

ЛАРИНА ЮЛИЯ ВАДИМОВНА

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ФАРМАКО-
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ
СЕЛЕНООРГАНИЧЕСКИХ КОРМОВЫХ ДОБАВОК ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ПРОДУКТИВНОСТИ ЖИВОТНЫХ**

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

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора ветеринарных наук

Работа выполнена в Татарском научно-исследовательском институте агрохимии и почвоведения – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Научные консультанты	Ежков Владимир Олегович – доктор ветеринарных наук, профессор Яппаров Ильдар Ахтамович – доктор биологических наук, доцент
Официальные оппоненты	Дроздова Людмила Ивановна – доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии и экспертизы ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет» Пронин Валерий Васильевич – доктор биологических наук, профессор, руководитель Центра доклинических исследований ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» Паршин Павел Андреевич – доктор ветеринарных наук, профессор, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»
Ведущая организация	ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина»

Защита состоится «28» апреля 2022 года в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.01 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайте <https://kazanveterinary.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г., размещен на сайтах: <https://kazanveterinary.ru> и <http://www.vak.ed.gov.ru>

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Асия Мазетдиновна Ежкова

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. На современном этапе в животноводстве имеется огромное количество кормовых добавок, которые различаются как по составу и механизму действия, так и по видам животных, для которых они предназначены (Уразова А.А., 2020; AddoloratoG., 2020). Повышение эффективности биологического действия кормовых средств для увеличения продуктивности животных и улучшения качества их продукции – одна из главных задач сельского хозяйства (Ковалева О.В., 2019).

Несбалансированное кормление, недостаток питательных компонентов или не усвоение их в организме обуславливает у животных нарушения обмена веществ и отрицательно сказывается на физиологическом состоянии, их росте и развитии, приводит к возникновению незаразных патологий (Григорьев М.Ф., 2021). Существенное влияние на состояние здоровья оказывают эндемические факторы и природно-климатические условия, в которых содержатся продуктивные животные (Владимирова Н.Ю., 2009; Самсонова Т.С., 2020; Сидоров А.А., 2020).

В последние годы широко используют в животноводстве природные минералы в качестве минеральных наполнителей и кормовых добавок. Их применение обусловлено натуральным происхождением, способностью к модификации с сохранением и усилением известных полезных свойств, а также использованием в качестве адресной доставки средств в клетки органов и тканей организма. Биологический эффект реализуется через регуляцию процесса переваривания за счет ионообменных, каталитических, адсорбционных и абразивных свойств (Зеленченкова А.А., 2018; Черноградская М.М., 2020; Павленко Ю.В., 2020). Природные минералы по своей структуре являются почти единственным не конфликтным материалом для совмещения органических составляющих, позволяя создавать новые композитные материалы. С бурным развитием нанотехнологий, создание и использование в животноводстве полифункциональных материалов, содержащих высокоактивные наночастицы, вызывает ряд вопросов, касающихся их влияния на организм животных (Ясинская Д.С., 2019). Наночастицы имеют небольшие размеры, благодаря чему они могут проникать через поры, встраиваться в мембраны клеток и изменять их структуру, взаимодействовать с белками и биологической жидкостью, что диктует

настоятельную необходимость изучения фундаментальных механизмов их влияния на живые организмы (Космынцева А.В., 2019; Чурилов Д.Г., 2020).

Поэтому изучение механизмов действия кормовых добавок нового поколения, их фармако-токсикологическая оценка и морфологическое обоснование применения для повышения продуктивности и улучшения качества продукции животных является актуальным вопросом продуктивного животноводства.

Степень разработанности темы. Природные минералы в виде кормовых добавок животным используют во всем мире достаточно активно (Gregorio M.C., 2014; Данильченко А.В., 2020; Mirzalieva S.K., 2021). Исследованиями многих авторов показана их востребованность, так как они содержат широкий спектр высоко доступных, биогенных макро-, микро- и ультраэлементов (Елчева А.В., 2020; Григорьев М.Ф., 2021).

Биогеоценоз бóльшей территории Российской Федерации характеризуется селеновой недостаточностью в объектах внешней среды, что негативным образом сказывается на кормовой базе, здоровье животных и качестве продукции животноводства, вследствие недостаточного поступления селена из внешних источников (Мамонтова Ю.С., 2020). В последние десятилетия разработаны селеноорганические препараты для инъекционных введений в организм животных, что безопаснее предыдущих неорганических аналогов по токсичности, но очень трудоемко по выполнению. Сложившаяся ситуация настойчиво диктует разработку селеноорганических кормовых добавок, которые упростят доведение органически связанного элемента до организма животных с наименьшими затратами.

Среди данных литературы имеются единичные работы по изучению механизмов действия наночастиц в составе кормовых добавок на основе активированных природных минералов (Ажмулдинов Е.А., 2019; Струк М.С., 2020; Singh S.V., 2021).

Нами на основе природных агроминералов и селеноорганических соединений разработаны высокоэффективные кормовые добавки нового поколения с пролонгированной стабильностью нанокompозитных структур, проведены исследования по влиянию их на организм сельскохозяйственных животных и пушных зверей, продуктивность и качество продукции.

Проведенные исследования являются частью плановых научно-исследовательских работ Татарского научно-исследовательского института агрохимии и почвоведения – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (Татарский НИИАХП – ОСП ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН) «Определить биологическую безопасность наноразмерных минералов для использования их в кормлении сельскохозяйственных животных», госрегистрация № 0746-2014-0012. Исследования выполнены по программе фундаментальных научных исследований (ФНИ) государственных академий наук Российской Федерации на 2013-2020 годы; направление 19 «Теоретические основы молекулярно-генетических методов управления селекционным процессом с целью создания новых генотипов животных, птиц, рыб и насекомых с хозяйственно-ценными признаками, системы их содержания и кормления».

Цель и задачи исследований. Целью исследований явилось морфологическое обоснование и фармако-токсикологическая оценка влияния новых кормовых добавок, содержащих высокоактивные наночастицы, на организм сельскохозяйственных животных и пушных зверей.

Задачи исследований:

1. Сравнительные исследования состава, свойств новых кормовых добавок на основе природных минералов и селеноорганического соединения, содержащих высокоактивные наночастицы;
2. Изучить фармако-токсикологические свойства наноструктурных минералов и нанокompозитных селеноорганических кормовых добавок и их влияние на организм лабораторных животных, отдельные показатели мясной продуктивности гусей и безопасность получаемого мясного сырья;
3. Определить основные нозологические формы патологий у норок различных технологических и возрастных групп, визуализировать морфологию печени и почек норок методом сканирующей зондовой микроскопии, интерпретировать наноморфологию структурных элементов органов в сравнении с электронной микроскопией.

4. Исследовать клинико-физиологическое состояние норок основного стада и товарного молодняка и определить структурно-функциональное состояние тканей и органов пушных зверей в условиях используемого хозяйственного рациона и при включении в рацион новых кормовых добавок (нанокompозитный селебен и нанокompозитный селевер), провести качественную оценку получаемого мехового сырья;

5. Изучить влияние нанокompозитного селецела стерически стабилизированного полиакрилатом натрия на фармакодинамику селена и метаболизм в организме кроликов, их мясную продуктивность;

6. Исследовать содержание селена в организме кур и определить особенности метаболизма, повышения яичной и мясной продуктивности при использовании кормовой добавки нанокompозитный селецел.

7. Разработать систему научно-обоснованных инновационных технологий, способствующих устойчивому развитию производства продукции животноводства и звероводства на основе применения биологически активных кормовых добавок нового поколения.

Научная новизна исследований. Впервые дана сравнительная оценка состава и свойств наноструктурных цеолита, бентонита, вермикулита и сапропеля, обоснованы их ионообменные, сорбционные и абразивные действия *in vitro* и *in vivo*. Впервые разработаны кормовые добавки нанокompозитные селецел, селебен, селевер на основе природных минералов (цеолит, бентонит и вермикулит) и селеноорганического соединения (ДАФС-25), содержащие высокоактивные наночастицы, длительно стабилизированные полиакрилатом натрия. Впервые проведены исследования их фармако-токсикологических свойств, острой и подострой токсичности, кумулятивных свойств, эмбриотоксичности и определен класс опасности исследуемых веществ. Впервые исследовано структурно-функциональное состояние печени и почек, как органов не прямого контакта с наночастицами испытуемых композиций при однократном внутрижелудочном введении летальной, среднетоксической и безопасной доз новых кормовых добавок. Обосновано применение их безопасных доз для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных и пушных зверей. Установлена возможность применения наноструктурного цеолита для повышения мясной

продуктивности гусей и улучшения ветеринарно-санитарных показателей мяса гусей.

Впервые методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) визуализировано строение печени и почек у клинически здоровых животных на ультраструктурном уровне. Получены АСМ-изображения плазмолеммы поверхности клеток и ее структур, новые данные о морфологии исследованных органов. АСМ-изображения рельефа клеток и их структур интерпретированы в сопоставлении с данными электронной микроскопией, что подтверждает их научную достоверность.

Обосновано применение нанокomпозитных селеноорганических кормовых добавок нового поколения норкам для повышения показателей воспроизводства, роста и развития молодняка и улучшения качества меховой продукции. Установлено положительное влияние содержания селена на морфобиохимические показатели крови, химический состав и белково-качественный показатель мяса и яиц. Разработаны инновационные технологии применения кормовых добавок нового поколения для качественного и количественного повышения меховой, мясной и яичной продуктивности норок, кроликов, гусей, кур-несушек и цыплят-бройлеров.

Теоретическая и практическая значимость. Разработано научно-обоснованное применение кормовых добавок нового поколения, которые улучшают обмен веществ, структурно-функциональное состояние тканей и органов, повышают продуктивность у исследованных сельскохозяйственных животных и пушных зверей и улучшают качественные показатели получаемой продукции от них.

Теоретически обосновано усиление свойств наноструктурных минералов и нанокomпозитных материалов за счет изменения их структуры, размеров и форм частиц, их статической или стерической стабилизации. Показана эффективность применения разных доз новых кормовых добавок на массу тела, сохранность поголовья, гематологические показатели, морфофункциональное состояние внутренних органов, продуктивность сельскохозяйственных животных и норок.

Визуализация морфологии печени и почек клинически здоровых животных методом АСМ имеет важное научно-практическое значение в качестве

нормативных критериев здоровых органов, и в сравнительной диагностике развития гепато- и нефропатологий на ранних стадиях течения болезней.

Практическая ценность работы определяется разработкой технологических решений, которые способствуют развитию производства продукции животноводства и пушного звероводства на основе применения кормовых добавок нового поколения.

Для внедрения в животноводство разработаны нормативные документы, утвержденные в установленном порядке: «Способы повышения мясной продуктивности кроликов при применении в их рационе нанокompозитного селецела» (2016); «Технология применения наноструктурных кормовых добавок на основе местных агроминералов сельскохозяйственным животным и птице для повышения их продуктивности и улучшения качества продукции» (2016); «Приемы определения биологической безопасности наноструктурных агроминералов для использования их в кормлении сельскохозяйственных животных» (2017); «Способ применения атомно-силовой микроскопии в морфологических исследованиях органов животных» (2020); «Способ увеличения периода дезагрегации стабилизированного состояния цеолита» (2020); «Способ применения цеолитсодержащего минерала («Шатрашанит») для повышения продуктивности и улучшения функциональной морфологии органов сельскохозяйственных животных» (2021); «Способы введения наноструктурных агроминералов в организм животных» (2021); «Технология применения гусям наноструктурного цеолита для повышения продуктивности и улучшения качества мяса» (2021).

Результаты научных исследований внедрены в ООО Агрофирма «Берсутский» Мамадышского района, КФХ «Р.Х. Ахметов» Арского района РТ, а также используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Нижегородская ГСХА» и ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ».

Методология и методы исследования. Методологической основой проведенной научно-исследовательской работы послужили современные исследования отечественных и зарубежных авторов, использование современных методов и оборудования, анализ полученных результатов.

В экспериментах, поисковых, научных и научно-производственных опытах были использованы 258 белых мышей и 184 белых крыс линий Westar, 2470 норок

стандартные темно-коричневые, 268 кроликов породы «Серый великан», 75 гусей Линдовской породы, 640 кур-несушек и 25600 цыплят-бройлеров кросса «Смена - 7».

При изготовлении и исследованиях наноструктурных и нанокомпозитных материалов применяли методы ультразвукового диспергирования, световой, оптической, сканирующей зондовой микроскопии, фотоно-корреляционной фотометрии, физико-химические и химические методы исследования.

При исследовании животных, их органов, тканей и продукции применяли: клинико-физиологические, зоотехнические, токсикологические, гематологические, морфологические, биохимические, патоморфологические, гистологические, методы световой, электронной и сканирующей зондовой микроскопии, микробиологические, ветеринарно-санитарной экспертизы продуктов убоя, физико-химические и химические методы исследования.

В работе использовали современные приборы и оборудование: ультразвуковые установки УЗУ-0,25 и УЗВ 28/200 МП РЭЛТЕК (Россия); сканирующий зондовый микроскоп MultiMode V фирма Veeco (США); анализатор наночастиц Brookhaven 90Plus/MAS (США); рентгеновский дифрактометр D8 Advance (Bruker) (Германия); спектрометр ЭС-1 на базе дифракционного спектрографа ДФС-458С и фотоэлектронного регистрирующего устройства типа ФП-4 (Россия); световой микроскоп МБИ-1 (Россия), Jenamed 2 (Великобритания); гемоанализатор Нема-Screen фирма Hospitex diagnostic (Италия); биохимический анализатор «OLYMPUS AU 400» фирма BECKMAN COULTER (Япония); атомно-абсорбционный спектрометр «Aanalist 400» Perkin Elmer Inc. (США).

Положения, выносимые на защиту:

1. Сравнительная фармако-токсикологическая оценка и биобезопасность наноструктурных минералов (цеолит, бентонит, вермикулит и сапропель), обоснование ионообменных, сорбционных и абразивных свойств *in vitro* и *in vivo*. Наноструктурный цеолит улучшает метаболизм и повышает мясную продуктивность гусей;

2. Обоснование механизма действия нанокомпозитного селецела стерически стабилизированного полиакрилатом натрия, путем изучения острой оральной токсичности, кумулятивных свойств, влияния на рост и развитие молодняка крыс и

исследование структурно-функционального состояния печени и почек при однократном внутривенном введении летальной, токсичной и безопасной доз;

3. Структура незаразной патологии норок разных технологических и возрастных групп. Визуализация строения печени и почек норок методом сканирующей зондовой микроскопии позволяет интерпретировать наноморфологию клеточных структур органов.

4. Обоснование положительного влияния длительного введения нанокompозитных селебена и селевера в рацион норок на сохранность поголовья, воспроизводительную функцию самок, морфобиохимический состав крови, структурно-функциональное состояние органов, повышение площади шкурок товарного молодняка и улучшение их качества;

5. Длительное введение нанокompозитного селецела в рацион кроликов, кур-несушек и цыплят бройлеров повышает продуктивность и улучшает качество продукции.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обусловлена большим объемом экспериментального материала, постановкой лабораторных и производственных опытов с использованием животных, подобранных по принципу аналогов. Полученные данные в экспериментах имели воспроизводимость в условиях производства. В работе использованы современное оборудование и методики обработки исходной информации: проверка достоверности результатов с помощью критерия Стьюдента и уровня значимости (p).

Основные результаты диссертационной работы были доложены, обсуждены и одобрены на годовых отчетах по итогам НИР Татарский НИИАХП – ОСП ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН (2011-2021), международных (Краснодар, 2012; Казань, 2011; 2013, 2019, 2020, 2021; Орел, 2018; Санкт-Петербург, 2021; Чебоксары, 2021), всероссийских (Казань, 2012; 2021), национальных (Брянск, 2020) научных и научно-практических конференциях. Проведенные исследования и разработки награждены Дипломами, Золотыми и Серебряными медалями 2016-2017 гг. на Российских агропромышленных выставках Министерства сельского хозяйства РФ «Золотая осень» (г. Москва), отмечены в 2020 г. участием в конкурсе «50 инновационных идей для Республики Татарстан».

Личный вклад соискателя. Представленная работа является результатом самостоятельных исследований соискателя, выполненных в период с 2011 по 2021 годы. Личное участие диссертанта заключается в выборе темы работы, организации и проведении лабораторных экспериментов, научно-производственных и производственных опытов, получении первичного материала, статистической его обработке, визуализации и интерпретации полученных результатов и сделанных на их основании выводов и предложений, оформлении диссертационной работы и апробации ее на научных форумах различного уровня.

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 44 работы, из которых 18 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях в соответствии с перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ; 6 – в международных базах цитирования WoS и Scopus, разработано 8 нормативно-технических документа для практического внедрения в производство. По результатам исследований получена положительная заявка на патент (№ 2021120480/10).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 367 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, заключение, включающее выводы и практические предложения, список литературы и приложения. Работа содержит 56 таблиц и 51 рисунок. Список литературы включает 513 источников, в том числе 217 зарубежных.

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 Материал и методы исследований

Работа выполнена в Татарском НИИАХП – ОСП ФГБУН ФИЦ КазНЦ РАН в отделе животноводства и ветеринарии и отделе разработки био-, нанотехнологий в земледелии и животноводстве с 2011-2021 гг.

Объектами исследований стали: линейные белые крысы и белые мыши линии Wistar, норки стандартные темно-коричневые, кролики породы «Серый великан», гуси Линдовской породы и куры кросс «Смена-7», кровь, органы и ткани животных; наноструктурные цеолит, вермикулит, бентонит и сапропель с размерами частиц 50,0-180,0 нм; кормовые добавки – селецел, селевер и селебен в

виде макроаналогов, содержащие в своем составе агроминералы цеолит, вермикулит и бентонит и селеноорганическое соединение диацетофенонилселенид (ДАФС-25), нанокompозитные селецел, селевер и селебен в форме композитов, содержащих наноструктуры размером 50,0-180,0, стерически стабилизированные полиакрилатом натрия.

Изготовление наноструктурных и нанокompозитных материалов осуществляли методом ультразвукового диспергирования в УЗВ 28/200 МП РЭЛТЕК (Россия) при частоте 15,0 кГц ($\pm 10\%$), выходной мощности прибора 100 Вт в ООО «Партнер» Тюлячинского района РТ. И в ультразвуковом гомогенизаторе UP-400S, мощность работы диспергирующего оборудования 70% при частоте 24 кГц в центре «Наноматериалы и нанотехнологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский национальный исследовательский технологический университет (ФГБОУ ВО КНИТУ), за что сотрудникам центра выражаем признательность и благодарность. Продолжительность воздействия на наноматериалы составляла от 20 до 40 минут в зависимости от структуры агроминерала и их композиции. Стабилизировали наночастицы и наноструктуры деионизированной водой в соотношении 1:4 (статическая стабилизация) и 0,1% полиакрилатом натрия (стерическая стабилизация). Для определения распределения частиц по размерам использовали анализатор наночастиц Brookhaven 90Plus/MAS.

Аттестацию наноструктурных и нанокompозитных материалов проводили в центре «Наноматериалы и нанотехнологии» ФГБОУ ВО КНИТУ. Структуру наноматериалов и макроаналогов исследовали методом прерывисто-контактной атомно-силовой микроскопии (АСМ) на сканирующем зондовом микроскопе «MultiMode V» фирмы Veeco (США).

Отдельные исследования на лабораторных животных выполняли в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» (ФГБОУ ВО Казанская ГАВМ) на базе вивария кафедры физиологии и патологической физиологии, за что ими признательны и благодарны.

Направления и объем исследований представлены на рисунке 1.

Морфологическое обоснование и фармако-токсикологическая оценка применения новых селеноорганических кормовых добавок для повышения продуктивности животных



Материалы и методы

1. Клинико-физиологические
2. Гематологические
3. Биохимические
4. Морфологические
5. Атомно-абсорбционная спектрометрия
6. Атомно-силовая микроскопия
7. Ультразвуковое воздействие
8. Фотонно-корреляционная спектрометрия

9. Токсикологические
10. Физико-химические
11. Бактериологические
12. Технологические
13. Контрольный убой животных
14. Расчет экономической эффективности
15. Разработка технической документации

Рисунок 1 – Схема опыта

Токсикологическую оценку кормовых добавок нового поколения проводили по общепринятым классическим методам, с учетом современных методов МУ 1.2.2520-09 по оценке безопасности наноматериалов. Общетоксические свойства оценивали на белых мышах, крысах, кроликах по Р.У. Хабриеву (2005). Исследовали острую оральную при однократном и хроническую токсичность при многократном введении наноматериалов, их кумулятивные свойства, оценивали местно-раздражающее на кожу и раздражающее действия на слизистую оболочку глаза, исследовали структурно-функциональное состояние органов при летальной, токсической и безопасной дозах, определяли отдаленные эффекты – эмбриотоксическое действие и влияния на репродуктивную функцию. При постановке научно-производственных и производственных опытов использовали общепринятые классические методы. Исследования крови проводили на гемоанализаторе Hema-Screen фирма Hospitex diagnostic (Италия) и «OLYMPUS AU 400» фирма BECKMAN COULTER (Япония) Общий белок и его фракции определяли колориметрическим фотометрическим количественным тестом.

Вскрытие павших и патологоанатомические исследования внутренних органов проводили по методике А.В. Жарова, вскрытие мелких животных выполняли методом эвисцерации по способу Г.В. Шора.

При технологическом убое и вскрытии животных отбирали кусочки органов для гистологических исследований. Кусочки органов фиксировали в 10% водном растворе формалина с последующим уплотнением на замораживающем микротоме с охлаждением «ОМТ-0228» и «МЗП-01 Техном» (Россия). Гистосрезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Романовскому-Гимза, анализировали с помощью светового микроскопа МБИ-1 под увеличением окуляра $\times 7$, $\times 10$, $\times 15$, объектива $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 64$. Фотографирование микропрепаратов проводили с помощью микроскопа JENAMED 2, окуляр GF-PW 10x25, объектив 40.

При исследовании ультраструктуры органов методом трансмиссивной электронной микроскопии пластинки органов размером $0,1 \times 0,1 \times 0,1$ см помещали в очищенный 2,5% раствор глутаральдегида, разрезали на кусочки величиной $0,1 \text{ мм}^3$ и фиксировали в течение 4-6 ч. Далее кусочки органов отмывали осмиевым фиксатором в течение 2 ч при температуре $4 \text{ }^\circ\text{C}$ и заливали аралдитом и эпоном. С помощью ультратома LKB-III (Швеция) получали срезы, которые

контрастировали 2%-м спиртовым раствором уранилацетата в течение 15 мин и цитратом свинца по Рейнольдсу. Препараты просматривали в электронном микроскопе JEM-100СХ (Япония) при ускоряющем напряжении 75 кВ. Поиск и идентификацию участков органа проводили методом прицельного изготовления ультратонких срезов.

Для исследования морфологии печени и почек отбирали кусочки органов размером 1,0 x 1,0 x 0,5 см, фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина в соотношении 9:1 в течение семи суток при температуре +4°C, затем промывали в дистиллированной воде в продолжительности 30 минут. Препараты фиксировали на металлической подложке специальным клеем. Измерения проводили на сканирующем зондовом микроскопе MultiMode V производства фирмы Veeco (США) в прерывисто-контактном режиме АСМ. При сканировании использовали прямоугольные кантилеверы RТЕСР (Veeco) с силиконовыми зондами.

Послеубойный ветеринарно-санитарный осмотр тушек кроликов и птиц проводили согласно «Правилам ветеринарного осмотра убойных животных и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса и мясных продуктов» (1988). Микроскопический анализ мяса выполняли по ГОСТ Р 53853-2010 «Мясо птицы. Методы гистологического и микроскопического анализа». Органолептические показатели исследовали по ГОСТам Р 52702-2006, 51944-2002 и Р 20235.0-74. В мясе цыплят-бройлеров определяли содержание влаги – по ГОСТ Р 52702-2006; количество жира – методом Сокслета по ГОСТ 23042-2015; количество белков – по Кьельдалю ГОСТ 25011-2017; содержание минеральных веществ – по ГОСТ 31727-2012. Аминокислотный состав белков определяли по ГОСТ 34132-2017. Энергетическую ценность определяли по Нечаеву А.П. и др.

Определение содержания химических элементов в органах и тканях проводили на атомно-абсорбционном спектрометре «Аanalist 400» с предварительной минерализацией проб по ГОСТ 26929-94.

Статистическую обработку цифрового экспериментального материала проводили в программе Microsoft Excel, для определения значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения проверяли методом моментов, а однородность дисперсий с помощью критерия Фишера.

Библиографическое описание, использованных в диссертации литературных источников, осуществляли в соответствии с требованиями действующего ГОСТ Р 7.0.11-2011.

2.2 Сравнительная фармако-токсикологическая и морфологическая оценка органов и тканей животных при применении наноструктурных агроминералов

2.2.1 Характеристика природного нерудного сырья и обоснование их ионообменных, сорбционных и абразивных свойств

Уникальные свойства природных нерудных минералов и механизмы действия в организме позволяют использовать их для производства натуральных полифункциональных кормовых добавок и наполнителей для восполнения минерального питания и коррекции метаболизма сельскохозяйственных животных и пушных зверей.

При исследовании структуры бентонита, цеолита, вермикулита и сапропели установлено, что они представляли собой конгломераты слипшихся частиц размерами 437,9-493,1 нм и единичными конгломератами микрометрового диапазона. Ультразвуковая обработка этих минералов позволила получить наноструктурные минералы, состоящий из частиц размерами 50,0-180,0 нм. Наблюдали значительное уменьшение размеров частиц и увеличение их количества, что являлось верификацией расщепления конгломератов на составляющие частицы. Метод статической стабилизации наноструктур минералов деионизированной водой показал, что они сохраняют стабильность в течение $34,1 \pm 1,5$ суток, далее подвергаются обратной агломерации до исходных конгломератов макроаналога.

2.2.2 Изучение острой оральной токсичности и морфологическая оценка органов

При исследовании потенциальных способов введения наноструктурных агроминералов установлен приоритетный – пероральный способ. Альтернативные пути – внутримышечная, подкожная и внутрибрюшинная инъекции имели осложнения с воспалением прилегающих тканей, и при внутрибрюшинном способе

– гибелью 57,8-83,3% поголовья белых мышей. При исследовании острой оральной токсичности установлены летальные, токсические и безопасные дозы (Таблица 1).

Таблица 1 – Дозы наногроминералов при однократном введении, г/кг

Дозы/животные	Группы животных (n=12)			
	цеолит	бентонит	сапропель	вермикулит
Безопасные	0,6	0,3	0,3	0,02
Токсичные	1,2-2,4	1,2-2,4	1,8-2,4	0,06
Летальные	3,0	3,0	3,0	0,08
Гибель, гол.	1	1	1	1

Установлены особенности морфофункциональной характеристики печени белых мышей в зависимости от дозы использованных наноструктурных минералов. Летальная доза обусловила гемодинамические расстройства сосудов (гиперемия, эритродиapedез), очаговый некроз и некробиоз, зернистую дистрофию гепатоцитов. При токсической дозе наноструктурных агроминералов возникало умеренное полнокровие центральной вены и синусоидных капилляров, некробиоз гепатоцитов и активация ретикулоэндотелиоцитов. При безопасной дозе отмечали двух- и многоядерные перипортальные гепатоциты, умеренную активацию ретикулоэндотелиоцитов.

2.2.3 Изучение кумулятивных свойств наноструктурного цеолита, бентонита, сапропеля и вермикулита

При изучении кумулятивных свойств наноструктурных агроминералов использовали белых мышах. Водную суспензию наногроминералов вводили внутрижелудочно ежедневно в течение 24 суток (Таблица 2).

На основании полученных данных сделано заключение, что наноструктурные цеолит, бентонит, сапропель и вермикулит не обладают острой оральной и хронической токсичностью, имеют слабовыраженные кумулятивные свойства, не оказывают раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаз животных, положительно влияют на рост и развитие молодняка животных. Согласно ГОСТу 12.1.007.76 по степени опасности они относятся к 4 классу

химических веществ, а по гигиенической классификации – к малотоксичным соединениям.

Таблица 2 – Схема изучения кумулятивных свойств наноструктурных агроминералов, г/кг

Показатель (n=12)	Изменение общего состояния		Первые симптомы интоксикации		Гибель животных			Коэф. кумуля- ции
	сутки	доза	сутки	доза	сутк и	доза	гол.	
Наноцеолит: суточная суммарная	5	0,45 3,00	9	0,67 5,68	20 22	1,52 15,8	1 1	8,3
Нанобентонит: суточная суммарная	5	0,45 3,00	9	0,67 5,68	20	1,52 15,8	1	8,3
Наносапропель: суточная суммарная	9	0,67 5,68	15	1,01 9,72	24	2,28 24,9	1	8,3
Нановермикулит суточная суммарная	4	0,01 0,04	11	0,022 0,188	23	0,076 0,832	1	8,3

При сравнительной фармако-токсикологической оценке и исследовании структурно-функционального состояния органов наилучший биологический эффект был достигнут у наноструктурных цеолита и бентонита. Эффективность действия в экспериментах выражалась в сравнительной активности: *наноструктурный цеолит > наноструктурный бентонит > наноструктурный вермикулит > наноструктурный сапропель.*

2.3 Влияние разных доз наноструктурного цеолита на метаболизм, мясную продуктивность и качество мяса гусей

В условиях птицефермы КФХ «Р.Х. Ахметов» Арского района РТ было сформировано пять групп гусей: птицы I группы служили контролем и получали основной рацион (ОР), гуси II, III, IV и V опытных групп с ОР получали наноструктурный цеолит в дозе 3,0; 2,4; 1,2 и 0,6% к сухому веществу рациона. Продолжительность применения составила от 4 до 17 недельного возраста – период технологического убоя.

Установлены высокие дозозависимые биологические и сорбционные эффекты наноструктурного цеолита в организме гусей. Использование разных доз кормовой добавки при выращивании и откорме гусей обусловило увеличение их живой массы на 6,2-10,2%. Наибольшее повышение показателей мясной продуктивности были достигнуты при применении дозы 1,2% к сухому веществу корма. При исследовании крови опытных гусей установлена тенденция увеличения количества эритроцитов, повышения показателя гематокрита, содержания гемоглобина, общего белка, общего калия, неорганического фосфора, в сравнении с контрольными аналогами. Отмечали улучшение органолептических и микробиологических показателей мяса и бульона. Выявляли снижение в мясе гусей содержания цинка на 27,5-31,3% и меди – на 27,1-48,6% в сравнении с контролем, с наилучшими показателями при применении наибольшей дозы – 3,0% к сухому веществу рациона.

2.4 Фармако-токсикологическая оценка и морфологическое обоснование применения нанокompозитного селецела стерически стабилизированного полиакрилатом натрия

2.4.1 Клинико-физиологические и морфо-биохимические показатели крови крыс при изучении острой оральной токсичности

Значительная часть территории РФ и РТ является зоной недостаточного количества селена в объектах окружающей среды.

На основе наноструктурных селецела, селебена и селевера (ДАФС-25 + цеолит, бентонит или вермикулит) впервые разработаны и изготовлены нанокompозитные селецел, селебен и селевер, которые стерически стабилизированы полиакрилатом натрия, что позволило увеличить срок стабильности структур до года.

В эксперименте использовали белых крыс в возрасте 4 месяцев, массой 190-210 г. Были сформированы 5 групп по 12 крыс в каждой (Таблица 3).

Установлено, что однократное внутрижелудочное введение нанокompозитного селецела в безопасных дозах 0,4; 1,5 и 3,0 г/кг массы тела не оказывало отрицательного влияния на поведение, клинико-физиологическое состояние и гематологические параметры у белых крыс.

Таблица 3 – Дозы и количество нанокompозитного селецела стерически стабилизированного полиакрилатом натрия и гибель крыс

Показатель	Группа (n=12)				
	I	II	III	IV	V
Доза, г/кг	0,4	1,5	3,0	4,5	6,0
Количество воды, см ³ /гол.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Гибель крыс, гол.	0	0	0	0	1

При введении нанокompозитного селецела в токсичной 4,5 г/кг и сублетальной 6,0 г/кг дозах отмечали заторможенность поведенческих реакций, клинические симптомы отравления в разной степени проявления и нарушение показателей крови со снижением содержания гемоглобина, уменьшения количества эритроцитов и увеличением количества лейкоцитов. В группе крыс, получивших сублетальную дозу, отмечали гибель одной особи. При патологоанатомическом вскрытии отмечали катаральное воспаление слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника, мелкоточечный диapedез слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Селезенка была несколько уменьшена в объеме, цвет органа сохранен. Наблюдали напряжение капсулы печени и почек, органы на разрезе выбухали, в почках рисунок коркового и мозгового слоев сглажен.

2.4.2 Изучение кумулятивных свойств нанокompозитного селецела стерически стабилизированного полиакрилатом натрия

При исследовании кумулятивных свойств нанокompозитный селецел, стерически стабилизированный полиакрилатом натрия вводили белым крысам многократно ежедневно внутрижелудочно. Установлено, что первые изменения клинико-физиологического состояния крыс опытной группы появились на 17 сутки при суточной дозе нанокompозитного селецела 3,03 г/кг и суммарной дозе 31,57 г/кг. К 21 суткам эксперимента отмечали симптомы интоксикации при суточной дозе препарата 4,56 и суммарной дозе 49,81 г/кг. Отмечали диарею, бледность ушей, хвоста и видимых слизистых оболочек, наблюдали шаткость походки, отмечали незначительную заторможенность общей реакции на внешние раздражители. Учитывая, что в ходе эксперимента не была зафиксирована гибель

половины крыс и не определена среднесмертельная доза, коэффициент кумуляции определен расчетным методом (Медведь Л.И. и соавт., 1964) и составил 12,8.

2.4.3 Исследование влияния нанокompозитного селецела на рост и развитие молодняка белых крыс

Для изучения влияния на рост и развитие молодняка нанокompозитный селецел стерически стабилизированный полиакрилатом натрия, задавали крысятам в виде кормовой добавки в течение 60 суток. Были сформированы семь групп животных по 12 особей, предварительно прошедших карантин в течение 12 суток. Крысята I группы были контрольными и получали основной рацион (ОР), крысята II группы получали оптимальную дозу – 3,0% селецела к ОР. Крысята III, IV и V групп получали к ОР нанокompозитный селецел в дозах 3,0; 1,8 и 0,6% к сухому веществу рациона. Установлено, что применение нанокompозитного селецела в дозе 0,6% и 1,8% обеспечило повышение массы тела на 4,9% и, 12,1 ($p \leq 0,05$), введение в рацион 3,0% обусловило снижение живой массы на 10,7% в сравнении с контрольными аналогами. При исследовании массы паренхиматозных органов – сердца, печени, почек и селезенки крысят выявляли, что показатели не имели достоверности, и были адекватны значениям изменения массы тела в зависимости от группы животных и добавок. При исследовании морфобioхимических показателей крови наилучшие значения отмечали в крови крысят, получавших 1,8% нанокompозитного селецела, которые выражались в увеличении содержания гемоглобина на 6,7% ($p \leq 0,05$), в сравнении с контрольными аналогами.

2.4.4 Структурно-функциональное состояние печени и почек мышей, как органов непрямого контакта с нанокompозитным селецелом

При гистологическом исследовании морфология печени и почек характеризовались: в летальной дозе (3,0 г/кг) деструкцией гепатоцитов и гломерулоцитов, локализованных по месту притока крови, некрозом и дистрофией отдельных клеток; при токсической дозе (1,8 г/кг) – дистрофией гепатоцитов и гломерулоцитов, умеренным полнокровием сосудов, единичными очагами деструкции; при безопасной дозе (0,6 г/кг) печень характеризовалась хорошо выраженным рисунком балочного строения, полнокровием сосудов и

целостностью структур гепатоцитов. В почках структура эпителиальных клеток канальцев и почечного тельца были сохранены и хорошо различимы.

Установлено, что нанокompозитный селецел стерически стабилизированный полиакрилатом натрия, по показателям острой оральной токсичности, кумулятивного действия, энергии роста и развития молодняка крыс, гематологических параметров, структурно-функционального состояния органов животных согласно ГОСТу 12.1.007.76 классифицируется как малотоксичное соединение, а по гигиенической классификации как вещество, обладающее слабовыраженными кумулятивными свойствами.

2.5 Морфологическое обоснование применения селеноорганических нанокompозитных кормовых добавок в норководстве

2.5.1 Основные нозологические формы патологий норок родительского стада, товарного и подсосного молодняка

В структуре смертности от незаразной патологии у самок основного стада норок выявляли болезни печени 43,7%, мочекаменную болезнь – 14,3%, болезни органов пищеварения – 12,1%, лактационное истощение самок 9,2%, болезни органов дыхания – 8,1%, интоксикацию беременных самок – 6,6%, травмы – 2,6%, прочие незаразные – 2,6%. Подсосный молодняк погибал по причине гипотрофии – 54,0%, травматизма – 29,3%, болезней печени – 10,6%, болезней органов пищеварения – 5,9%. Товарный молодняк погибал по причине гипотрофии – 38,1%, болезней печени – 25,4, мочекаменной болезни – 17,3%, болезней органов пищеварения – 9,5%, болезней органов дыхания – 4,3%, травматизма – 4,1% и прочих незаразных патологий – 1,0%. Установлено, что в структуре смертности разных технологических групп норок основная доля гибели была по причине гепато- и нефропатологий.

2.5.2 Исследование морфофункционального состояния печени и почек норок методом атомно-силовой микроскопии в сравнительном аспекте с электронной микроскопией этих органов

При исследовании морфологии печени методом электронной сканирующей микроскопии орган характеризовался целостностью структурных элементов.

Наблюдали сформированную триаду, выраженное балочное строение долек, хорошо различимые центральную вену, гепатоциты, синусоидные капилляры. Отмечали упругость и полнокровие сосудов, в перипортальной части долек органа выявляли полиплоидные двух-, и многоядерные гепатоциты.

При визуализации участка органа СЗМ методом прерывисто-контактной атомно-силовой микроскопии были хорошо различимы пространственные размер и форма гепатоцитов, основные клеточные структуры и межклеточные соединения. Поверхность клеток была представлена в топографической плоскости и отражала истинную бугристую поверхность клетки. Гепатоциты имели рельефную структуру, полигональную форму с утолщенной центральной частью по месторасположению ядра и вытянутыми полюсами. Ядро гепатоцитов имело округло-овальную форму, бугристую поверхность, выраженную кариолемму. Ядрышко имело обтекаемую пирамидальную форму. Хорошо различимы были участки соединения гепатоцитов между собой, визуализированы контакты мембран, формирующие желчный капилляр.

Электронно-микроскопически в почке норок в эпителиоцитах извитых канальцев проксимального отдела нефрона отмечали хорошо сформированный базальный лабиринт, множество сигарообразных митохондрий между его мембранами (Рисунок 2). Эпителий проксимальных канальцев нефронов на апикальном полюсе имел хорошо сформированные микроворсинки щеточной каймы. Базальные полюса эпителиальных клеток проксимальных канальцев почки контактировали с полнокровными кровеносными сосудами.

На АСМ-изображении эндотелиоциты гломерул капилляров почечного тельца характеризовались углублениями цитолеммы, свойственной фенестрам этих клеток для обеспечения фильтрации крови. Наблюдали пространственную визуализацию мягких структур микроворсинок щеточной каймы в области апикального полюса эпителиальной клетки проксимального отдела нефрона. На АСМ-изображении отмечали четкость структуры щеточной каймы без нарушений поверхности мембраны микроворсинки в целом и в области окончания (Рисунок 3).

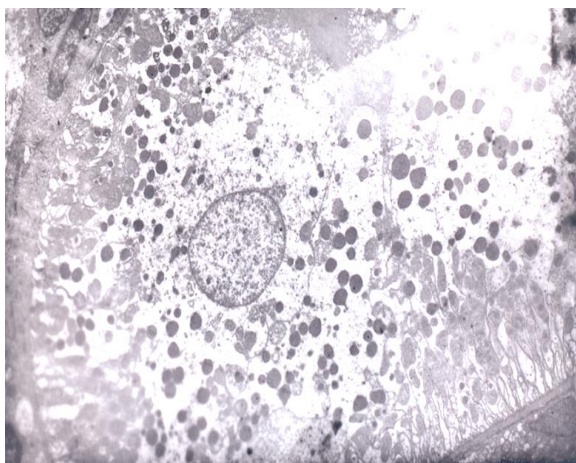


Рисунок 2 – Ультраструктура эпителиоцита извитого канальца проксимального отдела нефрона с выраженным базальным лабиринтом и множеством сигарообразных митохондрий между его мембранами. X 5000

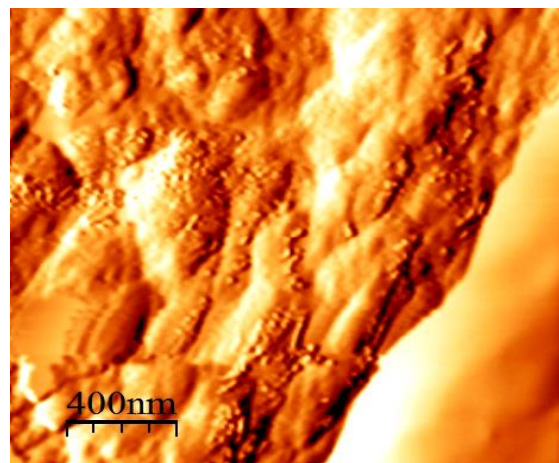


Рисунок 3 – АСМ-изображение топографии ворсинок щеточной каймы эпителиоцита проксимального канальца нефрона почки

2.5.3 Влияние селеноорганической нанокompозитной кормовой добавки на функциональные системы норок

В период подготовки, гона, беременности, щенения и лактации норок изучали влияние нанокompозитного селебена стерически стабилизированного полиакрилатом натрия в виде кормовой добавки на показатели воспроизводства самок норок и качество пушнины, полученной от товарного молодняка. Было сформировано 5 групп норок по 14 голов в каждой: I контрольная группа получала ОР, II опытная группа с ОР получала оптимальную дозу селебена 2%, норки III, IV и V опытные группа с ОР получали нанокompозитный селебен в дозах 2, 1,2 и 0,6% соответственно. Показатели воспроизводства норок при применении селеноорганических кормовых добавок приведены в таблице 4. Добавка нанокompозитного селебена в рацион норок позволила повысить выход молодняка в расчете на родившую самку на 0,4-1,1 щенка. Наилучшие результаты были достигнуты при включении в рацион нанокompозитного селебена в дозе 0,6%. От норок этой группы было получено больше жизнеспособных щенков. Нанокompозитный селебен в дозе 1,2% благоприятно повлиял на повышение выхода щенков, и в сравнении с контрольными показателями имел статистическую достоверность, несмотря на меньшее поголовье молодняка норок.

Таблица 4 – Показатели воспроизводства подопытных норок

Показатели	Группы (n=14)				
	I	II	III	IV	V
Количество самок пошедших в гон	14	14	14	14	14
Пропустовало: гол	2	0	1	0	0
%	14,3	0	7,2	0	0
Оценилось, %	85,7	100,0	92,8	100,0	100,0
Родилось щенков всего: живых, гол	55	68	62	71	76
Мертвых гол	6	5	5	5	2
%	9,8	6,8	7,4	6,5	2,5
Плодовитость: на основную самку	4,3±0,1	5,2±0,1	4,7±0,3	5,4±0,2*	5,4±0,3*
на благополучно оценившуюся	4,5±0,1	4,8±0,3	4,7±0,3	5,1±0,2	5,4±0,3*

*p ≤ 0,05

Количество шкурок по показателям зачета «норма» было выше в буртах опытных образцов, и составило во II и III группах по 85,0%, в IV – 95,0% и в V – 90,0%, при показателе в контроле 75,0%. Более высоким качеством обладала пушнина норок II (селебен 2,0%), IV и V опытных групп (нанокompозитный селебен 1,2 и 0,6%), с наличием «малого дефекта» в зачете 5,0-15,0% шкурок. В буртах III (нанокompозитный селебен 2,0%) и контрольной групп выявляли «средний дефект» в зачете 5,0 и 10,0% шкурок от общего количества, а, кроме того, в контрольном бурте выявляли 5,0% пушнины с дефектом «брак».

2.5.4 Морфофункциональное состояние органов норок, получавших с кормом нанокompозитный селебен в дозе 0,6 и 1,2%

Было сформировано 5 групп норок по 28 голов в каждой: звери I контрольной группы получали ОР, норки II группы с ОР получали 2% селебена, норки III, IV и V групп с ОР получали нанокompозитный селебен в дозах 2,0; 1,2 и 0,6%, соответственно. Длительность применения составила 90 суток – от рассадки подсосного молодняка до технологического убоя на мех. Проведены исследования структурно-функционального состояния печени, почек и селезенки товарного молодняка норок при применении нанокompозитного селебена стерически стабилизированного полиакрилатом натрия в дозах 0,6 и 1,2%.

Микроструктура печени контрольных норок характеризовалась слабой выраженностью балочного строения. Наиболее крупные гепатоциты располагались преимущественно вблизи кровеносных сосудов в области триад. Синусоидные гемокапилляры выделялись неравномерным кровенаполнением, наличием вокруг суженных просветов широких участков отека перисинусоидных пространств. Небольшие по величине клетки ретикулоэндотелия были малочисленными. Гиперхромные ядра отдельных клеток имели признаки пикноза и лизиса. В отдельных небольших участках печени альтеративные процессы сопровождались дисконкомплексацией балок, наличием в них клеток паренхимы в состоянии некробиоза. Повсеместно вблизи кровеносных сосудов триад, собирательных вен располагались компактные скопления гиперхромных плазмобластов и более мелких лимфоидных клеток (Рисунок 4). Большинство желчных протоков, сохраняя профили просветов, выделялись гиперплазией, вакуолизацией цитоплазмы и ядра, эпителиальных клеток.

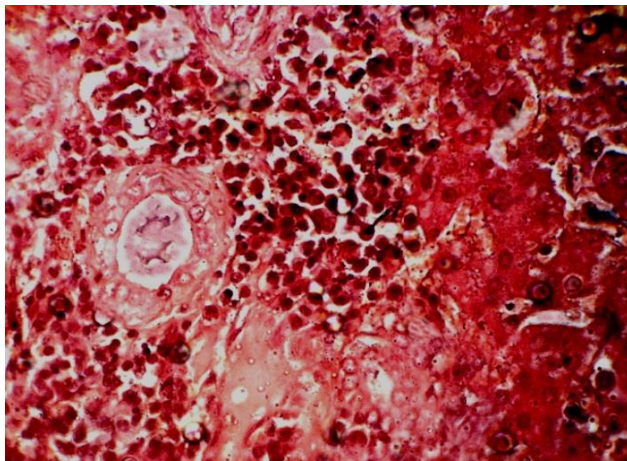


Рисунок 4 – Слабая выраженность балочного строения, многочисленные плазматические клетки в портальной зоне печени контрольной норки. Окраска гематоксилин-эозином, X 300

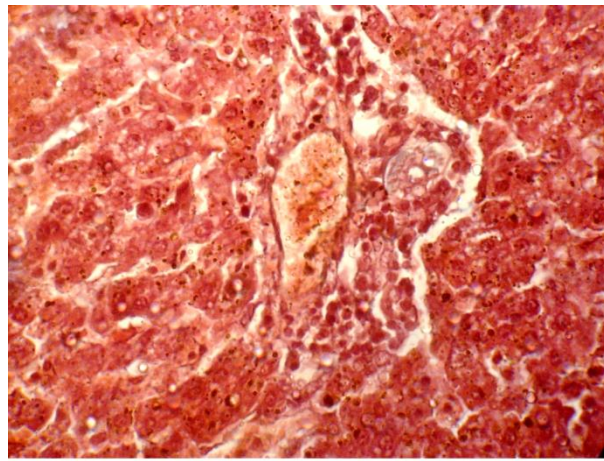


Рисунок 5 – Восстановление печёночных балок, малочисленные лимфоидные клетки вокруг триад, однослойный эпителий желчного протока в печени молодняка норок, получавших нанокompозитный селебен в дозе 1,2% к рациону. Окраска гематоксилином и эозином. X 400

У опытных норок действие нанокompозитного селебена в дозе 1,2% способствовало более выраженному усилению репаративных процессов в печени. На это указывали обозначенность балочного строения в дольках печени, преобладание в них выравненных по величине и структуре гепатоцитов, с хорошо

выраженными признаками нарастания синтетической активности. Желчные протоки, сохраняя просветы, утрачивали признаки гиперплазии и вакуолизации клеток эпителия. В единичных случаях вблизи сосудов триад обнаруживали малочисленные гиперхромные лимфоидные клетки (Рисунок 5). Не выявляли отеки перисинусоидальных пространств, мелкие и крупные кровеносные сосуды имели обозначенные просветы. Сосуды триад, центральные и собирательные вены выделялись сформированной структурой оболочек и составляющих их слоев.

При изучении микроструктуры селезенки у контрольных норок отмечали отсутствие рисунка расположения белой пульпы в виде лимфатических узелков. Наблюдали разреженные, гиперхромные с большими ядрами плазмобласты, между которыми просматривалась ретикулярная основа. Трабекулярные сосуды, центральные артерии, венулы красной пульпы имели признаки застоя крови и утолщенные местами гомогенизированные стенки. Микроскопическая структура селезенки характеризовалась умеренным кровенаполнением венозных синусов красной пульпы, единичными формирующимися лимфатическими узелками с разреженными герминативными центрами и преобладанием в них ретикулярных клеток, а также многоклеточными скоплениями плазмобластов и плазмоцитов в красной пульпе, утолщением, мукоидным и фибриноидным набуханием стенок кровеносных сосудов (Рисунок 6).

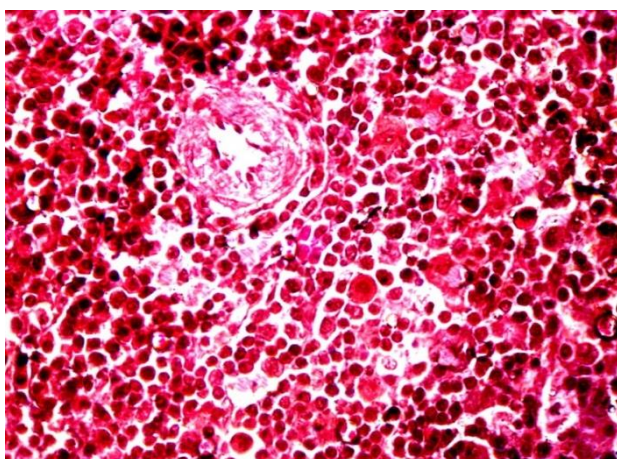


Рисунок 6 – Мукоидное набухание стенки центральной артерии, плазмклеточная инфильтрация вокруг разреженного герминативного центра лимфатического узелка селезенки контрольной норки. Окраска гематоксилин-эозином, X 300

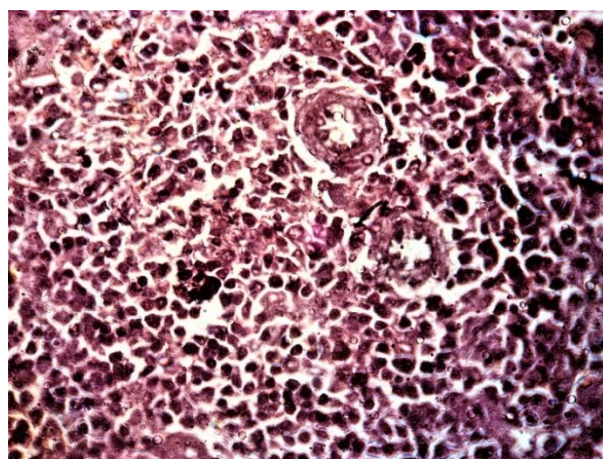


Рисунок 7 – Выраженная структура слоев стенки центральной артерии, формирование герминативного центра лимфатического узелка в селезенке молодняка норки, получавших нанокомпозитный селебен в дозе 1,2% к рациону. Окраска гематоксилином и эозином. X 300

Действие нанокompозитного селебна в дозе 1,2% способствовало значительному снижению уровня проявления аутоиммунного процесса в селезенке. На фоне резкого разрежения и местами исчезновения в органе клеточных скоплений из плазмобластов и плазмоцитов во многих участках поверхности среза отмечали признаки формирования структуры лимфатических узелков. В центре формирующихся лимфатических узелков, среди многочисленных ретикулоцитов, располагались единичные дендритные бластные клетки, малодифференцированные лимфоциты. По периферии герминативных центров узелков располагалась мантийная зона, насыщенная большими и средними лимфоцитам (Рисунок 7).

Гистологическая структура почек контрольных норок характеризовалась увеличением объема и полиморфизмом почечных телец. Отмечали многочисленные компактные и единичные скопления плазматических и лимфоидных клеток, нарушения структуры капиллярной сети почечных клубочков. Наблюдали утолщение базальных мембран, увеличение количества мезангиоцитов и объема мезангиального матрикса, неравномерное кровенаполнение капиллярной сети, выраженный отек полости капсулы и белковые формы тубулопатии (Рисунок 8). В почечных тельцах выявляли неравномерное утолщение базальных мембран, разрежение клеток юкстагломерулярного аппарата. Отмечали единичные почечные тельца с признаками мембранозного гломерулита и нефросклероза.

В почках опытных норок наблюдали уменьшение отложений оксифильных белковых депозитов на базальных мембранах почечных телец. Увеличенные в объеме почечные тельца выделялись полиморфизмом сосудистых клубочков, ослаблением в них сегментарности и отека полости капсулы. Как остаточное явление, отмечали повышенное содержание интрагломерулярных мезангиоцитов и умеренно расширенный мезангиальный матрикс. Капиллярная сеть в сосудистом клубочке имела неравномерное наполнение (Рисунок 9). В результате действия нанокompозитного селебена признаки предшествующего мезангио-пролиферативного гломерулонефрита существенно ослабевали. В корковом и мозговом веществе органа разрежались и исчезали клеточные инфильтраты из плазматических клеток.

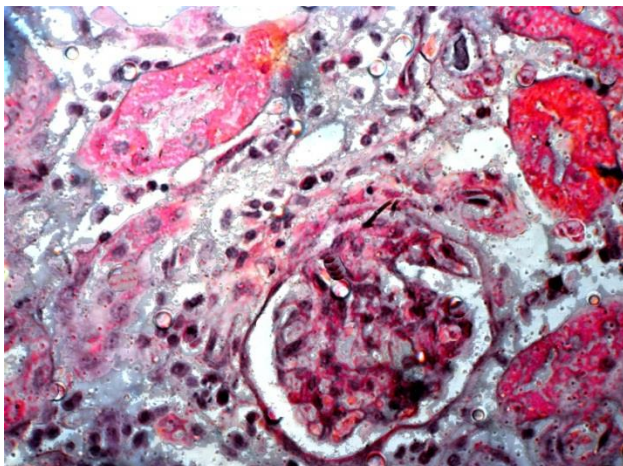


Рисунок 8 – Мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Расширение мезангия за счет муангиальных клеток. Отек и инфильтрация плазматическими и лимфоидными клетками стромы печени. Окраска гематоксилином и эозином. X300

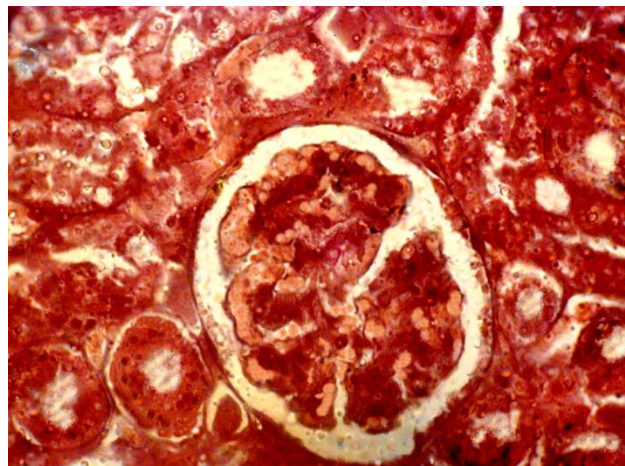


Рисунок 9 – Ослабление проявления мезангиопролиферативного гломерулонефрита, полнокровие отдельных капилляров в почке молодняка норок, получавших нанокompозитный селобен в дозе 1,2% к рациону. Окраска гематоксилином и эозином. X400

Принципиальных различий в проявлении микроструктурных изменений в исследованных органах при использовании нанокompозитного селобена в дозах 0,6 и 1,2% не обнаружено. Ввиду узкой широты терапевтического действия соединений селена предпочтительно применение нанокompозитного селобена в концентрации 1,2%.

2.5.5 Влияние нанокompозитного селобера на живую массу и морфобиохимический состав крови товарного молодняка норок

Изучали влияние разных доз нанокompозитного селобера на гематологические показатели и продуктивность товарного молодняка норок во вторую фазу интенсивного роста тела и созревания меха. Было сформировано 5 групп по 40 голов в каждой: I контрольная группа получала ОР, II опытная группа с ОР получала 2% селобер, III, IV и V опытные группы с ОР получали 2, 1,2 и 0,4% нанокompозитного селобера к сухому веществу.

Введение в рацион товарного молодняка норок кормовой добавки селобер обусловило увеличение их живой массы на 9,2%, а нанокompозитного селобера - на 4,1-13,0%, в сравнении с контрольными зверями. Наиболее результативной стала

кормовая добавка нанокompозитный селевер в дозе 0,4% к сухому веществу рациона.

Длительное введение нанокompозитного селевера в рационы молодняка норок обусловило повышение в крови количества эритроцитов на 11,6-18,6%, содержания гемоглобина на 9,8-11,6%, общего кальция на 8,0-16,0% и неорганического фосфора на 6,7-13,3%, в сравнении с контрольными аналогами. Показатели крови всех норок находились в пределах референсных значений. Наилучшие показатели достигнуты при применении нанокompозитного селевера в дозе 1,2%.

2.6 Влияние нанокompозитного селецела на мясную продуктивность кроликов

В условиях ООО «Агрофирма Берсутский» была проведена производственная проверка на откормочном молодняке кроликов породы «Серый великан» с 60 до 120-суточного возраста влияния нанокompозитного селецела на организм молодняка кроликов. Сформировали три группы по 45 голов в каждой. В период эксперимента молодняк кормили вволю (с учетом заданного корма и остатков): кролики I группы (контрольная) получали полнорационный гранулированный комбикорм ПГК 92-1-89 (ОР); II опытная группа – ОР с включением 1% нанокompозитного селецела; III группа – ОР+2% нанокompозитного селецела к сухому веществу корма.

Применение нанокompозитного селецела в рационе откормочного молодняка кроликов обусловило 100% сохранность поголовья и увеличение среднесуточного прироста живой массы на 7,3% и 9,4%, в сравнении с контролем. Применение селеноорганической кормовой добавки обусловило получение функциональной продукции кролиководства с повышенным содержанием селена в мясе (Таблица 5).

Таблица 5 – Содержание селена в мясе кроликов, мкг/кг

Показатели	Группы (n=5)		
	I контроль	II опытная	III опытная
Мясо сырое	0,14±0,02	0,26±0,03*	0,33±0,001*
Мясо вареное	0,07±0,01	0,11±0,01*	0,14±0,002*

*(p≤0,05)

Установлено, что содержание селена в сыром мясе кроликов в опытных группах было выше, чем в контроле в 1,8 и 2,3 раза, при достоверной разнице ($p \leq 0,05$). После варки мяса содержание селена уменьшилось в 2,0 и 2,4 раза, но оставалось достоверно выше, чем в контроле. Экономическая эффективность использования нанокompозитного селецела в кормлении молодняка кроликов представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Экономическая эффективность использования кормовой добавки нанокompозитный селецел

Показатель	Группа			
	I	II	III	
Количество молодняка, гол	45	45	45	
Живая масса, кг	в 60-сут. возрасте	1,392	1,385	1,395
	в 120-сут. возрасте	3,009	3,120	3,165
Поголовье на конец выращивания, гол	44	45	45	
Сохранность поголовья, %	97,8	100	100	
Валовый прирост живой массы, кг	71,148	78,075	79,650	
Расход корма всего, кг	363,53	374,22	376,38	
С 61-до -120 сут. возраста: обм. энерг.	330,79	340,54	342,50	
Расход корма на 1 кг прироста живой массы	5,11	4,79	4,72	
Стоимость корма 1 кг, руб.	10,8	10,8	10,8	
Эконом. эффект на 1 голову, руб.	-	19,4	24,4	
Эконом. эффективность на 1 руб. затрат на 1 гол., руб.	-	3,01	2,82	

Сумма экономического эффекта во II опытной группе была меньше, чем в III опытной группе на 5 руб. Однако, в расчете на 1 руб. затрат применение 1% нанокompозитного селецела в рационе кроликов экономически эффективнее применения 2% нанокompозитного селецела на 0,19 руб.

2.7 Влияние нанокompозитного селецела на яичную и мясную продуктивность кур

2.7.1 Влияние нанокompозитного селецела на живую массу, сохранность, яйценоскость и качество яиц и кур-несушек

В условиях птицеводческого производства КФХ МАРС Зеленодольского района РТ были сформированы группы кур-несушек в возрасте 23-х недель по 180 птиц. Птица I контрольной группы получала основной рацион (ОР). Куры II

контрольной группы получали ОР с добавлением стандартного премикса. Птица III опытной группы получала ОР с добавлением стандартного премикса и добавкой нанокompозитного селецела в дозе 1% к сухому веществу рациона. Учетный период исследований продолжался с 23 до 46-недельного возраста кур-несушек.

Установлено, что интенсивность яйцекладки у птицы во второй группе, получавшей стандартный премикс, составила 63,5%. Включение премикса с добавлением нанокompозитного селецела в корм кур-несушек в III группе позволило увеличить яйценоскость на 3,5%, по сравнению со вторым контролем. У кур-несушек, получавших премикс с добавлением нанокompозитного селецела, средняя масса яиц составила 53,0 г, что на 2,3% выше, чем во второй контрольной группе, и на 10,6% больше, чем в первой контрольной группе. Высота слоя белка яиц в третьей опытной группе составляет 75,3 ед. Хау. Во второй группе этот показатель был несколько ниже – 75,1 ед. Хау, но не выходил за пределы нормативных значений (75-80 ед. Хау). В первой группе птиц, не получавших премиксов и нанокompозитного селецела, показатель качества белка составил в среднем лишь 64,5 ед. Хау.

2.7.2 Структура незаразной патологии бройлеров, продуктивность и сохранность поголовья кур мясного направления при использовании в их рационах нанокompозитного селецела

В условиях птицеводческого производства были сформированы три группы по 300 цыплят-бройлеров в возрасте 10 суток в группе. Цыплята первой контрольной группы в виде основного рациона (ОР) получали комбикорм, птица II и III групп получала к ОР нанокompозитный селецел в дозе 1,0%, и 2,0% к сухому веществу рациона. В 41-суточном возрасте проводили технологический убой цыплят во всех группах.

При анализе показателей смертности цыплят-бройлеров в возрастной динамике установлено, что у цыплят в период первой недели жизни преобладали болезни органов дыхательной системы, в возрасте с 8 по 15 сутки преимущественно выявляли заболевания желудочно-кишечного тракта, а к концу выращивания отмечали тенденцию к увеличению патологии печени (Рисунок 10).

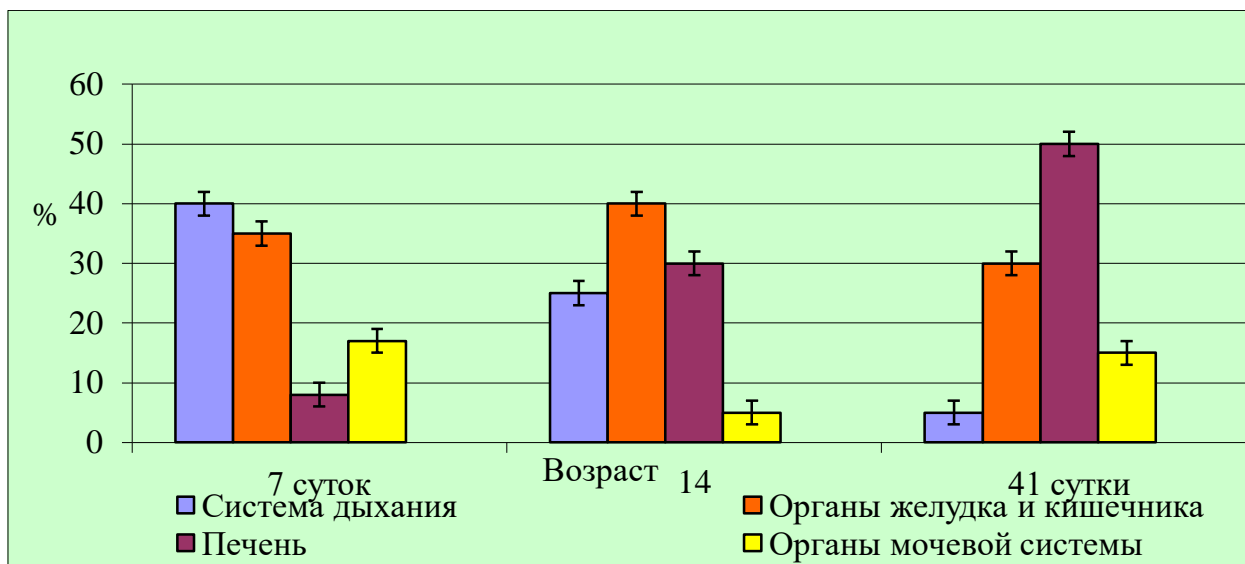


Рисунок 10 – Возрастная структура смертности цыплят-бройлеров по причинам незаразной патологии

Установлено, что цыплята, получавшие в рационе добавки нанокompозитного селецела, имели более высокую продуктивность. Живая масса у цыплят-бройлеров второй и третьей опытных групп была больше, чем в контрольной, соответственно, на 6,3 и 9,6%. Показатели высокой сохранности бройлеров (97,3-96,6%), среднесуточный прирост живой массы наибольшими были у птиц опытных групп, получавших 2% нанокompозитного селецела от сухого вещества рациона. Химическим анализом установлено, что в образцах мяса у цыплят опытных групп больше содержалось сухого вещества и некоторых аминокислот, в том числе триптофана, а белково-качественный показатель был выше.

Определяли уровень селена в печени и мышцах. Содержание селена в печени цыплят-бройлеров опытных групп было высоким, но относительно постоянным на протяжении всего исследуемого периода и колебалось от 46,28 до 54,63 мкг% во второй и от 73,37 до 80,05 мкг% в третьей группах.

Выручка от реализации 1 цыпленка-бройлера на 2 руб. 52 коп. была в опытной группе выше, по сравнению с птицами контрольной группы. В расчете на все поголовье птиц, которое использовано в опыте, экономическая эффективность составила 19340 рублей.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны кормовые добавки нового поколения и система инновационных технологии их применения для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных и пушных зверей и улучшения качества их продукции. Технологии базируются на фармако-токсикологической оценке действия новых кормовых добавок и обосновании структурно-функционального состояния органов и тканей в живых организмах.

По результатам проведенных исследований сделаны выводы:

1. Созданы наноструктурные и нанокompозитные кормовые добавки на основе селеноорганического соединения и природных минералов (селецел, селебен, селевер и селесап), содержащих наночастицы с высоким энергетическим потенциалом и биоактивностью, и обоснованы их ионообменные, сорбционные и абразивные свойства *invitro* и *invivo*.

2. Сравнительные исследования наноструктурных цеолита, бентонита, вермикулита и сапропеля по показателям острой, хронической токсичности, кумулятивных свойств, раздражающего действия на кожу и слизистую оболочку глаза показали, что согласно ГОСТу 12.1.007.76 по классификации химических соединений они отнесены к 4 классу опасности, а по гигиенической классификации – к малотоксичным соединениям. При однократном введении наноструктурных минералов структурно-функциональное состояние печени белых мышей имело дозозависимый эффект и характеризовалось: при летальной дозе (3,0 г/кг) гемодинамическими расстройствами сосудов, очаговым некрозом и некробиозом, зернистой дистрофией гепатоцитов; при токсической дозе (1,8 г/кг) умеренным полнокровием центральной вены и синусоидных капилляров, некробиозом гепатоцитов и активацией ретикулоэндотелиоцитов; при безопасной дозе (0,6 г/кг) умеренной активацией ретикулоэндотелиоцитов и наличием двух- и многоядерных перипортальных гепатоцитов.

3. Длительное введение в рацион гусей разных доз наноструктурного цеолита повысило прирост живой массы на 6,2-10,2%, улучшило гематологические показатели по содержанию гемоглобина на 5,5-6,7%, количеству эритроцитов – на 4,0-8,0% и общему белку – на 1,2-5,5%, обеспечило в мясе снижение содержание цинка и свинца на 27,1-48,6%. По органолептическим и бактериологическим

показателям мясо опытных гусей отличалось большей пищевой ценностью и биобезопасностью.

4. Нанокompозитный селецел стерически стабилизированный полиакрилатом натрия по показателям острой токсичности и кумулятивных свойств согласно ГОСТу 12.1.007.76 по классификации химических соединений отнесен к 4 классу опасности, а по гигиенической классификации – к малотоксичным соединениям. При однократном внутрижелудочном введении структурно-функциональное состояние печени и почек белых крыс характеризовалось: в летальной дозе (3,0 г/кг) деструкцией гепатоцитов и гломерулоцитов, локализованных по месту притока крови, некрозом и дистрофией отдельных клеток; при токсической дозе (1,8 г/кг) – дистрофией гепатоцитов и гломерулоцитов, умеренным полнокровием сосудов, единичными очагами деструкции; при безопасной дозе (0,6 г/кг) печень характеризовалась хорошо выраженным рисунком балочного строения, полнокровием сосудов и целостностью структур гепатоцитов. В почках структура эпителиальных клеток канальцев и почечного тельца были сохранены и хорошо различимы.

5. При исследовании наноморфологии печени и почек клинически здорового молодняка норок методом сканирующей зондовой микроскопии визуализированы и интерпретированы клетки, клеточные элементы и межклеточные контакты, дан сравнительный анализ с трансмиссивной электронной микроскопией, который выявил совпадение морфологии клеток и клеточных структур органов. Новые знания наноморфологии являются критерием для определения структуры здоровых органов и возникновения гепато- и нефропатологий.

6. Длительное введение в рационы норок основного стада разных доз нанокompозитных селеноорганических кормовых добавок стерически стабилизированных полиакрилатом натрия к рациону обусловило повышение выхода молодняка в расчете на родившую самку на 0,4-1,1 щенка. Введение добавок в рацион молодняка обусловило повышение сохранности поголовья, массы тела – на 7,1-12,4%, обхвата груди – на 2,7-4,5%, длины тела на 2,4-4,8%. В крови повысилось содержание гемоглобина на 9,8-11,6%, количество эритроцитов – на 15,1%, общего кальция – на 8,0-16,0%, неорганического фосфора – на 6,7-13,3%,

общего белка – на 5,1-6,4%. Площадь шкурок увеличилась на 5,0-9,5%, с повышением доли шкурок в зачете качества «норма» на 10,1%

7. В структуре незаразной патологии основного стада, молодняка и подсосного поголовья основную долю занимали гепато-, и нефропатологии и болезни органов желудочно-кишечного тракта. Товарный молодняк норок имел признаки нарушения метаболизма (зернистая дистрофия, паренхиматозных элементов печени, почек), гемодинамических расстройств сосудов микроциркуляторного русла и отечность рыхлой соединительной ткани, выявляли умеренную гиперплазию лимфоидной ткани органов гемопоэза (селезенка) и интерстиция паренхиматозных органов.

8. Нанокompозитный селецел в дозах 1 и 2% к рациону откормочных кроликов обусловил сохранность поголовья, увеличение среднесуточного прироста живой массы на 7,3 и 9,4%, массы парной тушки – на 5,7 и 8,0%, повышение в крови и мясе содержания селена в 1,8-2,3 раза и способствовал снижению затрат корма на 6,2 и 7,5 %. Себестоимость по приросту живой массы кроликов была ниже на 3,22 и 3,77 рублей.

9. Длительное введение в состав рациона кур-несушек нанокompозитного селецела увеличило сохранность поголовья, повысило живую массу на 9,1%, яйценоскость – на 3,5%, среднюю массу яйца – на 10,6 (2,3)%, показатель качества белка в яйце на 10,8 (0,2) ед. Хау. Затраты кормов на кг яичной массы снизились на 0,62 кг. Введение нанокompозитного селецела в дозах 1; 2 и 3% в кормление кур мясного направления продуктивности обусловило повышение сохранности поголовья, живой массы на 5,0-18,7%, содержания селена в печени и мышцах в 1,5-2, 0 раза, белково-качественный показатель мяса повысился в 1,5-1,7 раза. Прибыль на одну несушку была больше на 12,9%, от реализации одного бройлера – на 3,4% в сравнении с контрольными значениями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для внедрения в животноводство и пушное звероводство разработаны новые кормовые добавки с содержанием биогенных высокоактивных наночастиц на основе природных агроминералов и селеноорганических соединений и

инновационные технологии их применения для повышения продуктивности животных и зверей и улучшения качества продукции:

- гусям мясной продуктивности в возрасте от 4 до 17 недель рекомендуем наноструктурный цеолит в дозе 1,0% к сухому веществу рациона для увеличения среднесуточных приростов массы тела, улучшения метаболизма, повышения качества мяса по химическому составу, органолептическим и микробиологическим показателям;
- самкам норок основного стада в периоды подготовки к гону, беременности и лактации рекомендуем включение в кормление нанокompозитного селебена в дозе 0,6% к рациону для улучшения метаболизма, повышения показателей сохранности поголовья, воспроизводства и жизнеспособности подсосного молодняка;
- норкам товарного молодняка в период роста и развития рекомендуем включение нанокompозитного селевера в дозе 0,4% к рациону для улучшения метаболизма, увеличения массы тела и площади шкурок, и улучшения их качества;
- откормочным кроликам рекомендуем в рацион нанокompозитный селецел в дозе 1,0% для увеличения массы тела, улучшения метаболизма, снижения затрат корма на производство продукции, получения функционального селенированного мясного сырья с высокими органолептическими показателями и биобезопасностью;
- курам-несушкам в период яйценоскости в возрасте 23-46 недель рекомендуем ведение нанокompозитного селецела в дозе 1,0% к сухому веществу рациона для улучшения метаболизма, повышения яйценоскости, увеличения массы яйца и содержания белка;
- курам мясного направления продуктивности рекомендуем с 10 суточного возраста до технологического убоя на мясо введение в рацион нанокompозитного селецела в дозе 1,0% для увеличения массы тела, улучшения химического состава мяса, белково-качественного показателя и получения функциональной селенированной продукции птицеводства.

2. Для внедрения в животноводство разработаны: «Способы повышения мясной продуктивности кроликов при применении в их рационе нанокompозитного селецела» (2016); «Технология применения наноструктурных кормовых добавок на

основе местных агроминералов сельскохозяйственным животным и птице для повышения их продуктивности и улучшения качества продукции» (2016); «Приемы определения биологической безопасности наноструктурных агроминералов для использования их в кормлении сельскохозяйственных животных» (2017); «Способ применения атомно-силовой микроскопии в морфологических исследованиях органов животных» (2020); «Способ увеличения периода дезагрегации стабилизированного состояния цеолита» (2020); «Способ применения цеолитсодержащего минерала («Шатрашанит») для повышения продуктивности и улучшения функциональной морфологии органов сельскохозяйственных животных» (2021); «Способы введения наноструктурных агроминералов в организм животных» (2021); «Технология применения гусям наноструктурного цеолита для повышения продуктивности и улучшения качества мяса» (2021). Результаты научных исследований внедрены в ООО Агрофирма «Берсутский» Мамадышского района РТ, а также используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Нижегородская ГСХА» и ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ».

3. Визуализация морфологии печени и почек клинически здоровых животных методом атомно-силовой микроскопии имеет важное практическое значение в качестве нормативных критериев здоровых органов и в сравнительной диагностике развития гепато- и нефропатологий на ранних стадиях течения болезней.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в Российских рецензируемых журналах из Перечня ВАК

1. Ларина, Ю.В. Влияние органо-минеральной кормовой добавки на воспроизводительную функцию пушных зверей / Ю.В. Ларина, В.О. Ежков, Н.В. Сайтова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – 2021. – Т 248 (IV). – С. 141-144.

2. Ларина, Ю.В. Гематологический профиль крыс при изучении кумулятивных свойств наноструктурного цеолита / Ю.В. Ларина, Л.Р. Каюмова, В.О. Ежков, А.М. Ежкова, Р.А. Волков // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2021. - Т. 246 (II). - С. 128-131.

3. Волков, Р.А. Влияние селенсодержащих препаратов на качественные показатели молока коров в условиях повышенной техногенной нагрузки на

агросистемы / Р.А. Волков, Д.В. Портнов, Ю.В. Ларина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2021. - Т. 247(III). - С. 34-36.

4. Трemasова, А.М. Шунгит и цеолит для обезвреживания сточных вод / А.М. Трemasова, Ю.В. Ларина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2020. - Т. 243 (III). - С. 257-261.

5. Идиятов, И.И. Оценка хронической токсичности композиции лечебных средств для устранения последствий токсикозов / И.И. Идиятов, В.О. Домбровский, Ю.В. Ларина, Д.В. Алеев, В.И. Егоров // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2020. - Т. 244 (IV). - С. 92-96.

6. Яппаров, И.А. Живая масса и состав крови молодняка в зависимости от формы и дозы применения кормовой добавки «Селевер» / И.А. Яппаров, Ю.В. Ларина, В.О. Ежков, А.М. Ежкова и др. // Ветеринарный врач. – 2019. - №6. – С. 73-77.

7. Хайруллин, Д.Д. Токсикологическая оценка углеводно-витаминно-минерального концентрата «Лизунец Солевит» (Л2). / Д.Д. Хайруллин, Ш.К. Шакиров, Ю.В. Ларина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2019. - Т. 238 (II). - С. 220-223.

8. Ежкова, А.М. Морфологические изменения костной ткани норчат при гипотрофии и карликовости / А.М. Ежкова, М.С. Ежкова, А.Х. Яппаров, В.О. Ежков, Ю.В. Ларина, Н.П. Кириллов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2019. - Т. 237 (I). - С. 69-72.

9. Ежков, В.О. Ультраструктура и наноморфология почек норки американской / В.О. Ежков, М.С. Ежкова, И.А. Яппаров, И.Р. Низамеев, Е.С. Нефедьев, А.М. Ежкова, Ю.В. Ларина // Доклады Академии Наук. – 2019. – Т. 485. - №5. – С. 642-645.

10. Медетханов, Ф.А. Изучение подострой (субхронической) токсичности и кумулятивных свойств комплексного средства на основе растительного сырья / Ф.А. Медетханов, Ю.В. Ларина, Д.П. Хадеев, К.В. Муравьева, И.А. Конакова, Э.С. Яруллина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 236 (IV). - С. 130-134.

11. Ежков, В.О. Структурно-функциональное состояние печени молодняка норок при применении мелатонина / В.О. Ежков, М.С. Ежкова, А.Х. Яппаров, И.А. Яппаров, Н.П. Кириллов, Ю.В. Ларина, А.М. Ежкова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 236 (IV). - С. 89-92.

12. Ежкова, А.М. Продуктивность мехового молодняка норок при применении наноструктурного Селебена / А.М. Ежкова, В.О. Ежков, А.Х. Яппаров, И.А. Яппаров, Н.П. Кириллов, Ю.В. Ларина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 236 (IV). - С. 92-96.

13. Ежков, В.О. Поиск потенциальных путей введения наноструктурных агроминералов в организм животных / В.О. Ежков, А.Х. Яппаров, Ларина Ю.В., В.Е. Катнов, М.М. Ахметов, А.М. Ежкова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 235 (III). - С. 71-75.

14. Ежкова, А.М. Влияние селеноорганической нанокompозитной кормовой добавки на продуктивность норок / А.М. Ежкова, И.А. Яппаров, А.Х. Яппаров, В.О. Ежков, Ю.В. Ларина, Н.П. Кириллов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 235 (III). - С. 76-79.

15. Яппаров, И.А. Особенности акклиматизации норки европейской короткошерстной в условиях Республики Татарстан / И.А. Яппаров, Ю.В. Ларина, А.М. Ежкова, В.О. Ежков // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2018. - Т. 233 (I). - С. 182-186.

16. Ежкова, А.М. Функционально-технологические свойства мясного сырья при использовании в рационе животных агроминералов / А.М. Ежкова, Д.В. Ежков, Г.Я. Сафиуллина, Ю.В. Ларина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2017. - Т. 232 (IV). - С. 53-57.

17. Плотникова, Э.М. Разработка альтернативных методов оценки токсичности химических соединений на организм с использованием культуры клеток / Э.М. Плотникова, Ю.В. Ларина, И.С. Глаголева, Р.И. Фазлиахметов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. - 2013. - Т. 216. - С. 272-275.

18. Ларина, Ю.В. Фармако-токсикологические свойства миорелаксанта под шифром «Мз» для некоторых видов животных / Ю.В. Ларина, Е.Е. Борисова, Е.В. Матвеева // Ветеринарный врач. – 2013. - № 3. – С. 20-21.

Статьи в изданиях, входящих в базы данных Scopus и WebofScience

19. Faizrakhmanov, R.N. Morphofunctional characteristics of Mouse (*mus musculus musculus*) Liver on the application of various doses of nanostructural sapropel / R.N. Faizrakhmanov, Yu.V. Larina, A.M. Ezhkova, V.O. Ezhkov, E. Semakina // BIO Web of Conferences. International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources”. - 2020. - С. 00079.

20. Larina, Yu. Meat productivity and quality of goose meat when using nanostructural zeolite in feeding / Yu. Larina, V. Ezhkov, R. Fayzrakhmanov, A. Ezhkova // BIO Web of Conferences. International Scientific-Practical Conference “Agriculture and Food Security: Technology, Innovation, Markets, Human Resources”. - 2020. - С. 00028.

21. Ezhkova, A.M. Effects of nanostructured sapropel on the live weight of Geese and the Quality of their meat / A.M. Ezhkova, V.O. Ezhkov, R.N. Fayzrakhmanov, I.F. Alimov, V.E. Katnov, Yu.V. Larina // International Transaction Journal of Engineering, Management and Applied Sciences and Technologies. - 2020. - Vol. 11. - № 14. – P. 11A14.

22. Ezhkov, V.O. Ultrastructure and nanomorphology of the American Mink (*Mustela vison*) Kidney / V.O. Ezhkov, I.A. Yapparov, A.K. Yapparov, A.M. Ezhkova, Y.V. Larina, M.S. et al. // Doklady Biological Sciences. - 2019. - T. 485. - № 1. - С. 56-58.

23. Polkovnichenko, P.A. The Effect of the Treatment with Organic preparations of selenium and iodine on the latent form of Hypoelementosis of Quails and Guinea Fowls with their breeding in the Biogeochemical Conditions of the Lower Volga Region / P.A. Polkovnichenko, B.I. Vorobiev, B.V. Vorobiev, A.S. Kostin, M.A. Ahmed, Yu.V. Larina // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. – Vol. 10. – P. 1323-1330.

24. Smolentsev, S. Yu. Meat productivity of Cattle depending on the composition of the Ration / S.Yu. Smolentsev, A.Kh. Volkov, E.K. Papunidi, G.R. Yusupova, N.V.

Nikolaev, Yu.V. Larina, N.K. Romanova // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. - 2018. - Т. 9. - № 4. - С. 1247-1251.

Статьи, опубликованные в журналах, материалах и сборниках конференций

25. Ларина, Ю.В. Влияние Селецела на продуктивность и качество мяса кроликов / Ю.В. Ларина, И.А. Яппаров, Р.М. Папаев, В.О. Ежков, А.М. Ежкова // Вестник Чувашской ГСХА. - 2021. - № 3 (18). - С. 56-60.

26. Ларина, Ю.В. Изучение местно-раздражающего и алергизирующего действий наноматериала нового поколения / Ю.В. Ларина // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры фармакологии и токсикологии: «Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК», Санкт-Петербург 2021. - С. 133-135.

27. Ларина, Ю.В. Исследование состояния печени норок методом световой микроскопии / Ю.В. Ларина, В.О. Ежков // Международная научно-практическая конференция: «Научно-образовательная среда как основа развития интеллектуального потенциала сельского хозяйства регионов России», Чебоксары 22 октября 2021. – С. 370-371.

28. Каюмова, Л.Р. Изучение хронической токсичности наноструктурного цеолита / Л.Р. Каюмова, Ю.В. Ларина // В сборнике материалов Международной научной конференции студентов, аспирантов и учащейся молодежи, посвященный 150-летию со дня рождения профессора Карла Генриховича Боля: «Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК», Казань 2021. - С. 62-64.

29. Ларина, Ю.В. Мясная продуктивность и качество мяса гусей при использовании в кормлении наноструктурного цеолита / Ю.В. Ларина, В.О. Ежков, Р.Н. Файзрахманов, А.М. Ежкова // Научные труды II Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Института механизации и технического сервиса и 90-летию Казанской зоотехнической школы: «Сельское хозяйство и продовольственная безопасность: технологии, инновации, рынки, кадры». - 2020. - С. 404-414.

30. Ларина, Ю.В. Влияние нанокompозитных материалов на меховую продуктивность норок и структурно-функциональное состояние печени / Ю.В. Ларина // Материалы национальной научно-практической конференции,

посвященной 82-летию со дня рождения Заслуженного работника высшей школы РФ, Почётного профессора Брянской ГСХА, доктора ветеринарных наук, профессора Ткачева Анатолия Алексеевича: «Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства». - 2020. - С. 373-376.

31. Файзрахманов, Р.Н. Морфофункциональная характеристика печени мышей при применении разных доз наноструктурного сапропеля / Р.Н. Файзрахманов, Ю.В. Ларина, А.М. Ежкова, В.О. Ежков // Научные труды международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию аграрной науки, образования и просвещения в Среднем Поволжье: «Сельское хозяйство и продовольственная безопасность: технологии, инновации, рынки, кадры». - 2019. - С. 565-573.

32. Ежков, В.О. Ультраструктура и бионаноморфология почек норки американской / В.О. Ежков, И.А. Яппаров, А.Х. Яппаров, И.Р. Низамеев, Е.С. Нефедьев, А.М. Ежкова, Ю.В. Ларина // Материалы Международной практической конференции, посвященной 100-летию Орловской биофабрики. Всероссийский научно-исследовательский институт биологической промышленности: «Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов для АПК». - 2018. - С. 165-171.

33. Ларина, Ю.В. Острая токсичность миорелаксанта «Мз» для белых крыс / Ю.В. Ларина // Материалы Международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов: «Биотехнологии в решении экологических проблем природы, общества и человека в Евразии: Вклад молодых ученых и специалистов», Казань 26-29 марта 2013. – С. 28-29.

34. Ларина, Ю.В. Фармако-токсикологическая характеристика миорелаксанта / Ю.В. Ларина, Р.М. Асланов, Р.Д. Гареев // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции: «Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии и фармации». – 2012. – С. 155-157.

35. Асланов, Р.М. Альтернативные модели в токсикологии / Р.М. Асланов, Ю.В. Ларина, Э.М. Плотникова // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященные 65-летию ветеринарной науки Кубани: «Актуальные проблемы современной ветеринарии». - 2011. – Ч.1. – С. 22-24.

Разработанные нормативные документы

36. Ларина, Ю.В. Способы повышения мясной продуктивности кроликов при применении в их рационе нанокompозитного селцеда / Ю.В. Ларина, В.О. Ежков, И.А. Яппаров, А.М. Ежкова. - 2016. – 23с.

37. Яппаров, А.Х. Технология применения наноструктурных кормовых добавок на основе местных агроминералов сельскохозяйственным животным и птице для повышения их продуктивности и улучшения качества продукции / А.Х. Яппаров, А.М. Ежкова, В.О. Ежков и др. – 2016. – 40с.

38. Яппаров, А.Х. Приемы определения биологической безопасности наноструктурных агроминералов для использования их в кормлении сельскохозяйственных животных / А.Х. Яппаров, И.А. Яппаров, В.О. Ежков и др. – 2017. – 44с.

39. Ларина, Ю.В. Способ применения атомно-силовой микроскопии в морфологических исследованиях органов животных / Ю.В. Ларина, А.И. Гирфанов, Т.Ю. Мотина и др. – 2020. – 26с.

40. Ларина, Ю.В. Способ увеличения периода дезагрегации стабилизированного состояния цеолита / Ю.В. Ларина, В.В. Сидоров, И.Ф. Алимов и др. – 2020. - 21с.

41. Ларина, Ю.В. Способы введения наноструктурных агроминералов в организм животных / Ю.В. Ларина, В.В. Сидоров, И.Ф. Алимов и др. – 2021. – 22с.

42. Ларина, Ю.В. Технология применения гусям наноструктурного цеолита для повышения продуктивности и улучшения качества мяса / Ю.В. Ларина, В.В. Сидоров, И.Ф. Алимов и др. – 2021. – 23с.

43. Ларина, Ю.В. Способ применения цеолитсодержащего минерала («Шатрашанит») для повышения продуктивности и улучшения функциональной морфологии органов сельскохозяйственных животных / Ю.В. Ларина, В.В. Сидоров, И.Ф. Алимов и др. – 2021. – 23с

44. По результатам исследований получена положительная заявка на патент (№ 2021120480/10).