателе кальциево-фосфорного соотношения.

Стоит отметить, что по сравнению с показателями контрольной группы активность АЛТ и АСТ была достоверно ниже на 12,1 % ($p < 0,05$) и 8,0 % ($p < 0,05$) соответственно, что связано с наличием в «Фунгистате ГПК» гепатопротектора. Пуриветин и фосфадитилхолин, входящие в состав добавки, усиливают способность гепатоцитов к регенерации. Кроме того, в комплексе с органическими кислотами они способствуют нормализации жирового обмена, что обусловливает снижение уровня холестерола на 15,7 % ($p < 0,03$) по сравнению с показателем до начала опыта, а также повышает энергетический обмен в организме, о чем свидетельствует достоверное повышение концентрации глюкозы в опытной группе по сравнению с контрольной на 5,3 % ($p < 0,05$).

Эффективность Токсфина™ 2.0 сухого с Хайлайсисом обусловлена разнонаправленностью их действия. Токсфин™ 2.0 сухой адсорбирует токсины, препятствует их всасыванию в желудочно-кишечном тракте животных, а Хайлайсис является источником легкоусвояемого протеина микробиологического происхождения и улучшает усвоение питательных веществ корма.

Действие «Фунгистата ГПК» обусловлено сочетанием активных компонентов: двух сорбентов в оптимальном соотношении, которые обеспечивают максимальную сорбцию и минимальную десорбцию экзо- и эндотоксинов в кишечнике; спор бактерий рода Bacillus subtilis, обладающих антифунгальной и пробиотической активностью; протеолитического комплекса, который увеличивает эффективность перевариваемости белков и активирует метаболические процессы в организме животных; нуклеозидов, способствующих повышению резистентности; фосфолипидов и антиоксидантов, оказывающих гепатопротекторное действие. Комплексное действие препарата снижает негативное влияние токсинов, регулирует обменные процессы и повышает продуктивность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что использование кормовых добавок для профилактики микотоксикозов оказывает положительное влияние на морфологические и биохимические показатели крови коров, способствует повышению показателей белкового обмена (общего белка, альбуминов, глобулинов), снижению активности ферментативного звена (АСТ, АЛТ) и продуктов метаболизма (мочевины, креатинина и билирубина), а также оптимизации минерального обмена (Ca / P). При применении «Фунгистата ГПК», изменения, свидетельствующие о повышении интенсивности обменных процессов и более эффективном использовании энергии и питательных веществ корма, были выражены в большей степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ рынка кормов и кормовых добавок // Животноводство России. 2020. № 6. С. 6—10.

2. *Гаврилова О. П.* Новые сведения о распространении на территории России гриба Fusarium langsethiae, продуцирующего Т-2 и НТ-2 токсины / О. П. Гаврилова, Т. Ю. Гаркаева // Вестник защиты растений. 2020. Т. 103. № 3. С. 201—206.

3. *Герунова Л. К.* Профилактика микотоксикозов в животноводстве / Л. К. Герунова, В. И. Герунов, Д. В. Корнейчук // Вестник Омского государственного аграрного университета. 2018. № 3 (31). С. 36—43.

4. *Дубина И. Н.* Микотоксины — на острие проблемы в скотоводстве / И. Н. Дубина // Наше сельское хозяйство. 2020. № 2 (226). С. 30—35.

5. *Евглевский А. А.* Кормовые микотоксикозы коров в промышленном животноводстве: причины, последствия и эффективные подходы профилактики и лечения / А. А. Евглевский, Е. П. Евглевская, И. И. Михайлова, Н. Ф. Ерыженская, Т. А. Сулейманова, О. Н. Михайлова // Ветеринарная патология. 2018. № 1 (63). С. 47—53.

6. *Евглевский А. А.* Эффективность применения энергометаболического состава на основе органических кислот при кормовом микотоксикозе коров / А. А. Евглевский, В. Н. Скира, С. Н. Турнаев, А. Ф. Лебедева, Е. П. Евглевская, Н. В. Ванина, И. И. Михайлова // Ветеринария. 2018. № 10. С. 44—47.

7. *Казарян Р. В.* Перспективные направления применения пробиотиков для создания полифункциональных кормовых добавок / Р. В. Казарян, А. С. Бородихин, М. В. Лукьяненко, А. Д. Ачмиз, А. Н. Матвиенко // Новые технологии. 2018. № 2. С. 116—121.

8. *Красочко П. А.* Разработка комплексного адсорбента микотоксинов «Биотокс» / П. А. Красочко,

И. А. Красочко, А. И. Албулов, В. Н. Дубинич, М. В. Дубиниич, О. Ю. Черных // Ветеринария Кубани. 2020. № 1. С. 19—22.

9. *Красочко П. А.* Экономическая эффективность применения комплексного адсорбента микотоксинов с про- и пребиотическими свойствами «Биотокс» для профилактики микотоксикозов животных / П. А. Красочко, И. А. Красочко, Л. С. Козел, В. Н. Дубинич, М. В. Дубинич // Животноводство и ветеринарная медицина. 2020. № 3 (38). С. 3—6.

10. *Кузьминова Е. В.* Изучение гепатопротекторной эффективности препарата, содержащего вещества фосфолипидной и полисахаридной природы на модели токсического поражения печени у животных / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Е. П. Викторова, Е. П. Долгов, В. А. Соболев, М. В. Лукьяненко // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2019. № 1. С. 29—36.

11. *Попов В. С.* Проблемы микотоксикозов в современных условиях и принципы профилактических решений / В. С. Попов, Н. В. Самбуров, Н. В. Воробьева // Вестник Курской государственной академии сельскохозяйственной медицины. 2018. № 3. С. 101—105.

12. *Потатуркина-Нестерова Н. И.* Изменение кишечной микробиоты под влиянием токсических метаболитов микромицетов Aspergillus flavus / Н. И. Потатуркина-Нестерова, И. С. Немова, М. Н. Артамонова, А. С. Хитрова // Естественные и технические науки. 2020. № 7 (145). С. 43—45.

13. *Сагдеева Г. Д.* Иммуносупрессия при микотоксикозах и вирусных болезнях / Г. Д. Сагдеева, А. Н. Чернов // Успехи медицинской микологии. 2019. Т. 20. С. 659—660.

14. *Слободяник В. И.* Иммунокорректоры в ветеринарии / В. И. Слободяник, Т. И. Ермакова, Л. В. Ческидова. Воронеж: ВГАУ, 2017. 99 с.

15. *Солдатова В. В.* Влияние кормовой добавки Профорт® на микрофлору рубца и продуктивность дойных коз / В. В. Солдатова, Д. В. Соболев, Н. И. Новикова, Л. А. Ильина, В. А. Филиппова, Е. Е. Горбачева, А. Г. Мовсисян // Молочное и мясное скотоводство. 2018. № 5. С. 24—28.

16. *Тарасова Е. Ю.* Изучение сорбционной активности потенциальных средств профилактики микотоксикозов в отношении афлатоксинов / Е. Ю. Тарасова, Э. И. Семенов, Л. Е. Матросова, Н. Н. Мишина, А. З. Мухарлямова // Ветеринарный врач. 2020. № 2. С. 51—58.

17. *Чехранова С. В.* Использование адсорбирующих добавок в кормлении крупного рогатого скота / С. В. Чехранова, Н. А. Крикунов, Ш. Р. Рабаданов, М. П. Кантемирова // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. 2019. № 1. С. 103—107.

18. *Шкуратов И. А.* Клинико-морфологические и биохимические проявления полимикотоксикозов у высокопродуктивных коров / И. А. Шкуратов, Л. И. Дроздова, А. И. Белоусов // Ветеринария Кубани. 2020. № 4. С. 14—17.

19. *Adhikari M.* T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies / M. Adhikari, B. Negi, N. Kaushik, A. Adhikari, A. A. Al-Khedhairy, N. K. Kaushik, E. H. Choi // Oncotarget. 2017. V. 8 (20). P. 33933—33952.

20. *Benkerroum N.* Chronic and acute toxicities of aflatoxins: mechanisms of action / N. Benkerroum // Int J Environ Res Public Health. 2020. V. 17 (2). P. 423.

21. *Benkerroum N.* Retrospective and prospective look at aflatoxin research and development from a practical standpoint / N. Benkerroum // Int J Environ Res Public Health. 2019. V. 16 (19). P. 3633.

22. *Choi S.*-Y. Transcriptomic alterations induced by aflatoxin B1 and ochratoxin A in LMH cell line / S.-Y. Choi, T. H. Kim, M. — W. Hong, T. S. Park, H. Lee, S.-J. Lee // Poult Sci. 2020. V. 99 (11). P. 5265—5274.

23. *Gajęcki M. T.* The Presence of mycotoxins in feed and their influence on animal health / M. T. Gajęcki, M. Gajęcka, Ł. Zielonka // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (10). P. 663.

24. *Gonkowski S.* Mycotoxins and the enteric nervous system / S. Gonkowski, M. Gajęcka, K. Makowska // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (7). P. 461.

25. *Guerre P.* Mycotoxin and gut microbiota interactions / P. Guerre // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (12). P. 769.

26. *Manthorpe E. M.* Plant and fungal hepatotoxicities of cattle in australia, with a focus on minimally understood toxins / E. M. Manthorpe, I. V. Jerrett, G. T. Rawlin, L. Woolford // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (11). P. 707.

27. *Marchese S.* Aflatoxin B1 and M1: biological properties and their Involvement in cancer development / S. Marchese, A. Polo, A. Ariano, S. Velotto, S. Costantini, L. Severino // Toxins (Basel). 2018. V. 10 (6). P. 214.

28. *Zakaria A. M.* Rapid detection of aflatoxin M1 residues in market milk in Aswan Province, Egypt and effect of probiotics on its residues concentration / A. M. Zakaria, Y. A. Amin, O.S.F. Khalil, E. Y. Abdelhiee, M. M. Elkamshishi // J Adv Vet Anim Res. 2019. V. 6 (2). P. 197—201.

29. *Zhang G.* — L. Zearalenone: a mycotoxin with different toxic effect in domestic and laboratory animals' granulosa cells / G.-L. Zhang, Y.-L. Feng, J.-L. Song, X.-S. Zhou // Front Genet. 2018. V. 9. P. 667.

Мельникова Наталья Викторовна — доцент, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «ВГАУ им. императора Петра I»

Ческидова Лилия Валерьевна — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

AGENTS FOR ZOOHYGIENE, DISINFECTION, DISINSECTIZATION AND DISINFESTATION

UDC 619:579.62:636.084:636.2

EFFICACY OF COMPLEX FODDER ADDITIVES FOR PREVENTION OF MYCOTOXICOSES IN CATTLE

© 2021 N. V. Melnikova*, L. V. Cheskidova**

**FSBEI HE «Voronezh State Agricultural University named after Emperor Peter the Great», Voronezh, Russia*
*** FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia*

Received 30.04.2021

Abstract. Mycotoxicosis is one of the urgent problems of livestock breeding. The most common direction for the prevention of animal poisoning with fungal toxins is the use of adsorbents, as well as probiotic agents, immunomodulators, hepatoprotectors, substances that provide metabolic correction.
According to the results of laboratory analysis on the farm, several samples of silage, hay and haylage revealed the presence of mycotoxins (aflatoxin B1, ochratoxin A, T-2 toxin, zearalenone).
The objective of the work is to identify the most effective way to prevent animal poisoning with mycotoxins using complex fodder additives.
For the experiment, Red-Motley cows with an average live weight of 420.0 ± 15.0 kg were selected. They were divided into two groups of 15 animals each. During 21 days, the animals were fed the main ration of the farm twice a day. The control cows were additionally injected with Toxfin^{tm} 2.0 dry and Haylaysis, which were mixed with fodder in an amount of 50 g/day and 20 g/day per animal, respectively. The animals of the experimental group were fed with Fungistat GPK in the amount of 20 g/day per animal.
The application of Toxfin^{tm} 2.0 dry in cows in combination with Haylaysis had a positive effect on the morphological blood indicators, as well as on protein, mineral and lipid metabolism. However, in the animals of the experimental group, which were fed Fungistat GPK, positive changes were more pronounced. In particular, compared with the indicators of the control group, there was recorded a lower activity of ALT by 12.1 % ($p < 0.05$), and AST — by 8.0 % ($p < 0.05$), which was associated with the presence of hepatoprotector in Fungistat GPK. An increase in glucose concentration by 5.3 % ($p < 0.05$) in the experimental group compared to the control group indicated an increase in the intensity of metabolic processes, more efficient use of energy and nutrients in feed, which affected milk productivity.
Keywords: mycotoxicoses, cattle, prevention, fodder, fodder additives.

Mycotoxicoses resulting from the consumption of forages by animals contaminated with metabolic products of molds are one of the most pressing problems of animal husbandry [2, 4, 19, 21]. More than 300 different types of mycotoxins are known, which, in addition to toxicity, have carcinogenic, teratogenic and immunosuppressive properties [20, 22, 27, 29].

They reduce the nutritional value of feed and worsen its consumption, which leads to a decrease in the productivity of animals, a slowdown in the growth and development of young animals, the occurrence of other diseases against the background of a decrease in the general resistance of the organism [11, 24, 28].

The economic damage to livestock is determined by the huge costs required to treat animals, detoxify feed and control the quality of livestock products.

The most common area of prevention of mycotoxicoses is the use of adsorbents, which are widely represented on the market of fodder additives [1, 8, 16, 17, 23].

It was found that giving fodder contaminated with various metabolites of molds leads to disturbances of intestinal microbiocenosis in animals, which is accompanied by an expansion of the spectrum and amount of opportunistic microflora. In addition, the consequence of chronic toxemia is metabolic disorders that lead to

the development of hepatorenal syndrome due to structural disorders of the liver and kidneys, the manifestation of various forms of immunosuppression, etc. [3, 5, 6, 12, 13, 18]. In this regard, the use of adsorbents alone may not be effective enough. Therefore, pharmacological methods for the prevention of mycotoxicoses with the application of probiotic agents, immunomodulators, hepatoprotectors, drugs that provide metabolic correction of metabolism (organic acids, enzymes, antioxidants, etc.) deserve attention [7, 9, 10, 14, 15, 25, 26]. A promising method for the prevention of mycotoxicoses can be the application of complex drugs or fodder additives specially designed for these purposes.

The objective of this work was to identify the most effective way to prevent animal poisoning with mycotoxins using fodder additives Fungistat GPK and Toxfin^{tm} 2.0 dry in combination with Haylaysis.

MATERIALS AND METHODS

The work was carried out in the conditions of Zadonye LLC, Ramonskiy rayon, Voronezh region. For the experiment, 30 Red-Motley cows were selected with an average live weight of 420.0 ± 15.0 kg, an average daily milk yield of 12 liters, at the age of two to three years. Cows were divided into two groups (control and experimental) according to the principle of analog pairs, 15 cows each. During the experiment, the animals were kept in separate sections in the same premises and under the same conditions.

On the whole, the cows' ration is balanced in terms of the main nutrients necessary for the normal functioning of animals and complete productivity, and includes concentrated, juicy, roughage, as well as various premixes, mineral and vitamin additives. However, the quality of fodders in some cases (during long-term storage) was unsatisfactory. In this regard, a scheme for the prevention of cow poisoning with mycotoxins was developed. For this purpose, we used fodder additives, disinfected the feeding area, drinkers and premises.

During 21 days, twice a day at the same time, the experimental animals were fed the basic diet, and for the prevention of poisoning in the control group, Toxfin^{tm} 2.0 dry was used, intended for the adsorption of mycotoxins in fodders for farm animals, and Haylaysis — to strengthen immunity and increase digestibility. Toxfin^{tm} 2.0 dry contains sepiolite (45—55 %), bentonite-montmorillonite (35—45 %), leonardite (8—12 %), the sorption capacity of which for aflatoxin is not less than 99 %, for zearalenone — not less than 96 %, for ochratoxin A — not less than 82 %, for T-2 toxin — not less than 76 % and for fumonisin B1 — not less than 70 %. Haylaysis is a hydrolyzate of *Saccharomyces cerevisiae* yeast containing 40 % of crude protein, 32—37 % of carbohydrates, no more than 8 % of ash, 4—5 % of nucleic acids, 3—3.5 % of nucleotides and nucleosides. Toxfin^{tm} 2.0 dry and Haylaysis were mixed with fodders in the feeding area of the farm in the amount of 50 g/day and 20 g/day per animal, respectively. The cows of the experimental group were fed similarly, including Fungistat GPK in the diet, which was also mixed with fodders in the feeding area in the amount of 20 g/day per animal.

Fungistat GPK is a complex drug that contains fungistatics, nucleosides, proteolytic complex, organic acids, aluminosilicates, bentonites, Bacillus subtilis culture, clinoptilolites, oligofructose, phospholipids, phosphatidylcholines as active substances.

Throughout the experiment, the cows were subjected to daily clinical examination, their general state was assessed, appetite, feed intake were noted, and the average daily milk yield was monitored.

Laboratory studies of the quality of fodders, morphological and biochemical blood indicators of the experimental animals before and after the experiment were carried out at BIVR Voronezh Regional Veterinary Laboratory.

Statistical processing of the results was carried out by standard methods of dispersion analysis using the computer program Excel.

STUDY RESULTS

At the beginning of spring, symptoms of mycotoxicoses have been recorded in cows on the farm. According to the results of laboratory analysis of the fodder that constitutes the daily diet of animals (hay and haylage), the presence of mycotoxins (aflatoxin B1, T-2 toxin, zearalenone) was found within the MPC, and the content of aflatoxin B1 and ochratoxin in the silage slightly exceeded the MPC.

Feeding animals with such feeds leads to disruption of metabolic processes in their bodies, a decrease in productivity, functional and morphological disorders of internal organs and a decrease in the immune status. In this regard, special fodder additives are used on the farm to prevent mycotoxicoses.

It was found that for the entire period of the experiment, the actual consumption of fodders by groups practically did not differ; the appetite was good in both groups. The average daily milk yield of the cows in the experimental group increased by 0.7 % in relation to the control, which indicated the efficacy of fodder use.

The most reliably about changes in the body can be judged by the analysis of morphological and biochemical blood indicators.

The results of changes in the morphological blood indicators of cows that received fodder additives for the prevention of mycotoxicoses are presented in Table 1.

As follows from the data presented in Table 1, 21 days after feeding the animals with Fungistat GPK, there was a tendency to a decrease in the number of leukocytes (by 6.5 %) and a significant increase in the concentration of hemoglobin and erythrocytes by 8.7 % ($p < 0.05$) and 15.3 % ($p < 0.05$), respectively. Similar changes were recorded in the cows of the control group, which was explained by the positive effect of Toxfin^{tm} 2.0 dry and Haylaysis on their body, is a reflection of an increase in the intensity of metabolic processes and a decrease in the load on the immune system. However, the complex of these two additives has less effect on the change in hematological indicators in comparison with the animals of the experimental group, which is apparently due to the presence of phospholipids in the composition of Fungistat GPK, which ensure their integrity due to the maintenance of the shape and deformability of erythrocyte membranes.

The results of changes in the biochemical blood indicators of cows that received fodder additives for the prevention of mycotoxicoses are presented in Table 2.

Table 1

Morphological blood indicators of cows

Indicators	Days of study	Groups of animals	
		control	experimental
Erythrocytes, 10^{12}/L	before the experiment	8.54 ± 0.38	8.22 ± 0.42
	day 21	8.58 ± 0.22	9.48 ± 0.44*
Leukocytes, 10^{9}/L	before the experiment	10.23 ± 1.78	10.18 ± 1.54
	day 21	9.84 ± 1.49	9.52 ± 2.02
Hemoglobin, g/L	before the experiment	116.4 ± 2.64	114.3 ± 3.62
	day 21	117.0 ± 2.98	124.2 ± 2.34*♦

* $p < 0.05$ — in relation to the period before the experiment
♦ $p < 0.05$ — in relation to the indicators of the control group

Table 2

Serum biochemical indicators of cows

Indicators	Days of study	Groups of animals	
		control	experimental
1	2	3	4
Total protein, g/L	before the experiment	75.54 ± 1.89	74.48 ± 1.48
	day 21	78.28 ± 2.84	80.37 ± 2.34*
Albumins, g/L	before the experiment	31.12 ± 1.24	30.87 ± 1.18
	day 21	33.76 ± 1.36	35.02 ± 1.28*
Globulins, g/L	before the experiment	44.42 ± 0.86	43.61 ± 1.12
	day 21	44.52 ± 1.34	45.35 ± 0.92
ALT, U/L	before the experiment	28.42 ± 1.71	29.24 ± 1.32
	day 21	26.90 ± 1.23	23.65 ± 1.14♦*

Table 2 (the end)

1	2	3	4
AST, U/L	before the experiment	60.87 ± 1.86	60.82 ± 1.44
	day 21	56.64 ± 1.24	52.11 ± 2.02♦*
Urea, mmol/L	before the experiment	3.57 ± 0.20	3.66 ± 0.11
	day 21	3.24 ± 0.14	3.15 ± 0.16*
Creatinine, μmol/L	before the experiment	94.45 ± 2.18	96.29 ± 2.61
	day 21	92.68 ± 2.26	87.16 ± 3.44*
Bilirubin, μmol/L	before the experiment	5.79 ± 0.34	5.68 ± 0.29
	day 21	5.02 ± 0.22*	4.52 ± 0.42*
Glucose, mmol/L	before the experiment	3.80 ± 0.12	3.82 ± 0.15
	day 21	3.76 ± 0.05	3.96 ± 0.09♦
Cholesterol, mmol/L	before the experiment	4.65 ± 0.35	4.72 ± 0.29
	day 21	3.82 ± 0.28	3.98 ± 0.13*
Total calcium, mmol/L	before the experiment	1.98 ± 0.12	1.95 ± 0.10
	day 21	2.29 ± 0.09*	2.31 ± 0.11*
Inorganic phosphorus, mmol/L	before the experiment	1.62 ± 0.10	1.64 ± 0.09
	day 21	1.49 ± 0.08	1.39 ± 0.09♦*
Ca/P ratio	before the experiment	1.22	1.19
	day 21	1.54	1.66

* $p < 0.05$—0.005 — in relation to the period before the experiment
♦ $p < 0.05$ — in relation to the indicators of the control group

When using fodder additives in the animals of the control group, there was a tendency to an increase in the indicators of protein metabolism: total protein, albumin and globulins, as well as a decrease in the activity of AST and ALT, the level of bilirubin, urea and creatinine. An increase in the concentration of total calcium by 15.7 % ($p < 0.05$) with a decrease in the level of phosphorus (by 8.0 %) in the serum contributed to the optimization of mineral metabolism and an increase in the calcium-phosphorus ratio.

However, as follows from the data in Table 2, the intensity of the positive dynamics was higher in the animals of the experimental group. Thus, in the serum, there was an increase in the concentration of total protein by 7.9 % ($p < 0.05$), albumins — by 13.4 % ($p < 0.05$) and globulins — by 4.0 %, which indicated activation of protein metabolism in cows receiving Fungistat GPK.

In the blood of the animals of the second group, a statistically significant decrease in the activity of ALT by 19.1 % ($p < 0.01$) and AST — by 14.3 % ($p < 0.005$) was recorded, which was a sign of a decrease in the toxic load on the liver and an increase in its neutralizing function. In the cows of the experimental group, there was registered a decrease in the concentration of bilirubin, urea and creatinine by 20.4 % ($p < 0.05$), 13.9 % ($p < 0.02$) and 9.5 % ($p < 0.05$), respectively, which indicated the normalization of metabolic processes in their bodies and the intensive elimination of toxic metabolic products.

At the end of the experiment, the level of total calcium in the animals of the second group increased by 18.5 % ($p < 0.05$), and phosphorus, on the contrary, decreased by 15.2 % ($p < 0.05$), which had a positive effect on the indicator of calcium-phosphorus ratio.

It should be noted that, compared with the indicators of the control group, the activity of ALT and AST was significantly lower by 12.1 % ($p < 0.05$) and 8.0 % ($p < 0.05$), respectively, which was associated with the presence of hepatoprotector in Fungistat GPK. Purivetin and phosphaditylcholine, which are part of the additive, enhance the ability of hepatocytes to regenerate. In addition, in combination with organic acids, they contribute to the normalization of fat metabolism, which leads to a decrease in cholesterol levels by 15.7 % ($p < 0.03$) compared with the indicator before the experiment onset, and also increases energy metabolism in the body, as evidenced by significant increase in glucose concentration in the experimental group compared with the control by 5.3 % ($p < 0.05$).

The efficacy of Toxfin^{tm} 2.0 dry with Haylaysis is due to the multidirectionality of their action. Toxfin^{tm} 2.0 dry adsorbs toxins, prevents their absorption in the gastrointestinal tract of animals, and Haylaysis is a source of easily digestible protein of microbiological origin and improves the absorption of nutrients of the fodder.

The action of Fungistat GPK is due to the combination of active components: two sorbents in an optimal ratio, which provide maximum sorption and minimum desorption of exo- and endotoxins in the intestine; spores of bacteria of the genus Bacillus subtilis, which have antifungal and probiotic activity; a proteolytic complex that increases the efficacy of protein digestibility and activates metabolic processes in the body of animals; nucleosides that increase resistance; phospholipids and antioxidants that have a hepatoprotective effect. The complex action of the drug reduces the negative effect of toxins, regulates metabolic processes and increases productivity.

CONCLUSION

As a result of the studies, it has been found that the application of fodder additives for the prevention of mycotoxicoses has a positive effect on the morphological and biochemical blood indicators of cows, contributes to an increase in the indicators of protein metabolism (total protein, albumin, globulins), a decrease in the activity of the enzymatic link (AST, ALT) and metabolic products (urea, creatinine and bilirubin), as well as optimization of mineral metabolism (Ca / P). When using Fungistat GPK, changes indicating an increase in the intensity of metabolic processes and more efficient use of energy and nutrients of fodders were more pronounced.

REFERENCES

1. Analysis of the market for fodders and fodder additives // Zhivotnovodstvo Rossii [Animal husbandry in Russia]. 2020. No. 6. P. 6—10.

2. *Gavrilova O. P.* New information on the distribution of the fungus Fusarium langsethiae, producing T-2 and HT-2 toxins in Russia / O. P. Gavrilova, T. Yu. Garkaeva // Vestnik zashchity rasteniy [Bulletin of plant protection]. 2020. Vol. 103. No. 3. P. 201—206.

3. *Gerunova L. K.* Prevention of mycotoxicoses in animal husbandry / L. K. Gerunova, V. I. Gerunov, D. V. Korneychuk // Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Bulletin of Omsk State Agrarian University]. 2018. No. 3 (31). P. 36—43.

4. *Dubina I. N.* Mycotoxins — at the forefront of the problem in cattle breeding / I. N. Dubina // Nashe selskoe khozyaystvo [Our agriculture]. 2020. No. 2 (226). P. 30—35.

5. *Evglevskiy A. A.* Fodder mycotoxicoses of cows in industrial animal husbandry: causes, consequences and effective approaches to prevention and treatment / A. A. Evglevskiy, E. P. Evglevskaya, I. I. Mikhaylova, N. F. Eryzhenskaya, T. A. Suleymanova, O. N. Mikhaylova // Veterinarnaya patologiya [Veterinary pathology]. 2018. No. 1 (63). P. 47—53.

6. *Evglevskiy A. A.* Efficacy of application of energy-metabolic composition based on organic acids in case of fodder mycotoxicoses of cows / A. A. Evglevskiy, V. N. Skira, S. N. Turnaev, A. F. Lebedeva, E. P. Evglevskaya, N. V. Vanin, I. I. Mikhaylova // Veterinariya [Veterinary Medicine]. 2018.No. 10. P. 44—47.

7. *Kazaryan R. V.* Prospective directions of using probiotics for the design of multifunctional fodder additives / R. V. Kazaryan, A. S. Borodikhin, M. V. Lukyanenko, A. D. Achmiz, A. N. Matvienko // Novye tekhnologii [New technologies]. 2018. No. 2. P. 116—121.

8. *Krasochko P. A.* Design of a complex adsorbent of mycotoxins Biotox / P. A. Krasochko, I. A. Krasochko, A. I. Albulov, V. N. Dubinich, M. V. Dubinich, O. Yu. Chernykh // Veterinariya Kubani [Veterinary Medicine of Kuban]. 2020. No. 1. P. 19—22.

9. *Krasochko P. A.* Economic efficacy of application of the complex adsorbent of mycotoxins Biotox with pro- and prebiotic properties for the prevention of animal mycotoxicoses / P. A. Krasochko, I. A. Krasochko, L. S. Kozel, V. N. Dubinich, M. V. Dubinich // Zhivotnovodstvo i veterinarnaya meditsina [Animal husbandry and veterinary medicine]. 2020. No. 3 (38). P. 3—6.

10. *Kuzminova E. V.* Study of the hepatoprotective efficacy of a drug containing substances of a phospholipid and polysaccharide nature on a model of toxic liver damage in animals / E. V. Kuzminova, M. P. Semenenko, E. P. Viktor-

ova, E. P. Dolgov, V. A. Sobolev, M. V. Lukyanenko // Veterinariya, zootekhniya i biotekhnologiya [Veterinary Medicine, Zootechnics and Biotechnology]. 2019.No. 1. P. 29—36.

11. *Popov V. S.* Problems of mycotoxicosys in modern conditions and the principles of preventive solutions / V. S. Popov, N. V. Samburov, N. V. Vorobyova // Vestnik Kurskoy gosudarstvennoy akademii selskokhozyaystvennoy meditsiny [Bulletin of Kursk State Academy of Agricultural Medicine]. 2018.No. 3. P. 101—105.

12. Potaturkina-Nesterova N. I. Changes in the intestinal microbiota under the effect of toxic metabolites of micromycetes Aspergillus flavus / N. I. Potaturkina-Nesterova, I. S. Nemova, M. N. Artamonova, A. S. Khitrova // Estestvennye i tekhnicheskie nauki [Natural and technical sciences]. 2020. No. 7 (145). P. 43—45.

13. *Sagdeeva G. D.* Immunosuppression in case of mycotoxicoses and viral diseases / G. D. Sagdeeva, A. N. Chernov // Uspekhi meditsinskoy mikologii [Advances in medical mycology]. 2019.Vol. 20. P. 659—660.

14. *Slobodyanik V. I.* Immunocorrectors in veterinary medicine / V. I. Slobodyanik, T. I. Ermakova, L. V. Cheskidova. Voronezh: VGAU [VSAU], 2017. 99 p.

15. *Soldatova V. V.* The effect of the fodder additive Profort® on the ruminal microflora and the productivity of milking goats / V. V. Soldatova, D. V. Sobolev, N. I. Novikova, L. A. Ilyina, V. A. Filippova, E. E. Gorbacheva, A. G. Movsisyan // Molochnoe i myasnoe skotovodstvo [Dairy and beef cattle breeding]. 2018.No. 5. P. 24—28.

16. *Tarasova E.* Yu. Study of the sorption activity of potential agents for the prevention of mycotoxicoses in relation to aflatoxins / E. Yu. Tarasova, E. I. Semenov, L. E. Matrosov, N. N. Mishina, A. Z. Mukharlyamova // Veterinarnyy vrach [Veterinarian]. 2020. No. 2. P. 51—58.

17. *Chekhranova S. V.* The application of adsorbing additives in feeding cattle / S. V. Chekhranova, N. A. Krikunov, Sh.R. Rabadanov, M. P. Kantemirova // Vestnik Michurinskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Bulletin of Michurinsk State Agrarian University]. 2019. No. 1. P. 103—107.

18. *Shkuratov I. A.* Clinical, morphological and biochemical manifestations of polymycotoxicoses in high yielding cows / I. A. Shkuratov, L. I. Drozdova, A. I. Belousov // Veterinariya Kubani [Veterinary of Kuban]. 2020. No. 4. P. 14—17.

19. *Adhikari M.* T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies / M. Adhikari, B. Negi, N. Kaushik, A. Adhikari, A. A. Al-Khedhairy, N. K. Kaushik, E. H. Choi // Oncotarget. 2017. V. 8 (20). P. 33933—33952.

20. *Benkerroum N.* Chronic and acute toxicities of aflatoxins: mechanisms of action / N. Benkerroum // Int J Environ Res Public Health. 2020. V. 17 (2). P. 423.

21. *Benkerroum N.* Retrospective and prospective look at aflatoxin research and development from a practical standpoint / N. Benkerroum // Int J Environ Res Public Health. 2019. V. 16 (19). P. 3633.

22. *Choi S.*-Y. Transcriptomic alterations induced by aflatoxin B1 and ochratoxin A in LMH cell line / S.-Y. Choi, T. H. Kim, M. — W. Hong, T. S. Park, H. Lee, S. — J. Lee // Poult Sci. 2020. V. 99 (11). P. 5265—5274.

23. *Gajęcki M. T.* The Presence of mycotoxins in feed and their influence on animal health / M. T. Gajęcki, M. Gajęcka, Ł. Zielonka // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (10). P. 663.

24. *Gonkowski S.* Mycotoxins and the enteric nervous system / S. Gonkowski, M. Gajęcka, K. Makowska // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (7). P. 461.

25. *Guerre P.* Mycotoxin and gut microbiota interactions / P. Guerre // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (12). P. 769.

26. *Manthorpe E. M.* Plant and fungal hepatotoxicities of cattle in australia, with a focus on minimally understood toxins / E. M. Manthorpe, I. V. Jerrett, G. T. Rawlin, L. Woolford // Toxins (Basel). 2020. V. 12 (11). P. 707.

27. *Marchese S.* Aflatoxin B1 and M1: biological properties and their Involvement in cancer development / S. Marchese, A. Polo, A. Ariano, S. Velotto, S. Costantini, L. Severino // Toxins (Basel). 2018. V. 10 (6). P. 214.

28. *Zakaria A. M.* Rapid detection of aflatoxin M1 residues in market milk in Aswan Province, Egypt and effect of probiotics on its residues concentration / A. M. Zakaria, Y. A. Amin, O.S.F. Khalil, E. Y. Abdelhiee, M. M. Elkamshishi // J Adv Vet Anim Res. 2019. V. 6 (2). P. 197—201.

29. *Zhang G.* — L. Zearalenone: a mycotoxin with different toxic effect in domestic and laboratory animals' granulosa cells / G.-L. Zhang, Y.-L. Feng, J.-L. Song, X.-S. Zhou // Front Genet. 2018. V. 9. P. 667.

Melnikova Natalya Viktorovna — Associate Professor, Candidate of Veterinary Sciences**,** Associate Professor of the Department of Therapy and Pharmacology, FSBEI HE «VSAU named after Emperor Peter the Great»

Cheskidova Liliya Valeryevna — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:[637.54:611.018.6:615.1]636.592 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.108

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКА ЛИКВАФИД НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И МАССУ ПЕЧЕНИ ИНДЕЕК КРОССА ХАЙБРИД КОНВЕРТЕР

© 2021 В. И. Котарев, Л. В. Лядова, Д. А. Белоусов

ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, г. Воронеж
E-mail: kotarev60@ya.ru

Материал поступил в редакцию 27.04.2021 г.

Аннотация. В статье представлены результаты анализа печени индеек кросса Хайбрид Конвертер по физико-химическому и минеральному составу. Объектом исследования являлись индейки кросса Хайбрид Конвертер. Пробиотик Ликвафид выпаивали из расчета 50 г на 1 т воды в течении 60-ти дней. Для проведения анализа отбирали по 10 голов из каждой группы в возрасте 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 дней. Ликвафид оказывал положительный эффект на физико-химический и витаминный состав печени. Так, содержание влаги, жира снижалось на 2,0 % и 4,8 % соответственно. Содержание белка повышалось на 7,99 %. Массовая доля кальция увеличивалась на 33,3 %, а фосфора на 48,2 %. Повышалось накопление микроэлементов: марганца на 29,9 %, железа на 3,2 %, меди на 30,9 %, цинка на 5,2. Увеличивалось содержание витаминов таких как: витамин А на 7,7 %, витамина В2 на 4,6 %, витамина Е на 28,1 %.
Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-316 90010.
Ключевые слова: индейки, пробиотики, печень, химический состав, Ликвафид, витамины, микроэлементы.

Задачей, стоящей перед птицеводческой отраслью является повышение производительности при сохранение высокого качества продукции. В основе этой концепции лежит соблюдение правил содержания и кормления птицы. Нагрузка, оказываемая на организм птиц в первую очередь отражается на состоянии такого органа как печень. Печень — орган берущий на себя все проблемы, связанные с кормлением.

В печени происходит нейтрализация токсического воздействия некачественных кормов и применяемых ветеринарных препаратов. В ней происходит биотрансформация токсинов в вещества менее опасные для организма. Но потенциал печени не безграничен и может дать сбой который приведет к аномальному развитию печени, снижению продуктивности и сохранности птиц. Кроме того, печень индеек является диетическим продуктом, содержащим витамины группы А, РР, В5, В6, В9, Е, а также большое количество минералов, таких как селен, железо, калий, магний, натрий. Вследствие чего товарные качества этого продукта имеют немаловажное значение [1, 3].

Для поддержания функционирования этого органа и организма в целом используют различные пробиотические кормовые добавки. Особое внимание занимают пробиотики содержащие бактерии рода Bacillus. Применение пробиотиков, способствующих расщеплению и усвоению питательных компонентов кормов, может снижать нагрузку на печень, тем самым обеспечивая ее нормальное развитие и работоспособность [2, 4].

Считается, что для повышения эффективности профилактических средств препаратов более предпочтительно использование бациллярных, состоящих из двух штаммов бактерий рода Bacillus [8].

Ликвафид — пробиотик содержащий бактерии рода Bacillus subtilis, Bacillus megatherium. *Bacillus subtilis* способствует усилению переваривания питательных веществ за счет выделения в просвет кишечника всех основных пищеварительных ферментов (амилазы, липазы, протеазы, пектиназы и целлюлазы). Эти ферменты, также, разрушают антипитательные факторы и вещества, вызывающие аллергию, которые могут содержаться в корме [7, 9]. Кроме того, бактерии рода *Bacillus*

subtilis обладают высоким уровнем продуцирования фитазы [6].

Индейки, как и другие сельскохозяйственные птицы из-за недостаточного количества фитатдеградирущих ферментов в желудочно-кишечном тракте не могут усваивать фосфор в необходимом количестве, а на фитаты приходиться до 2/3 всего фосфора в пище. Помимо этого, фитаты связывают ионы кальция, цинка и железа, снижая всасывание этих минеральных элементов в кишечнике Штамм *Bacillus megaterium* антагонистически активен в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. B. megaterium участвует в функции транспорта и метаболизма аминокислот, транскрипции, трансляции, транспорта и метаболизма углеводов, белков. Штамм *B. megaterium* может выживать в условиях агрессивной среды желудочно-кишечного тракта. Также, у бактерий *B. megaterium* выявлен потенциал к синтезу витаминов, в частности B1, B2, B9 и биотина, играющих важную роль во многих обменных процессах в макроорганизмах [10, 5].

Целью работы являлось изучение влияние пробиотика Ликвафид на химический состав и массу печени индеек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Производственный опыт проводили в условиях ООО «Кривец Птица», Добровского района, Липецкой области. Объектом исследования являлись индейки кросса Хайбрид Конвертер. Выделяли опытную и контрольную группы. В каждую входило 12000 голов птиц. Пробиотик Ликвафид выпаивали из расчета 50 г на 1 т воды в течении 60-ти дней.

Для проведения анализа отбирали по 10 голов из каждой группы в возрасте 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 дней. Массу печени определяли весовым методом. Отобранную печень индеек 98 дней исследовали в лаборатории научно-исследовательского центра ФГБНУ ВНИВИПФиТ, на содержание белка, жира, сырой золы, макро-, микро элементов, витаминов. Органолептическую оценку проводили согласно ГОСТ 9959—2015 «Мясо и мясные продукты. Общие условия проведения органолептической оценки». Содержание массовой доли влаги определяли в соответствии ГОСТ 33319—2015 «Мясо и мясные продукты. Метод определения массовой доли влаги». Содержание белка по методу Кьельдаля (ГОСТ 25011—2017 «Мясо и мясные продукты. Метод определения белка»). Массовую долю жира определяли с использованием экстракционного аппарата Сокслета (ГОСТ 23042—2015 «Мясо и мясные продукты. Метод определения жира»). Содержание золы в соответствии с ГОСТ 31727—2012 «Мясо и мясные продукты. Метод определения массовой доли золы». Массовую долю кальция определяли согласно ГОСТ Р 555—73—2013 «Мясо и мясные продукты» титриметрическим методом. Фосфор — согласно ГОСТ 32009—2013 «Мясо и мясные продукты. Спектрофотометрический метод определения массовой доли общего фосфора». Витамин B2 определяли флюорометрическим методом, витамины А, Е — спектрофотометрическим. Содержание микроэлементов определяли атомно-абсорбционным методом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistika v6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования показали, что применение пробиотика Ликвафид положительно влияло на развитие печени индеек (табл. 1).

Таблица 1

Масса печени индеек в разном возрасте

Возраст индеек, сут.	Контрольная группа		Опытная группа	
	Масса, г	Выход, %	Масса, г	Выход, %
1	2	3	4	5
14	10,00 ± 1,10	2,70	12,80 ± 0,90*	3,37
28	20,82 ± 1,30	1,96	24,50 ± 1,20*	1,96
42	62,00 ± 2,13	2,67	67,40 ± 1,89*	2,66
56	85,73 ± 2,52	2,06	87,30 ± 2,14	1,69

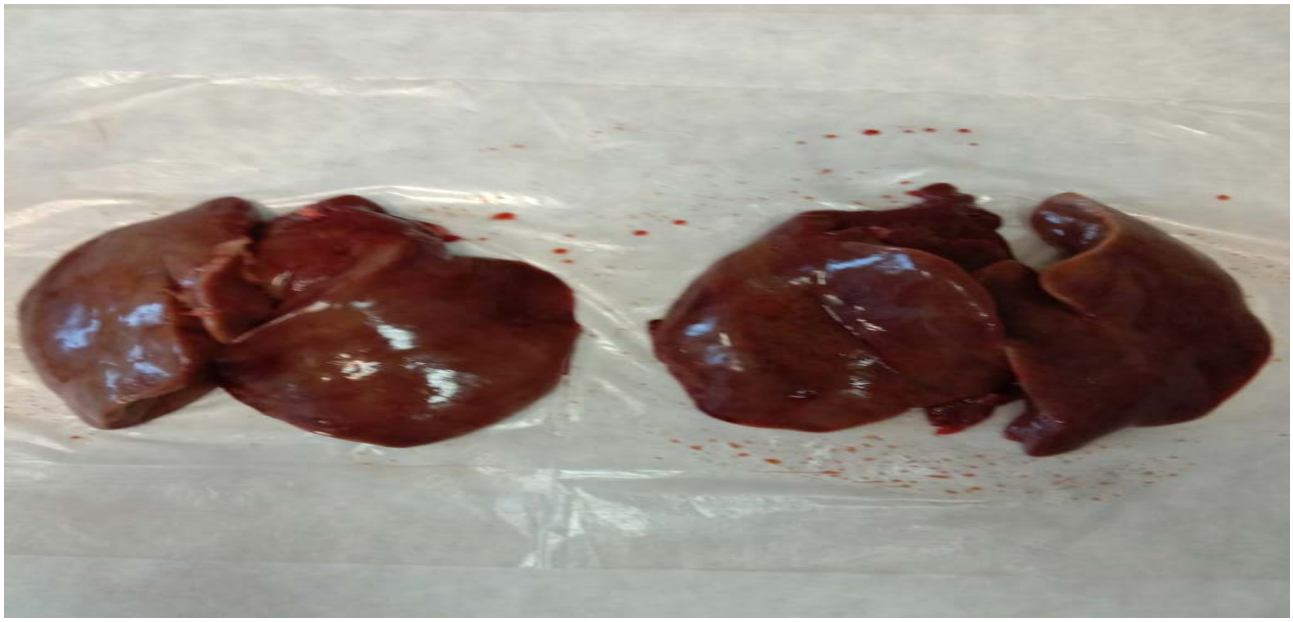
Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
70	129,60 ± 2,54	1,82	135,21 ± 2,32	1,30
84	145,90 ± 2,15	1,46	149,90 ± 2,12	1,44
98	148,6 ± 3,21	1,27	175,80 ± 3,57***	1,30

* $p < 0,05$
*** $p < 0,001$

Масса печени индюшат в 14 дней составила 12,80 г в опытной группе и 10,00 г в контрольной. При этом выход (относительная масса) печени в контрольной группе был 2,7 %, в опытной группе — 3,37 %. К 28-му дню относительная масса и в контрольной, и в опытной группе снизилась на 0,74 % и 1,41 % соответственно. Вероятно, это связанно со сменой кормов и интенсивностью наращивания мышечной массы в данный период развития. При этом, масса печени птицы в группе Ликвафид была выше на 15,02 % чем в контроле ($p < 0,05$). На 42-й день выход печени возрастал до 2,67 % — в контрольной и 2,66 % — в опытной группах. Масса печени индеек опытной группы превышала массу печени контрольных образцов на 8,71 % ($p < 0,05$). К 56-му дню разница по массе печени между опытной и контрольной группами составила 1,79 %, к 70-му — 4,14 %, к 84-му — 2,66 %, к 98-му дню — 15,47 % ($p < 0,001$). Выход печени индеек контрольной группы в возрасте 56, 70 и 84 суток был выше чем в опытной группе на 0,37 %, 0,52 %, 0,02 %. К 98 дню этот показатель в опытной группе превышал значение в контрольной на 0,13 %. Таким образом масса печени индеек в группе где применялась пробиотическая кормовая добавка Ликвафид на всем протяжении исследований была выше массы печени индеек контрольной группы. Выход печени в двух группах различался не значительно.

По органолептическим показателям печень индеек обеих групп на всех этапах исследования соответствовала нормам (ГОСТ 31657—2012 «Субпродукты птицы. Технические условия»). Состояла из двух долей, упругой консистенции с гладкой поверхностью, от бурого до коричневато-красного цвета (рис. 1).



А *Б*

Рис. 1. Печень индеек:
А — контрольная группа; *Б* — опытная группа

Анализ химического состав печени индеек проводили после убоя (98 день) (табл. 2).

Содержание влаги в печени индеек опытной группы было ниже чем в контроле на 2,00 % ($p < 0,01$), массовая доля белка в опытной группе превышала его содержание в контрольных образцах на 7,99 % ($p < 0,01$), при этом содержание жира снижалось на 4,84 % ($p < 0,05$). Зола — это комплекс минеральных веществ, содержащихся в продукте. Массовая доля золы в опытной группе была выше чем на контроле на 10,07 % ($p < 0,05$), следовательно, повышалось содержание макро- и микроэлементов. Так, содержание кальция в печени индеек опытной группы увеличивалось по сравнению с контролем на 33,33 %, фосфора на 48,20 %. Вероятно, это связанно с потенциалом штамма бактерий, содержащихся в пробиотике Ликвафид продуцировать фитазы (особый подкласс кислых фосфатаз катализирующих отщепление фосфатов от фитиновых кислот, основной формы фосфора в растительной пище — злаках, бобах) [5]. Что, в свою очередь, способствовало усвоению микроэлементов. Так, массовая доля марганца возрастала на 29,9 % ($p < 0,001$), железа на 3,2 %, меди на 30,9 % ($p < 0,001$), цинка на 5,2 %.

Применение пробиотика оказывало влияние на содержание в печени индеек витаминов. Накопление витамина А повышалось на 7,7 % ($p < 0,05$), витамина В2 на 4,6 %, витамина Е на 28,1 % ($p < 0,05$).

Таблица 2

Химический состав печени индеек

Показатели	Группы	
	контрольная	опытная
Влага, %	73,82 ± 0,35	72,32 ± 0,29**
Белок, %	20,78/79,31 ± 0,32	22,44/81,01 ± 0,27**
Жир, %	1,86/7,10 ± 0,02	1,77/6,39 ± 0,03*
Зола, %	1,39/5,02 ± 0,06	1,53/5,84 ± 0,04*
Кальций, мг/кг	0,9 ± 0,03	1,2 ± 0,02
Фосфор, мг/кг	0,56 ± 0,06	0,83 ± 0,04**
Марганец, мг/кг	1,87 ± 0,08	2,43 ± 0,05***
Железо, мг/кг	302,32 ± 10,3	312,00 ± 11,2
Медь, мг/кг	2,23 ± 0,09	2,92 ± 0,07***
Цинк, мг/кг	10,67 ± 0,56	11,22 ± 0,48
Витамин А, мкг/г	145,6 ± 3,45	156,8 ± 3,89*
Витамин В2, мкг/г	8,7 ± 0,68	9,1 ± 0,71
Витами Е, мкг/г	18,5 ± 1,2	23,7 ± 1,3*

* $p < 0,05$
** $p < 0,01$
*** $p < 0,001$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что пробиотическая кормовая добавка Ликвафид оказывала положительное влияние на состояние печени индеек кросса Хайбрид Конвертер. Масса печени индеек опытной группы, на всем протяжении опыта, была выше чем в контрольной группе. Улучшался химический состав печени. Так, содержание влаги, жира снижалось на 2,0 % и 4,8 % соответственно. Содержание белка

повышалось на 7,99 %. Изменялся витаминно-минеральный состав. Так, массовая доля кальция увеличивалась на 33,3 %, а фосфора на 48,2 %. Было выше накопление микроэлементов: марганца на 29,9 %, железа на 3,2 %, меди на 30,9 %, цинка на 5,2 %. Применение пробиотика Ликвафид способствовало повышению содержания витаминов в печени: витамина А на 7,7 %, витамина В2 на 4,6 %, витамина Е на 28,1 %. Выход печени между группами различался незначительно.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-316-90010.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Котарев В. И.*, Показатели минерального обмена в крови и печени кур-несушек после применения комплексной пробиотической добавки/ В. И. Котарев, Л. И. Денисенко, *Шипилов В.*// Ветеринарный фармакологический вестник. — 2021. — № 1. (14). — С. 35—42.

2. *Котарев В. И.*, Перспективы использования кормовой добавки профорт в индейководстве /В.И. Котарев, Д. А. Белоусов // Материалы XX Международной конференции. Мировое и российское птицеводство: состояние, динамика развития, инновационные перспективы. — Сергеев Посад 2020. — С. 250—252.

3. *Котарев В. И.*, Влияние кормовой добавки Профорт на рост, развитие и сохранность индеек кросса хайбрид конвертер / В. И. Котарев, Л. В. Лядова, Д. А. Белоусов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2020. № 3. — С. 138—141.

4. *Котарев В. И.*, Химический состав мышечной ткани индеек при использовании в рационе пробиотической добавки Профорт/ В. И. Котарев, Л. В. Лядова, Д. А. Белоусов // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2021. — № 1. (14). — С. 27—34.

5. *Лаптев Г. Ю.*, Геномный и фенотипический потенциал антимикробной активности штамма бактерии Bacillus megaterium B-4801/ Г. Ю. Лаптев, Е. А. Йылдырым, Т. П. Дуняшев, Л. А. Ильина, и др. //Сельскохозяйственная биология, 2020, том 55, № 4. — С. 816.

6. *Савинов В. А.* Природные и рекомбинантные фитазы микроорганизмов/ В. А. Савинов, Е. В. Самбук, М. В. Падкина // Вестник Санкт-Петербургского университета, сер. 3, вып. 2—2007. — С. 66.

7. *Савустьянов А. В.* Механизмы действия пробиотиков на основе Bacillus subtilis / А. В. Савустьянов // Актуальная инфектология. — 2016.

8. *Федорова О. В.* Пробиотические препараты на основе микроорганизмов рода Bacillus/ О. В. Федорова, А. И. Назмиева, Э. И. Нуретдинова, Р. Т. Валеева// Вестник Казанского технологического университета, Т. 12, № 15—2016. — С. 170.

9. Blanch, A. and Rouault, M., 2016. Use of probiotics in poultry nutrition. Proceedings of the 10th Turkey Science and Production Conference, Chester, UK, pp. 73—78.

10. *Frye T. M.*, *Williams S. N.*, *Graham T. W.* Vitamin deficiencies in cattle. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 1991, 7(1): 217 - 275 (doi: 10.1016/s0749—0720(15)30817—3).

Котарев Вячеслав Иванович — доктор сельскохозяйственных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории оценки качества кормов ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Лядова Людмила Викторовна — кандидат сельскохозяйственных наук, ведущий научный сотрудник лаборатории оценки качества кормов ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Белоусов Даниил Андреевич — аспирант, младший научный сотрудник сектора фармакологических и фармацевтических исследований лекарственных средств НИЦ, ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

UDC 619:[637.54:611.018.6:615.1]636.592

EFFECT OF THE PROBIOTIC LIKVAFID ON CHEMICAL COMPOSITION AND LIVER WEIGHT OF TURKEYS OF HYBRID CONVERTER CROSS

© 2021 V. I. Kotarev, L. V. Lyadova, D. A. Belousov

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: kotarev60@ya.ru

Received 27.04.2021

Abstract. The article presents the results of the analysis of the liver of turkeys of Hybrid Converter cross according to physical, chemical and mineral composition. The object of the study was turkeys of Hybrid Converter cross. The probiotic Likvafid was fed at the rate of 50 g per 1 ton of water for 60 days. For the analysis, 10 birds were selected from each group at the age of 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 days. Likvafid had a positive effect on the physicochemical and vitamin composition of the liver. Thus, moisture and fat content decreased by 2.0 % and 4.8 %, respectively. Protein content increased by 7.99 %. The mass fraction of calcium increased by 33.3 % and phosphorus — by 48.2 %. The accumulation of microelements increased: manganese — by 29.9 %, iron — by 3.2 %, copper — by 30.9 %, zinc — by 5.2. The content of vitamins increased: vitamin A — by 7.7 %, vitamin B2 — by 4.6 %, vitamin E — by 28.1 %.
The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) within the framework of scientific project No. 20—316—90010.
Keywords: turkeys, probiotics, liver, chemical composition, Likvafid, vitamins, microelements.

The poultry industry has to increase productivity while maintaining high quality products. This concept is based on adherence to the rules of poultry keeping and feeding. The load exerted on the body of poultry is primarily reflected in the state of such an organ as the liver. The liver is the organ that is under load because of all the problems associated with feeding. In the liver, the toxic effects of poor-quality feeds and used veterinary drugs are neutralized. The biotransformation of toxins into substances that are less dangerous for the body takes place in it. The potential of the liver is not unlimited and can fail that will lead to abnormal development of the liver, a decrease in the productivity and livability of poultry. In addition, turkey liver is a dietary product containing vitamins of group A, PP, B5, B6, B9, E, as well as a large amount of minerals such as selenium, iron, potassium, magnesium, sodium. As a result, the commercial qualities of this product are important [1, 3].

To maintain the functioning of this organ and the body as a whole, various probiotic feed additives are used. Particular attention is paid to probiotics containing bacteria of the genus Bacillus. The use of probiotics, which promote the breakdown and assimilation of nutrient components of feeds, can reduce the load on the liver, thereby ensuring its normal development and performance [2, 4].

It is believed that to increase the efficacy of prophylactic drugs, it is more preferable to use bacillary, consisting of two strains of bacteria of the genus Bacillus [8].

Likvafid is a probiotic containing bacteria of the genus Bacillus subtilis, Bacillus megatherium. Bacillus subtilis enhances the digestion of nutrients by releasing all major digestive enzymes (amylase, lipase, protease, pectinase and cellulase) into the intestinal lumen. These enzymes also break down anti-nutritional and allergenic agents that may be present in the feed [7, 9]. In addition, bacteria of the genus Bacillus subtilis have a high level of phytase production [6].

Turkeys, like other poultry, due to an insufficient amount of phytate-degrading enzymes in the gastrointestinal tract, cannot assimilate phosphorus in the required amount, and phytates account for up to 2/3

of all phosphorus in feeds. In addition, phytates bind calcium, zinc and iron ions, reducing the absorption of these mineral elements in the intestine. The Bacillus megaterium strain is antagonistically active against pathogenic and opportunistic microorganisms. B. megaterium is involved in the transport and metabolism of amino acids, transcription, translation, transport and metabolism of carbohydrates and proteins. The B. megaterium strain can survive in the aggressive environment of the gastrointestinal tract. B. megaterium bacteria also have a potential for the synthesis of vitamins, in particular B1, B2, B9 and biotin that play an important role in many metabolic processes in macroorganisms [10, 5].

The objective of the work was to study the effect of the probiotic Likvafid on the chemical composition and liver weight of turkeys.

MATERIALS AND METHODS

The production experience was carried out in the conditions of «Krivets Ptitsa» LLC, Dobrovskiy rayon, Lipetsk region. The object of the study was turkeys of Hybrid Converter cross. Experimental and control groups were formed. Each included 12.000 birds. The probiotic Likvuafid was fed at the rate of 50 g per 1 ton of water for 60 days.

For the analysis, 10 birds were selected from each group at the age of 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 days. The liver weight was determined by the gravimetric method. The selected turkey liver was examined for the content of protein, fat, raw ash, macro-, microelements, vitamins for 98 days in the laboratory of the Research Center of FSBSI «ARVRIPP&T». The organoleptic assessment was carried out according to GOST 9959—2015 Meat and Meat Products. General Conditions for the Organoleptic Assessment.

The content of the mass fraction of moisture was determined in accordance with GOST 33319—2015 Meat and Meat Products. Method for Determining the Mass Fraction of Moisture. Protein content — according to the Kjeldahl method (GOST 25011—2017 Meat and Meat Products. Method for Protein Determination). The mass fraction of fat was determined using a Soxhlet extractor (GOST 23042—2015 Meat and Meat Products. Method for Determining Fat). Ash content — in accordance with GOST 31727—2012 Meat and Meat Products. Method for Determining the Mass Fraction of Ash. The mass fraction of calcium was determined according to GOST R555—73—2013 Meat and Meat Products by the titrimetric method. Phosphorus — according to GOST 32009—2013 Meat and Meat Products. Spectrophotometric Method for Determining the Mass Fraction of Total Phosphorus. Vitamin B2 was determined by fluorometric method, vitamins A, E — by spectrophotometric method. The content of microelements was determined by the atomic absorption method.

The results were statistically processed using Statistika v6.

STUDY RESULTS

The studies have shown that the use of the probiotic Likvafid has a positive effect on liver development in turkeys (Table 1).

Table 1

Liver weight of turkeys at different ages

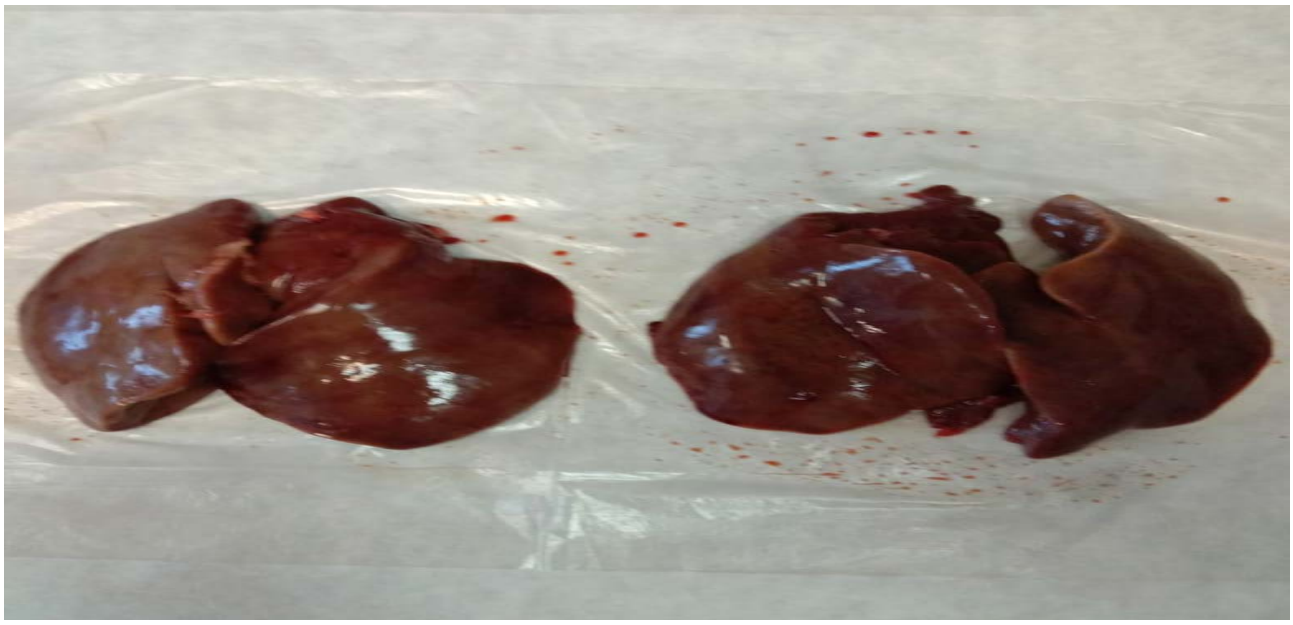
Age of turkeys, days	Control group		Experimental group	
	Weight, g	Yield, %	Weight, g	Yield, %
14	10.00 ± 1.10	2.70	12.80 ± 0.90*	3.37
28	20.82 ± 1.30	1.96	24.50 ± 1.20*	1.96
42	62.00 ± 2.13	2.67	67.40 ± 1.89*	2.66
56	85.73 ± 2.52	2.06	87.30 ± 2.14	1.69
70	129.60 ± 2.54	1.82	135.21 ± 2.32	1.30
84	145.90 ± 2.15	1.46	149.90 ± 2.12	1.44
98	148.6 ± 3.21	1.27	175.80 ± 3.57***	1.30

* $p < 0.05$
*** $p < 0.001$

The liver weight of turkey poults at the age of 14 days was 12.80 g in the experimental group and 10.00 g in the control group. At the same time, the yield (relative weight) of the liver in the control group was 2.7 %, in the experimental group — 3.37 %. By day 28, the relative weight in both the control and the experimental groups decreased by 0.74 % and 1.41 %, respectively. This is probably due to the change in feeds and the intensity of muscle building during this period of development. At the same time, the liver weight of the poultry in the Likvafid group was by 15.02 % higher than in the control one ($p < 0.05$).

On day 42, the liver yield increased up to 2.67 % in the control group and up to 2.66 % in the experimental group. The liver weight of the turkeys in the experimental group exceeded the liver weight of the control samples by 8.71 % ($p < 0.05$). By day 56, the difference in liver weight between the experimental and control groups was 1.79 %, by day 70—4.14 %, by day 84—2.66 %, by day 98—15.47 % ($p < 0.001$). The liver yield of the turkeys of the control group at the age of 56, 70 and 84 days was higher than in the experimental group by 0.37 %, 0.52 %, 0.02 %. By day 98, this indicator in the experimental group exceeded the value in the control one by 0.13 %. Thus, the liver weight of turkeys in the group where the probiotic feed additive Likvafid was used throughout the study was higher than the liver weight of the turkeys in the control group. The liver yield in the two groups did not differ significantly.

In terms of organoleptic indicators, the liver of turkeys of both groups at all stages of the study corresponded to the standards (GOST 31657—2012 Poultry Byproducts. Technical conditions). It consisted of two lobes, an elastic consistency with a smooth surface, from brown to brownish-red color (Fig. 1).



A *B*

Fig. 1. Liver of turkeys

A — control group; *B* — experimental group

The analysis of the chemical composition of the turkey liver was carried out after slaughter (98 days) (Table 2).

The moisture content in the liver of the turkeys of the experimental group was lower than in the control by 2.00 % ($p < 0.01$), the mass fraction of protein in the experimental group exceeded its content in the control samples by 7.99 % ($p < 0.01$), at the same time, the fat content decreased by 4.84 % ($p < 0.05$). Ash is a complex of minerals contained in the product. The mass fraction of ash in the experimental group was higher than in the control by 10.07 % ($p < 0.05$), therefore, the content of macro- and microelements increased. Thus, the content of calcium in the liver of turkeys of the experimental group increased in comparison with the control by 33.33 %, phosphorus — by 48.20 %. This is probably due to the potential of the bacterial strain contained in the probiotic Likvafid to produce phytases (a special subclass of acid phosphatases that catalyze the elimination of phosphates from

phytic acids, the main form of phosphorus in plant feeds — cereals, beans) [5]. Which, in turn, promoted the absorption of microelements Thus, the mass fraction of manganese increased by 29.9 % ($p < 0.001$), iron — by 3.2 %, copper — by 30.9 % ($p < 0.001$), zinc — by 5.2 %.

Table 2

Chemical composition of turkey liver

Indicators	Groups	
	control	experimental
Moisture, %	73.82 ± 0.35	72.32 ± 0.29**
Protein, %	20.78/79.31 ± 0.32	22.44/81.01 ± 0.27**
Fat, %	1.86/7.10 ± 0.02	1.77/6.39 ± 0.03*
Ash, %	1.39/5.02 ± 0.06	1.53/5.84 ± 0.04*
Calcium, mg/kg	0.9 ± 0.03	1.2 ± 0.02
Phosphorus, mg/kg	0.56 ± 0.06	0.83 ± 0.04**
Manganese, mg/kg	1.87 ± 0.08	2.43 ± 0.05***
Iron, mg/kg	302.32 ± 10.3	312.00 ± 11.2
Copper, mg/kg	2.23 ± 0.09	2.92 ± 0.07***
Zinc, mg/kg	10.67 ± 0.56	11.22 ± 0.48
Vitamin A, μg/g	145.6 ± 3.45	156.8 ± 3.89*
Vitamin B2, μg/g	8.7 ± 0.68	9.1 ± 0.71
Vitamin E, μg/g	18.5 ± 1.2	23.7 ± 1.3*

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$
*** $p < 0.001$

The use of the probiotic had an effect on the content of vitamins in the liver of turkeys. The accumulation of vitamin A increased by 7.7 % ($p < 0.05$), vitamin B2 — by 4.6 %, and vitamin E — by 28.1 % ($p < 0.05$).

CONCLUSION

Based on the results obtained, it can be concluded that the probiotic feed additive Likvafid had a positive effect on the liver of turkeys of Hybrid Converter cross. The liver weight of the turkeys in the experimental group was higher throughout the entire experiment than in the control group. The chemical composition of the liver improved. Thus, the content of moisture and fat decreased by 2.0 % and 4.8 %, respectively. The protein content increased by 7.99 %. The vitamin and mineral composition changed. Thus, the mass fraction of calcium increased by 33.3 %, and phosphorus — by 48.2 %. The accumulation of microelements was higher: manganese — by 29.9 %, iron — by 3.2 %, copper — by 30.9 %, zinc — by 5, 2 %. The use of the probiotic Likvafid promoted an increase in the content of vitamins in the liver: vitamin A — by 7.7 %, vitamin B2 — by 4.6 %, vitamin E — by 28.1 %. Liver yield between the groups did not differ significantly.

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) within the framework of scientific project No. 20—316—90010.

REFERENCES

1. *Kotarev V. I.*, The indicators of mineral metabolism in the blood and liver of laying hens after the application of a complex probiotic additive / V. I. Kotarev, L. I. Denisen-

ko, V. V. Shipilov // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2021. — No. 1(14). — P. 35—42.

2. *Kotarev V. I.*, Prospects for the use of the feed additive profort in turkey farming / V. I. Kotarev, D. A. Belousov // Materials of the XX International Conference. World and Russian poultry farming: state, dynamics of development, innovative prospects. — Sergeev Posad 2020. — P. 250—252.

3. *Kotarev V. I.*, Effect of the feed additive Profort on the growth, development and livability of turkeys of Hybrid Converter cross / V. I. Kotarev, L. V. Lyadova, D. A. Belousov // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii [Normative-legal regulatory issues in veterinary medicine]. — 2020. No. 3. — P. 138—141.

4. *Kotarev V. I.*, Chemical composition of the muscle tissue of turkeys when using the probiotic additive Profort in the diet / V. I. Kotarev, L. V. Lyadova, D. A. Belousov // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2021. — No. 1(14). — P. 27—34.

5. *Laptev G. Yu.,* Genomic and phenotypic potential of antimicrobial activity of the Bacillus megaterium B-4801 strain / G. Yu. Laptev, E. A. Yyldyrym, T. P. Dunyashev, L. A. Ilyina, et al. // Selskokhozyaystvennaya biologiya [Agricultural biology], 2020, vol. 55, No. 4. — P. 816.

6. *Savinov V. A.* Natural and recombinant phytases of microorganisms / V. A. Savinov, E. V. Sambuk, M. V. Padkin // Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta [Bulletin of St. Petersburg University], ser. 3, no. 2—2007. — P. 66.

7. *Savustyanov A. V.* Mechanisms of action of probiotics based on Bacillus subtilis / A. V. Savustyanov // Aktualnaya infektologiya [Actual Infectology]. — 2016.

8. *Fedorova O. V.* Probiotic preparations based on microorganisms of the genus Bacillus / O. V. Fedorova, A. I. Nazmieva, E. I. Nuretdinova, R. T. Valeeva // Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta [Bulletin of Kazan Technological University], V. 12, No. 15—2016. — P. 170.

9. *Blanch, A. and Rouault, M*., 2016. Use of probiotics in poultry nutrition. Proceedings of the 10th Turkey Science and Production Conference, Chester, UK, pp. 73—78.

10. *Frye T. M., Williams S. N., Graham T. W.* Vitamin deficiencies in cattle. Veterinary Clinics in North America: Food Animal Practice, 1991, 7(1): 217—275(doi: 10.1016/s0749—0720(15)30817—3).

Kotarev Vyacheslav Ivanovich — Doctor of Agricultural Sciences, Head of the Department of Feeding and Zoohygiene, FSBSI «ARVRIPP&T»

Lyadova Lyudmila Viktorovna — Candidate of Agricultural Sciences, Head of the Laboratory of Feeding, FSBSI «ARVRIPP&T»

Belousov Daniil Andreevich — Junior Scientific Associate of the Laboratory of Feeding, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:[616—002:615.36]:636.4 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.118

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ АМИНОСЕЛЕФЕРОНА-С НА ИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ СВИНОМАТОК

© 2021 Ю. Н. Бригадиров, Г. А. Востроилова, В. Н. Коцарев, К. В. Тараканова, И. С. Перепелкина

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж
E-mail: ldmvdc@mail.ru

Материал поступил в редакцию 15.04.2021 г.

Аннотация. Изучено влияние препарата аминоселеферона-С, полученного с использованием технологий рекомбинантных белков и криофракционирования, на иммунный статус свиноматок и возможности его применения для профилактики воспалительных процессов в репродуктивных органах. Исследования выполнены на трех группах свиноматок, по 15 животных в каждой, взятых в опыт за 3—5 дней до предполагаемого опороса. Животные первой группы препараты не получали (контроль). Свиноматкам второй группы внутримышечно вводили биферон-С (препарат сравнения) за 72 и 24 часа до опороса и через 24 часа после его завершения в дозе 10 мл на животное. Маткам третьей группы по такой же схеме и в той же дозе инъецировали аминоселеферон-С. От 5 свиноматок из каждой группы до применения биферона-С и аминоселеферона-С и перед отъемом поросят отбирали пробы крови для проведения иммунологических исследований. Установлено, что у свиноматок, которым вводили аминоселеферон-С, по отношению к контрольным животным, было выше количество общих иммуноглобулинов на 15,4 %, бактерицидной активности сыворотки крови (БАСК) — на 9,6 %, лизоцимной активности (ЛАСК) — на 36,0 %, фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ) — на 11,9 %, фагоцитарного индекса (ФИ) — на 19,9 %, фагоцитарного числа (ФЧ) — на 24,8 % при меньшем количестве циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). У них в 3,5 раза реже регистрировали послеродовые болезни, больше отнято поросят с превышением средней массы поросенка на 16,2 % и сохранности — на 10,5 %. У них раньше проявлялась стадия возбуждения полового цикла, реже регистрировали скрытый эндометрит, выше была оплодотворяемость. Таким образом, аминоселеферон-С оказал активизирующее влияние на иммунный статус свиноматок, что в сою очередь способствовало снижению развития воспалительных процессов в половой системе, положительно отразилось на сохранности и развитии поросят, функциональном состоянии воспроизводительной системы.

Ключевые слова: свиноматки, аминоселеферон-С, кровь, иммунологические показатели, половые органы, воспалительные процессы, репродуктивные показатели.

Одной из проблем, препятствующей максимальной реализации репродуктивного потенциала маточного поголовья свиней, являются острые послеродовые и хронические воспалительные процессы в половой системе, протекающие в основном в форме гнойно-катарального эндометрита, метрит-мастит-агалактии и скрытого эндометрита. Из-за их проявления у свиноматок свиноводческие хозяйства несут ощутимый ущерб, складывающийся из потерь, обусловленных высокой заболеваемостью и гибелью поросят-сосунов, расстройством воспроизводительной функции (нарушение половой цикличности, снижение оплодотворяемости, проявление малоплодия), развитием бесплодия с последующим выбытием из репродуктивного стада [1—3].

Ведущая роль в развитии воспалительных процессов в половой системе свиноматок принадлежит микробному фактору, проникновению и размножению в матке и молочной железе различных микроорганизмов (бактерий, микоплазм, вирусов и т. п.) на фоне снижения общей и местной неспецифической резистентности с последующей интоксикацией организма [4—7].

С учетом этиологии и патогенеза воспалительных процессов в репродуктивной системе свиноматок в комплексе мероприятий по их профилактике

перспективным является применение общестимулирующих средств, обладающих активизирующим действием на метаболические и регенеративные процессы, повышающих резистентность и стимулирующих иммунную систему [8—11].

Значительную группу фармакологических средств иммуностимулирующего действия составляют интерфероны, полученные с использованием технологий рекомбинантных белков и обладающих разносторонним спектром действия, благодаря активации иммунной системы. [12, 13]. Кроме этого, интерфероны обладают антибактериальными свойствами. Их бактериостатический эффект обусловлен значительным нарушением биоэнергетических процессов у микроорганизмов за счет истощения триптофана, а опосредованный бактерицидный — генерацией в макрофагах оксида азота и реактивных видов кислорода [14—16]. Защитная роль интерферонов в организме также связана с активацией Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров, выполняющих протективную функцию [17].

Большой научный интерес представляют тканевые препараты, которые за счет ряда биологически активных, сбалансированных соединений естественного происхождения повышают сопротивляемость организма, стимулируют обменные процессы и активизируют его функциональные резервы [18—20]. Одним из таких препаратов является аминоселетон, полученный с использованием технологии криофракционирования селезенки крупного рогатого скота [21]. Целью исследований явилось изучение влияния препарата нового поколения — аминоселеферона-С, созданного с использованием технологий рекомбинантных белков и криофракционирования и содержащего аминоселетон, α- и γ- интерфероны бычьи рекомбинантные, на иммунный статус свиноматок и возможности его применения для профилактики воспалительных процессов в репродуктивных органах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены в условиях свиноводческого предприятия на трех группах свиноматок (по 15 животных в каждой) помеси пород крупной белой и ландрас, взятых в опыт за 3—5 дней до предполагаемого опороса. Животные первой группы без назначения препаратов служили контролем. Свиноматкам второй группы внутримышечно вводили биферон-С (препарат сравнения) за 72 и 24 часа до опороса и через 24 часа после его завершения в дозе 10 мл на животное. Маткам третьей группы парентерально по такой же схеме и в той же дозе инъецировали аминоселеферон-С. В начале опыта (до введения препаратов) и перед отъемом поросят (28 день подсосного периода) от пяти свиноматок из каждой группы были отобраны пробы крови для определения иммунологических показателей — общих иммуноглобулинов, БАСК, ЛАСК, ЦИК, ФАЛ, ФЧ, ФИ с использованием соответствующих методик [22, 23].

При проведении исследований у свиноматок учитывали сроки наступления опороса, характер течения послеродового периода, количество и качество получаемого приплода, степень развития и сохранность поросят к отъему, сроки проявления у свиноматок стадии возбуждения полового цикла, наличие или отсутствие признаков хронического воспаления в половых органах, оплодотворяемость. При статистической обработке полученных материалов достоверность эффекта оценивали по t-критерию для парных сравнений (Асатиани, 1965).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фоновыми исследованиями крови не выявлено существенных различий в большинстве показателей иммунного статуса между свиноматками подопытных групп (табл. 1).

При исследовании крови у свиноматок контрольной группы, взятой перед отъемом поросят, по сравнению с исходными показателями в гуморальном и клеточном звеньях иммунитета установлена тенденция повышения ЛАСК — на 5,2 %, ФИ — на 5,2 %, ФЧ — на 6,3 %, уменьшение содержания ЦИК — на 16,1 %, при отсутствии существенных изменений по другим показателям.

У животных, которым вводили биферона-С, относительно фоновых значений в гуморальном звене иммунитета возросла концентрация общих иммуноглобулинов на 9,0 %, БАСК — на 5,9 %, ЛАСК — на 25,2 % при снижении количества ЦИК в 2,9 раза ($p < 0,001$), в клеточном звене — увеличение ФАЛ, ФИ, ФЧ соответственно на 10,3; 13,2 и 12,3 %.

У свиноматок, которым применяли аминоселеферон-С, произошли более значительные изменения показателей иммунного статуса. В гуморальном звене иммунитета наблюдалось повышение концентрации общих иммуноглобулинов на 13,8 % ($p < 0,02$), БАСК — на 8,0 % ($p < 0,05$), ЛАСК — на 42,2 % ($p < 0,05$), при снижении количества ЦИК в 4,7 раза ($p < 0,001$), в клеточном звене — увеличение ФАЛ, ФИ, ФЧ соответственно на 12,9 ($p < 0,001$); 24,7 ($p < 0,05$) и 32,0 % ($p < 0,02$).

Таблица 1

Иммунологические показатели крови свиноматок

Группа животных	Общие Ig, (мг/мл)	БАСК, (%)	ЛАСК, (мкг/мл)	ЦИК, (мг/мл)	ФАЛ, (%)	ФИ	ФЧ
	103—105день супоросности						
1 группа	37,7 ± 0,37	82,2 ± 2,27	1,53 ± 0,07	0,686 ± 0,03	76,4 ± 1,18	5,21 ± 0,37	4,32 ± 0,54
2 группа	37,9 ± 0,43	82,5 ± 2,52	1,51 ± 0,13	0,677 ± 0,04	76,7 ± 1,14	5,23 ± 0,34	4,47 ±0,27
3 группа	37,8 ±0,52	82,6 ±2,16	1,54 ±0,17	0,687 ±0,03	76,9 ±1,21	5,27 ±0,29	4,34 ±0,34
	перед отъемом поросят						
1 группа	37,3 ± 1,34	81,4 ± 1,74	1,61 ± 0,11	0,57 ± 0,06	77,6 ± 1,12	5,48 ± 0,41	4,59 ± 0,36
2 группа	41,3 ± 1,41	87,2* ± 1,86	1,89 ± 0,14	0,237** ± 0,04	84,6** ± 1,42	5,92 ± 0,37	5,02 ± 0,47
3 группа	43,0* ± 1,47	89,4* ± 1,64	2,19 ± 0,18	0,146*** ± 0,037	86,8*** ± 1,34	6,57* ± 0,43	5,73* ± 0,31

* $p < 0,05$—0,02
** $p < 0,01$—0,002
*** $p < 0,001$ — к контролю

Сравнительный анализ показателей крови у подопытных животных показал, что у свиноматок с применением биферона-С было выше количество общих иммуноглобулинов на 10,7 %, БАСК — на 7,4 % ($p < 0,05$), ЛАСК — на 17,4 % и меньше ЦИК в 2,4 раза ($p < 0,002$) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. У животных, которым применяли аминоселеферон-С, отмечали повышение относительно таковых у свиноматок контрольной группы общих иммуноглобулинов на 15,3 % ($p < 0,02$), БАСК — на 9,8 % ($p < 0,02$), ЛАСК — на 36,0 % и меньше ЦИК — в 3,9 раза ($p < 0,001$), в то же время в сравнении с животными которым применяли биферона-С — выше общих иммуноглобулинов на 4,1 %, ЛАСК — на 15,9 % и меньше ЦИК в 1,6 раза.

Изменения в клеточном звене иммунитета у свиноматок после введения биферона-С характеризовались повышением ФАЛ на 9,0 %, ФИ — на 8,0 %, ФЧ — на 9,4 % в сравнении с животными контрольной группы. После введения аминоселеферона у свиноматок были выше значения ФАЛ на 11,9 % ($p < 0,001$), ФИ — на 19,9 % ($p < 0,05$), ФЧ — на 24,8 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю, а к таковым у животных, которым назначали биферона-С — ФАЛ на 2,6 %, ФИ — на 11,0 %, ФЧ — на 14,1 %.

Показатели продолжительности супоросности, многоплодия между свиноматками подопытных групп не имели существенной разницы и составили в пределах 113,6 ± 0,32—113,8 ± 0,24 дней и 12,3 ± 0,52—12,7 ± 0,37 поросят соответственно (табл. 2).

Количество мертворожденных поросят у свиноматок, обработанных препаратами, было меньше чем в контроле в 1,2—1,5 раза ($p < 0,001$). Средняя масса одного поросенка у подопытных животных, составившая 1,43 ± 0,029—1,46 ± 0,027 кг, была почти одинаковой.

Применение свиноматкам аминоселеферона-С, сопровождающееся повышением иммунного статуса, положительно сказалось на их клиническом состоянии, что проявилось в сокращении послеродовых осложнений (табл. 3). Так, у свиноматок контрольной группы послеродовые болезни были установлены в 46,7 % случаев, в том числе гнойно-катаральный эндометрит — в 33,3 % и метрит-мастит-агалактия — 13,3 % случаев. У животных, получавших биферон-С, послеродовые болезни регистрировали реже в 1,4 раза, в том числе эндометрит — в 1,2 раза, метрит-мастит-агалактию — в 2,0 раза. Наименьшая заболеваемость послеродовыми болезнями установлена у свиноматок, получавших аминоселеферон-С, которая были меньше по отношению к контролю в 3,5 раза, в том числе эндометритом — в 2,5 раза при отсутствии метрит-мастит-агалактии, а к свиноматкам с применением биферона-С послеродовые болезни выявляли реже в 2,5 раза, в том числе эндометрит — в 2,0 раза без проявления метрит-мастит-агалактии.

Таблица 2

Показатели продолжительности супоросности и многоплодия свиноматок

Показатели	Группы свиноматок		
	первая	вторая	третья
Продолжительность супоросности, дней	113,7 ± 0,27	113,6 ± 0,32	113,8 ± 0,24
Получено поросят на 1 свиноматку, гол.	12,6 ± 0,43	12,3 ± 0,52	12,7 ± 0,37
в т. ч. живых, гол.	12,2 ± 0,34	12,1 ± 0,31	12,4 ± 0,35
мертворожденных, гол.	0,40 ± 0,005	0,27 ± 0,007*	0,33 ± 0,008*
Средняя масса одного поросенка, кг	1,43 ± 0,029	1,44 ± 0,024	1,46 ± 0,027

* $p < 0,001$ — относительно контроля

Таблица 3

Показатели проявления послеродовых болезней у свиноматок

Группа свиноматок	Заболело свиноматок послеродовыми болезнями					
	всего		в том числе			
			эндометритом		ММА	
	число	%	число	%	число	%
Первая	7	46,7	5	33,3	2	13,3
Вторая	5	33,3	4	26,7	1	6,7
Третья	2	13,3	2	13,3	0	0

Положительное влияние аминоселеферона-С на течение послеродового периода у свиноматок благоприятно отразилось на развитии и сохранности поросят, а также на состоянии воспроизводительной функции. К завершению подсосного периода (табл. 4) от свиноматок с назначением аминоселеферона-С по отношению к контролю в расчете на одно гнездо было больше отнято поросят на 15,5 % ($p < 0,01$) с превышением их средней массы на 16,2 % ($p < 0,001$), сохранности — на 10,5 %, а по сравнению с животными, получавших биферон-С, было больше отнятых поросят на 9,8 % с превышением их средней массы на 8,2 %, сохранности — на 5,8 %.

Таблица 4

Показатели развития и сохранности поросят к отъему

Показатели	Группы свиноматок		
	первая	вторая	третья
Количество поросят на 1 свиноматку, гол.	9,7 ± 0,39	10,2 ± 0,34	11,2 ± 0,32**
Средняя масса одного поросенка, кг	6,34 ± 0,21	6,81 ± 0,19	7,37 ± 0,16***
Сохранность, %	79,8	84,5	90,3

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$ — к контролю

Стадия возбуждения полового цикла (табл. 5) у свиноматок, получавших аминоселеферон-С, наступила раньше, чем в контроле на 1,2 ($p < 0,01$) дня, скрытый эндометрит выявляли реже в 3,0 раза. Из числа подвергнутых осеменению свиноматок, показатель оплодотворяемости был выше на 9,6 %. По сравнению с животными, которым вводили биферон-С, стадия возбуждения полового цикла у них проявилась раньше на 0,6 дня, скрытый эндометрит регистрировали реже в 2,0 раза.

Таблица 5

Показатели отдаленных результатов воспроизводительной функции свиноматок

Показатели	Группы свиноматок		
	первая	вторая	третья
Сроки наступления стадии возбуждения полового цикла у свиноматок после отъема поросят, дней	4,8 ± 0,29	4,2 ± 0,31	3,6 ± 0,26*
Зарегистрировано свиноматок со скрытым эндометритом, гол./%	3/20,0	2/13,3	1/6,7
Осеменено свиноматок, гол. Из них оплодотворилось, гол./%	12 8/83,3	13 12/92,3	14 13/92,9

* $p < 0,001$ — к контролю

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат аминоселеферон-С, вводимый свиноматкам за 72 и 24 часа до опороса и через 24 часа после его завершения, способствует повышению иммунного статуса свиноматок, сопровождающегося сокращением воспалительных процессов в половых органах, увеличением массы и сохранности поросят к отъему, сокращением времени от опороса до осеменения и повышением оплодотворяемости. По своей эффективности аминоселеферон-С превосходит биферон-С, что делает его перспективным для широкого применения в ветеринарии с целью повышения иммунной защиты репродуктивного поголовья свиней.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шахов А.* Проблемы сохранности свиней и пути их решения /А. Шахов, В. Мисайлов, А. Ануфриев, Р. Шундулаев // Свиноводство. — 2004. — № 3. — С. 31.

2. *Коцарев В. Н.* К вопросу этиологии, диагностики, профилактики и терапии послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний половых органов у свиноматок / В. Н. Коцарев, Н. И. Шумский, А. Г. Нежданов, В. Ю. Боев // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. — 2014. — № 4 (39). — С. 225—229.

3. *Хлопицкий В. П.* Гинекологические заболевания свиней, их профилактика и лечение / В. П. Хлопицкий, Ю. В. Конопелько, В. А. Ямбаев, С. Е. Басыгин // Промышленное и племенное свиноводство. — 2009. — № 6. — С. 65—67.

4. *Гречухин А. Н.* Роль микробного фактора в этиологии синдрома метрит-мастит-агалактия (ММА), его профилактика и лечение в условиях свиноводческого комплекса: Автореферат. дисс. канд.вет. наук / А. Н. Гречухин. Ленинград, 1982. — 18 с.

5. *Бригадиров Ю. Н.* Нарушение иммунного статуса при развитии у свиноматок скрыто протекающего эндометрита /Ю.Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, И. Т. Шапошников, Е. В. Михайлов, И. А. Болдырев. // Ветеринария. — 2016. — № 11. — С. 34—37.

6. *Бригадиров Ю. Н.* Роль микробного фактора в возникновении и развитии скрытых воспалительных процессов в половых органах свиноматок / Ю. Н. Бригадиров, И. Т. Шапошников, Е. В. Михайлов, В. Н. Коцарев, Ю. Н. Масьянов, М. С. Филиппова // Ветеринария и кормление. — 2015. — № 4. — С. 14—17.

7. *Горин В. С.* Роль иммунной системы в патогенезе гнойно- воспалительных заболеваний пуэрперия /В.С. Горин, И. В. Матвеева, И. В. Дронова, Ж. Ю. Попова, О. Ф. Чернякина // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — № 1. — С. 5—10.

8. *Топурия Л. Ю.* Применение иммуномодуляторов для повышения резистентности свиней / Л. Ю. Топурия, Г. М. Топурия // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: Материалы междунар. науч.-практ. конф. — Воронеж: изд-во «Истоки», 2008. — С. 255—259.

9. *Бригадиров Ю. Н.* Эффективность применения аминоселетона для лечения и профилактики послеродового эндометрита и метрит-мастит-агалактии у свиноматок / Ю. Н. Бригадиров, В. Н. Коцарев, Г. А. Востроилова, А. Э. Лобанов //Вопросы нормативно-пра-

вового регулирования в ветеринарии. — 2019 — № 3. — С. 84—87. DOI: 10.17238/issn2072—6023.2019.3.84

10. *Шахов А. Г.* Влияние комплексного препарата на основе интерферонов на иммунный статус свиноматок и его эффективность при профилактике послеродовых болезней / А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, М. Ю. Жейнес, Ю. Ю. Владимирова, Н. В. Карманова // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2020. — № 2 (11). — С. 49—60. DOI: 10.17238 /issn2541—8203.2020.2.49.

11. *Шахов А. Г.* И ммуномоделирующая профилактика послеродовых болезней у свиноматок и влияние ее на иммунный и клинический статус поросят/ А. Г. Шахов, Л. Ю. Сашнина, П. Оконевски, М. Ю. Жейнес, Ю. Ю. Владимирова, К. В. Тараканова // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2020. — № 3(12). — С. 207—222. DOI: 10.17238 /issn2541—8203.2020.3.207.

12. *Biron C. A.* Interferons α and β as immune regulators — a new look / C. A. Biron // Immunity. 2001. — V.14. — P. 662—664 (doi: 10.1016/S074-7613(01)00154-6)).

13. *Vilcek J.* Fifty years interferons research: aiming at a moving target /J. Vilcek //Immunity. — 2006. — V. 25, N. 3. — P. 343—348 (doi: 10.1016 / J. immuni. 2006.08.008).

14. *Beekhuizen H.* Gamma interferon confers resistance to infection with Staphylococcus aureus in human vascular endothelial cells by cooperative proinflammatory and enhanced intrinsic antibacterial activities / H. Beekhuizen, van de J. S. Gevel //Infection and Immunity. — 2007. — V.75, N. 12. — P. 5615—5626 (doi: 10. 1128/IAI. 00530—07).

15. *Eshleman E. M.* Type I interferons in bacterial infections: taming of myeloidcells and possible implications for autoimmunity / E. M. Eshleman, L. L. Lenz // Front Immunol. — 2014. — V. 5. — P. 431—451 (doi: 10.3389/fimmu. 2014. 00431).

16. *Johnson H. M.* Gamma interferon: from antimicrobial activity to immune regulation / H. M. Johnson // Front. Immunol. — 2015. — V.5. — P 667 (doi: 10. 3389/fimmu. 2014. 00667).

17. *Baron S.* The protective role of endogenous interferon in viral, bacterial and protozoal infection / S. Baron, D. Weigent, G. J. Stanton, J. Peterson // Antiviral Res. — 1985. — V. 5. — N.1. P. 173—183 (doi: 10. 1016/S0166—3542(85)80026—7).

18. *Шабунин С. В.* Органопрепараты (лекарственные препараты из органов и тканей животных) / С. В. Шабунин, В. И. Беляев, Г. А. Востроилова, С. Н. Кабицкий — Воронеж: Антарес, 2013. — 264 с.

19. *Востроилова Г. А.* Гепатопротективные эффекты аминотона /Г.А. Востроилова, С.В Шабунин, Б. Л. Жаркой, П. А. Паршин //Ветеринарная патология. — 2006. — № 2 (17). — С. 106—110.

20. *Острикова Э. Е.* Биостимулирующие и антистрессовые препараты в свиноводстве (аннотация на русском и немецком языках): монография — Saarbrucken, Germany. — 2011. — 100 с.

21. *Востроилова Г. А.* Экспериментальная и клиническая фармакология препаратов плаценты, получаемых методом криофракционирования: дис. … докт. биол. наук (16.00.04 — ветеринарная фармакология с токсикологией; 03.00.04 — биохимия) / Г. А. Востроилова. — Воронеж, 2007. — 319 с

22. Методические рекомендации по оценке и коррекции иммунного статуса животных /А.Г. Шахов, Ю. Н. Масьянов, М. И. Рецкий и др. — Воронеж: Истоки, 2005. — 116 с.

23. Методические рекомендации по оценке и коррекции неспецифической резистентности статуса животных /А.Г. Шахов, Ю. Н. Бригадиров, А. И. Ануфриев и др. — Воронеж: Истоки, 2005. — 62 с.

Бригадиров Юрий Николаевич — доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник

Востроилова Галина Анатольевна — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной фармакологии

Коцарев Владимир Николаевич — доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

Тараканова Кира Валерьевна — старший лаборант

Перепелкина Ирина Сергеевна — младший научный сотрудник

UDC 619:[616—002:615.36]:636.4

EFFECT OF A NEW GENERATION DRUG AMINOSELEFERON-C ON THE IMMUNE INDICATORS AND STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN SOWS

© 2021 Yu. N. Brigadirov, G. A. Vostroilova, V. N. Kotsarev, K. V. Tarakanova, I. S. Perepelkina

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia

Received 15.04.2021

Abstract. The effect of the drug aminoseleferon-C, obtained using recombinant proteins and cryofractionation technologies, on the immune status of sows and the possibility of its use for the prevention of inflammatory processes in the reproductive organs was studied. The studies were carried out on three groups of sows, 15 animals each, taken into the experiment 3—5 days before the expected farrow. The animals of the first group did not receive drugs (control). The sows of the second group were injected intramuscularly with biferon-S (reference drug) 72 and 24 hours before farrow and 24 hours after its completion at a dose of 10 ml per animal. The sows of the third group were injected with aminoseleferon-C according to the same scheme and at the same dose. Blood samples were taken from 5 sows from each group before the application of biferon-S and aminoseleferon-C and before weaning of piglets for immunological studies. It was found that the amount of total immunoglobulins in the sows injected with aminoseleferon-C in relation to the control animals was higher by 15.4 %, serum bactericidal activity (SBA) — by 9.6 %, serum lysozyme activity (SLA) — by 36.0 %, leukocyte phagocytic activity (LPA) — by 11.9 %, phagocytic index (PhI) — by 19.9 %, phagocytic number (PhN) — by 24.8 % with a smaller number of circulating immune complexes (CIC).

Postpartum diseases were recorded 3.5 times less often in them, more piglets were weaned with an excess of the average body weight by 16.2 % and livability — by 10.5 %. They had the sexual cycle arousal stage earlier, latent endometritis was less often recorded, and fertilization was higher. Thus, aminoseleferon-C had an activating effect on the immune status of sows, which in turn contributed to a decrease in the development of inflammatory processes in the reproductive system, had a positive effect on the livability and growth of piglets, the functional state of the reproductive system.

Keywords: sows, aminoseleferon-C, blood, immunological indicators, genitals, inflammatory processes, reproductive indicators.

One of the problems that prevents the maximum realization of the reproductive potential of the breeding stock of pigs is acute postpartum and chronic inflammatory processes in the reproductive system, proceeding mainly in the form of purulent-catarrhal endometritis, mastitis-metritis-agalactia and latent endometritis. Because of their manifestation in sows, pig farms suffer significant damage, resulting from losses due to high morbidity and death of suckling piglets, reproductive dysfunction (violation of sexual cyclicity, decreased fertility, manifestation of infertility), the development of infertility with subsequent culling from the reproductive herd [1—3].

The leading role in the development of inflammatory processes in the reproductive system of sows belongs to the microbial factor, penetration and reproduction of various microorganisms (bacteria, mycoplasmas, viruses, etc.) in the uterus and mammary gland against the background of a decrease in general and local nonspecific resistance with subsequent intoxication of the body [4—7].

Taking into account the etiology and pathogenesis of inflammatory processes in the reproductive system of sows in the complex of measures for their prevention, the use of general stimulating agents that have an activating effect on metabolic and regenerative processes, increase resistance and stimulate the immune system is promising [8—11].

A significant group of pharmacological agents of immunostimulating action are interferons obtained using recombinant protein technologies and possessing a versatile spectrum of action due to the activation of the immune system. [12, 13]. In addition, interferons have antibacterial properties. Their bacteriostatic ef-

fect is due to a significant violation of bioenergetic processes in microorganisms due to depletion of tryptophan, and the mediated bactericidal effect is due to the generation of nitric oxide and reactive oxygen species in macrophages [14—16]. The protective role of interferons in the body is also associated with the activation of T-lymphocytes, macrophages and natural killer cells, which perform a protective function [17].

Tissue drugs, which due to a number of biologically active, balanced compounds of natural origin increase the body's resistance, stimulate metabolic processes and activate its functional reserves, are of great scientific interest [18—20]. One of these drugs is aminoseleton, obtained using the technology of cryofractionation of bovine spleen [21].

The objective of the research was to study the effect of a new generation drug aminoseleferon-C, designed using recombinant proteins and cryofractionation technologies and containing aminoseleton, recombinant bovine interferons –α and -γ, on the immune status of sows and the possibility of its application for the prevention of inflammatory processes in the reproductive organs.

MATERIAL AND METHODS

The studies were carried out in the conditions of a pig breeding enterprise on three groups of sows (15 animals each) of Large White x Landrace cross, taken into the experiment 3—5 days before the expected farrow. The animals of the first group without prescription of drugs served as the control. The sows of the second group were injected intramuscularly with biferon-S (reference drug) 72 and 24 hours before farrow and 24 hours after its completion at a dose of 10 ml per animal. The sows of the third group were injected parenterally with aminoseleferon-C according to the same scheme and at the same dose. At the beginning of the experiment (before the administration of the drugs) and before weaning of piglets (28 days of the suckling period), blood samples were taken from five sows from each group to determine immunological indicators (total immunoglobulins, SBA, SLA, CIC, LPA, PhN, PhI), using the appropriate techniques [22, 23].

When conducting studies in sows, the period of the farrow onset, the nature of the postpartum period course, the quantity and quality of the offspring obtained, the degree of growth and livability of piglets for weaning, the period of the manifestation of the sexual cycle arousal stage in sows, the presence or absence of signs of chronic inflammation in the genitals, fertilization were taken into account. During statistical processing of the obtained materials, the reliability of the effect was assessed by the paired t-test (Asatiani, 1965).

STUDY RESULTS AND DISCUSSION

Baseline blood tests did not reveal significant differences in most indicators of the immune status among the sows of the experimental groups (Table 1).

Table 1

Immunological blood indicators of sows

Group of animals	Total Ig, (mg/ml)	SBA, (%)	SLA, (μg/ml)	CIC, (mg/ml)	LPA, (%)	PhI	PhN
	103—105 d of gestation						
Group 1	37.7 ± 0.37	82.2 ± 2.27	1.53 ± 0.07	0.686 ± 0.03	76.4 ± 1.18	5.21 ± 0.37	4.32 ± 0.54
Group 2	37.9 ± 0.43	82.5 ± 2.52	1.51 ± 0.13	0.677 ± 0.04	76.7 ± 1.14	5.23 ± 0.34	4.47 ± 0.27
Group 3	37.8 ± 0.52	82.6 ± 2.16	1.54 ± 0.17	0.687 ± 0.03	76.9 ± 1.21	5.27 ± 0.29	4.34 ± 0.34
	before the weaning of piglets						
Group 1	37.3 ± 1.34	81.4 ± 1.74	1.61 ± 0.11	0.57 ± 0.06	77.6 ± 1.12	5.48 ± 0.41	4.59 ± 0.36
Group 2	41.3 ± 1.41	87.2* ± 1.86	1.89 ± 0.14	0.237** ± 0.04	84.6** ± 1.42	5.92 ± 0.37	5.02 ± 0.47
Group 3	43.0* ± 1.47	89.4* ± 1.64	2.19 ± 0.18	0.146*** ± 0.037	86.8*** ± 1.34	6.57* ± 0.43	5.73* ± 0.31

* $p < 0.05$—0.02
** $p < 0.01$—0.002
*** $p < 0.001$ — relative to the control

In the study of blood from the sows of the control group, obtained before weaning piglets, compared with the initial indicators in the humoral and cellular links of immunity, a tendency to increase SLA by 5.2 %, PhI — by 5.2 %, PhN — by 6.3 % was detected. There was registered a decrease in the content of CIC — by 16.1 %, in the absence of significant changes in other indicators.

In the animals that were injected with biferon-S, the concentration of total immunoglobulins increased by 9.0 % relative to the baseline values in the humoral link of immunity, SBA — by 5.9 %, SLA — by 25.2 % with a decrease in the number of CIC by 2.9 times ($p < 0.001$), in the cellular link — an increase in LPA, PhI, PhN by 10.3, 13.2 and 12.3 %, respectively.

In the sows that received aminoseleferon-C, there were more significant changes in the indicators of the immune status. In the humoral link of immunity, there was an increase in the concentration of total immunoglobulins by 13.8 % ($p < 0.02$), SBA — by 8.0 % ($p < 0.05$), SLA — by 42.2 % ($p < 0.05$), with a decrease in the number of CIC by 4.7 times ($p < 0.001$), in the cellular link — an increase in LPA, PhI, PhN by 12.9 ($p < 0.001$), 24.7 ($p < 0.05$) and 32.0 % ($p < 0.02$), respectively.

Comparative analysis of blood indicators in the experimental animals showed that the sows receiving biferon-S had a higher amount of total immunoglobulins by 10.7 %, SBA — by 7.4 % ($p < 0.05$), SLA — by 17.4 % and less CIC — by 2.4 times ($p < 0.002$), compared with similar indicators in the control group. In the animals that received aminoseleferon-C, there was an increase in total immunoglobulins relative to those in the sows in the control group by 15.3 % ($p < 0.02$), SBA — by 9.8 % ($p < 0.02$), SLA — by 36.0 %, and less CIC — by 3.9 times ($p < 0.001$), at the same time, in comparison with the animals that were administered biferon-S — higher than total immunoglobulins by 4.1 %, SLA — by 15.9 %, and less CIC by 1.6 times.

The changes in the cellular link of immunity in sows after the administration of biferon-S were characterized by an increase in LPA by 9.0 %, PhI — by 8.0 %, PhN — by 9.4 % in comparison with the animals of the control group. After the administration of aminoseleferon, sows had higher LPA values by 11.9 % ($p < 0.001$), PhI — by 19.9 % ($p < 0.05$), PhN — by 24.8 % ($p < 0.05$) in relation to the control, and to those in the animals that were prescribed biferon-S: LPA — by 2.6 %, PhI — by 11.0 %, PhN — by 14.1 %.

Indicators of gestation duration, prolificacy among the sows of the experimental groups did not have a significant difference and were within 113.6 ± 0.32—113.8 ± 0.24 days and 12.3 ± 0.52—12.7 ± 0.37 piglets, respectively (Table 2).

Table 2

Indicators of gestation duration and prolificacy of sows

Indicators	Groups of sows		
	first	second	third
Duration of gestation, days	113.7 ± 0.27	113.6 ± 0.32	113.8 ± 0.24
Piglets per 1 sow, animals	12.6 ± 0.43	12.3 ± 0.52	12.7 ± 0.37
including alive animals	12.2 ± 0.34	12.1 ± 0.31	12.4 ± 0.35
stillborn, animals	0.40 ± 0.005	0.27 ± 0.007*	0.33 ± 0.008*
Average body weight of one piglet, kg	1.43 ± 0.029	1.44 ± 0.024	1.46 ± 0.027

* $p < 0.001$ — relative to the control

The number of stillborn piglets in the sows treated with drugs was by 1.2—1.5 times less than in the control ($p < 0.001$). The average body weight of one piglet in the experimental animals amounted up to 1.43 ± 0.029—1.46 ± 0.027 kg and was almost the same.

The application of aminoseleferon-C in sows, accompanied by an increase in the immune status, had a positive effect on their clinical state that was manifested in a reduction in postpartum complications (Table 3). Thus, in the sows of the control group, postpartum diseases were detected in 46.7 % of cases, including purulent-catarrhal endometritis — in 33.3 % and mastitis-metritis-agalactia — in 13.3 % of cases. In the animals treated with biferon-S, postpartum diseases were recorded by 1.4 times less often, including endometritis — by 1.2 times, mastitis-metritis-agalactia —

by 2.0 times. The lowest incidence of postpartum diseases was found in the sows treated with aminoseleferon-C, which was by 3.5 times less than the control, including endometritis — by 2.5 times in the absence of mastitis-metritis-agalactia, and in the sows treated with biferon-S, postpartum diseases were detected less often by 2.5 times, including endometritis — by 2.0 times, without mastitis-metritis-agalactia manifestation.

The positive effect of aminoseleferon-C on the course of the postpartum period in sows had a favorable effect on the growth and livability of piglets, as well as on the state of reproductive function. By the end of the suckling period (Table 4), there were weaned more piglets by 15.5 % ($p < 0.01$) from the sows with the prescription of aminoseleferon-C in relation to the control, per group of sows, with an excess of their average body weight by 16.2 % ($p < 0.001$), livability — by 10.5 %, and compared with the animals receiving biferon-S, there were more weaned piglets by 9.8 %, with an excess of their average body weight by 8.2 %, livability — by 5.8 %.

The sexual cycle arousal stage (Table 5) in the sows receiving aminoseleferon-C came earlier than in the control by 1.2 ($p < 0.01$) days, latent endometritis was detected by 3.0 times less often. Out of the sows that were inseminated, the fertility rate was by 9.6 % higher. Compared to the animals that were injected with biferon-S, the sexual cycle arousal stage appeared 0.6 days earlier in them, latent endometritis was recorded by 2.0 times less often.

Table 3

Indicators of postpartum diseases manifestation in sows

Group of sows	Sows got sick with postpartum diseases					
	total		including			
			endometritis		MMA	
	number	%	number	%	number	%
First	7	46.7	5	33.3	2	13.3
Second	5	33.3	4	26.7	1	6.7
Third	2	13.3	2	13.3	0	0

Table 4

Indicators of growth and livability of piglets for weaning

Indicators	Groups of sows		
	first	second	third
Number of piglets for 1 sow, animals	9.7 ± 0.39	10.2 ± 0.34	11.2 ± 0.32**
Average body weight of one piglet, kg	6.34 ± 0.21	6.81 ± 0.19	7.37 ± 0.16***
Livability, %	79.8	84.5	90.3

** $p < 0.01$
*** $p < 0.001$ — relative to the control

Table 5

Indicators of long-term results of reproductive functions of sows

Indicators	Groups of sows		
	first	second	third
1	2	3	4
The period of the onset of the sexual cycle arousal stage in sows after weaning piglets, days	4.8 ± 0.29	4.2 ± 0.31	3.6 ± 0.26*

Table 5 (the end)

1	2	3	4
Number of registered sows with latent endometritis, animals/%	3/20.0	2/13.3	1/6.7
Inseminated sows, animals Out of them, fertilized, animals/%	12 8/83.3	13 12/92.3	14 13/92.9

* $p < 0.001$ — relative to the control

CONCLUSION

The drug aminoseleferon-C, administered to sows 72 and 24 hours before farrow and 24 hours after its completion, increases the immune status of sows, accompanied by a reduction in inflammatory processes in the genitals, an increase in the body weight and livability of piglets for weaning, and a reduction in the time from farrow to insemination, and increased fertility. In terms of its efficacy, aminoseleferon-C is superior to biferon-S that makes it promising for widespread application in veterinary medicine in order to increase the immune defense of the reproductive pig stock.

REFERENCES

1. *Shakhov A.* Problems of the livability of pigs and ways to solve them / A. Shakhov, V. Misaylov, A. Anufriev, R. Shundulaev // Svinovodstvo [Pig breeding]. — 2004. — No. 3. — P. 31.

2. *Kotsarev V. N.* On the issue of etiology, diagnosis, prevention and therapy of postpartum purulent-inflammatory diseases of the genital organs in sows / V. N. Kotsarev, N. I. Shumskiy, A. G. Nezhdanov, V. Yu. Boev // Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Bulletin of Voronezh State Agrarian University]. — 2014. — No. 4 (39). — P. 225—229.

3. *Khlopitskiy V. P.* Gynecological diseases of pigs, their prevention and treatment / V. P. Khlopitskiy, Yu.V. Konopelko, V. A. Yambaev, S. E. Basygin // Promyshlennoe i plemennoe svinovodstvo [Industrial and pedigree pig breeding]. — 2009. — No. 6. — P. 65—67.

4. *Grechukhin A. N.* The role of the microbial factor in the etiology of mastitis-metritis-agalactia (MMA) syndrome, its prevention and treatment at a pig-breeding complex: Abstract of a thesis. Candidate of Vet. Sciences / A. N. Grechukhin. Leningrad, 1982. — 18 p.

5. Brigadirov Yu.N. Impaired immune status during the development of latent endometritis in sows / Yu.N. Brigadirov, V. N. Kotsarev, I. T. Shaposhnikov, E. V. Mikhaylov, I. A. Boldyrev. // Veterinariya [Veterinary medicine]. — 2016. — No. 11. — P. 34—37.

6. Brigadirov Yu.N. The role of the microbial factor in the emergence and development of latent inflammatory processes in the genital organs of sows / Yu.N. Brigadirov, I. T. Shaposhnikov, E. V. Mikhaylov, V. N. Kotsarev, Yu.N. Masyanov, M. S. Filippova // Veterinariya i kormlenie [Veterinary medicine and feeding]. — 2015. — No. 4. — P. 14—17.

7. *Gorin V. S.* The role of the immune system in the pathogenesis of pyoinflammatory diseases of puerperium / V. S. Gorin, I. V. Matveeva, I. V. Dronova, Zh.Yu. Popova, O. F. Chernyakina // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal]. — 2012. — No. 1. — P. 5—10.

8. *Topuriya L.* Yu. The use of immunomodulators to increase the resistance of pigs / L. Yu. Topuriya, G. M. Topuriya // Actual problems of diseases of young animals in modern conditions: Proceedings of the international scientific and practical conf. — Voronezh: publishing house «Istoki», 2008. — P. 255—259.

9. Brigadirov Yu.N. The efficacy of the use of aminoseleton for the treatment and prevention of postpartum endometritis and mastitis-metritis-agalactia in sows / Yu.N. Brigadirov, V. N. Kotsarev, G. A. Vostroilova, A. E. Lobanov // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii [Normative-legal regulatory issues in veterinary medicine]. — 2019 — No.3. — P. 84—87. DOI: 10.17238/issn2072—6023.2019.3.84

10. *Shakhov A. G.* The effect of the complex drug based on interferons on the immune status of sows and its efficacy in prevention of postpartum diseases / A. G. Shakhov, L. Yu. Sashnina, M. Yu. Zheynes, Yu.Yu. Vladimirova, N. V. Karmanova // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2020. — No. 2 (11). — P. 49—60. DOI: 10.17238/issn2541—8203.2020.2.49.

11. *Shakhov A. G.* Immunomodulating prevention of postpartum diseases in sows and the effect on the immune and clinical status of piglets / A. G. Shakhov, L. Yu. Sashnina, P. Okonevski, M. Yu. Zheynes, Yu.Yu. Vladimirova, K. V. Tarakanova // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2020. — No. 3 (12). — P. 207—222. DOI: 10.17238/issn2541—8203.2020.3.207.

12. *Biron C. A.* Interferons α and β as immune regulators — a new look / C. A. Biron // Immunity. 2001. — V.14. — P. 662—664 (doi: 10.1016/S074—7613(01)00154—6).

13. *Vilcek J.* Fifty years interferons research: aiming at a moving target /J. Vilcek //Immunity. — 2006. — V. 25, N. 3. — P. 343—348 (doi: 10.1016/J.immuni. 2006.08.008).

14. *Beekhuizen H.* Gamma interferon confers resistance to infection with Staphylococcus aureus in human vascular endothelial cells by cooperative proinflammatory and enhanced intrinsic antibacterial activities / H. Beekhuizen, van de J. S. Gevel //Infection and Immunity. — 2007. — V.75, N. 12. — P. 5615—5626 (doi: 10. 1128/IAI. 00530—07).

15. *Eshleman E. M.* Type I interferons in bacterial infections: taming of myeloidcells and possible implications for autoimmunity / E. M. Eshleman, L. L. Lenz // Front Immunol. — 2014. — V. 5. — P. 431—451 (doi: 10.3389/fimmu. 2014. 00431).

16. *Johnson H. M.* Gamma interferon: from antimicrobial activity to immune regulation / H. M. Johnson // Front. Immunol. — 2015. — V.5. — P 667 (doi: 10. 3389/fimmu. 2014. 00667).

17. *Baron S.* The protective role of endogenous interferon in viral, bacterial and protozoal infection / S. Baron, D. Weigent, G. J. Stanton, J. Peterson // Antiviral Res. — 1985. — V. 5. — N.1. P. 173—183 (doi: 10. 1016/S0166—3542(85)80026—7).

18. *Shabunin S. V.* Organopreparations (drugs from organs and tissues of animals) / S. V. Shabunin, V. I. Belyaev, G. A. Vostroilova, S. N. Kabitskiy — Voronezh: Antares, 2013. — 264 p.

19. *Vostroilova G. A.* Hepatoprotective effects of aminoton / G. A. Vostroilova, S. V. Shabunin, B. L. Zharkoy, P. A. Parshin // Veterinarnaya patologiya [Veterinary pathology]. — 2006. — No. 2 (17). — P. 106—110.

20. *Ostrikova E. E.* Biostimulating and anti-stress drugs in pig breeding (abstract in Russian and German): monograph — Saarbrucken, Germany. — 2011. — 100 p.

21. *Vostroilova G. A.* Experimental and clinical pharmacology of placenta preparations obtained by cryofractionation: thesis. … Doc. of Biol. Sciences (16.00.04 — veterinary pharmacology with toxicology; 03.00.04 — biochemistry) / G. A. Vostroilova. — Voronezh, 2007. — 319 p.

22. Methodical recommendations for the assessment and correction of the immune status of animals / A. G. Shakhov, Yu.N. Masyanov, M. I. Retskiy et al. — Voronezh: Istoki, 2005. — 116 p.

23. Methodical recommendations for the assessment and correction of nonspecific resistance of the status of animals / A. G. Shakhov, Yu.N. Brigadirov, A. I. Anufriev et al. — Voronezh: Istoki, 2005. — 62 p.

Brigadirov Yuriy Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Chief Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Vostroilova Galina Anatolyevna — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate of the Department of Experimental Pharmacology, FSBSI «ARVRIPP&T»

Kotsarev Vladimir Nikolaevich — Doctor of Veterinary Sciences, Principal Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

Tarakanova Kira Valeryevna — Senior Laboratory Assistant, FSBSI «ARVRIPP&T»

Perepelkina Irina Sergeevna — Junior Scientific Associate, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 591.1:636 DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.130

СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В МЫШЦАХ И ВИТАМИНОВ В ПЕЧЕНИ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСА ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПИТАНИЯ

© 2021 Н. Н. Иванова, В. В. Шипилов

ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, Воронеж
E-mail: icrsa@mail.ru

Материал поступил в редакцию 22.03.2021 г.

Аннотация. Представлены результаты влияния комплекса дополнительного питания «Заслон 2+» на содержание микроэлементов в грудных мышцах и витаминов в печени цыплят-бройлеров кросса «Росс 308». Сформировано 2 группы птиц по 100 гол. в каждой. Цыплятам контрольной группы применяли основной рацион. В опытной группе на протяжении всего периода исследования использовали основной рацион в сочетании с комплексом дополнительного питания «Заслон 2+». Отмечено благоприятное влияние комплекса дополнительного питания на концентрацию минеральных веществ в грудных мышцах цыплят-бройлеров на протяжении всего эксперимента. Так уровень содержания железа в грудных мышцах птиц опытной группы на 38 день исследования увеличился на 9,1 %, меди — на 6,7 %, цинка — на 2,5 %, относительно аналогичных показателей контрольной группы. Концентрация витаминов А, Е, В2 в печени цыплят-бройлеров группы после применения комплекса дополнительного питания была выше относительно показателей контрольной группы. Компоненты, входящие в состав комплекса дополнительного питания, способствовали лучшему усвоению питательных веществ корма.

Ключевые слова: цыплята-бройлеры, печень, мышцы, комплекс дополнительного питания, витамины, микроэлементы, железо, медь, цинк, марганец.

Главная задача процесса выращивания цыплят — это полная реализация генетического потенциала кросса для увеличения максимального выхода мяса при минимальных затратах [1].

Решающим фактором для получения высокой продуктивности при интенсивном ведении птицеводства является полноценное и сбалансированное кормление. Для этого необходимо разрабатывать рационы птицы с учетом питательности применяемых кормов и их химического состава [2—4].

Подсистема, которая объединяет процессы обмена минеральных веществ организма, а также механизмы регуляции этих процессов, должна быть обеспечена оптимальной концентрацией микроэлементов находящихся в крови и тканях органов птицы. Это необходимо для сохранения деятельности органов и их структурной организации [5, 6].

Витамин А регулирует обменные процессы, повышает сопротивляемость организма к инфекциям. Витамин Е, относящийся к витаминным антиоксидантам, влияет на функцию эндокринных желез, стимулирует деятельность мышц. Важную роль в минеральном обмене играет витамин В2. Большая его часть откладывается в органах и тканях, а самое высокое его содержания отмечено в печени [7, 8].

В настоящее время в кормлении сельскохозяйственной птицы широкое применение получили различные кормовые добавки комплексного действия, оказывающие влияние на нормализацию физиологических процессов, которые протекают в организме.

Это в свою очередь приводит к повышению продуктивности цыплят-бройлеров [9].

Одной из таких добавок является комплекс дополнительного питания «Заслон 2+», применяемый для кормления сельскохозяйственной птицы. Этот комплекс включает в свой состав синергическую смесь минералов, эфирные масла и два штамма бактерий рода Bacillus [10].

Целью исследования было изучение влияния комплекса дополнительного питания на содержание микроэлементов в грудных мышцах и витаминов в печени цыплят-бройлеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыт был проведен в условиях птицефабрики КФХ «Красное подворье» Белгородской области на цыплятах-бройлерах кросса «Росс 308». Цыплят выращивали до 38 дней, содержались они в клеточных батареях по 25 голов в каждой.

Были сформированы 2 группы суточных цыплят по 100 гол. в каждой. Для кормления цыплят контрольной группы применяли основной рацион, в его состав входили: комбикорм ПК-5-0 (Старт), комбикорм ПК-2-0 (Рост), комбикорм ПК-3 (Финиш). В опытной группе на протяжении всего периода исследования вместе с основным рационом применяли комплекс дополнительного питания «Заслон 2+» дозировкой 0,5 кг/т. Для создания оптимальных условий влажности и температуры в помещениях птичника использовались газогенератор и приточно-вытяжные вентиляторы. Пробы мышц и печени для исследований у цыплят-бройлеров отбирали на 14, 21 и 38 день. В полученных образцах мышц определяли микроэлементы: железо, медь, цинк, марганец атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре SHIMADZU AA-6300. Подготовку проб проводили методом мокрого озоления при повышенном давлении в микроволновой системе MARS-5.

В пробах печени определяли витамины: спектрофотометрическим методом витамины А и Е, флуориметрическим — В2.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных статистических программ «Statistica 8.0» и «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по содержанию микроэлементов в мышцах цыплят-бройлеров представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели содержания микроэлементов в пробах грудных мышц цыплят-бройлеров

Показатели	Группа	
	Контроль	Опыт
Возраст 14 дней		
Железо, мг/кг	38,5 ± 2,98	45,5 ± 2,54*
Медь, мг/кг	1,0 ± 0,11	1,1 ± 0,14
Цинк, мг/кг	12,2 ± 0,49	13,2 ± 0,28*
Марганец, мг/кг	0,3 ± 0,03	0,4 ± 0,05
Возраст 21 день		
Железо, мг/кг	36,2 ± 2,87	45,0 ± 3,99*
Медь, мг/кг	1,5 ± 0,11	1,6 ± 0,14
Цинк, мг/кг	14,5 ± 0,43	16,1 ± 0,42**
Марганец, мг/кг	0,3 ± 0,01	0,2 ± 0,02***
Возраст 38 дней		
Железо, мг/кг	35,2 ± 2,60	38,4 ± 3,01
Медь, мг/кг	1,5 ± 0,12	1,6 ± 0,15
Цинк, мг/кг	15,8 ± 0,18	16,2 ± 0,14*
Марганец, мг/кг	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,02

* $P < 0,05$
** $P < 0,01$
*** $P < 0,001$ (относительно показателей контрольной группы)

Из показателей, представленных в таблице 1, видно, что уровень железа в грудных мышцах птиц опытной группы на 14 день эксперимента был больше на 18,2 %, меди — на 10,0 %, цинка — на 8,2 %, марганца — на 33,3 % относительно аналогичных показателей контрольной группы.

Содержание минеральных элементов в мышцах цыплят-бройлеров опытной группы на 21 день исследования было больше относительно их концентрации в мышцах птиц контрольной группы.

Так, уровень железа был больше на 24,3 %, меди — на 6,7 %, цинка — на 11,0 %, марганца — на 35,6 %.

Уровень содержания железа в группе птиц после применения комплекса дополнительного питания на 38 день эксперимента увеличился на 9,1 %, меди — на 6,7 %, цинка — на 2,5 %, относительно аналогичных показателей контрольной группы.

Показатели содержания витаминов в печени цыплят-бройлеров представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели содержания витаминов в печени цыплят-бройлеров

Показатели	Группа	
	Контроль	Опыт
Возраст 14 дней		
Витамин А, мкг/г	30,9 ± 1,36	32,4 ± 1,97
Витамин Е, мкг/г	14,6 ± 0,77	19,2 ± 1,67*
Витамин В2, мкг/г	15,4 ± 0,62	15,8 ± 0,81
Возраст 21 день		
Витамин А, мкг/г	40,3 ± 1,97	46,0 ± 3,26
Витамин Е, мкг/г	15,9 ± 1,42	21,5 ± 2,21*
Витамин В2, мкг/г	15,9 ± 0,61	16,7 ± 1,3
Возраст 38 дней		
Витамин А, мкг/г	60,8 ± 3,31	90,1 ± 7,42**
Витамин Е, мкг/г	17,5 ± 1,57	24,9 ± 2,91*
Витамин В2, мкг/г	16,8 ± 0,71	17,4 ± 1,25

* $P < 0,05$

** $P < 0,01$(относительно показателей контрольной группы)

Из результатов исследований, представленных в таблице 2, можно отметить, что концентрация витамина А в печени птиц опытной группы на 14 день эксперимента была выше аналогичного показателя у птиц контрольной группы на 4,9 %, витамина Е — на 31,5 %, витамина В2. — на 2,6 %.

Содержание витамина А в печени цыплят-бройлеров опытной группы на 21 день исследования было выше на 14,1 %, витамина Е- на 35,2 %, витамина С — на 5,0 % относительно аналогичных показателей в печени птиц контрольной группы.

Уровень витамина А в печени цыплят-бройлеров группы после применения комплекса дополнительного питания на 38 день исследования был выше на 48,2 %, Витамина Е — на 39,9 %, витамина С — на 3,6 % относительно тех же показателей контрольной группы.

Исходя из полученных результатов, можно отметить рост значений показателей содержания микроэлементов в грудных мышцах цыплят-бройлеров при введении в рацион комплекса дополнительного питания «Заслон 2+» на протяжении всего периода исследования. Это может быть об-

условлено тем, что живые бактерии, входящие в состав комплекса дополнительного питания, оказывают влияние на увеличение естественного барьера организма птицы по отношению к патогенным микроорганизмам. Постоянное применение «Заслон 2+», содержащего в своем составе синергическую смесь минералов, способствует снижению токсикологического воздействия вредных веществ корма на организм птицы, что в свою очередь положительно влияет на процесс переваривания корма. За счет этого увеличивается поступление минеральных элементов в кровоток и ко всем внутренним органам.

Содержание витаминов А, Е, В2 в печени цыплят-бройлеров группы после применения комплекса дополнительного питания было выше относительно показателей контрольной группы. Это может указывать на то, что компоненты, которые входят в состав комплекса дополнительного питания, снижают воздействие вредных веществ, находящихся в кормах, на организм птицы. Также они обладают оксидантными свойствами и нормализуют микрофлору кишечника, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на обменные процессы у цыплят-бройлеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплекса дополнительного питания «Заслон 2+» не оказало влияния на сорбцию витаминов и микроэлементов в организме птицы. На протяжении всего периода исследования отмечено увеличение показателей содержания минеральных элементов и витаминов, что обусловлено положительным влиянием компонентов, входящих в состав кормовой добавки. Синергическая смесь минералов способствовала снижению токсикологического воздействия вредных веществ корма. Два штамма бактерий обладают ферментативной активность, что приводит к лучшему усвоению питательных и минеральных веществ корма. Это, в свою очередь, оказывает положительное влияние на обменные процессы и продуктивные показатели цыплят-бройлеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Никонов И. Н.* Эффективный заслон микотоксинам у сельскохозяйственной птицы // Материалы 19 Международной конференции. Мировые и Российские тренды развития птицеводства: реалии и вызовы будущего. — Сергиев Посад, 2018. — С. 280—283.

2. *Русакова Е. А.* Содержание витаминов А и Е в печени птицы при использовании фитазы в рационе с различной нутриевой обеспеченностью / Е. А. Русакова, А. М. Короткова, Д. Б. Косян, О. В. Кван, Е. В. Шейда // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 2- с. 2.

3. *Игнатович Л. С.* Компонентные кормовые добавки в рационах кур-несушек // Птицеводство. — 2013. — № 7. — С. 9—12.

4. *Котарев В. И.* Обмен минеральных веществ и продуктивные показатели цыплят-бройлеров при использовании кормовой добавки «Ликвипро» / В. И. Котарев, Л. В. Лядова, Н. Н. Иванова // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2019. — № 4(9). — С. 27—36.

5. *Гудин В. А.* Физиология и этиология сельскохозяйственных птиц / В. А. Гудин, В. Ф. Лысов, В. И. Максимов // СПб.: Лань, 2010. 336 с.

6. *Лебедев С. В.* Динамика химического состава и морфофункционального состояния органов воспроизводства кур в различные периоды онтогенеза // Молодой ученый. 2011 Т. 1. С. 65.

7. *Тишенков А. Н.* Динамика содержания витаминов А, Е и железа в печени цыплят-бройлеров / А. Л. Тишенков, Ю. Л. Микулец // Ветеринария. — 2002. — № 11. — С. 30—31.

8. *Грибанова Е. А.* Влияние гумата калия на ферментный профиль гепатоцитов цыплят-бройлеров / Е. А. Грибанова, Р. Г. Каримова // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. — 2015. — № 1. — С. 41—43.

9. Influence of dietary peasand organic acids and probiotic supplementation on performance and caecal microbial ecology of broiler chickens/ J. Czerwinski [et al.] // Br. Poult. Sci. — 2010. — 51(2). — С. 258—569.

10. Сорбент-регулятор «Заслон 2+» с усиленными сорбционными свойствами против неполярных токсинов [Электронный ресурс] — Режим доступа: https://biotrof.ru/produkciya/zaslon_2.

Иванова Надежда Николаевна — аспирант ФГБНУ ВНИВИПФиТ

Шипилов Валерий Валерьевич — инженер по наладке и испытаниям лаборатории токсикологии, оценки рисков безопасности сырья и продуктов биологического происхождения ФГБНУ ВНИВИПФиТ

UDC 591.1:636

CONTENT OF TRACE ELEMENTS IN MUSCLES AND VITAMINS IN LIVER OF BROILER CHICKENS AFTER APPLICATION OF THE COMPLEX OF SUPPLEMENTARY FEEDING

© 2021 N. N. Ivanova, V. V. Shipilov

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: icrsa@mail.ru

Received 22.03.2021

Abstract. The results of the effect of the complex of supplementary feeding «Zaslon 2+» on the content of trace elements in the pectoral muscles and vitamins in the liver of broiler chickens of Ross 308 cross are presented. There were formed 2 groups of poultry, 100 birds each. The chickens of the control group received the basic diet. In the experimental group, throughout the entire period of the study, the main diet was used in combination with the complex of supplementary feeding «Zaslon 2+». A beneficial effect of the additional nutritional complex on the concentration of minerals in the pectoral muscles of broiler chickens was noted throughout the experiment. So the level of iron in the pectoral muscles of the birds of the experimental group on day 38 of the study increased by 9.1 %, copper — by 6.7 %, zinc — by 6.9 %, relative to the same indicators in the control group. The concentration of vitamins A, E, B2 in the liver of broiler chickens of the group after the application of the complex of supplementary feeding was higher than in the control group. The components that make up the complex of supplementary feeding contributed to a better intake of feed nutrients.
Keywords: broiler chickens, liver, muscles, complex of supplementary feeding, vitamins, trace elements, iron, copper, zinc, manganese.

The main task of the process of rearing chickens is the full realization of the genetic potential of the cross to increase the maximum meat yield at the lowest cost [1].

Complete and balanced feeding is a decisive factor for high yield in intensive poultry farming. To do this, it is necessary to develop poultry rations, taking into account the nutritional value of the fodders used and their chemical composition [2—4].

The subsystem that unites the processes of metabolism of mineral substances of the body, as well as the mechanisms of regulation of these processes, must be provided with an optimal concentration of trace elements in the blood and tissues of the organs of the bird. This is necessary to preserve the activity of organs and their structural organization [5, 6].

Vitamin A regulates metabolic processes, increases the body's resistance to infections. Vitamin E, which is a vitamin antioxidant, affects the function of the endocrine glands, stimulates muscle activity. Vitamin B2 plays an important role in mineral metabolism. Most of it is deposited in organs and tissues, and its highest content is noted in the liver [7, 8].

At present, in the feeding of poultry, various feed additives of complex action that affect the normalization of physiological processes, which occur in the body, are widely used. This in turn leads to an increase in the productivity of broiler chickens [9].

One of these additives is the complex of supplementary feeding «Zaslon 2+» used for feeding poultry. This complex includes a synergistic mixture of minerals, essential oils and two strains of bacteria of the genus Bacillus [10].

The objective of the research was to study the effect of the complex of supplementary feeding on the content of trace elements in pectoral muscles and vitamins in the liver of broiler chickens.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was carried out on broiler chickens of Ross 308 cross in the conditions of the poultry plant of the Krasnoye Podvorye farm in Belgorod region. Chickens were raised up to 38 days, they were kept in cage batteries, 25 birds each.

There were formed 2 groups of day old chickens, 100 birds each. To feed the chickens of the con-

trol group, there was used the main diet which included: compound feed PK-5—0 (Start), compound feed PK-2—0 (Growth), compound feed PK-3 (Finish). In the experimental group, during the entire period of the study, together with the main diet, the complex of supplementary feeding «Zaslon 2+» was used at a dosage of 0.5 kg/t. To create optimal conditions for humidity and temperature in the premises of the henhouse, a gas generator and supply and exhaust fans were used.

Muscle and liver samples for research were taken from broiler chickens on days 14, 21 and 38. In the obtained muscle samples, trace elements (iron, copper, zinc, manganese) were determined by the atomic absorption method on a SHIMADZU AA-6300 spectrophotometer. Sample preparation was carried out by wet ashing at elevated pressure in a MARS-5 microwave system. In liver samples, vitamins were determined: vitamins A and E — by the spectrophotometric method, B2 — by the fluorimetric method.

Statistical processing of the obtained data was carried out using computer statistical programs Statistica 8.0 and Microsoft Excel.

RESULTS AND DISCUSSION

The data on the content of trace elements in the muscles of broiler chickens are presented in Table 1.

Table 1

Indicators of trace elements content in samples of pectoral muscles of broiler chickens

Indicators	Group	
	Control	Experimental
Age, 14 d		
Iron, mg/kg	38.5 ± 2.98	45.5 ± 2.54*
Copper, mg/kg	1.0 ± 0.11	1.1 ± 0.14
Zinc, mg/kg	6.2 ± 0.49	5.2 ± 0.28*
Manganese, mg/kg	0.3 ± 0.03	0.4 ± 0.05
Age, 21 d		
Iron, mg/kg	36.2 ± 2.87	45.0 ± 3.99*
Copper, mg/kg	1.5 ± 0.11	1.6 ± 0.14
Zinc, mg/kg	4.5 ± 0.43	6.1 ± 0.42**
Manganese, mg/kg	0.3 ± 0.01	0.2 ± 0.02***
Age, 38 d		
Iron, mg/kg	35.2 ± 2.60	38.4 ± 3.01
Copper, mg/kg	1.5 ± 0.12	1.6 ± 0.15
Zinc, mg/kg	5.8 ± 0.12	6.2 ± 0.19*
Manganese, mg/kg	0.3 ± 0.04	0.3 ± 0.02

* $P < 0.05$
** $P < 0.01$
*** $P < 0.001$ (relative to the indicators of the control group)

From the indicators presented in Table 1, it can be seen that the level of iron in the pectoral muscles of the birds of the experimental group on day 14 of the experiment was more by 18.2 %, copper — by 10.0 %, manganese — by 33.3 % relative to the same indicators of the control group.

The content of mineral elements in the muscles of the broiler chickens of the experimental group on day 21 of the study was higher relative to their concentration in the muscles of the birds of the control group. Thus, the level of iron was higher by 24.3 %, copper — by 6.7 %, manganese — by 35.6 %.

The level of iron content in the group of birds after the use of the complex of supplementary feeding on day 38 of the experiment increased by 9.1 %, copper — by 6.7 %, zinc — by 6.9 %, relative to the same indicators in the control group.

Indicators of the content of vitamins in the liver of broiler chickens are presented in Table 2.

From the results of the studies presented in Table 2, it can be noted that the concentration of vitamin A in the liver of the poultry of the experimental group on day 14 of the experiment was higher than that in the poultry of the control group by 4.9 %, vitamin E — by 31.5 %, vitamin B2 — by 2.6 %.

The content of vitamin A in the liver of the broiler chickens from the experimental group on day 21 of the study was higher by 14.1 %, vitamin E — by 35.2 %, vitamin C — by 5.0 % compared to the same indicators in the liver of the poultry from the control group.

On day 38 of the study, the level of vitamin A in the liver of the broiler chickens of the group after the application of the complex of supplementary feeding was higher by 48.2 %, vitamin E — by 39.9 %, vitamin C — by 3.6 % relative to the same indicators of the control group.

Table 2

Indicators of the content of vitamins in the liver of broiler chickens

Indicators	Group	
	Control	Experimental
Age, 14 d		
Vitamin A, μg/g	30.9 ± 1.36	32.4 ± 1.97
Vitamin E, μg/g	14.6 ± 0.77	19.2 ± 1.67*
Vitamin B2, μg/g	15.4 ± 0.62	15.8 ± 0.81
Age, 21 d		
Vitamin A, μg/g	40.3 ± 1.97	46.0 ± 3.26
Vitamin E, μg/g	15.9 ± 1.42	21.5 ± 2.21*
Vitamin B2, μg/g	15.9 ± 0.61	16.7 ± 1.3
Age, 38 d		
Vitamin A, μg/g	60.8 ± 3.31	90.1 ± 7.42**
Vitamin E, μg/g	17.5 ± 1.57	24.9 ± 2.91*
Vitamin B2, μg/g	16.8 ± 0.71	17.4 ± 1.25

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$ (relative to the indicators of the control group)

Based on the results obtained, it is possible to note an increase in the values of indicators of the content of trace elements in the pectoral muscles of broiler chickens with the introduction of the complex of supplementary feeding «Zaslon 2+» into the diet throughout the entire period of the study.

This may be due to the fact that live bacteria, which are part of the complex of supplementary feeding, have an effect on increasing the natural barrier of the bird's body in relation to pathogenic microorganisms. The constant use of «Zaslon 2+«, which contains a synergistic mixture of minerals, helps to reduce the toxico-

logical effects of harmful feed substances on the poultry organism, that in turn has a positive effect on the feed digestion process. Due to this, the flow of mineral elements into the bloodstream and to all internal organs increases.

The content of vitamins A, E, B2 in the liver of the broiler chickens of the group after the application of the complex of supplementary feeding was higher than in the control group. This may indicate that the components that make up the complex of supplementary feeding reduce the effect of harmful substances in the fodder on the poultry body. They also have oxidative properties and normalize the intestinal microflora, which in turn has a positive effect on metabolic processes in broiler chickens.

CONCLUSION

The use of the complex of supplementary feeding «Zaslon 2+» did not affect the sorption of vitamins and trace elements in the poultry's body. Throughout the entire period of study, an increase in the content of mineral elements and vitamins was noted, which was due to the positive effect of the components that made up the fodder additive.

The synergistic mixture of minerals helped to reduce the toxicological effects of harmful feed substances. Two strains of bacteria have enzymatic activity that leads to a better absorption of nutrients and minerals of the fodder. This in turn has a positive effect on metabolic processes and productivity of broiler chickens.

REFERENCES

1. *Nikonov I. N.* Effective barrier to mycotoxins in poultry // Proceedings of the 19th International Conference. World and Russian trends in the poultry farming development: realities and challenges of the future. — Sergiev Posad, 2018. — P. 280—283.

2. *Rusakova E. A.* The content of vitamins A and E in the poultry liver when using phytase in a diet with different nutritional supply / E. A. Rusakova, A. M. Korotkova, D. B. Kosyan, O. V. Kvan, E. V. Sheyda // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. — 2015. — No. 2- p. 2.

3. *Ignatovich L. S.* Component fodder additives in the diets of laying hens // Ptitsevodstvo [Poultry farming]. — 2013. — No. 7. — P. 9—12.

4. *Kotarev V. I.* Metabolism of mineral substances and productive indicators of broiler chickens when using the feed additive «Likvipro» / V. I. Kotarev, L. V. Lyadova, N. N. Ivanova // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2019. — No. 4 (9). — from. 27—36.

5. *Gudin V. A.* Physiology and etiology of poultry / V. A. Gudin, V. F. Lysov, V. I. Maksimov // SPb.: Lan, 2010. 336 p.

6. *Lebedev S. V.* Dynamics of the chemical composition and morphofunctional state of the reproductive organs of chickens in different periods of ontogenesis // Molodoy uchenyy [Young scientist]. 2011 Vol. 1.P. 65.

7. *Tishenkov A. N.* Dynamics of the content of vitamins A, E and iron in the liver of broiler chickens / A. L. Tishenkov, Yu.L. Mikulets // Veterinariya [Veterinary Medicine]. — 2002. — No. 11. — P. 30—31.

8. *Gribanova E. A.* Effect of potassium humate on the enzyme profile of broiler chickens' hepatocytes / E. A. Gribanova, R. G. Karimova // Vesnik Samarskoy gosudarstvennoy selskokhozyaystvennoy akademii [Bulletin of Samara State Agricultural Academy]. — 2015. — No. 1. — P. 41—43.

9. Influence of dietary peas and organic acids and probiotic supplementation on performance and caecal microbial ecology of broiler chickens/ J. Czerwinski [et al.] // Br. Poult. Sci. — 2010. — 51(2). — P. 258—569.

10. Sorbent-regulator «Zaslon 2+» with enhanced sorption properties against non-polar toxins [Electronic resource] — Access mode: https://biotrof.ru/produkciya/zaslon_2.

Ivanova Nadezhda Nikolaevna — Postgraduate Student, FSBSI «ARVRIPP&T»

Shipilov Valeriy Valerievich — Maintenance and Test Engineer of the Laboratory of Toxicology, Safety Risk Assessment of Raw Materials and Products of Biological Origin, FSBSI «ARVRIPP&T»

УДК 619:616—618:630: [639.371.5] DOI: 10.17238/issn2541-8203.2021.3.138

ЦИТО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СЕЛЕЗЕНКИ КАРПА ОБЫКНОВЕННОГО (*CYPRINUS CARPIO*) ПРИ ИНТЕНСИВНОМ ТИПЕ ВЫРАЩИВАНИЯ

© 2021 Е. В. Михайлов, О. А. Манжурина, Е. М. Степанов, Б. В. Шабунин, Н. А. Стрельников, В. В. Жукова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»), г. Воронеж
E-mail: voronezh81@rambler.ru

Материал поступил в редакцию 25.03.2021 г.

Аннотация. В статье представлены результаты гистологического и цитологического исследования иммунокомпетентного органа промысловой рыбы вида Cyprinus carpio (карпа обыкновенного) — селезенки. Структурная организация органа представлена белой и красной пульпой, при чем оба этих компонента располагаются в паренхиме диффузно. Четкой градации кортикального и медуллярного слоев не обнаружено, на представленных гистологических препаратах видны гемосидериновые включения различного размера, объема и распространенности. Цитологическое исследование показало активизирование иммунологических реакций, протекающих в селезенке (повышение числа иммунобластов).
Ключевые слова: карп обыкновенный, промысловое рыбоводство, гистология цитология, иммунная система, селезенка.

Актуальность промыслового рыбоводства трактуется повышенным спросом на продукцию данной отрасли сельского хозяйства. Это обуславливается современным подходом к рыбоводству, идущему еще с 30-х годов прошлого столетия, а также повышенным спросом на продукты рыбоводства (икра, рыба).

Для удовлетворения широкого сектора населения, в нашей стране широко используются передовые методы выращивания промысловой рыбы. В основе интенсификации заложена концептуальная программа роста объемов производства при внедрении элемента научно-технического прогресса [1].

Очевидными минусами данной технологии является большая плотность посадки; проявление социального статуса в доминировании более крупных особей над менее развитыми собратьями в процессе единовременного кормления; недостаточная мелиорация прудов и искусственных бассейнов маточного, зимовального, малькового, выростного, нагульного поголовья; нарушение аэрации водной среды обитания промысловых гидробионтов [2]. В процессе выращивания рыбу подвергают многократным пересадкам: из нерестовых прудов (при заводском производстве из аппаратов) в мальковые, из мальковых — в выростные, из выростных в зимовальные, из зимовальных в нагульные [3].

Поскольку рыба содержится при интенсивном типе рыбоводства, как правило, в искусственных бассейнах, водный поток в них снижен, по отношению к естественным водоемам, из-за чего наблюдается усиление частоты дыхания рыб. При скученном содержании промысловых гидробионтов уровень pH снижается, количество металлов, содержащихся в проточных системах, в частности алюминия, увеличивается, что приводит к увеличению его токсических свойств (накопление в жабрах и нарушении осморегуляции и оксигенации). Также регистрируется возрастание концентрации углекислого газа и аммония [4, 5].

Под влиянием токсических факторов происходит нарушение структурной составляющей и функционала клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Главным мультифункциональным органом, связывающим ответные реакции иммунной системы и общий гомеостаз, является селезенка. В ней протекают все гемопоэтические и лимфоцитопродуцирующие процессы [6]. Под воздействием выше означенных стрессовых и токсикологических факторов, нарушаются структурно-функциональное состояние органов иммунитета [4, 7].

Поскольку знаний о функциональных особенностях, анатомии, а также роли селезенки в организме промысловых гидробионтов, в частности у карпа обыкновенного, недостаточно, исследования данного органа являются актуальными [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Материалом для гистологического исследования послужила селезенка, взятая у карпов обыкновенных (*Cyprinus carpio*) (n = 8) годовалого возраста, реализуемых в продаже, для проведения морфологических исследований. Селезенка карпа представляла собой паренхиматозный (губчатый) компактный орган красного цвета продолговатой формы, лежащий вдоль кишечника, окруженный соединительно-тканной капсулой. [9].

Гистологические образцы тканей готовились по стандартизированной методике: фиксация в 10 % нейтральном забуференном формалине, обезвоживание в спиртах возрастающей крепости, заливка в гистологический парафин «Histomix» (Biovitrum, Россия). Из получившегося блока изготавливали с помощью микротома срезы, которые окрашивались гематоксилином-эозином по общепринятой методике. Для цитологического исследования с разреза органа отбирались мазки-отпечатки, которые окрашивались по методике по Паппенгейму, фиксация Май-Грюнвальд 3 мин, 20—40 мин краситель по Романовскому [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЯ

Гистологическое исследование селезенки карпа обыкновенного выявило ряд отличительных особенностей. Орган представлял собой губчатое (трабекулярное) образование красного цвета продолговатой формы, тянущееся вдоль кишечника и окруженное соединительно-тканной капсулой, состоящей преимущественно из кубического эпителия. Отличительной чертой селезенки рыб от одноименного органа млекопитающих состоит в сглаженной детерминации анатомических зон — белая и красная пульпы располагаются диффузно, т. е. четкого разделения на белую и красную пульпу не наблюдалось. Трабекулярная сеть была представлена рыхлой соединительной тканью, слабо визуализирована. Просматривается большое количество артериальных и венозных сосудов и коллатералей различного калибра. Паренхима органа была однородной. Гистологическое строение селезенки карпа представлено на рисунке 1.

На рисунке А визуализирована однородность исследуемой паренхимы и капсулы органа. На рисунке Б стрелкой обозначена трабекула, состоящая из плотной соединительной ткани, а также более четко визуализирована капсула органа, представленная плоским кубическим эпителием. На изображении В, стрелкой показана кисточковая артерия паренхимы селезенки малого калибра. В геометрическом центре препарата визуализирован участок с гемосидерином. Изображение Г иллюстрирует обширный очаг гемосидерации. Ретикулярная (красная) и фолликулярная (белая) ткань располагаются диффузно, без ярко выраженных переходов.

При цитологическом исследовании селезенки отмечалась достаточно высокая схожесть клеточного профиля промысловых карпов с млекопитающими, что свидетельствует о выполнении одинаковых функций. Абсолютное большинство среди клеток занимали эритроциты. Ядро имело правильную, слегка вытянутую форму, окрашивалось однородно, достаточно насыщенно. Это указывает на конденсацию ядерного хроматина. Среди лейкоцитов абсолютное большинство приходилось на лимфоидный ряд. Он в основном был представлен малыми лимфоцитами (рис 2 Г), а также центроцитами и иммунобластами. Центроциты (рис 2 Д) были крупные, размером 2—3 эритроцита, с обильной базофильной полиморфной цитопламой. Ядро было смещено к периферии, имело светло-фиолетовый окрас, ядрышки не визуализировались. Иммунобласты (рис 2 А) также были крупными, округлыми, содержали центрально-расположенное ядро, в котором визуализировалась одна нуклеола. Гранулоциты (рис 2 Б). Форма ядер не сегментированная — овальная, при этом встречались и палочкоядерные формы. Цитоплазма была светлая с большим количеством мелких азурофильных гранул. Моноциты (рис 2 В) крупные клетки с базофильной цитоплазмой, крупным ядром различной формы, хроматин не конденсированный.

Среди клеток также визуализировались клетки Мотта (рис 2 Е). Их легко можно было отдифференцировать по резко-базофильной цитоплазме и крупным темно-бурым гранулам

В табл. 1 представлен подсчет соотношения клеточных элементов в селезенке исследуемой рыбы.

Проведенные цитологические исследования селезенки карпа обыкновенного (*Cyprinus carpio)* выявили, что цитологический профиль селезенки у рыб в некоторой степени соответствует клеточному составу аналогичного органа у млекопита-

ющих и птиц, что связано с выполнением схожих функций клетками органа. При гистологическом исследовании селезенки у рыб в отличие от селезенки млекопитающих и птицы не выявлено четкой дифференциации на ретикулярную (красную) и фолликулярную (белую) зоны [12—17].

Выявленные клетки Мотта — тип плазматических клеток, содержащие в основном иммуноглобулины класса M (IgM), как правило, встречающиеся при лимфопролиферативных заболеваниях у млекопитающих.

Однако клетки Мотта недостаточно изучены у гидробионтов и следует предположить, что данные клетки выполняют полиморфную функцию, а не являются патологией и требуют всестороннего изучения [18—19].

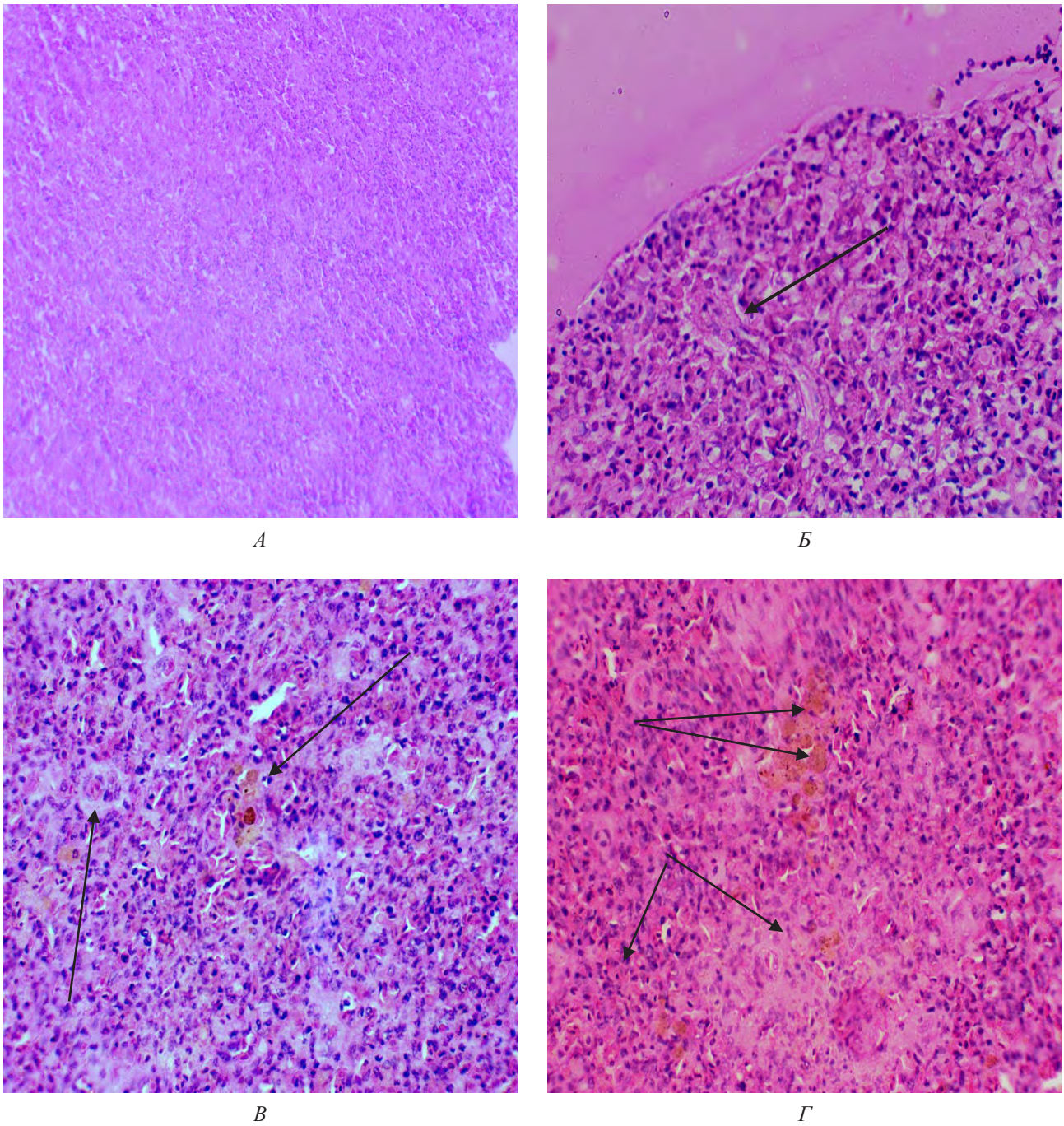


Рис. 1. Структурная организация селезенки промыслового карпа.

А — общий вид паренхимы; *Б* — концевой участок органа; *В* — кисточковая артерия; *Г* — скопление глыбок гемосидерина в паренхиме. Окр. гем. — эозин, Ув. ок. 7, об. 40 *(Б, В, Г)*, 10 (*А*)

Таблица 1

Подсчет клеточных элементов в селезенке карпа обыкновенного

Клетки	Результат, %	Норма, % (млекопитающие)
Малые лимфоциты	70,2	75—95
Средние и большие лимфоциты	10	10—15
• центроциты	6	5—10
• центробласты	—	До 5
• иммунобласты	4	Единичные
• плазмоциты	—	Единичные
Нейтрофилы	17,5	До 5
Мастоциты	—	Единичные
Макрофаги	2	Единичные

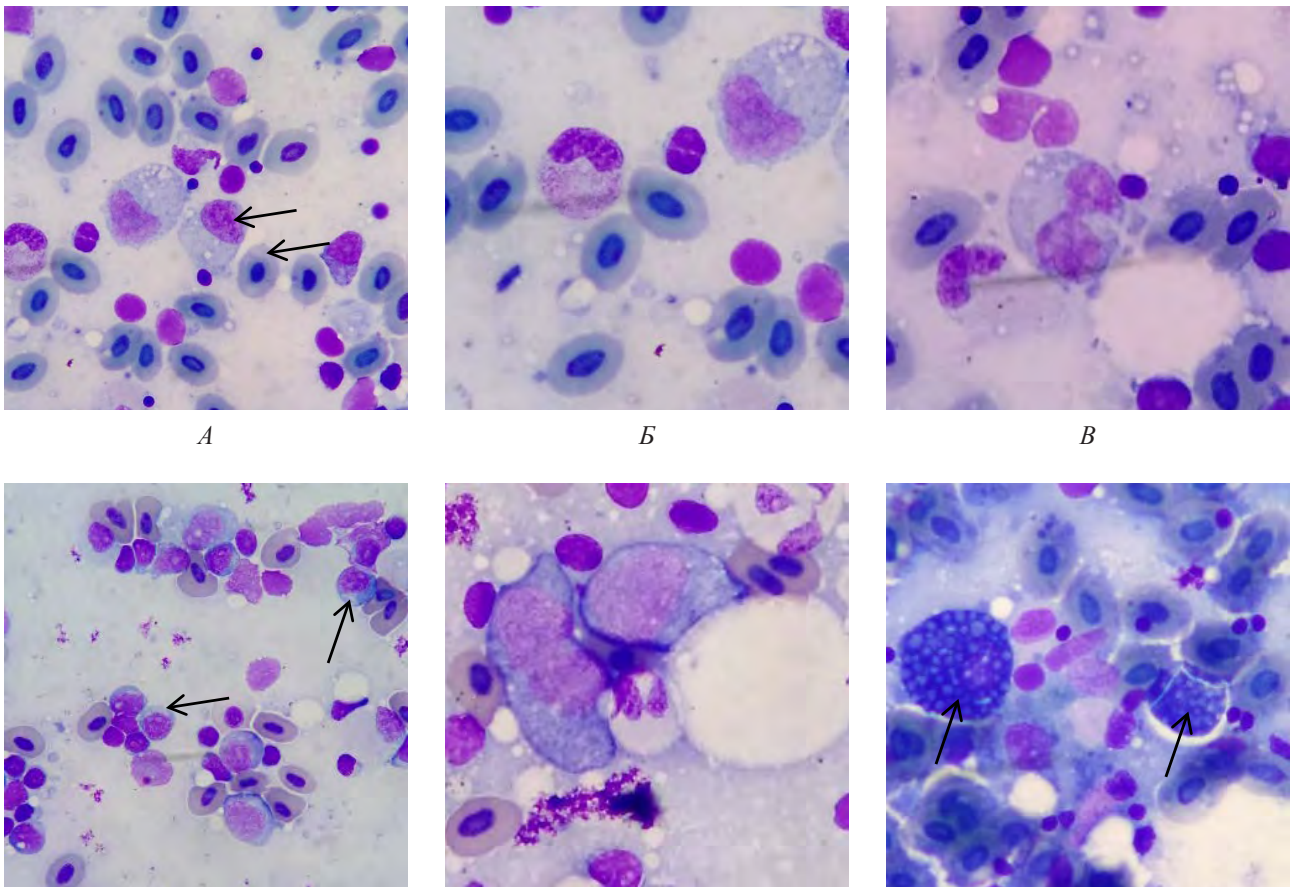


Рис. 2. Клеточные компоненты селезенки карпа обыкновенного:
А — иммунобласты (стрелка); *Б* — иммунобласт (справа) и гранулоциты (слева); *В* — моноцит; *Г* — лимфоциты; *Д* — центроциты; *Е* — клетки Мотта (стрелка)

Отличительной особенностью красной пульпы является компактное расположение, белая пульпа располагается диффузно. В препаратах слабо визуализировалась трабекулярная каркасная сеть органа. Трабекулрных балок достаточно много, что говорит о высоком уровне депонирования органом крови. Также, при гистологическом исследовании были визуализированы участки с ярко выраженными включениями — гемосидерация. Сами глыбки (гемосидерин) являются продуктами полимеризации ферритина. По химической структуре они является коллоидным гидроксидом железа, соединенным с мукопротеидами клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гистологическом и цитологическом исследовании селезенки карпа обыкновенного (*Cyprinus carpio)* выявлена структурная организация иммунокомпетентного органа на клеточном и тканевом уровнях. Скопление большого количества глыбок гемосидерина является местным гемосидерозом, что в свою очередь указывает на повышение проницаемости сосудистой стенки и скоплению лизирующихся эритроцитов. Нарушение гомеостаза селезенки, запустевание как центральных, так и периферических сосудов паренхимы и большое скопление клеток с гемосидерином (продуктов распада эритроцитов и содержащегося в них гемоглобина) свидетельствует о напряженном иммунном фоне данных особей, что, скорее всего, связано с интенсивным типом выращивания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акимов Е. Б.* Основные направления интенсификации прудового рыбоводства России / Е. Б Акимов. Международный научный журнал Статистические сведения по рыбной промышленности России 2010—2011. — М.: ВНИРО, 2012. — 75 с.

2. Аквакультура России [Электронный ресурс]: http://aquacultura.org/technology (дата обращения 23.03.2021)

3. Интенсификация внутриматериковой аквакультуры в проточных и рециркуляционных системах [Электронный ресурс]: http://biblio.arktikfish.com Раздел: Водоподготовка Метки: УЗВ (дата обращения 23.03.21)

4. *Гаврилин К. В.* Влияние интенсивного прудового рыбоводства на качество воды в открытом природном водоеме. / К. В. Гаврилин, А. В. Ридигер, В. Ю. Александров. // Международный научный журнал «СИМВОЛ НАУКИ» № 5/2016 ISSN2410—700X

5. *Тыхеев А. А.* Морфологические изменения структуры селезенки нерестового омуля, зараженного *D. Dendriticum*. / А. А. Тыхеев, С. Д. Жамсаранова, С. Н. Лебедева, И. А. Кутырев, Е. А. Томитова, В. А. Петерфельд, Ю. С. Путункеева, М. В. Игнатьева // Ветеринария и зоотехния Вестник Крас Г АУ. 2020. № 6

6. *Силкина Н. И.* Влияние антропогенногозагрязнения на некоторые показатели врожденного иммунитета и окислительные процессы у леща *abramis brama* озера неро и рыбинского водохранилища. / Н. И. Силкина, В. Р. Микряков // Токсикологический вестник № 2 (143) 2017.

7. *Грушко М. П.* Морфофункциональные особенности селезенки каспийской воблы (*RUTILUS RUTILUS CASPICUS*) / М. П. Грушко, Н. Н. Федорова // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности, 2008, №

8. Усов, М. М. Морфология и физиология рыб. Лабораторный практикум: учебно-методическое пособие / М. М. Усов. — Горки: БГСХА, 2017. — 114 с.

9. *Зирук И. В.* Гистология и эмбриология рыб**:** метод. пособие по выполнению лабораторных работ для направления подготовки 35.03.08 Водные биоресурсы и аквакультура (бакалавр) / Сост.: *Зирук И. В.*, *Салаутин В. В.* // ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». — Саратов, 2016. — 88 с.

10. *Головина Н. А.*, *Романова Н. Н***.** Лабораторный практикум по физиологии рыб: Учебное пособие. — СПб.: Издательство «Лань», 2019. — 136 с.: ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература).

11. *Михайлов Е. В***.** Архитектоника селезенки новорожденных поросят-гипотрофиков / Е.В Михайлов, И. С. Толкачев, Б. В. Шабунин, Н. А. Хохлова, Н. В. Пасько, С.М Воротникова, Е. М. Степанов // журнал «Ученые записки УО ВГАВМ» ВАК. С. 45—49.

12. *Михайлов Е.*В Морфоструктура органов иммунитета промышленной птицы / Е.В Михайлов, Б. В. Шабунин, Е. М. Степанов // научно-производственный журнал «Ветеринария Кубани» № 1 / 2021. С. 13—16.

13. Posnett DN, Mouradian J, Mangraviti DJ, Wolf DJ. Mott cells in a patient with a lymphoproliferative disorder. Diff erentiation of a clone of B lymphocytes into Mott cells. Am J Med. 1984;77(1):125—30.

14. *Михайлов Е.*В Архитектоника селезенки новорожденных поросят-гипотрофиков / Е.В Михайлов, И. С. Толкачев., Б.В Шабунин, Н. А. Хохлова, Н. В. Пасько, С. М. Воротникова., Е. М. Степанов // ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»., Ученые записки УО ВГАВМ, т. 56, вып. 4, 2020 г., С- 45—49.

15. *Котарев В. И.* Клеточный состав селезенки индеек кросса «HYBRID — CONVERTER» в постэмбриональном онтогенезе / В. И. Котарев, Б. В. Шабунин, С. М. Воротникова, К. О. Копытина, Е. В. Михайлов, В. Н. Большаков // Ветеринарный фармакологический вестник. — 2020. — № 1 (10). — С. 171—175

16. *Михайлов Е. В.* Изучение морфологической структуры внутренних органов эмбрионов крыс при применении препарата кап-1 / Е. В. Михайлов, И. С. Тол-

качев, А. А. Корчагина, Г. А. Востроилова, Ю. О. Фалькова, С. М. Воротнякова // Ветеринарный фармакологический вестник 2019 № 3 (8) С. 26—32

17. *Михайлов Е. В.* Архитектоника паренхиматозных органов белых крыс при подострой токсичности препарата Триолакт / Е. В. Михайлов, И. С. Толкачев, А. А. Корчагина, Н. А. Григорьева, И. В. Брюхова, Б. В. Шабунин // Ветеринарный фармакологический вестник 2018 № 3 (4) С. 12—17

18. El-Okda M, Hyeh Y, Xie SS, Hsu SM. Russell bodies consist of heterogeneous glycoproteins in B-cell lymphoma cells. Am J Clin Pathol. 1992;97(6):866—71. doi: 10.1093/ajcp/97.6.866.

19. Kurihara K, Sakai H, *Hashimoto N.* Russell body-like inclusions in oral Blymphomas. J Oral Pathol.1984;13(6):640—9. doi: 10.1111/j.1600—0714. 1984.tb01466. x.

Михайлов Евгений Владимирович — кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующий отделом экспериментальной фармакологии ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Манжурина Ольга Алексеевна — кандидат ветеринарных наук, заведующая лабораторией диагностики ин-фекционных и инвазионных заболеваний ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Степанов Егор Максимович — младший научный сотрудник лаборатории инновационных препаратов рекомбинантной протеомики ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Шабунин Борис Викторович — старший лаборант лаборатории инновационных препаратов рекомбинантной протеомики ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Стрельников Николай Алексеевич — старший лаборант лаборатории инновационных препаратов рекомбинантной протеомики ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

Жукова Виктория Вячеславовна — аспирант ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»

UDC 619:616—618:630: [639.371.5]

CYTOHISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE SPLEEN OF THE COMMON CARP (*CYPRINUS CARPIO*) IN INTENSIVE REARING

© 2021 E. V. Mikhaylov, O. A. Manzhurina, E. M. Stepanov, B. V. Shabunin, N. A. Strelnikov, V. V. Zhukova

FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Voronezh, Russia
E-mail: voronezh81@rambler.ru

Received 25.03.2021

Abstract. The article presents the results of a histological and cytological study of the spleen, an immunocompetent organ of a commercial fish species Cyprinus carpio (common carp). The structural organization of the organ is represented by white and red pulp, and both of these components are diffusely located in the parenchyma. No clear gradation of the cortical and medullary layers was found; the presented histological specimens show hemosiderin inclusions of various sizes, volumes and prevalence. Cytological examination showed activation of immunological reactions in the spleen (increase in the number of immunoblasts).
Keywords: common carp, commercial fish farming, histology, cytology, immune system, spleen.

The relevance of commercial fish farming is determined by the increased demand for the products of this agricultural sector. This is due to the modern approach to fish farming, which has been going on since the 30s of the last century, as well as the increased demand for fish farming products (caviar, fish). To satisfy a wide sector of the population, our country widely uses advanced methods of commercial fish rearing. The intensification is based on a conceptual program for the growth of production volumes with the introduction of an element of scientific and technological progress. [1].

The obvious disadvantages of this technology are the high stocking density; manifestation of social status in the dominance of larger individuals over less mature ones in the process of one-time feeding; insufficient reclamation of ponds and artificial pools of breeding stock, wintering, fry (midge), rearing, fattening stock; violation of aeration of the aquatic habitat of commercial aquatic organisms [2]. In the process of rearing the fish are subjected to multiple relocations: from spawning ponds (from apparatuses at factory production) to fry, from fry to rearing ponds, from rearing ponds to wintering ponds, from wintering ponds to fattening ponds [3].

Since in intensive fish farming fish are usually kept in artificial pools, the water flow in them is reduced, in relation to natural reservoirs, due to which there is an increase in the respiration rate of fish. In case of a crowded keeping of commercial aquatic organisms, the pH level decreases, the amount of metals contained in flow systems, in particular aluminum, increases, which leads to an increase in its toxic properties (accumulation in the gills and impaired osmoregulation and oxygenation). An increase in the concentration of carbon dioxide and ammonium is also recorded [4, 5].

Under the effect of toxic factors, there is a violation of the structural component and functionality of cellular and humoral immunity factors. The main multifunctional organ linking immune responses and general homeostasis is the spleen. All hematopoietic and lymphocyte-producing processes take place in it [6]. Under the effect of the above mentioned stress and toxicological factors, the structural and functional state of the immune system is disrupted [4, 7].

Since there is insufficient knowledge about the functional features, anatomy, and the role of the spleen in the organism of commercial aquatic organisms, in particular in the common carp, the studies of this organ are relevant [8].

MATERIALS AND METHODS

The material for the histological and morphological study was the spleen taken from the common carp (*Cyprinus carpio*) (n = 8) at the age of one year, sold on the market. The carp spleen was a parenchymal (spongy) compact oblong red organ lying along the intestine, surrounded by a connective tissue capsule [9].

Histological tissue samples were prepared according to a standardized technique: fixation in 10 % neu-

tral buffered formalin, dehydration in alcohols of increasing strength, embedding in histological paraffin «Histomix» (Biovitrum, Russia). Sections were made from the resulting block using a microtome, which were stained with hematoxylin-eosin according to the standard technique. For cytological examination, smears-prints were taken from an organ section, which were stained according to the Pappenheim procedure, May-Grunwald fixation for 3 min, Romanowsky staining for 20—40 min [10, 11].

STUDY RESULTS AND DISCUSSION

Histological examination of the common carp spleen revealed a number of distinctive features. The organ was a spongy (trabecular) formation of red oblong shape, stretching along the intestine and surrounded by a connective tissue capsule, consisting mainly of cubic epithelium. A distinctive feature of the fish spleen from the mammalian spleen is the smooth determination of the anatomical zones — the white and red pulps were diffusely located, i. e. no clear separation into white and red pulp was observed. The trabecular meshwork was represented by loose connective tissue, poorly visualized. A large number of arterial and venous vessels and collaterals of various sizes were seen. The organ parenchyma was homogeneous. The histological structure of the carp spleen is shown in Fig. 1.

Fig. A visualizes the homogeneity of the investigated parenchyma and organ capsule. In Fig. B, the arrow indicates the trabecula, consisting of dense connective tissue, and the organ capsule, represented by the squamous cubic epithelium, is more clearly visualized. In Fig. B, the arrow shows the small caliber penicillatus artery of the spleen parenchyma. An area with hemosiderin is visualized in the geometric center of the specimen. Fig. D illustrates an extensive focus of hemosideration. Reticular (red) and follicular (white) tissues are located diffusely, without pronounced transitions.

Cytological examination of the spleen revealed a rather high similarity of the cellular profile of the commercial carp with mammals, which indicated the performance of the same functions. The vast majority of cells were erythrocytes. The nucleus had a regular, slightly elongated shape, it was stained uniformly, rather richly. This indicated condensation of nuclear chromatin. The vast majority of leukocytes were in the lymphoid series. It was mainly represented by small lymphocytes (Fig. 2 D), as well as centrocytes and immunoblasts. The centrocytes (Fig. 2 E) were large, 2—3 erythrocytes in size, with abundant basophilic polymorphic cytoplam. The nucleus was displaced to the periphery, had a light purple color, the nucleoli were not visualized. Immunoblasts (Fig. 2A) were also large, rounded, and contained a centrally located nucleus, in which one nucleola was visualized. Granulocytes (Fig. 2 B). The shape of the nuclei was not segmented — oval, while stab forms were also encountered. The cytoplasm was light with a large number of small azurophilic granules. Monocytes (Fig. 2B) were large cells with basophilic cytoplasm, large nuclei of various shapes, chromatin was not condensed.

Among the cells, Mott cells were also visualized (Fig. 2E). They could be easily differentiated by sharply basophilic cytoplasm and large dark brown granules.

Table 1 shows the calculation of the ratio of cellular elements in the spleen of the studied fish.

Cytological studies of the spleen of the common carp (*Cyprinus carpio*) revealed that the cytological profile of the spleen in fish to some extent corresponded to the cellular composition of a similar organ in mammals and birds, which was associated with the performance of similar functions by the cells of the organ. Histological examination of the spleen in fish, in contrast to the spleen of mammals and birds, did not reveal a clear differentiation into reticular (red) and follicular (white) zones [12—17].

The identified Mott cells are a type of plasma cells containing mainly immunoglobulins of class M (IgM), usually found in case of lymphoproliferative diseases in mammals. However, Mott cells have not been adequately studied in aquatic organisms, and it should be assumed that these cells perform a polymorphic function rather than a pathology and require comprehensive study [18—19].

A distinctive feature of the red pulp is its compact arrangement, the white pulp is diffusely located. The trabecular skeletal network of the organ was poorly visualized in the samples. There were a lot of trabecular beams, which indicated a high level of blood deposition by the organ. During the histological examination, the areas with pronounced inclusions were also visualized — hemosideration. The fractions themselves (hemosiderin) are products of ferritin polymerization. In terms of chemical structure, they are colloidal iron hydroxide combined with mucoproteins of the cell.

CONCLUSION

The histological and cytological examination of the spleen of the common carp (*Cyprinus carpio*) revealed the structural organization of the immunocompetent organ at the cellular and tissue levels.

The accumulation of a large number of hemosiderin fractions is a local hemosiderosis, which in turn indicates an increase in the permeability of the vascu-

lar wall and the accumulation of lysed erythrocytes. Disruption of spleen homeostasis, desolation of both central and peripheral vessels of the parenchyma and a large accumulation of cells with hemosiderin (decay products of erythrocytes and hemoglobin contained in them) indicate a tense immunity of these individuals that is most likely associated with an intensive type of rearing.

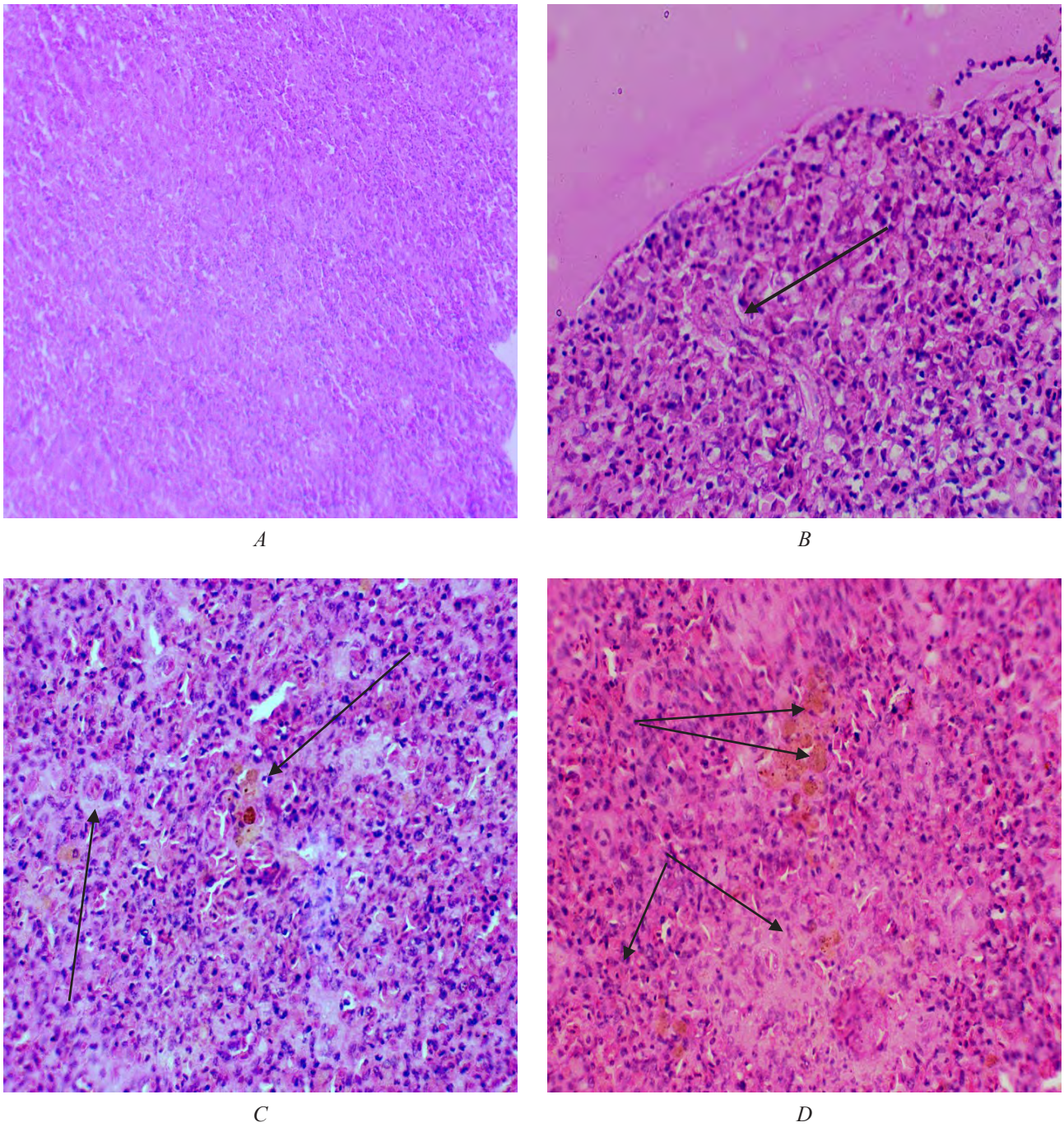


Fig. 1. Structural organization of the spleen of the commercial carp.

A — general view of the parenchyma; *B* — the end section of the organ; *C* — penicillatus artery; *D* — accumulation of hemosiderin fractions in the parenchyma. Hem. — eosin staining, magnification 7, vol. 40 (*B, C, D*), 10 (*A*)

Table 1

Counting cellular elements in the spleen of the common carp

Cells	Results, %	Norm, % (mammals)
Small lymphocytes	70.2	75—95
Medium and large lymphocytes	10	10—15
• centrocytes	6	5—10
• centroblasts	—	Up to 5
• immunoblasts	4	Single
• plasma cells	—	Single
Neutrophils	17.5	Up to 5
Mastocyte	—	Single
Macrophages	2	Single

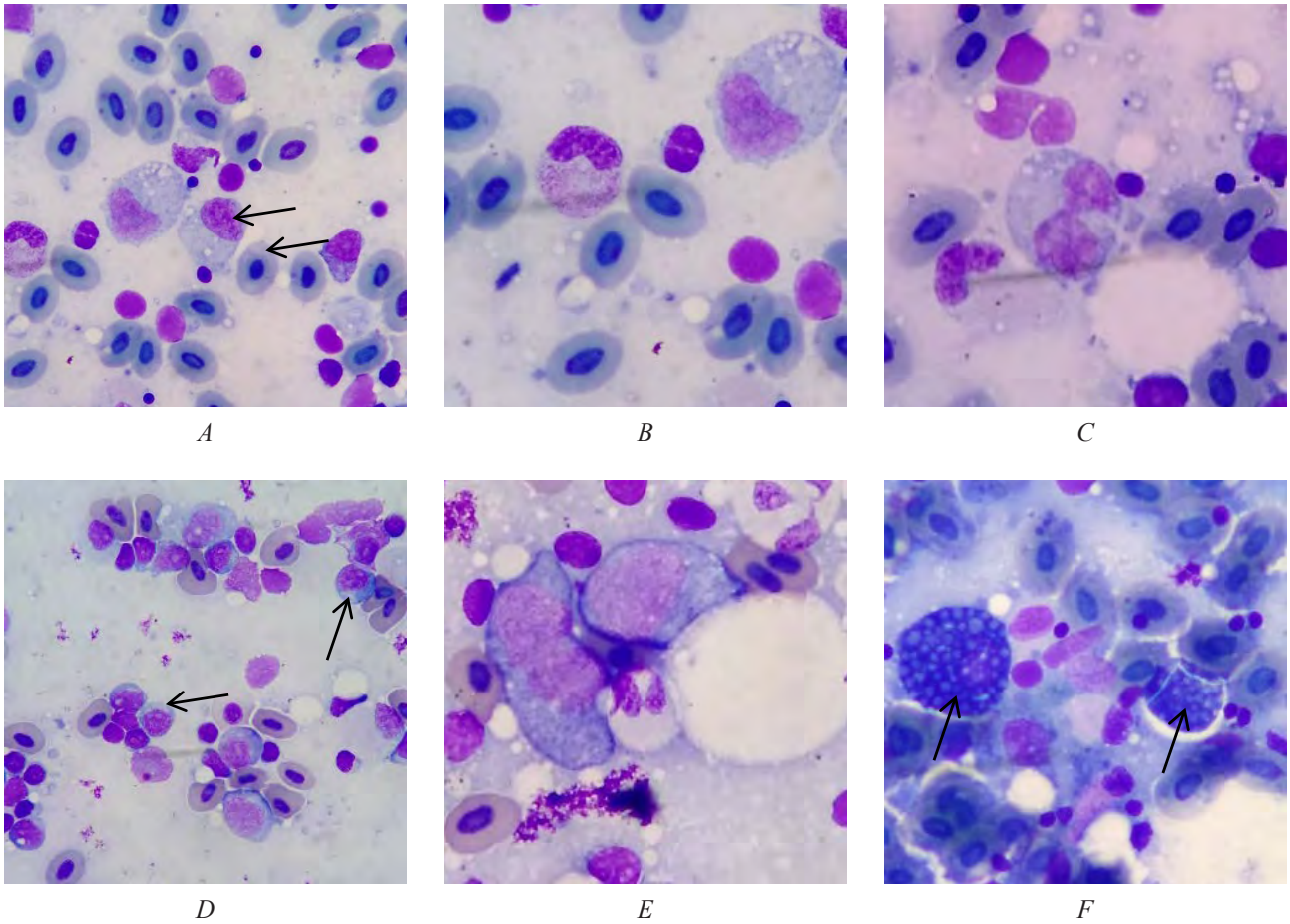


Fig. 2 Cellular components of the common carp's spleen:

A — immunoblasts (arrow); *B* — immunoblast (right) and granulocytes (left); *C* — monocyte; *D* — lymphocytes; *E* — centrocytes; *F* — Mott cells (arrow)

REFERENCES

1. *Akimov E. B.* The main directions of intensification of pond fish farming in Russia / E. B. Akimov. International scientific journal Statistical information on the fishing industry in Russia 2010—2011. — M.: VNIRO, 2012. — 75 p.

2. Aquaculture of Russia [Electronic resource]: http://aquacultura.org/technology (access date 23.03.2021).

3. Intensification of inland aquaculture in flow-through and recirculation systems [Electronic resource]: http://biblio.arktikfish.com Section: Water marking preparation: RAS (access date 23.03.21).

4. *Gavrilin K. V.* Effect of intensive pond fish farming on water quality in an open natural reservoir. / K. V. Gavrilin, A. V. Ridiger, V. Yu. Aleksandrov. // Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal «SIMVOL NAUKI» [International scientific journal «SYMBOL OF SCIENCE»] No. 5/ 016 ISSN2410—700X.

5. *Tykheev A. A.* Morphological changes in the structure of the spleen of the spawning omul infected with *D. dendriticum.* / A. A. Tykheev, S. D. Zhamsaranova, S. N. Lebedeva, I. A. Kutyrev, E. A. Tomitova, V. A. Peterfeld, Yu.S. Putunkeeva, M. V. Ignatyeva // Veterinariya i zootekhniya Vestnik KrasGAU [Veterinary and Animal Science Bulletin of KrasSAU]. 2020. No. 6.

6. *Silkina N. I.* Effect of anthropogenic pollution on some indicators of innate immunity and oxidative processes in the bream *abramis brama* from Lake Nero and the Rybinsk reservoir. / N. I. Silkina, V. R. Mikryakov // Toksikologicheskiy vestnik [Bulletin of Toxicology] No. 2 (143) 2017.

7. *Grushko M. P.* Morphofunctional features of the spleen of the Caspian roach (*RUTILUS RUTILUS CASPICUS*) / M. P. Grushko, N. N. Fedorova // Bulletin of RUDN University, series Ecology and civil protection, 2008.

8. Usov, M. M. Morphology and physiology of fish. Laboratory workshop: teaching aid / M. M. Usov. — Gorki: BGSKhA [BSAA], 2017. — 114 p.

9. *Ziruk I. V.* Fish histology and embryology: method. manual for laboratory works for the direction of training 35.03.08 Aquatic bioresources and aquaculture (bachelor) / Comp.: *Ziruk I. V.*, *Salautin V. V.* // FSBEI HE «Saratov GAU». — Saratov, 2016. — 88 p.

10. *Golovina N. A.*, *Romanova N. N.* Laboratory workshop on fish physiology: textbook. — SPb.: Publishing house «Lan», 2019. — 136 p.: ill. — (Textbooks for universities. Special literature).

11. *Mikhaylov E. V.* Spleen architectonics in the newborn hypotrophic piglets / E. V. Mikhaylov, I. S. Tolkachev, B. V. Shabunin, N. A. Khokhlova, N. V. Pasko, S. M. Vorotnikova, E. M. Stepanov // zhurnal «Uchenye zapiski UO VGAVM» VAK [journal «Scientific notes of EI VSAVM» HAC]. P. 45—49.

12. *Mikhaylov E. V.* Morphostructure of the immunity organs of industrial poultry / E. V. Mikhaylov, B. V. Shabunin, E. M. Stepanov // nauchno-proizvodstvennyy zhurnal «VETERINARIYa KUBANI» [scientific and production journal «VETERINARY MEDICINE OF KUBAN»] No.1/2021. P. 13—16.

13. Posnett DN, Mouradian J, Mangraviti DJ, Wolf DJ. Mott cells in a patient with a lymphoproliferative disorder. Diff erentiation of a clone of B lymphocytes into Mott cells. Am J Med. 1984;77(1):125—30.

14. *Mikhaylov E. V.* Architectonics of the spleen of the newborn hypotrophic piglets / E. V. Mikhaylov, I. S. Tolkachev., B. V. Shabunin, N. A. Khokhlova, N. V. Pasko, S. M. Vorotnikova., E. M. Stepanov // FSBSI «All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy», Scientific Notes of EI VSAVM, vol. 56, no. 4, 2020, P. 45—49.

15. *Kotarev V. I.* Cellular composition of the spleen in turkeys of «hybrid — converter» cross during postembryonic ontogenesis / V. I. Kotarev, B. V. Shabunin, S. M. Vorotnikova, K. O. Kopytina, E. V. Mikhaylov, V. N. Bolshakov // Bulletin of Veterinary Pharmacology. — 2020. — No. 1 (10). — P. 171—175

16. *Mikhaylov E. V.* Study of the morphological structure of internal organs of rat embryos when using the drug cap 1 / E. V. Mikhaylov, I. S. Tolkachev, A. A. Korchagina, G. A. Vostroilova, Yu.O. Falkova, S. M. Vorotnyakova // Bulletin of Veterinary Pharmacology 2019 No. 3 (8) P. 26—32

17. *Mikhaylov E. V.* Architectonics of parenchymal organs of white rats in case of subacute toxicity of Triolact / E. V. Mikhaylov, I. S. Tolkachev, A. A. Korchagina, N. A. Grigoryeva, I. V. Bryukhova, B. V. Shabunin // Bulletin of Veterinary Pharmacology 2018 No. 3 (4) P. 12—17

18. El-Okda M, Hyeh Y, Xie SS, Hsu SM. Russell bodies consist of heterogeneous glycoproteins in B-cell lymphoma cells. Am J Clin Pathol. 1992;97(6):866—71. doi: 10.1093/ajcp/97.6.866.

19. Kurihara K, Sakai H, *Hashimoto N.* Russell body-like inclusions in oral Blymphomas. J Oral Pathol. 1984;13(6):640—9. doi: 10.1111/j.1600-0714. 1984. tb01466.x.

Mikhaylov Evgeniy Vladimirovich — Candidate of Veterinary Sciences, Head of the Department of Pharmacology, FSBSI «ARVRIPP&T»

Manzhurina Olga Alekseevna — Candidate of Veterinary Sciences, Head of the Laboratory for the Diagnosis of Infectious and Invasive Diseases, FSBSI «ARVRIPP&T»

Stepanov Egor Maksimovich — Junior Scientific Associate of the Laboratory of Innovative Preparations of Recombinant Proteomics, FSBSI «ARVRIPP&T»

Shabunin Boris Viktorovich — Senior Laboratory Assistant of the Laboratory of Innovative Preparations of Recombinant Proteomics, FSBSI «ARVRIPP&T»

Strelnikov Nikolay Alekseevich — Postgraduate Student, Senior Laboratory Assistant of the Laboratory of Innovative Preparations of Recombinant Proteomics, FSBSI «ARVRIPP&T»

Zhukova Viktoriya Vyacheslavovna — Postgraduate Student, FSBSI «ARVRIPP&T»

УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ И ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Редакция журнала «Ветеринарный фармакологический вестник» Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии приглашает научных сотрудников, преподавателей вузов, соискателей ученых степеней и практикующих специалистов для публикации результатов экспериментальных исследований, теоретических и обзорных статей, касающихся актуальных вопросов ветеринарной фармакологии.

Цель журнала «Ветеринарный фармакологический вестник» — представление основных направлений развития ветеринарной фармакологии, привлечение внимания научных работников и специалистов к актуальным проблемам, продвижение инновационных разработок.

Основные тематические направления журнала:

1. Экспериментальная фармакология.
2. Клиническая фармакология.
3. Биохимическая и молекулярная фармакология.
4. Фармация.
5. Новые лекарственные средства и препараты для терапии и профилактики болезней.
6. Средства зоогигиены, дезинфекции, дезинсекции и дератизации.
7. Лечебные премиксы и кормовые добавки.
8. Патофизиология, патобиохимия и экспериментальная терапия.

Тематическое содержание журнала может меняться в зависимости от текущих задач науки и практики.

УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ

Авторам необходимо предоставить в редакцию следующие материалы:

1. Статью, оформленную в соответствии с требованиями, на почту vetfarm.journal@yandex.ru («В редакцию журнала «Ветеринарный фармакологический вестник»).

Материал, предлагаемый для публикации, должен быть тщательно **отредактирован и подписан всеми авторами**.

Статьи, направляемые в редакцию, проходят рецензирование и выносятся на рассмотрение редколлегии. При необходимости редакция связывается с авторами по телефону или электронной почте. По результатам обсуждения принимается решение о возможности включения статьи в журнал, об отказе или доработке.

Статья, направленная автору на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки. К рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащие ответы на все замечания. Статья, требующая повторной доработки, рассматривается как вновь поступившая. При этом датой поступления считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи.

Плата с авторов за публикацию не взимается.

Авторское вознаграждение за размещение статей в печатной и электронной версии журнала авторам статей не выплачивается.

Материалы, поступившие в редакцию, авторам не возвращаются.

2. Сведения об авторах:

Фамилия, имя, отчество

Ученая степень

Ученое звание

Должность

Полное название организации

Адрес, телефон, e-mail

Отдельно необходимо указать лицо и его контактные данные, с которым редакция будет вести переговоры и переписку.

3. Направление от учреждения, в котором выполнена работа по форме:

В редакцию журнала «Ветеринарный фармакологический вестник»

Прошу (просим) опубликовать в открытой печати мою (нашу) статью «_____ _____».

Материалы статьи частично или полностью не были ранее опубликованы*.

Авторы подтверждают достоверность и оригинальность материалов, изложенных в статье; дают согласие на сбор, обработку и распространение своих персональных данных в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года «О персональных данных»; гарантируют, что не нарушают ничьих авторских прав; не включают материалы, не подлежащие к публикации в открытой печати в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

Вместе со статьей автор передает редакции на неограниченный срок следующие права: право на размещение, воспроизведение и распространение статьи любым способом; право на переработку статьи и внесение изменений в статью; право на публичное использование материалов статьи и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях.

Также авторы подтверждают, что согласны с правилами редакции по подготовке рукописи к изданию. После публикации ее цитирование возможно только со ссылкой на журнал «Ветеринарный фармакологический вестник».

_____ _____
_____ _____
подпись (подписи) автора (авторов) фамилия, имя, отчество

Подпись (подписи) _____заверяю.
_____
подпись и ФИО лица, заверившего подписи
М.П. организации
«___»_____г.

* — если были опубликованы частично, то указать название издания, год выпуска, номер, страницы.

Для ускорения публикации статьи в редакцию необходимо предоставить рецензию доктора наук, заверенную в отделе кадров по месту работы.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Текст статьи объемом до 15 страниц предоставляется в программе MS Word: шрифт — Times New Roman, размер — 14 пт, межстрочный интервал — 1,5, абзацный отступ — 1,25, без переносов. Формат страницы — А4, поля: левое — 3 см, верхнее, правое и нижнее — 2 см.

Индекс УДК располагается в левом верхнем углу без абзацного отступа.

Далее без абзацного отступа располагается название статьи — заглавными буквами, полужирным шрифтом, выравнивание по центру.

Фамилия, имя, отчество автора — без абзацного отступа, по центру, строчными буквами, полужирным шрифтом.

Полное название учреждения — без абзацного отступа, по центру, строчными буквами, курсивом.

E-mail — без абзацного отступа, по центру, строчными буквами, курсивом.

Аннотация статьи (объем 1000—2000 знаков) — выравнивание по ширине, абзацный отступ 1,25. Резюме должно отражать цель исследований, методику, результаты и выводы. Составляется в соответствии с ГОСТом 7.9—95.

Ниже без интервала ключевые слова — 6—10 слов.

Текст статьи должен включать введение (без указания названия раздела), материалы и методы, результаты исследований, обсуждение и выводы (заключение).

Библиографический список составляется по ГОСТу 7.1—2003. Ссылки на источники даются по тексту цифрой в квадратных скобках и указываются в порядке цитирования. В списке литературы желательно наличие, как минимум, 20 % иностранных источников и включение в список современных авторов.

Таблицы должны быть выполнены в Microsoft Word и содержать статистически обработанный материал. Каждая таблица должна иметь номер, тематический заголовок и ссылку в тексте.

Графики, диаграммы, рисунки и фотографии необходимо предоставлять в формате jpeg, tif или gif (с разрешением не менее 300 точек) с соответствующими подписями и пронумерованными.

Сокращения терминов, отличные от нормированных, должны приводиться только после упоминания в тексте их полного значения.

Единицы измерений даются в соответствии с Международной системой СИ по ГОСТу 8.417—2002 «Единицы величин».

На отдельной странице следует предоставить: 1. на английском языке — название статьи, ФИО авторов, ученую степень/звание, должность, место работы, резюме, ключевые слова, список литературы.

Подписано в печать 06.09.2021. Формат 60 × 84⅛
Усл. печ. л. 17,67. Тираж 500 экз. Заказ 182

Отпечатано в типографии
Издательско-полиграфического центра «Научная книга».
394030, г. Воронеж, Московский пр-т, 11/5
Тел.: +7 (473) 220-57-15, 296-90-83
http://www.n-kniga.ru E-mail: typ@n-kniga.ru