

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОБАВКИ КОРМОВОЙ ЭНДОФОРС МУЛЬТИ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**С.В. Малков**, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

**А.С. Красноперов**, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

**О.Ю. Опарина**, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник

**А.И. Белоусов**, доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник

**И.Ю. Вершинина**, научный сотрудник

*Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия*

**E-mail:** marafon.86@list.ru

**Ключевые слова:** добавка кормовая, Эндофорс Мульти, острая токсичность, хроническая токсичность, белые лабораторные крысы, живая масса, гематология, биохимия.

**Реферат.** Создание новых лекарственных препаратов и кормовых добавок является актуальной задачей, способствующей росту эффективности животноводческой и птицеводческой отраслей сельского хозяйства, особенно в период импортозамещения в Российской Федерации. Экспериментальное изучение возможных изменений в организме лабораторных животных после однократного или многократного применения новых кормовых добавок необходимо для токсикологической оценки вновь создаваемых продуктов. Однократное внутрижелудочное введение добавки кормовой Эндофорс Мульти, содержащей живые вегетативные клетки и споры культур: *Bacillus subtilis* В-5449, *Bacillus subtilis* В-1323, *Bacillus subtilis* В-3679 –  $5,0 \cdot 10^9$  КОЕ/мл, в дозе, многократно превышающей рекомендованную, не привело к гибели лабораторных животных, что подтвердило отсутствие её острой токсичности. За весь период наблюдений не отмечали нарушений в поведенческих реакциях и физиологическом состоянии крыс. Определение хронической токсичности проводили в течение 30 дней. Исследуемую суспензию добавки кормовой задавали с водой крысам опытных групп в дозах: 1-й – 100 мг, 2-й – 150 мг и 3-й – 200 мг на голову. По окончании экспериментального исследования выявили увеличение количества эритроцитов на  $2,68-3,72 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобина – на  $41,50-61,58$  г/л у лабораторных животных опытных групп по сравнению с контрольными, что свидетельствовало об усилении оксигенации крови и организма в целом. Кроме того, у крыс опытных групп зарегистрировали сокращение содержания в крови мочевины до  $3,14 \pm 0,53 - 4,68 \pm 0,41$  ммоль/л и креатинина до  $32,26 \pm 5,18 - 48,13 \pm 6,23$  мкмоль/л. Противоположную тенденцию наблюдали при определении сывороточной активности щелочной фосфатазы, которая увеличилась на  $39,0-52,6\%$  по отношению к интактным особям, что указывало на динамичные процессы роста, формирования и развития костяка. По результатам аутопсии крыс исследуемых групп, независимо от дозы введения добавки кормовой Эндофорс Мульти, не зарегистрировали патологических изменений в цвете, консистенции и размере внутренних органов.

**TOXICOLOGICAL STUDIES OF ADDITIVES FEED ENDOFORCE MULTI ON LABORATORY ANIMALS**

**S.V. Malkov**, PhD in Veterinary Sciences, Senior Researcher

**A.S. Krasnoperov**, PhD in Veterinary Sciences, Senior Researcher

**O.Yu. Oparina**, PhD in Veterinary Sciences, Senior Researcher

**A.I. Belousov**, Doctor of Veterinary Sciences, Leading Researcher

**I.Yu. Vershinina**, Researcher

*Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia*

**E-mail:** marafon.86@list.ru

**Keywords:** feed additive, Endoforce Multi, acute toxicity, chronic toxicity, white laboratory rats, live weight, haematology, biochemistry.

**Abstract.** The creation of new drugs and feed additives is an urgent task that contributes to the growth of the efficiency of the livestock and poultry industries of agriculture, especially during the period of import substitution in the Russian Federation. An experimental study of possible changes in the body of laboratory animals after single or multiple uses of new feed additives is necessary for the toxicological assessment of newly created products. Single intragastric administration of feed additive Endoforce Multi containing live vegetative cells and spores of cultures: *Bacillus subtilis* B-5449, *Bacillus subtilis* B-1323, *Bacillus subtilis* B-3679 -  $5.0 \times 10^9$  CFU / ml, at a dose many times higher than recommended, did not lead to the death of laboratory animals, which confirmed the absence of its acute toxicity. Over the entire observation period, the authors did not note any disturbances in the rats' behavioural reactions and physiological states. Determination of chronic toxicity was carried out for 30 days. The studied suspension of the feed additive was given with water to rats of the experimental groups at doses: 1st - 100 mg, 2nd - 150 mg and 3rd - 200 mg per head. At the end of the empirical study, an increase in the number of erythrocytes by 2.68–3.72  $10^{12}/l$ , haemoglobin - by 41.50–61.58 g/l in laboratory animals of the experimental groups compared with the control ones was revealed, which indicated an increase in blood oxygenation and the organism as a whole. In addition, in the rats of the experimental groups, a decrease in the content of urea in the blood to  $3.14 \pm 0.53 - 4.68 \pm 0.41$  mmol / l and creatinine to  $32.26 \pm 5.18 - 48.13 \pm 6.23$   $\mu\text{mol}/l$ . The opposite trend was observed when determining the serum activity of alkaline phosphatase, which increased by 39.0–52.6% in intact individuals, which indicated dynamic processes of growth, formation and development of the skeleton. According to the results of the autopsy of the rats of the studied groups, regardless of the dose of the introduction of the feed additive Endoforce Multi, no pathological changes in the colour, consistency and size of the internal organs were registered.

В настоящее время все более широкое применение находят препараты и кормовые добавки, в состав которых входят представители семейств спорообразующих аэробных бактерий рода *Bacillus* [1–3], обладающие свойствами нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта и формирования микробных биоценозов [4, 5].

В рамках импортозамещения в нашей стране активно разрабатываются новые отечественные лекарственные средства и пробиотические кормовые добавки на основе живой микрофлоры [6–9], способные повышать прирост живой массы сельскохозяйственных животных и птицы, предотвращать желудочно-кишечные заболевания и быть безопасными для организма.

Для внедрения новых кормовых добавок в промышленное животноводство требуется детальное изучение их специфической эффективности и функциональной биобезопасности в экспериментальных исследованиях как при одномоментном, так и при длительном поступлении в организм лабораторных животных.

Цель исследования – оценить острую и хроническую токсичность добавки кормовой Эндофорс Мульти на белых лабораторных крысах.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследуемая добавка кормовая Эндофорс Мульти – микробиологический продукт, содержащий живые вегетативные клетки и споры культур: *Bacillus subtilis* B-5449, *Bacillus subtilis*

B-1323, *Bacillus subtilis* B-3679 –  $5,0 \times 10^9$  КОЕ/мл, а также среду культивирования бактерий. Представляет собой суспензию светло-коричневого цвета с оттенками разной насыщенности, растворяющуюся в воде в любых соотношениях. Разработчик и производитель – ООО «СХП «Нива», Республика Крым.

Исследования проводили в 2021–2022 гг. на базе отдела экологии и незаразной патологии животных Уральского научно-исследовательского ветеринарного института – структурного подразделения ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН в рамках государственного задания в соответствии с Программой ФНИ государственных академий наук по направлению 4.2.1.5 «Разработка технологий прижизненного управления качеством животноводческого сырья для получения высококачественных и безопасных продуктов питания».

Доклинические испытания добавки кормовой Эндофорс Мульти – определение острой токсичности ( $n = 6$ ), хронической токсичности ( $n = 40$ ) проводили на клинически здоровых самках нелинейных белых лабораторных крыс. Животных отбирали здоровых, половозрелых, небеременных и ранее не рожавших. Возраст на начало эксперимента – 8–9 недель, живая масса 185–200 г.

Исследования проводили в соответствии с учебным пособием «Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте» [10], Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [11] и ГОСТ 32644-2014 Методы испытания по воздействию

химической продукции на организм человека [12].

Лабораторных животных ранее не использовали в опытах, содержали согласно ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами [13] и ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур [14].

Комбикорма использовали полнорационные гранулированные для лабораторных животных (ГОСТ 34566-2019) [15], изготовленные на Богдановичском комбикормовом заводе. Поение производилось из стандартных поилок водопроводной водой, соответствующей ГОСТ Р 51232-98 [16].

Условия содержания и кормления соответствовали зоогигиеническим нормам. Животных содержали в помещениях с искусственным освещением, которое достигалось посредством люминесцентных ламп (режим: 12 ч – свет, 12 ч – темнота), и контролируемым микроклиматом: температура воздуха в помещении 20–22°C; относительная влажность 50–60%.

Для проведения экспериментальных исследований отбирали клинически здоровых белых лабораторных крыс, прошедших 7-дневное карантинирование. Разница в массе тела по группе не превышала 10%. Взвешивание осуществляли на весах CAS SW-10 (Южная Корея). Формирование групп крыс и их маркировку проводили за 5 дней до начала эксперимента. Перед назначением тестируемого продукта животных выдерживали на голодной диете в течение 12 ч, но со свободным доступом к воде.

При исследовании *острой токсичности* суспензию испытуемой добавки кормовой Эндофорс Мульти перемешивали и задавали особям опытных групп: 1-й – в дозе 2000 мг/кг массы тела, 2-й – 5000 мг/кг массы тела согласно методическим указаниям в постоянной концентрации (т.е. неразбавленную) внутрижелудочно с помощью зонда. Животным контрольной группы вместо добавки кормовой вводили дистиллированную воду. После этого осуществляли наблюдение за крысами в течение 30 мин, затем каждый час в течение 4 ч, после чего давали корм. В последующие 14 дней оценивали состояние животных один раз в сутки. Взвешивание животных проводили на 7-й и 14-й день эксперимента.

Острую токсичность оценивали по каждому животному индивидуально на основании признаков токсичности, времени появления,

их обратимости. Регистрировали возможные изменения физиологических параметров, поведенческих реакций, гематологических и биохимических показателей.

По окончании исследования острой токсичности лабораторных животных подвергли аутопсии с целью морфометрической верификации внутренних органов.

Определение *хронической токсичности* добавки кормовой Эндофорс Мульти осуществляли в течение календарного месяца с введением в корм грызунов трех опытных групп по 10 голов в каждой исследуемой суспензии в дозах 1/10, 1/7,5 и 1/5 от максимально переносимой, полученной при анализе острой токсичности исследуемого продукта – 100; 150 и 200 мг на голову соответственно. Животные контрольной группы добавку не получали.

При ежедневном наблюдении за экспериментальными животными учитывали пищевые и поведенческие реакции, изменения цвета слизистых оболочек и шерстного покрова. С целью изучения прироста живой массы тела проводили еженедельные взвешивания. Перед опытом и по его окончании отбирали пробы крови для изучения динамики гематологических и биохимических показателей. После завершения исследований по определению хронической токсичности всех особей подвергали эвтаназии для макроскопического анализа внутренних органов и определения их массовых коэффициентов.

В составе гематологических исследований проводилось определение количества эритроцитов, лейкоцитов, концентрации гемоглобина при помощи ветеринарного гематологического анализатора Abacus Junior Vet фирмы Diatron (Австрия) с использованием стандартных реактивов фирмы Diatron (Австрия); лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза. Учет результатов проводили визуально на микроскопе Olympus BX 43 (Olympus, Япония).

Исходя из полученных данных гемограммы крови рассчитывали интегральные лейкоцитарные индексы как более чувствительные маркеры возможной интоксикации и адаптивного потенциала резервов организма: лимфоцитарный индекс (ЛИ); лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ в упрощенной модификации 1950 г.); ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ); индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) [17–21].

Биохимические исследования сыворотки крови проводили с применением кинетических, колориметрических и турбиметрических методов на автоматическом биохимическом

анализаторе Chem Well-2910 Combi фирмы Awaveness Technology (USA) с использованием стандартных наборов реактивов фирм Vital Diagnostics Spb (Россия), DIALAB GmbH (Австрия). Достоверность выполнения измерений подтверждена контрольными материалами, рекомендованными производителями реактивов.

В качестве объективных показателей токсического действия использовали специфические биохимические маркеры сыворотки крови: определяли активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), что позволяет выявить органоспецифическое токсическое действие на печень, почки и сердце; содержание мочевины и креатинина как показатели функции почек; уровень глюкозы – маркера состояния поджелудочной железы; активность щелочной фосфатазы – маркера для диагностики заболеваний костной системы, печени, желчевыводящих путей и почек; содержание общего белка для определения состояния белкового обмена.

Статистическая обработка данных проведена на PC Pentium с помощью программы Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении *острой токсичности* добавки кормовой Эндофорс Мульти в течение первых 4 ч после введения наблюдали 100%-ю сохранность крыс, отсутствие изменений в потреблении корма и воды, частоты и глубины дыхательных движений, цвета видимых слизистых оболочек, тонуса скелетной мускулатуры и активность согласно физиологическому возрасту. Цвет и консистенция фекалий соответствовали норме.

При дозах 2000 и 5000 мг/кг массы тела отклонений в физиологическом состоянии и поведенческих реакциях грызунов не зарегистрировано. Контроль живой массы тела испытуемых животных на 7-й и 14-й дни показал, что масса увеличивалась в 1-й опытной группе на 3,6 и 7,4%, а во 2-й на 3,6 и 6,4% соответственно по отношению к фоновым значениям, что соответствовало физиологическим нормам развития. По результатам аутопсии исследуемых крыс, независимо от дозы введения добавки кормовой Эндофорс Мульти, не выявили патологических изменений в цвете, консистенции и размере внутренних органов. Следовательно, добавка кормовая Эндофорс Мульти не обладает острой токсичностью.

Для определения *хронической токсичности* проводили длительное (30 дней) скормливание добавки кормовой Эндофорс Мульти, которое

не выявило существенных изменений в активности, физиологическом состоянии, поведенческих и пищевых реакциях между животными контрольной и опытных групп.

По истечении одного месяца наблюдений зарегистрировали положительную динамику основных клеток крови у лабораторных крыс. В опытных группах к концу эксперимента количество эритроцитов, как одного из наиболее важных показателей общего анализа крови, возросло на 38,0–48,2%, гемоглобина – на 37,4–39,9% по отношению к животным контрольной группы, что указывало на увеличение транспорта кислорода от лёгких к клеткам всех органов и выведения углекислого газа в обратном направлении. Зарегистрированный относительный эритроцитоз, как адаптивный механизм, возможно, явился следствием частичного нарушения дыхания и незначительной дегидратации организма белых крыс, а повышение концентрации гемоглобина указывало на некоторую дисфункцию организма (гипоксию). У животных контрольной группы была отмечена аналогичная динамика вариаций этих показателей, но в меньшей степени. Локомоции показателей крови грызунов всех групп не превышали референсных значений.

В крови крыс опытных групп выявили повышение уровня гематокрита на 37,4–39,9% по отношению к фоновым значениям, которое было неразрывно связано с увеличением количества эритроцитов как одной из особенностей физиологической «подстройки» организма для сохранения равновесия внутренних процессов с включением компенсаторных механизмов.

Наряду с этим было зарегистрировано незначительное повышение количества тромбоцитов как в интактной, так и в опытных группах, на 48,3 и 27,8–53,8% соответственно. Данные локомоции связаны с физиологическими циклическими колебаниями тромбоцитарной активности у здоровых животных.

Анализ изменений абсолютных значений пулов лейкоцитов и лимфоцитов в крови экспериментальных животных выявил тенденцию к увеличению значений во всех исследуемых группах, но не превышающих референсных цифр.

Показатели метаболического профиля в сыворотке крови лабораторных животных до введения испытуемой добавки кормовой Эндофорс Мульти были в пределах физиологической нормы. Содержание общего белка, глюкозы, креатинина, щелочной фосфатазы, мочевины и холестерина у крыс опытных и контрольной групп не имело статистически значимых различий.

После окончания экспериментального периода регистрировали изменения показателей остаточного азота у крыс опытных групп, выражающиеся в снижении содержания в крови мочевины до  $3,14 \pm 0,53 - 4,68 \pm 0,41$  ммоль/л и креатинина до  $32,26 \pm 5,18 - 48,13 \pm 6,23$  мкмоль/л. Сывороточная активность щелочной фосфатазы у этих животных была выше, чем у интактных особей, на 39,0–52,6%, что указывало на более активные процессы роста, формирования и развития костяка. Кроме того, было установлено снижение активности аспаргатаминотрансферазы у крыс 3-й опытной группы –  $143,40 \pm 13,07$  ед/л, что на 33,9% ниже значений первичного скрининга.

Биохимическими исследованиями сыворотки крови было установлено, что введение добавки кормовой Эндофорс Мульти, независимо от дозы, оказало позитивное влияние на функциональное состояние внутренних органов – снижение активности АСТ и нормализацию обменных процессов у опытных животных.

По завершении исследовательского периода животных подвергли эвтаназии с анализом дизайна патолого-анатомического вскрытия. Видимых изменений во внутренних органах не регистрировали. Отсутствие негативного эффекта при длительном применении добавки кормовой Эндофорс Мульти подтверждается полученными массовыми коэффициентами внутренних органов белых крыс (табл. 1).

Таблица 1

Массовые коэффициенты внутренних органов белых лабораторных крыс при изучении хронической токсичности добавки кормовой Эндофорс Мульти

Mass coefficients of the internal organs of white laboratory rats in the study of chronic toxicity of the feed additive Endoforce Multi

Группа	Масса, г	Сердце	Легкое	Печень	Почки	Селезенка
Контрольная	$200,44 \pm 5,34$	$0,38 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,06$	$4,26 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,04$	$0,16 \pm 0,02$
1-я опытная	$217,47 \pm 8,41$	$0,34 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,05$	$4,36 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,01$
2-я опытная	$214,33 \pm 7,77$	$0,37 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,03$	$4,33 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,04$	$0,17 \pm 0,01$
3-я опытная	$217,00 \pm 9,56$	$0,36 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,03$	$4,21 \pm 0,08$	$0,72 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,01$

При анализе динамики набора живой массы тела грызунов выявлено, что к концу эксперимента она была выше у животных опытных

групп на 6,9–8,5% по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

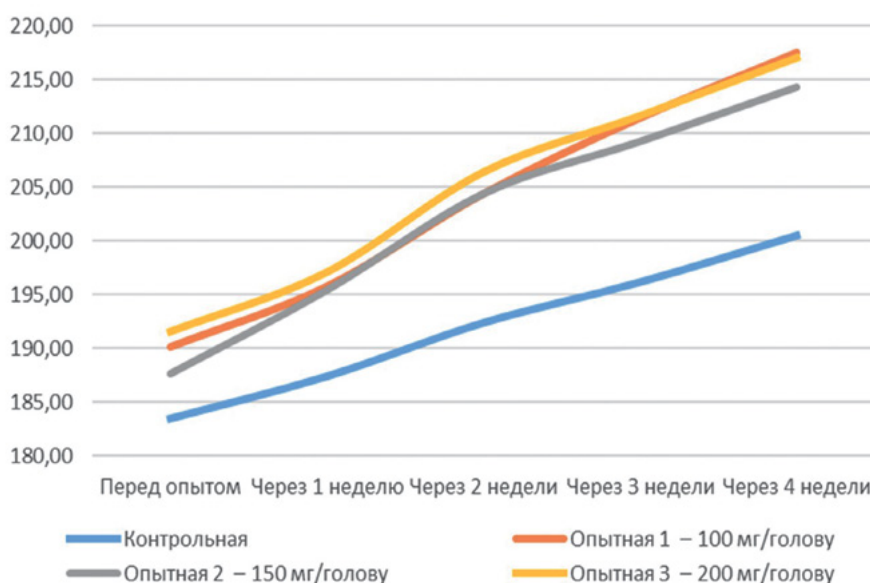


Рис. 1. Прирост живой массы тела лабораторных животных при изучении хронической токсичности добавки кормовой Эндофорс Мульти

Fig. 1. Increase in live body weight of laboratory animals in the study of chronic toxicity of feed additive Endoforce Multi

Подтверждением отсутствия токсичности исследуемой добавки кормовой Эндофорс Мульти послужило определение индексов интоксикации (рис. 2).

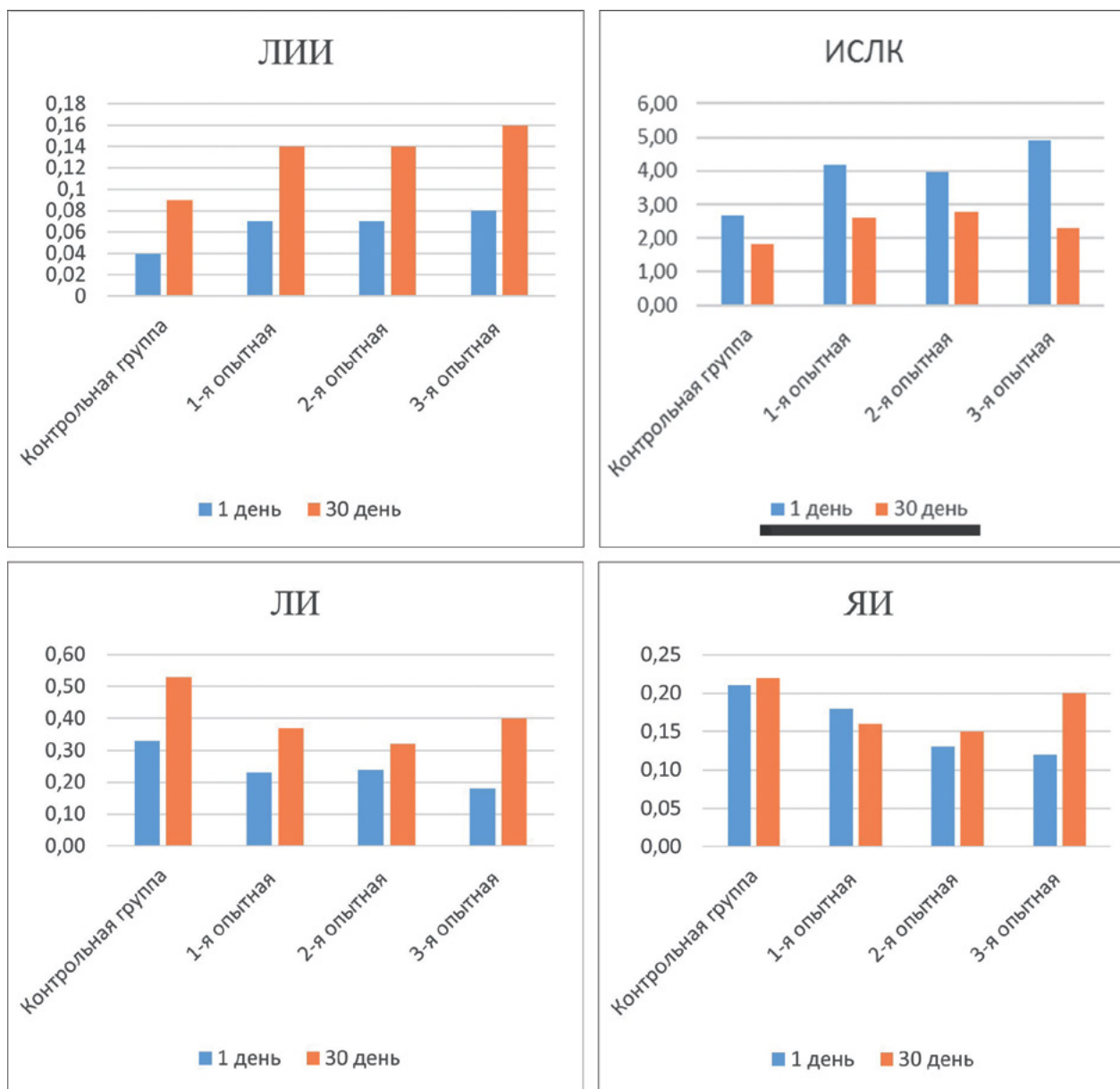


Рис. 2. Интегральные лейкоцитарные индексы при изучении хронической токсичности добавки кормовой Эндофорс Мульти

Fig. 2. Integral leukocyte indices in the study of chronic toxicity of feed additive Endoforce Multi

На протяжении опытного периода определения хронической токсичности добавки кормовой Эндофорс Мульти лейкоцитарная формула в контрольной и опытных группах не показывала картины хронического воспаления. Интенсификация синтеза палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов отразилась на значении лейкоцитарных индексов, кроме ядерного индекса (ЯИ). При расчёте индекса ЛИИ, отражающего процессы тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации, выявили незначительное увеличение нейтрофильных лейкоцитов и метамиелоцитов на фоне мини-

мального снижения количества лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов как в интактной, так и в опытных группах. Следовательно, незначительный рост значений ЛИИ и ЛИ не является клиническим показателем хронического воспаления. Вариации изменений этих дефлекторов в опытных группах лабораторных животных были тождественны таковым контрольных особей.

В завершение исследований выявили тенденцию изменения пула агранулоцитов. На 30-е сутки регистрировали снижение количества лимфоцитов на фоне увеличения клеток моно-

цитарного ряда, которое привело к дигрессии значений индекса ИСЛК в группах лабораторных животных с применением и без применения тестируемой добавки кормовой. Данные изменения подтверждают отсутствие в организме воспалительных процессов и нарушений иммунологической реактивности.

Определяя значения индекса ЯИ, отражающего скорость регенерации и продолжительность циркуляции в кровяном русле моноцитов и нейтрофилов, достоверных отличий по всем группам крыс не зарегистрировали.

### ВЫВОДЫ

1. На основании динамики изменений гематологических, биохимических показателей

крови крыс, интенсивности прироста живой массы тела, доли массовых коэффициентов внутренних органов и подсчета интегральных лейкоцитарных индексов установлено, что применяемая в течение длительного времени добавка кормовая Эндофорс Мульти не оказала отрицательного влияния на общее состояние животных.

2. Испытуемая добавка кормовая Эндофорс Мульти не обладает токсигенными свойствами, относится к IV классу опасности «вещества малоопасные» по ГОСТ 12.1.007-76 и может быть рекомендована для клинических испытаний на сельскохозяйственных животных.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Пробиотики* на основе спорообразующих микроорганизмов рода *Bacillus* и их использование в ветеринарии / Л.Ф. Бакулина, И.В. Тимофеев, Н.Г. Перминова [и др.] // Биотехнология. – 2001. – № 2. – С. 48–56.
2. *Осипова И.Г., Сорокулова И.Б., Васильева Е.А.* Споровые пробиотики // Микробиология, эпидемиология и иммунобиология. – 2003. – № 3. – С. 113–119.
3. *Похиленко В.Д., Перельгин В.В.* Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 32–33 (2–3). – С. 20–41.
4. *Акчурин С.В.* Оценка функционального состояния клеток железистого желудка цыплят при кишечных инфекциях // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2013. – № 2 (18). – С. 13–16.
5. *Улитко В.Е., Лифанова С.П., Ерисанова О.Е.* Повышение стрессоустойчивости коров, их продуктивности и пищевой ценности молока при использовании в рационах антиоксидантных добавок // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 2(46). – С. 197–200.
6. *Дежаткина С.В., Зялалов Ш.Р., Мухитов А.З.* Получение органической продукции в молочном скотоводстве путём скармливания натуральных кремнийсодержащих добавок // Аграрная наука. – 2021. – № 2. – С. 45–49.
7. *Дежаткина С.В., Зялалов Ш.Р., Дежаткин М.Е.* Физиологобиохимический статус коров при введении в их рацион кремнийсодержащей добавки // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2021. – № 1(53). – С. 170–174.
8. *Влияние* аминокислотного комплекса «ВИТААМИН» на биохимические показатели крови мышей / Ш.Р. Зялалов, М.А. Ильинская, Н.В. Шаронина [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 246, № 2. – С. 88–93.
9. *Повышение* качества молока путём скармливания активированных кремнийсодержащих добавок / Ю.А. Романова, И.М. Дежаткин, С.В. Дежаткина [и др.] // Проблемы и пути развития ветеринарной и зоотехнической наук: материалы Междунар. науч.-практ. конф. обучающихся, аспирантов и молодых ученых. – Саратов, 2021. – С. 762–768.
10. *Лабораторные* животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: учеб. пособие / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.
11. *Руководство* по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

12. *ГОСТ 32644-2014* Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. – М., 2014.
13. *ГОСТ 33216-2014* Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. – М., 2014.
14. *ГОСТ 33215-2014* Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – М., 2014.
15. *ГОСТ 34566-2019* Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. – М., 2019.
16. *ГОСТ Р 51232-98* Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества. – М., 2019.
17. *Донник И.М., Шкуратова И.А.* Молекулярно-генетические и иммуно-биохимические маркеры оценки здоровья сельскохозяйственных животных // Вестник Российской академии наук. – 2017. – Т. 87, № 4. – С. 362–366.
18. *Ломако В.В.* Влияние разных режимов охлаждения (краниocereбральной и иммерсионной гипотермии, поверхностных ритмических и экстремальных холодовых воздействий) на лейкоцитарные показатели крови крыс // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2018. – № 28 (4). – С. 293–310.
19. *Островский, В.К. Мащенко А.В., Янголенко Д.В.* Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 128–132.
20. *Сидельникова В.И., Черницкий А.Е., Рецкий М.И.* Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров (обзор) // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 152–161.
21. *Харлан С.Ю., Дерхо М.А., Серeda Т.И.* Особенности лейкограммы цыплят в ходе развития стресс-реакции при моделированном стрессе // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2015. – № 2 (52). – С. 103–105.

## REFERENCES

1. Bakulina L.F., Timofeev I.V., Perminova N.G., Polushkina A.F., Pechorkina N.I., *Biotekhnologiya*, 2001, No. 2, pp. 48–56. (In Russ.)
2. Osipova I.G., Sorokulova I.B., Vasil'eva E.A., *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunobiologiya*, 2003, No. 3, pp. 113–119. (In Russ.)
3. Pokhilenko V.D., Perelygin V.V., *Khimicheskaya i biologicheskaya bezopasnost'*, 2007, No. 32–33 (2–3), pp. 20–41. (In Russ.)
4. Akchurin S.V., *Aktual'nye voprosy veterinarnoi biologii*, 2013, No. 2 (18), pp. 13–16. (In Russ.)
5. Ulit'ko V.E., Lifanova S.P., Erisanova O.E., *Vestnik Ul'yanovskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii*, 2019, No. 2 (46), pp. 197–200. (In Russ.)
6. Dezhatkina S.V., Zyalalov Sh.R., Mukhitov A.Z., *Agrarnaya nauka*, 2021, No. 2, pp. 45–49. (In Russ.)
7. Dezhatkina S.V., Zyalalov Sh.R., Dezhatkin M.E., *Vestnik Ul'yanovskoi gosudarstvennoi sel'skokhozyaistvennoi akademii*, 2021, No. 1 (53), pp. 170–174. (In Russ.)
8. Zyalalov Sh.R., Il'inskaya M.A., Sharonina N.V., Dezhatkina S.V., Mukhitov A.Z., *Uchenye zapiski Kazanskoi gosudarstvennoi akademii veterinarnoi meditsiny im. N.E. Bauman*, 2021, Vol. 246, No. 2, pp. 88–93. (In Russ.)
9. Romanova Yu.A., Dezhatkin I.M., Dezhatkina S.V., Akhmetova V.V., *Problemy i puti razvitiya veterinarnoi i zootekhnicheskoi nauk*, (Problems and Ways of Development of Veterinary and Zootechnical Sciences), Conference materials, Saratov, 2021, pp. 762–768. (In Russ.)
10. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V., *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v eksperimente* (Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment), Kyiv: Vishcha shkola, 1983, 383 p.



11. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* (Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances), Moscow: Meditsina, 2005, 832 p.
12. *GOST 32644-2014 Metody ispytaniya po vozdeistviyu khimicheskoi produktsii na organizm cheloveka* (Test methods for the effects of chemical products on the human body). (In Russ.)
13. *GOST 33216-2014 Rukovodstvo po sodержaniyu i ukhodu za laboratornymi zhivotnymi. Pravila sodержaniya i ukhoda za laboratornymi gryzunami i krolikami* (Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of laboratory rodents and rabbits). (In Russ.)
14. *GOST 33215-2014 Rukovodstvo po sodержaniyu i ukhodu za laboratornymi zhivotnymi. Pravila oborudovaniya pomeshchenii i organizatsii protsedur* (Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipping premises and organizing procedures). (In Russ.)
15. *GOST 34566-2019 Kombikorma polnoratsionnye dlya laboratornykh zhivotnykh. Tekhnicheskie usloviya* (Complete feed for laboratory animals. Specifications). (In Russ.)
16. *GOST R 51232-98 Voda pit'evaya. Obshchie trebovaniya k organizatsii i metodam kontrolya kachestva* (Drinking water. General requirements for the organization and methods of quality control). (In Russ.)
17. Donnik I.M., Shkuratova I.A., *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*, 2017, Vol. 87, No. 4, pp. 362–366. (In Russ.)
18. Lomako V.V., *Problemy kriobiologii i kriomeditsiny*, 2018, No. 28 (4), pp. 293–310. (In Russ.)
19. Ostrovskii V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2006, No. 6, pp. 128–132. (In Russ.)
20. Sidel'nikova V.I., Chernitskii A.E., Retskii M.I., *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya*, 2015, Vol. 50, No. 2, pp. 152–161. (In Russ.)
21. Kharlap S.Yu., Derkho M.A., Sereda T.I., *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, 2015, No. 2 (52), pp. 103–105. (In Russ.)