

ОСТРАЯ, ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СМ-КОМПЛЕКСА

А. В. Мифтахутдинов, доктор биологических наук,
профессор

А. С. Алешина, аспирант

Южно-Уральский государственный аграрный
университет, Троицк, Россия

E-mail: anna.mitrohina@inbox.ru

Ключевые слова: цыплята-бройлеры, СМ-комплекс, бутафосфан, стимулятор метаболизма, стимулятор роста, острая токсичность, хроническая токсичность, раздражающее действие

Реферат. В условиях кафедры морфологии, физиологии и фармакологии Южно-Уральского государственного аграрного университета был разработан фармакологический комплекс СМ, который в своем составе содержит бутафосфан, витамины, витаминоподобные вещества, подобранные по принципу синергического действия на организм. Параметры острой токсичности СМ-комплекса изучены в опыте на клинически здоровых половозрелых белых мышах обоего пола путем однократного введения через зонд раствора в максимально возможной дозе согласно ГОСТ 31926–2013. Определение раздражающего действия на кожу животных проводилось в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.10–2009. Для оценки раздражающего действия СМ-комплекса на конъюнктиву глаза руководствовались ГОСТ Р ИСО 10993.10–99. Хроническая токсичность была изучена на нелинейных крысах, разделенных на 4 группы по 6 животных. Первая группа служила контролем, 2-я получала СМ-комплекс в терапевтической дозе (255 мг/кг), 3-я – в 5-кратной терапевтической дозе (1275 мг/кг), 4-я – в 10-кратной (2550 мг/кг). Фармакологическое средство задавали через зонд в виде водного раствора на протяжении 30 суток. В результате исследований определено, что при однократном пероральном введении СМ-комплекса в максимально возможных дозах он не оказывает летального действия на организм мышей и относится к 4-му классу опасности по ГОСТ 12.1.007–76. При местном применении в виде аппликаций на кожу и слизистые оболочки кроликов комплекс не оказывает местного раздражающего действия. Длительное использование фармакологической композиции (в течение 30 дней) в высоких дозах вызывает функциональные и морфологические изменения печени в виде серых очагов и дряблости, а также увеличение органа в объеме. Но в связи с тем, что терапевтические дозы ниже токсических в 5 и 10 раз и период использования не превышает 7–14 суток, можно сделать заключение, что СМ-комплекс относительно безопасен и может быть использован без ограничения в рекомендуемых дозах.

ACUTE CHRONICAL TOXICITY AND INTOLERANCE OF SM - COMPLEX

Mifatkhudinov A.V., Doctor of Biological Sc., Professor

Aleshina A.S., PhD-student

South-Ural State Agrarian University, Troitsk, Russia

Key words: broilers, SM-complex, butafosfan, metabolism stimulator, growth stimulator, acute toxicity, chronic toxicity, intolerance.

Abstract. The researchers elaborated pharmacological complex of SM at the Chair of Morphology, Physiology and Pharmacology at South-Ural State Agrarian University. The complex contains buta-

fosfan, vitamins, vitamin-like substances, selected on the basis of synergistic effect on the body. The parameters of acute toxicity of the SM-complex were explored in the experiment on clinically healthy adult white mice of both genders by a single injection of the solution in the maximum permissible dose according to GOST 31926-2013. Intolerance on the skin of animals was detected in line with GOST R ISO 10993.10-2009. GOST R ISO 10993.10-99 became a guideline for evaluating SM-complex intolerance on the eye conjunctiva. Chronic toxicity was investigated on non-linear rats; the rates were divided into 4 groups of 6. The first group became a control group, the second group received the SM-complex in a therapeutic dose (255mg/kg), the third group - in a 5-fold therapeutic dose (1275mg/kg), the fourth group - in a 10-fold dose (2550mg/kg). Pharmacological substance was applied through the probe in the form of an aqueous solution for 30 days. The researchers found out that at single oral introduction of SM-complex in the maximum possible doses it does not affect mice organism and it is referred to the 4th class of danger according to GOST 12.1.007-76. Local application in the form of applications on the skin and mucous membranes of rabbits, the complex does not have a local irritant effect. Long-term application of pharmacological composition (30 days) in high doses causes functional and morphological changes of the liver in the form of gray foci and flabbiness, as well as it increases the volume of the organ. Due to the fact that the therapeutic doses are 5 and 10 times lower than the toxic ones and the period of application does not exceed 7-14 days, the authors make a conclusion that SM-complex is safe and secure and can be used in the recommended doses.

Развитие бройлерного птицеводства остается одним из актуальных направлений последних лет. Так как в настоящее время существует необходимость увеличения в районах населения доли потребления животноводческой продукции, данная сфера АПК динамично развивается [1, 2]. Этому способствуют физиологические особенности птицы: скороспелость, интенсивный рост, высокая продуктивность, приспособленность к индустриальным условиям содержания поголовья, а также, что немаловажно, низкий уровень материальных затрат и живого труда на единицу продукции.

Актуальным остается вопрос поиска путей интенсификации птицеводства, таких как селекция высокопродуктивных кроссов птиц [3, 4], усовершенствование технологического процесса [5], развитие адаптации птицы к различным производственным стресс-факторам [6, 7], улучшение качества и питательности кормов [8, 9], применение различных стимуляторов роста и развития [10].

Одним из веществ, способствующих интенсивному росту и развитию, а также оказывающих стимулирующее воздействие на метаболизм животных и птиц, является фосфор. За последние годы создано много фосфорсодержащих соединений, одним из кото-

рых является бутафосфан [11, 12]. Именно он был взят за основу созданной на базе кафедры морфологии, физиологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный аграрный университет» фармакологической композиции СМ-комплекс (стимулятор метаболизма).

Кроме бутафосфана, СМ-комплекс содержит витамины и другие безопасные для животных и человека сертифицированные фармацевтические субстанции, подобранные по принципу синергического действия на организм. «Он оказывает стимулирующее влияние на все виды обмена веществ, способствует более эффективному использованию глюкозы, что способствует росту и развитию, особенно в первые дни жизни и повышает резистентность животных с признаками слабого развития» [13].

Эффективность СМ-комплекса доказана на цыплятах-бройлерах кросса Hubbard F15. При его использовании сохранность поголовья повышается на 1,8–2,3, а масса цыплят на убой – на 1,4–4,5% [14]. Несмотря на высокую эффективность разработанного фармакологического средства и наличие в составе только сертифицированных фармацевтических субстанций, не обладающих токсично-

стью, особого внимания при его изучении заслуживает вопрос потенциальной опасности.

В связи с этим цель исследований – определение параметров острой токсичности СМ-комплекса, местного раздражающего воздействия, а также его воздействия на организм лабораторных животных при длительном применении.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Объектом данного исследования является токсическое и раздражающее действие СМ-комплекса на организм грызунов.

Параметры острой токсичности изучены в опыте на клинически здоровых половозрелых белых мышах обоего пола путем однократного введения через зонд раствора СМ-комплекса в максимально растворимой концентрации согласно ГОСТ 31926–2013. Для этого животных распределили на две группы по 10 мышей в каждой. Первой группе выпаивали дистиллированную воду в объеме 1 мл, 2-й группе вводили раствор СМ-комплекса в дозе 7880 мг/кг. Наблюдение за животными осуществлялось в последующие 14 суток. При этом внимание было направлено на такие признаки интоксикации, как общее состояние, поведенческие реакции, динамика массы тела, время появления и характер интоксикации, её тяжесть, обратимость, сроки гибели животных.

Взвешивание экспериментальных животных производилось до введения раствора, в течение первых трех суток и в конце опыта. По окончании наблюдения животные подверглись эвтаназии при помощи диэтилового эфира и диагностическому вскрытию для макроскопического исследования внутренних органов.

Определение раздражающего действия на кожу животных проводилось в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993.10–2009. Для этого пяти половозрелым кроликам-альбиносам массой 2,8–3,0 кг и пяти половозрелым морским свинкам массой 0,5–0,8 кг на выстриженный за сутки до эксперимента участок кожи методом аппликаций наносили насыщенный во-

дный раствор СМ-комплекса и выдерживали 4 ч. Наблюдение проводили через 1, 24, 48 и 72 часа. Контролем служил симметричный участок кожи животного, на который производились аппликации с дистиллированной водой. Реакция кожного покрова оценивалась по соответствующей классификации.

Для оценки раздражающего действия СМ-комплекса на конъюнктиву глаза руководствовались ГОСТ Р ИСО 10993.10–99. Эксперимент проводили на пяти половозрелых кроликах-альбиносах массой 2,8–3,0 кг. В один глаз вводили насыщенный раствор фармакологической композиции в объеме двух капель, во второй глаз (контрольный) – дистиллированную воду. Осмотр слизистой оболочки глаза проводили через 15 мин, 1, 3, 24, 48 и 72 ч.

Хроническая токсичность была изучена на нелинейных крысах, разделенных на 4 группы по 6 животных. Первая группа служила контролем, 2-я получала СМ-комплекс в терапевтической дозе (255 мг/кг), 3-я – в 5-кратной терапевтической дозе (1275 мг/кг), 4-я – в 10-кратной (2550 мг/кг). В соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ фармакологическое средство задавали через зонд в виде водного раствора на протяжении 30 суток. В ходе эксперимента ежедневно наблюдали за животными, при этом обращали внимание на общее состояние, потребление корма и воды, состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, поведение, а также проводили ежедневное взвешивание. По окончании опыта производили забор крови методом декапитации и диагностическое вскрытие для макроскопической оценки органов и тканей.

Биохимические исследования крови и вскрытие животных проводили на базе межкафедральной лаборатории ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ».

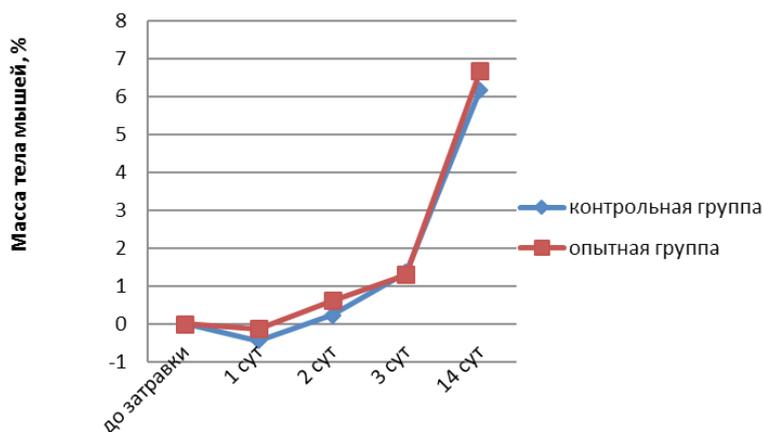
Полученные результаты были обработаны методом однофакторного дисперсионного анализа с использованием апостериорного критерия наименьшей значимой разницы (Statistica 10).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Изучение острой токсичности при однократном пероральном введении раствора СМ-комплекса в максимально возможной дозе показало отсутствие каких-либо изменений в общем состоянии, аппетите, поведенческой реакции животных в пери-

од всего наблюдения. Гибели подопытных мышей за период эксперимента отмечено не было, ввиду чего ЛД₅₀ выявить не удалось.

Динамика изменения массы тела животных опытной и контрольной групп за период наблюдения относительно массы тела до введения СМ-комплекса отображена на рисунке.



Динамика массы тела мышей в период 14-суточного наблюдения относительно массы тела до затравки
Dynamics of mice body weight in relation to body weight before application during 14 days of the experiment

Из графика видно, что в первые сутки после затравки как в опытной, так и в контрольной группах наблюдается небольшое снижение массы (<1%). Данное явление можно связать с развитием стрессовой реакции в результате манипуляций с мышами в процессе введения раствора. В дальнейшем отмечается

прирост массы тела всех животных в соответствии с возрастом.

В период наблюдения не выявлено принципиальных различий в приросте живой массы между мышами опытной и контрольной групп (табл. 1).

Таблица 1

Динамика массы тела мышей после однократного перорального введения максимально возможной дозы фармакологического СМ-комплекса
Dynamics of mice body weight after single peroral application of maximum permissible dose of pharmacological SM-complex

Масса тела, г	Группа	
	опытная	контрольная
До затравки	22,94±2,06	22,2±1,84
P=0,4075		
В 1-е сутки наблюдения	22,91±2,01	22,10±1,79
P=0,3545		
На 2-е сутки наблюдения	23,08±2,0	22,25±1,72
P=0,3332		
На 3-и сутки наблюдения	23,24±2,03	22,5±1,80
P=0,3992		
На 14-е сутки наблюдения	24,47±2,03	23,57±1,58
P=0,2826		
Прирост массы тела за 14 суток	1,53	1,37
Прирост массы тела за 14 суток относительно массы тела до затравки,%	6,67	6,17

При патолого-анатомическом вскрытии экспериментальных животных по окончании опыта с целью выявления действия СМ-комплекса на внутренние органы видимых изменений со стороны сердца, легких, селезенки печени, желудка, тонкого и толстого отделов кишечника, а также почек и мочевого пузыря не обнаружено.

По результатам проведенного эксперимента можно сделать заключение, что СМ-комплекс острой токсичностью не обладает.

При определении местного раздражающего действия фармакологического СМ-комплекса в период наблюдения у кроликов не обнаружены какие-либо функциональные и морфологические изменения со стороны кожного покрова в месте аппликаций в виде эритем и отеков, т.е. отсутствует раздражающее действие на кожу.

Во время изучения раздражающих свойств композиции на слизистую оболочку глаза не наблюдалось гиперемии конъюнктивы, выделений, отека век, а также какого-либо беспокойства животного.

На основании полученных данных можно судить об отсутствии местного раздражающего действия СМ-комплекса на слизистые оболочки и кожный покров.

В опыте по изучению хронической токсичности установлено, что применение различных доз СМ-комплекса в течение 30 дней не вызывает внешних изменений в поведении, потреблении корма и воды, состоянии кожного и волосяного покровов. На протяжении всего опыта не отмечено гибели среди животных всех групп.

В табл. 2 представлена динамика массы тела крыс в период наблюдения.

Таблица 2

Воздействие СМ-комплекс на массу тела крыс
Impact of SM-complex on the body of mice

Масса тела	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
До заправки	235,0±20,7	223,3±21,6	225,8±19,6	240,8±21,8
	P=0,7212			
На 7-е сутки	243,3±19,4	226,3±21,9	223,8±17,6	233,7±19,9
	P=0,8766			
На 14-е сутки	245,3±18,6	235,7±20,3	233,7±23,0	243,3±26,6
	P=0,3916			
На 21-е сутки	250,2±19,0	243,5±20,1	237,8±18,7	247,5±22,5
	P=0,9181			
На 28-е сутки	254,7±17,85	250,5±19,5	239,5±20,2	251,2±18,8
	P=0,5606			
На 31-е сутки	256,8±19,2	253,5±19,7	241,2±19,5	253,7±17,9
	P=0,2615			
Прирост массы тела относительно первоначальной, %	9,29	13,57	6,79	5,33

Из таблицы видна характерная зависимость динамики массы тела животных от вводимой дозы фармакологического комплекса. Так, терапевтическая доза СМ-комплекса не вызывает снижения массы тела в период всего наблюдения, что, в свою очередь, наблюдается в группах с 5- и 10-кратным увеличением терапевтической дозы. В этих группах снижение массы тела в первые 7 суток составило 0,9 и 3,0% соответственно. В дальнейшем у животных 3-й и 4-й групп наблюдается увеличение живой массы, и к завершению периода она составляет

в 3-й группе 6,79, а в 4-й – 5,33% относительно массы тела животных до заправки. Прирост массы тела во 2-й группе животных за 30-суточный период составляет 13,57%, что также превышает прирост в контрольной группе (9,29%).

При патолого-анатомическом осмотре внутренних органов животных в 1-й и 2-й группах не отмечено каких-либо макроскопических изменений. В 3-й группе у 50% крыс, а в 4-й – у 66,7% наблюдаются признаки интоксикации в виде серых очагов и дряблости печени, а также увеличение органа в объеме (табл. 3).

Таблица 3

Относительная масса внутренних органов животных, %
Relative mass of mice organs, %

Органы	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Сердце	0,332±0,018	0,343±0,028	0,328±0,028	0,338±0,050
	P=0,0833			
Печень	3,762±0,327	3,790±0,305	3,915±0,484	4,028±0,306
	P=0,8435			
Селезенка	0,317±0,011	0,309±0,223	0,290±0,024	0,322±0,057
	P=0,0833			
Почки	0,593±0,071	0,625±0,092	0,618±0,070	0,604±0,093
	P=0,7212			

Установлено, что относительная масса печени животных увеличивается соответственно повышению дозы фармакологической субстанции. Так, в группе животных, получающих терапевтическую дозу, она незначительно отличается от массы печени в контрольной группе (на 0,74%), а в группах с 5- и 10-кратным превышением терапевтической

дозы СМ- комплекса отмечается увеличение массы органа по сравнению с контролем на 4,07 и 7,07% соответственно.

О воздействии фармакологического комплекса на печень свидетельствуют биохимические показатели, представленные в табл. 4.

У животных 3-й и 4-й группы животных отмечается повышение содержания в крови

Таблица 4

Биохимические показатели крови лабораторных крыс
Biochemical parameters of laboratory rats blood

Показатели	Группа			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Сухое вещество, %	10,700±0,170	10,700±0,170	11,030±0,450	11,100±0,660
	P=0,7212			
Общий белок, г%	7,510±0,0630	7,700±0,380	7,810±0,330	7,750±0,540
	P=0,7212			
АЛТ	2,060±0,190	2,060±0,190	2,240±0,360	2,240±0,540
	P=0,7943			
АСТ	1,380±0,180	1,380±0,180	1,610±0,080	1,860±0,001
	P=0,0293			
Билирубин	6,870±2,500	5,330±2,310	6,670±4,620	14,670±6,110
	P=0,3916			
Глюкоза, ммоль/л	7,400±1,070	7,810±0,360	7,400±0,620	5,760±0,360
	P=0,2872			

ферментов АЛТ и АСТ, что указывает на разрушение гепатоцитов, об этом же свидетельствует количество билирубина в крови у животных 4-й группы. Показатели крови крыс 2-й группы незначительно отличаются от контроля.

ВЫВОДЫ

1. При однократном пероральном введении СМ-комплекса в опыте на мышях не удалось обнаружить его воздействия на орга-

низм, приводящего к летальному исходу, что позволяет отнести СМ-комплекс к 4-му классу опасности по ГОСТ 12.1.007–76.

2. При местном применении в виде аппликаций СМ-комплекса на кожу и слизистые оболочки кроликов местного раздражающего действия не выявлено.

3. Применяемая фармакологическая композиция при длительном воздействии на организм вызывает функциональные и морфологические нарушения печени. Но так как

СМ-комплекс рекомендуется к применению в течение 7–14 суток в терапевтической дозе, то можно сделать заключение, что он относительно безопасен.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Фисинин В. И.* Состояние и вызовы будущего в развитии мирового и отечественного птицеводства// Инновационное обеспечение яичного и мясного птицеводства России: материалы XVIII Междунар. конф. Всемир. науч. ассоц. по птицеводству (ВНАП). Рос. отд-ние «Научный центр по птицеводству». – Сергиев Посад, 2015. – С. 9–25.
2. *Афанасьев Е. В., Рудой Е. В., Федяев П. М.* Основные задачи и пути развития АПК по улучшению продовольственного обеспечения населения Сибирского федерального округа//Вестн. Ом. гос. аграр. ун-та. – 2016. – № 2 (22). – С. 268–274.
3. *Анализ* генетического разнообразия исходных линий мясного кросса бройлерного типа Смена-8/ Я. И. Алексеев, О. П. Малюченко, Н. В. Коновалова [и др.] //Изв. ТСХА. – 2018. – № 2. – С. 136–144.
4. *Кочиш И. И., Мясникова О. В., Галкин В. А.* Повышение вывода цыплят-бройлеров путем контроля «окна вывода» и корректировки срока инкубации//Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. – № 3. – С. 43–47.
5. *Повышение* эффективности мясного птицеводства на основе разработки ресурсосберегающих и экологически безопасных технологий / Т. В. Усова, Н. Н. Ланцева, К. Я. Мотовилов [и др.] // Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Сибири, Казахстана, Монголии, Беларуси и Болгарии: сб. науч. докл. XX Междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2017. – С. 47–51.
6. *Адаптационные* механизмы и особенности липидного обмена у кур с разной устойчивостью к стрессам/ А. В. Мифтахутдинов, Э. М. Аминова, Н. М. Колобкова [и др.] //Аграр. наука. – 2018. – № 10. – С. 15–19.
7. *Фисинин В. И., Мифтахутдинов А. В., Аносов Д. Е.* Фармакологическая профилактика стресса у цыплят при дебикировании// Докл. Рос. акад. с.-х. наук. – 2015. – № 6. – С. 50–53.
8. *Яичная* продуктивность кур-несушек и морфометрический состав яиц при скармливании природной кормовой добавки/ А. Г. Кошцаев, Н. А. Юрина, С. И. Кононенко [и др.] // Advances in Agricultural and Biological Sciences. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 13–20.
9. *Lupine* in diets for broilers, commercial laying hens, and layer parental flock/ E. Andrianova, I. Egorov, V. Fisinin [et al] // Congress book World's Poultry Science Association (WPSA), Turkish Branch. – 2018. – P. 390–392.
10. *Интенсивность* роста гусей при использовании пробиотического препарата Ветом 20.76/ Г. А. Ноздрин, А. И. Лемяк, А. А. Лемяк [и др.] // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: сб. III Всерос. (нац.) науч. конф. – Новосибирск, 2018. – С. 768–771.
11. *First report* about the mode of action of combined butafosfan and cyanocobalamin on hepatic metabolism in nonketotic early lactating cows / L. Kreipe, A. Deniz, R. M. Bruckmaier [et al.] // J Dairy Sci. – 2011. – Vol. 94 (10) – P. 4904–4914.
12. *Nuber U. van Dorland H. A., Bruckmaier R. M.* Effects of butafosfan with or without cyanocobalamin on the metabolism of early lactating cows with subclinical ketosis//J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). – 2016. – Vol. 100 (1) – P. 146–155.
13. *Митрохина А. С.* Влияние СМ-комплекса на мясную продуктивность цыплят-бройлеров// Фундаментальные основы современных аграрных технологий и техники: сб. тр. Всерос. молодеж. науч.-практ. конф. – Юрга, 2015. – С. 152–155.
14. *Митрохина А. С.* Сравнительная эффективность разных доз фармакологической композиции СМ-комплекс при откорме цыплят-бройлеров// АПК России. – 2015. – Т. 73. – С. 156–159.

REFERENCES

1. *Fisinin V. I.* *Innovatsionnoe obespechenie yaichnogo i myasnogo pitsevodstva Rossii* (Innovative provision of egg and meat poultry farming in Russia) Proceeding of the XVIII International Conference. World

- Scientific Association for Poultry Farming Russian Branch Scientific Center for Poultry Farming, Sergiev Posad, 2015, pp. 9–25. (In Russ.)
2. Afanas'ev E.V., Rudoi, E.V., Fedyaev P.M. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2016, No 2 (22), pp. 268–274. (In Russ.)
 3. Alekseev Ya.I., Malyuchenko O.P., Konovalova N.V. Efimov D.N., Emanuilova Zh.V. Ogneva O.A., Fisinin V.I. *Izvestiya Timiryazevskoi sel'skokhozyaistvennoi akademii*, 2018, No 2, pp.136–144. (In Russ.)
 4. Kochish I.I. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya*, 2018. No 3. pp. 43–47. (In Russ.)
 5. Usova T.V., Lantseva N.N., Motovilov K.Ya., Shvydkov A.N., Ryabukha L.A. *Agrarnaya nauka – sel'skokhozyaistvennomu proizvodstvu Sibiri, Kazakhstana, Mongolii, Belarusii i Bolgarii* (Agrarian science – agricultural production of Siberia, Kazakhstan, Mongolia, Belarus and Bulgaria) Collection of scientific reports of the XX International Scientific and Practical Conference, Novosibirsk, 2017, pp. 47–51. (In Russ.)
 6. Miftakhutdinov A. V., Amineva E. M., Kolobkova N. M., Kolobkov D. M., *Agrarnaya nauka*, 2018, No 10, pp. 15–19. (In Russ.)
 7. Fisinin V.I., Miftakhutdinov A. V., Anosov D.E. *Doklady Rossiiskoi akademii sel'skokhozyaistvennykh nauk*, 2015, No. 6, pp. 50–53. (In Russ.)
 8. Koshchaev A. G., Yurina N.A., Kononenko S. I., Vlasov A. B., Danilova A. A., Maksim E. A. *Advances in Agricultural and Biological Sciences*, 2018, No. 2 (4), pp. 13–20. (In Russ.)
 9. Andrianova E., Egorov I., Fisinin V., Grigoryeva E. Lupine in diets for broilers, commercial laying hens, and layer parental flock, *Congress Book World's Poultry Science Association (WPSA)*, Turkish Branch, 2018, pp. 390–392.
 10. Nozdrin G.A., Lelyak A.I. Lelyak., A.A., Yakovleva N.S. *Rol» agrarnoy nauki v ustoychivom razvitii sel'skikh territoriy* (The role of agrarian science in the sustainable development of rural areas) The collection of the III All-Russian National Scientific Conference, Novosibirsk, 2018, pp. 768–771. (In Russ.)
 11. Kreipe L., Deniz A., Bruckmaier R.M., van Dorland H.A. First report about the mode of action of combined butafosfan and cyanocobalamin on hepatic metabolism in nonketotic early lactating cows, *J Dairy Sci*, 2011, Oct. 94 (10):4904–4914.
 12. Nuber U., van Dorland H.A, Bruckmaier R. M. Effects of butafosfan with or without cyanocobalamin on the metabolism of early lactating cows with subclinical ketosis, *J Anim Physiol Anim Nut*, Berl. 2016, Feb 100 (1):146–55.
 13. Mitrokhina A. S. *Fundamental'nye osnovy sovremennykh agrarnykh tekhnologii i tekhniki* (Fundamentals of modern agricultural technology and technology), Collection of works of the All-Russian Youth Scientific and Practical Conference, Yurga, 2015, pp. 152–155. (In Russ.)
 14. Mitrokhina A. S., *APK Rossii*, Vol. 73, 2015, pp. 156–159. (In Russ.)