

*На правах рукописи*



**ВИНОКУРОВА ДИАНА ПЕТРОВНА**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ  
ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ ПРЕПАРАТОВ,  
ОБЛАДАЮЩИХ ОСТЕОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология,  
фармакология и токсикология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора ветеринарных наук

Краснодар 2026

Работа выполнена в Краснодарском научно-исследовательском ветеринарном институте – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»

**Научный консультант:** доктор ветеринарных наук, профессор,  
заслуженный деятель науки Кубани  
**Семененко Марина Петровна**

**Официальные оппоненты:** **Козлов Сергей Васильевич**, доктор ветеринарных наук, доцент, профессор кафедры «Болезни животных и ВСЭ» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова»

**Савинков Алексей Владимирович**, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой «Эпизоотология, патология и фармакология» ФГБОУ ВО «Самарский государственный аграрный университет»

**Марьин Евгений Михайлович**, доктор ветеринарных наук, доцент, декан факультета ветеринарной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина»

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина», г. Москва

Защита состоится «23» сентября 2026 г., в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 35.2.019.02 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, корпус факультета ветеринарной медицины.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке университета и на сайтах: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» – <http://www.kubsau.ru> и ВАК – <http://vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года

И.о. ученого секретаря  
диссертационного совета  
доктор ветеринарных наук, доцент



Новикова Елена Николаевна

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Патологии костной системы представляют собой гетерогенную группу болезней, характеризующихся разнообразными нарушениями структуры, плотности, формы или функциональных характеристик костной ткани, суставов и связочного аппарата. Эти патологические состояния могут быть вызваны воспалительными, метаболическими, инфекционными процессами, а также механическими повреждениями и хирургическими осложнениями (Оножеев А. А., 2006; Михайлова Г. Н., 2010; Перевозчиков А., Михеева Е. А., 2013; Марус С. И., 2017; Захарова Е. В., 2018; Кондрахин И. П., Шпильман И. Д.; Коледа А. Г., 2023).

В ветеринарной клинической практике наиболее распространенными заболеваниями являются артриты и артрозы (воспаления и дегенерация суставов), остеопороз, остеоартроз, дисплазия тазобедренных суставов, а также различные виды переломов, которые часто проявляются болевым синдромом, хромотой, отеками, снижением минеральной плотности костной ткани, деформацией костных структур и ограничением функциональной подвижности суставов (Ватников Ю. А., 2004; Белоусов А. И., Валова Л. В., 2008; Савинков А. В., Лаптева А. И., Орлов М. М., 2024).

Ключевыми предрасполагающими факторами развития остеопатологий у животных выступают несбалансированность рациона (дефицит или дисбаланс кальция, фосфора, витамина D, микроэлементов), гиподинамия, несоблюдение светового режима и микроклимата, что ведет к нарушению процессов костеобразования, минерализации и ремоделирования кости. У продуктивных животных высокая распространенность этих заболеваний связана с генетической направленностью современных пород крупного рогатого скота и кроссов птицы на максимальную продуктивность, у собак и кошек – сочетанием генетической предрасположенности, породными особенностями и частыми травмами, что создает экстремальную нагрузку на минеральный гомеостаз организма (Уразаев Н. А., 1986; Самотин А. М., 1995; Мищенко В. А., Мищенко А. В. и др., 2014; Афанасьев К. А., 2018; Тяпкина Е. В., 2018).

При этом информации, затрагивающей вопросы стимуляции остеогенеза у животных, в России практически нет, а та, что есть, носит разрозненный характер. В большей степени этот вопрос изучен только при патологии опорно-двигательного аппарата у мелких домашних животных, и то в процессах восстановления костной ткани при остеосинтезе в связи с возрастающим количеством травматически больных животных и большим разнообразием осложнений при лечении таких пациентов (Пичугин Ю. В., Марьин Е. М., Ермолаев В. А. и др., 2022; Бугаенко Д. А., Артемьев Д. А., Козлов С. В., Зирук И. В., 2025).

Оптимальное протекание обменных процессов в костной ткани возможно лишь при синхронизации процессов метаболизма ее органического матрикса с общим минеральным гомеостазом организма. Нарушение макроминерального обмена чаще всего выражается гипокальциемией, клиническая форма которой проявляется парестезией, тетанией, энцефалопатией, сердечной недостаточностью.

стью, судорогами (в тяжелых случаях), а также нарушениями остеодистрофического характера – хрупкостью, деформацией и переломами костей (Савинков А., Наговицина Е., Пузиков И., Лаптева Е., 2024; Ненашев И. В., Марьин Е. М., 2024).

Особенно остро эта проблема стоит в молочном скотоводстве. Рахит у молодых животных и остеодистрофия у взрослого поголовья проявляются, в первую очередь, как нарушения морфологического и структурного состава костной ткани, приводящие к увеличению числа заболеваний опорно-двигательного аппарата, ухудшению двигательных функций, задержке роста, снижению массы тела молодняка, репродуктивной функции и преждевременной выбраковке коров, что влечет за собой дополнительные затраты на лечебные мероприятия, а в конечном счете – снижение экономической эффективности отрасли в целом (Крупник Я. Г., 1987; Поваженко И. Е., 1987; Кухаренко Н. С., 1990; Казарцев В. В., Ратошный А. Н., 1999; Бурцева К. А., Мантатова Н. В., 2017). Поэтому при наличии травм или переломов, из-за экономической нецелесообразности, животных отправляют на убой (Иванов Г. Н., Егоров Н. Е., 1986; Кондрахин И. П., Мухина О. А., 1987; Шабунин С. В., Долгополов В. Н., 2014).

В мясном птицеводстве также все чаще стала возникать проблема развития различных остеопатологий, что нередко связано с дефицитом макро- и микроэлементов в кормовых рационах сельскохозяйственной птицы. В связи с чем, у высокопродуктивных бройлеров возникают дистрофические нарушения костной ткани, проявляемые слабостью нижних конечностей (дисхондроплазией), остеопорозом и переломами костей. Интенсивный рост массы тела цыплят-бройлеров с первых дней жизни практически всегда опережает рост и развитие костной ткани, формирование которой связано с особенностями минерализации в остеогенезе, что приводит к возникновению негативных метаболических изменений в организме птицы (Жуков В. М., 1990; Нуралиев Е. Р., Кочиш И. И., 2017; Власенко А. А., Семененко К. А., Василиади О. И., 2021; Addison F. C., 1978; Fujita S., Nakamura J., 1990; Nelson T. S., 1989; Taylor T. G., 1983).

Проблемам репаративного остеогенеза уделяется пристальное внимание и в лечении мелких домашних животных. При постоянно растущей численности собак и кошек уровень их травматизма является достаточно высоким показателем. По данным различных источников, от 17 до 22 % от общего количества обращений в ветеринарные клиники приходится на переломы костей конечностей (Чеходариди Ф. Н., 1999; Пичугин Ю. В., Ермолаев В. А., Марьин Е. М., 2019). На данный момент, при сложных переломах чаще всего применяют остеосинтез, но даже, если удастся собрать кость, то не всегда исход лечения оказывается положительным. Восстановление может затягиваться на длительный период и переходить в хроническое течение, либо конечность приходится ампутировать. Ветеринарные врачи-травматологи используют различные средства биологического, физического и химического воздействия на костную ткань – гормоны, анаболические стероидные препараты, растительные экстракты, электрическое и магнитное поля, ультразвук и другое. Однако сам факт множества разных методов и средств свидетельствует об их малой эффективно-

сти, так как многие из них не всегда дают желательный результат (Степанова Л. Г., Насонова Е. А., 2014).

Для профилактики и терапии остеопатологий различного происхождения ветеринарные специалисты используют, как правило, витаминно-минеральные добавки, комплексы макроэлементов – кальция и фосфора, а также витамина D, которые часто демонстрируют низкую биодоступность и отсутствие таргетности к костной ткани. Тогда как препаратов целевого назначения, обладающих патогенетическим направленным действием на процессы оссификации и репаративного остеогенеза опорно-двигательной системы у животных и птицы, в ветеринарии, практически, нет.

Все вышесказанное требует разработки современных, безопасных и высокоэффективных фармацевтических средств, обладающих мультимодальной фармакологической активностью, нормализующих уровень метаболических процессов в костной и хрящевой ткани, снижающих деструктивные изменения периферического костного скелета, а также синергидно действующих на многие взаимосвязанные звенья процесса репаративного остеогенеза, что и послужило фундаментальной основой для выбора темы настоящего исследования.

**Степень разработанности проблемы.** Исследованиями, направленными на оптимизацию минерального обмена у животных посредством применения минеральных и витаминно-минеральных добавок, в том числе в хелатной форме, способствующими профилактике и терапии заболеваний остеоидиоформного спектра, занимались такие ученые, как: Ярцев М. Я., Столяров С. Г., Сиротин А. П., Чуваев И. В., 2000; Прудеева Е. Б., 2005; Фомичев Ю. П., Веротченко М. А., 2006; Рожинская Л. Я., Арапова С. Д., Дзеранова Л. К. и др., 2008; Мотников Н. К., Ильина О. П., 2009; Мовеаров Х. Д., 2010; Залялов И. Н., Зухрабов М. Г., Булатова Э. Н., 2011; Доронова Я. Д., 2016; Фомичев Ю. П., 2017; Житлова Е. А., 2018; William S. W., Wilbur M. C., 1984.

Существенный вклад в изучение вопросов применения белковых гидролизатов на основе коллагенов – ключевых структурных компонентов соединительной ткани, сухожилий, костей, хрящей, связок и суставов, способствующих активации остеобластов и хондробластов – клеток костной и хрящевой тканей, внесли российские и зарубежные ученые – Стрелков Н. С., 1999; Башкатова Н. А., 2000; Косов А. В., 2009; Котомцев В. В., Медведев С. Ю., 2011; Мезин А. В., 2012; Мельников С. А., Накоскин А. Н., Лунева С. Н., 2014; Chow W. Y., Forman C. J., Bihan D. et al., 2018; Karna E., Szoka L., Huynh T. Y. L., Palka J. A., 2019.

Стимуляция остеогенеза в составе послеоперационной терапии у мелких непродуктивных животных описана в работах: Матвиенко В. П., 1973; Данилевского Н. Ф., Батюка И. Ф., Пушенко А. И., Токарева А. Г., 1976, 1980; Анникова В. В., Слесаренко Н. А., 2005; Десятниченко К. С., Слесаренко Н. А. и др., 2005, 2006; Слесаренко Н. А., Середы И. В., 2007; Тимофеева С. В., Концевой С. Ю., 2007; Грищенко Н. В., 2000; Гессе И. Ю., 2008; Кононович Н. А., Ковинька М. А., Стогова М. В., Горбач Е. Н., 2010; Карповой А. И., 2011; Сахно Н. В., 2008, 2012; Бочкарева В. В., Виденина В. Н., Дружининой Т. В. и др., 2016; Бу-

латова Р. Н., Ушакова М. А., 2019; Артемьева Д. А., Козлова С. В., Древко Я. Б., Ключиной А. Д., 2023. При этом для крупных животных такие исследования не проводились.

Большинство ученых связывает заболевания костной системы с дисбалансом доступности только минеральных веществ, необходимых для формирования и поддержания клеточных компонентов костного матрикса, содержание которых лимитирует рост и развитие костей скелета, а их величину и соотношение между собой рассматривают как индикатор состояния минерализации костной ткани. Однако, предлагаемые минеральные кормовые добавки не обеспечивают достаточной эффективности по профилактике и терапии остеопатологий у животных и птицы, а методы стимуляции остеогенеза и процессов восстановления костной ткани при переломах остаются открытыми и требуют более глубокого внимания и изучения.

В связи с чем, разработка препаратов, направленных на модуляцию процессов оссификации, остеогенеза и кальцификации костной ткани при остеопатологиях различной этиологии у животных, а также изучение их эффективности и безопасности, стало основой для определения цели и задач настоящего исследования.

**Цель и задачи исследования.** Разработка, фармако-токсикологическая оценка и научно-обоснованная система практического применения препаратов, обладающих остеотропным действием, при патологиях опорно-двигательного аппарата у животных и птицы.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Провести фармацевтическую разработку новых ветеринарных препаратов с различным компонентным составом, обладающих остеотропным и репаративным остеогенным действием на костную ткань животных и птицы.

2. Изучить токсикометрические параметры разработанных препаратов на организм животных.

3. Определить фармакологическое действие остеотропных препаратов на гистоструктурные изменения, биомеханические свойства костной ткани и метаболические процессы организма животных и птиц.

4. Установить клиническую эффективность препаратов силиостин и картисилан при остеопатологиях у непродуктивных животных.

5. Оценить лечебно-профилактическую эффективность препарата ково-стим при остеодистрофических заболеваниях у крупного рогатого скота.

6. Дать экономическое обоснование целесообразности применения разработанных препаратов для лечения и профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата у животных и птицы.

**Научная новизна результатов проведенных исследований.** Впервые на основании комплексных исследований разработан ряд новых остеотропных препаратов, изучены их физико-химические и токсикологические параметры. В результате системного подхода определено влияние препаратов на гомеостаз крови и биохимические маркеры метаболизма костной ткани, гистоструктуру и биомеханические свойства трубчатых костей животных и птиц, обеспечиваю-

щее максимальное положительное остеотропное действие при одновременном потенцировании их терапевтического потенциала. Экспериментально доказана лечебно-профилактическая эффективность препаратов силиостин и картисилан при замедленной консолидации полных оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей у собак и кошек.

Выявлено их положительное влияние на процессы ремоделирования костной ткани, увеличение прочности и регенерации кости, активизацию синтеза органического матрикса и процессов кальцификации на фоне нормализации общего состояния животных. В условиях промышленного животноводства установлена высокая биологическая активность и профилактическая эффективность препарата ковостим у коров в поздний сухостойный период, позволяющая предотвратить гипокальциемию в первые дни после отела, а также терапевтическая эффективность при рахите у телят.

Научная новизна исследований защищена патентами РФ на изобретение (№ 2635468 от 13.11.2017 «Способ получения комплексного препарата для оптимизации воспроизводительной функции коров при нарушении обмена веществ»; № 2642052 от 23.01.2018 «Способ профилактики и лечения нарушений обмена веществ и повышения резистентности организма у коров»; № 2785118 от 29.08.2022 «Композиция, стимулирующая репаративный остеогенез у собак и кошек»; № 2797918 от 29.06.2022 «Фармакологическое средство, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы»; № 284832 от 07.05 2024 «Средство для цыплят-бройлеров, обладающее хондропротекторным действием»). Подана заявка на патент РФ «Фармакологическое средство для профилактики и лечения остеодистрофических заболеваний у крупного рогатого скота».

Анализ экспериментальных данных позволяет проводить углубленные исследования, направленные на разработку инновационных препаратов с выраженными остеотропными свойствами, а также на расширение спектра их клинического применения, что открывает новые перспективы в области фармакотерапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, способствуя улучшению качества жизни животных и повышению эффективности ветеринарных мероприятий.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты диссертационного исследования позволили сформировать комплексный подход к созданию стратегии фармакопрофилактики и фармакотерапии остеопатологий различного генеза у непродуктивных и сельскохозяйственных животных с разработкой остеотропных средств, обладающих широким спектром фармакологической активности, направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза, оказывающих положительное влияние на гомеостаз и обменные процессы организма животных и птицы.

Для животноводства и ветеринарии предложен ряд комплексных остеотропных препаратов – картисилан, силиостин и ковостим для регуляции метаболических процессов в костной и хрящевой ткани, снижения деструктивных

изменений периферического костного скелета, обуславливающих потенцирование действующих веществ, входящих в их состав, что открывает новые возможности в области практической ветеринарной медицины, особенно при тяжелых и хронически не заживающих травмах конечностей у непродуктивных животных, а также для предотвращения осложнений, связанных с ними. На основании экспериментальных исследований предложены лекарственные формы, дозы и схемы их применения, установлена высокая лечебно-профилактическая эффективность при травмах конечностей у собак и кошек, а также остеодистрофических заболеваниях у крупного рогатого скота.

По результатам проведенных исследований в соавторстве разработаны методические рекомендации «Методические указания по анатомии домашних животных для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы студентов (опорно-двигательный аппарат) для ветсанэкспертов» (2012); «Оперативная хирургия с топографической анатомией. Часть I и II» (2016, 2017). Экспериментальные данные диссертационной работы включены в учебные пособия «Основы ветеринарной рецептуры» (2019); «Анатомия животных (остеология, артрология, миология и дерматология)» (2021); «Анатомия животных (спланхнология и ангиология)» (2022); «Анатомия животных. Интегрирующая группа, анатомия птиц», (2025) и учебник «Анатомия животных: соматическая и висцеральная группы» (Гриф ФУМО, 2025).

Материалы исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий у студентов и аспирантов по дисциплинам «Ветеринарная фармакология. Токсикология», «Клиническая фармакология» в ФГБОУ ВО Волгоградский ГАУ, ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ, ФГБОУ ВО Чувашский ГАУ, ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ, ФГБОУ ВО Удмурдский ГАУ.

Практические предложения включены в нормативные документы – инструкции по применению препаратов в ветеринарии (в порядке производственных испытаний), рассмотренные и одобренные Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протоколы №12 от 09.12.2022 г., № 10 от 10.12.2024 г., № 12 от 19.11.2025).

Результаты, полученные в ходе проведенных экспериментов, вносят значительный вклад в углубление и расширение существующих знаний о биологических эффектах препаратов с остеотропными свойствами.

**Методология и методы исследования.** Методологическая основа диссертации разработана с учетом структуры и задач исследования, что обеспечивает их последовательное выполнение в ходе лабораторных и клинических экспериментов. Теоретическая база выбора темы диссертации была сформирована на основе анализа ключевых аспектов и тенденций научных публикаций отечественных и зарубежных ученых, посвященных вопросам фармакопрофилактики и терапии остеопатологий у непродуктивных и сельскохозяйственных животных, что позволило обосновать актуальность и значимость выбранной темы в контексте ветеринарной проблематики.

Объектом исследования явились остеотропные препараты картисилан, силиостин и ковостим, лабораторные, непродуктивные и сельскохозяйственные животные и птица, что в полной мере позволило обеспечить репрезентативность данных и их применимость в различных экспериментальных условиях. Предметом исследования – патологические состояния костной системы животных различного генеза, а также закономерности и особенности влияния разработанных препаратов на биохимические маркеры метаболизма, гистоструктуру и биомеханические свойства кости в норме и патологиях.

В рамках настоящего исследования применялись стандартизированные методики для изучения доклинических и клинических характеристик остеотропных препаратов, а также оценка их эффективности с использованием комплексного методологического подхода, включающего научные методы, сравнительный анализ, обобщение эмпирических данных и статистическую обработку результатов, что позволило обеспечить высокую степень объективности и достоверности полученных выводов.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность и валидность результатов, научных положений и выводов диссертации определяется количеством клинических и лабораторных исследований с использованием современных цифровых и аналитических систем и подтверждается статистической обработкой полученного экспериментального материала, позволяющего обеспечить высокую степень точности данных исследований.

**Апробация и реализация результатов научных исследований.** Основные результаты исследований, представляющие собой основу диссертационной работы, доложены, обсуждены и одобрены на: заседаниях Ученого совета Кубанского государственного аграрного университета им. И. Т. Трубилина (2018–2024), заседаниях Ученого совета Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института и Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (2020–2025 гг.); 74-й научно-практической конференции студентов по итогам НИР за 2018 год «Научное обеспечение агропромышленного комплекса» (Краснодар, 2019); XV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных» (Краснодар, 2021); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и тенденции развития современной аграрной науки и ветеринарии», посвященной памяти д.в.н., профессора Пионтковского В. И. (Костанай, Республика Казахстан, 2021); Международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию со дня основания факультета ветеринарной медицины (Краснодар, 2024); Международной научно-практической конференции, посвященной 120-летию со дня основания Казахского научно-исследовательского ветеринарного института «120 лет Казахской ветеринарной науке: достижения и новые вызовы в обеспечении биологической безопасности» (Алматы, 2025); Всероссийском саммите советов молодых ученых и студенческих научных объединений (Краснодар, 2025); Международная научно-практическая конференция «Вопросы современных научных исследований (Questions of modern scientific research)», (Кишинев, Молдавия, 2026); Между-

народная научно-практическая конференция Современная наука: новые подходы и актуальные исследования (Modern science: new approaches and actual studies) (Прага, Чехия, 2026).

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

- фармацевтическая разработка новых ветеринарных препаратов, обладающих остеотропным и репаративным остеогенным действием на костную ткань животных и птицы;
- экспериментальные данные по изучению токсикометрических параметров препаратов картисилан, силиостин и ковостим на организм животных;
- фармакологические свойства остеотропных препаратов и их влияние на гистоструктурные изменения, биомеханические характеристики костной ткани и метаболические процессы организма животных и птиц;
- клиническая эффективность препаратов силиостин и картисилан при остеопатологиях у непродуктивных животных;
- лечебно-профилактическая эффективность препарата ковостим при остео-дистрофических заболеваниях у крупного рогатого скота;
- экономическое обоснование целесообразности применения разработанных препаратов для лечения и профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата у животных и птицы.

**Личный вклад соискателя.** Основные результаты, приведённые в экспериментальном исследовании, получены при личном участии автора, как на этапе формулирования проблемы и постановки задач, так и при разработке методических подходов к их выполнению, обработке, интерпретации результатов, написании разделов диссертации и подготовке публикаций. В работах, выполненных в соавторстве, вклад автора является определяющим. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 89 %.

В проведении ряда исследований принимали участие М. П. Семененко, А. М. Сампиев, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева, А.А. Власенко, А. А. Абрамов и другие, которым автор выражает огромную благодарность за оказанную помощь и сотрудничество.

Все авторы не имеют возражений на использование в диссертации совместных данных, на что дано их письменное согласие.

**Публикация результатов исследований.** Результаты диссертационных исследований опубликованы в 46 научных работах, в том числе 13 в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций («Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана», «Ветеринарный фармакологический вестник», «Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование», «Вестник АПК Ставрополя», «Труды Кубанского государственного аграрного университета», «Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины», 4 статьи, входящие в международные библиографиче-

ские и реферативные базы данных «Scopus» и «Web of Science», 5 патентов. Издано 4 учебных пособия, 1 учебник и 3 методических рекомендации.

**Объем и структура диссертации.** Объем диссертации составляет 393 страницы компьютерной верстки и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований и их анализ, заключение, выводы, практические предложения, список литературы и приложения. Библиографический список состоит из 463 источников, в том числе 67 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 76 рисунками и рентгенографическими снимками.

## 2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены в период с 2018 по 2025 годы в условиях отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии») в соответствии с планами научно-исследовательских работ по направлению 160. Молекулярно-биологические и нанобиотехнологические методы создания биопрепаратов нового поколения, технологии и способы их применения с целью борьбы с особо опасными инфекционными, паразитарными и незаразными болезнями животных по теме: «Разработка теоретических и экспериментальных подходов для повышения метаболического статуса и продуктивности сельскохозяйственной птицы с использованием системы фармакокоррекции и ресурсосберегающих технологий производства» (0688-2019-0008, Рег. № НИОКТР АААА-А19-119111590044-2), 4.3.1.1. Поиск новых молекулярных мишеней фармакологической регуляции патологических процессов и разработка нового поколения противовирусных, антибактериальных, противопаразитарных и противогрибковых лекарственных препаратов, в том числе биологически активных веществ (БАВ), для сохранения эпизоотического благополучия и качества здоровья сельскохозяйственных животных по теме: «Изучение влияния алиментарных факторов на остеогенез и сопряженную продуктивность животных и птиц с целью разработки способов оптимизации их питания, лечения и профилактики остеопатологий» (FGRS–2024–0002, Рег. № НИОКТР 124032500013-3).

Статистические материалы и анализ данных биохимических показателей сыворотки крови, полученной от крупного рогатого скота, содержащегося в Краснодарском крае за период с 2010 по 2024 годы, были получены из отчетной документации, предоставляемой ГБУ «Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория». При этом, основной акцент был сделан на маркеры метаболизма костной ткани и зависимых от них показателей обмена веществ.

Автор выражает признательность за помощь в проведении исследований директору ГБУ Краснодарского края «Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория», доктору ветеринарных наук, профессору О. Ю. Черных.

Отдельную благодарность за оказанную помощь и сотрудничество автор выражает своему научному консультанту – директору Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», доктору ветеринарных наук, профессору Семененко М. П., а также коллективу отдела фармакологии Краснодарского НИВИ – доктору фармацевтических наук, профессору Сампиеву А.М., доктору ветеринарных наук, профессору Кузьминовой Е. В., кандидату ветеринарных наук Абрамову А. А., кандидату ветеринарных наук Власенко А. А., кандидату экономических наук Железняковой К. А.

В рамках диссертационной работы для достижения поставленных целей были выполнены комплексные экспериментальные и научно-производственные исследования на лабораторных и сельскохозяйственных животных, осуществляемые в соответствии с: нормативно-правовой базой Российской Федерации, включающей законодательные акты, регулирующие проведение врачебно-биологических экспериментов; требованиями к подбору аналогов, постановке контрольных групп, соблюдению идентичных условий кормления и содержания животных, а также к учету и анализу полученных результатов (Фролов И. Т., 1965); международными стандартами и положениями этического кодекса, регламентирующего проведение медико-биологических исследований с животными (1985); положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS № 123, Страсбург, 1986); руководством по уходу и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council, 2011) и другими международными нормативными актами, обеспечивающими надежность и достоверность экспериментальных результатов.

Основными объектами исследования явились остеотропные препараты картисилан, силиостин и ковостим, дополнительными – лабораторные и продуктивные животные, сельскохозяйственная птица, кошки и собаки.

Картисилан (*Kartisilan*) – комплексный препарат, в состав которого входят биологически активные вещества и компоненты, взаимодополняющие и синергидно действующие на многие звенья процесса репаративного остеогенеза – кальция глицерофосфат (*Calcii glycerophosphas*), холекальциферол (*Cholecalciferol*), дигидрокверцетин (*Taxifolin*), хондроитина сульфат натрия (*Chondroitini sulfas*), глюкозамина гидрохлорид (*Glucosamine hydrochloridum*), метилсульфонилметан (*Methylsulfonylmethane*) и ортокремниевая кислота.

Силиостин (*Siliostin*) – комплексное метаболическое средство целевого назначения, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы, составляющими компонентами которого являются трава хвоща полевого (*Herba Equiseti Arvense*), почки березы повислой (*Gemmae Betulae*), витамин Д<sub>3</sub> (*Cholecalciferol*) и бентонит (*Bentonite*) Кантемировского месторождения Воронежской области.

Ковостим (*Kovostim*) – комплексный препарат для профилактики и лечения остеодистрофических заболеваний у крупного рогатого скота, содержащий

в своем составе менахинон 7 (*Menaquinon 7*), L-пролин (*L-Proline*), кальция аскорбат (*Calcium ascorbate*), кальция лактат (*Calcii lactas*) и бентонит (*Bentonite*) Кантемировского месторождения Воронежской области.

Лабораторные исследования по оценке безвредности препаратов, их фармакологических свойств и специфической активности были проведены на базе отдела фармакологии и в условиях вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института и Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. Клинические и научно-производственные эксперименты – в учебно-опытном хозяйстве «Кубань», ветеринарной клинике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина», ветеринарных клиниках «Биосфера (ИП Решетникова Н. Г.)» и «Ветеринарный лазарет», Краснодарской городской благотворительной общественной организации «Приют для пострадавших животных «Краснодог» (г. Краснодар), КФХ Ермакова Н. Л. (Краснодарский край), ЛПХ – Халдаров Исраил Юсупович (Самарская область) и других.

В качестве биологических объектов при изучении доклинических исследований препаратов (токсикометрические характеристики и специфическая фармакологическая активность) использовались белые беспородные крысы (n=128), кролики (n=20), морские свинки (n=24). В научно-производственных опытах и производственных испытаниях использовано 60 телят, 90 коров, 48 лошадей, 270 голов птицы (индейки и куры), 160 собак, 80 кошек (беспородных и различных пород (собаки – лабрадор, овчарки, шпиц, джек-рассел-терьер, ретривер, кошки – британская, персидская, корниш-рекс, британская короткошерстная, шотландская вислоухая, сиамская).

При проведении экспериментов использовались следующие виды исследований: физико-химические (n=86), органолептические (n=52), клинические (n=420), токсикологические (n=358), гематологические (n=730), биохимические (n=2456), патологоанатомические (n=148), гистологические (n=572), рентгенологические (n=286), статистические и другие.

Доклинические испытания проведены в соответствии с методологическими стандартами, изложенными в руководстве «Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия)», под ред. И. В. Саноцкого (1970); Методических рекомендациях по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии (1998); «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под редакцией профессора Р. У. Хабриева (2005); «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (часть первая), под редакцией А. Н. Миронова (2012); специфических требованиях, регламентирующих проведение доклинических исследований фармакологических препаратов для ветеринарного применения (Приказы Минсельхоза РФ от 6 марта 2018 г. №101 и от 14 марта 2025 года № 153 «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекар-

ственного препарата для ветеринарного применения»), ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности»; ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». Комплексный подход к соблюдению нормативных и методических документов обеспечил высокий уровень научной обоснованности и надежности полученных результатов, что может являться фундаментальным аспектом для последующих клинических испытаний и внедрения препаратов в ветеринарную практику.

В рамках настоящего исследования была проведена комплексная оценка количественных параметров токсичности остеотропных препаратов с целью установления их класса опасности и анализа потенциальных рисков и возможностей для проведения последующих клинических испытаний. Дизайн был разработан для выявления влияния препаратов на экспериментальных животных в условиях острого и хронического воздействия, а также для детального анализа их аллергенности и раздражающего потенциала.

Острая токсичность препаратов оценивалась на здоровых половозрелых нелинейных белых крысах, распределенных по группам методом рандомизации (распределение или выбор осуществлялся бессистемно и носил случайный характер). При этом в качестве показателя приемлемости рандомизации считалось отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по весу тела ( $\pm 10\%$ ).

Введение препаратов опытными группам грызунов осуществлялось внутрижелудочно в форме 30 % водной взвеси в объеме 5,0 мл посредством введения атравматичного зонда в пищевод. Контрольные животные получали эквивалентное количество дистиллированной воды.

Общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности во всех сериях составляла 14 суток. Учет параметров и регистрация состояния крыс осуществлялись индивидуально согласно идентификационного номера (в течение первых суток – в виде непрерывного наблюдения, далее – ежедневно на основании визуальной клинической оценки общего состояния крыс, особенностей поведения, приёма корма и воды, двигательной активности, реакций на внешние раздражители, характера дыхания, состояния шерстного покрова, проявления симптомов интоксикации и возможной гибели).

Изучение хронической токсичности остеотропных препаратов проводилось с целью выявления возможных токсических эффектов на организм теплокровных животных при его длительном пероральном применении в течение 90 дней непосредственной токсикометрии и 14 дней – периода после отмены, а также оценки степени токсического действия препаратов на органы и ткани животных в зависимости от получаемой дозы.

В ходе экспериментов оценивалась выживаемость животных, их клиническое состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, тонус скелетных мышц, тип дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, консистенция фе-

кальных масс, изменение массы тела, потребление корма и воды, гематологические и биохимические показатели крови, патологоанатомическая картина и масса внутренних органов.

Определение массы тела у животных проводилось в динамике на электронных весах (M-ER 122 ACF (JR), НПВ-300).

Формирование опытных и контрольных групп, сроки и объем исследований изложены в соответствующих разделах диссертационной работы.

Выявление раздражающего и алергизирующего действия препаратов проводилось на лабораторных белых крысах, кроликах и морских свинках при различных путях их поступления в организм животных с использованием стандартных методов с целью получения информативных и сопоставимых результатов. Оценка раздражающего потенциала остеотропных препаратов осуществлялась посредством кожных тестов, направленных на выявление сенсibilизации, местного раздражения и кожно-резорбтивного действия, а также для определения их воздействия на слизистые оболочки. Методологические аспекты алергодиагностического тестирования препаратов подробно изложены в соответствующих разделах диссертационной работы.

Изучение фармакологических свойств картисилана, силиостина и ково-стима оценивалось на основе фармакодинамического исследования на белых лабораторных крысах, птице (цыплята-бройлеры, индюки), лошадях и крупном рогатом скоте по их влиянию на клинические, биохимические, морфометрические, биомеханические показатели и гистоструктурные изменения костной ткани нижних конечностей животных.

Формирование опытных и контрольных групп, сроки и объем исследований изложены в соответствующих разделах диссертационной работы.

Морфологические и гематологические исследования крови проводились на гематологическом анализаторе для *in vitro* диагностики фирмы «ОРПННН» – Mythic 18 (страна-производитель Швейцария), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – методом Панченкова. Биохимические исследования – с помощью биохимического автоматического анализатора Vitalab Selectra Junior с версией программного обеспечения 1.0. (открытая система для проведения фотометрических тестов, изготовитель Vital Scientific N. V. Netherlands) с использованием реактивов фирмы ELITech Clinical Systems (Франция) и Analyticon biotechnologies AG (Германия) и спектрофотометре КФК-ЗКМ (ООО «ЮНИКО-СИС», Санкт-Петербург).

Компрессионные испытания костей тазовых конечностей птицы для определения прочности костной ткани выполнены на электрогидравлическом испытательном прессе «ПН-5000 кН» с силой сжатия от 1кН до 5000 кН.

Оценка рентгенографической картины костной ткани проведена на аппарате Orange 1040HF Collimator (S/N : 1908-5CL01). Диагностическая визуализация осуществлялась посредством прямой и дорсо-вентральной проекции, обеспечивающей оптимальное качество получаемых изображений.

Денситометрическая оценка состояния костей нижних конечностей цыплят-бройлеров проводилась на основе рентгенодиагностики (в прямой проек-

ции) с последующим анализом рентгенограмм в скиалогическом аспекте (замеры кортикальной зоны диафизов и выявление интенсивности светооптических зон) с помощью цифровых инструментов компьютерной программы ВидеоТест – Размер 5.0 для проведения аналитической работы с рентгеновскими изображениями.

Отбор проб для морфогистологических исследований органов и тканей лабораторных животных проводился согласно «Морфологическим исследованиям в ветеринарных лабораториях» (2008). Фотографирование готовых гистологических препаратов осуществлялось с использованием микроскопа МС 300 (Австрия) со специализированным программным обеспечением регистрации изображения цифровой камерой Leica.

Клиническая эффективность фармакотерапии и профилактики остеотропных препаратов оценивалась по физиологическим параметрам организма животных, клиническому состоянию, степени нормализации метаболического статуса, процессам регенерации костной ткани и минерализации костной мозоли у травмированных животных, а также динамике биохимического гомеостаза организма.

Подробное описание опытных и контрольных групп, а также специфики проводимых исследований в зависимости от поставленных целей и задач описано в соответствующих главах диссертационной работы.

Расчет экономической эффективности проводился по «Методическим рекомендациям по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в Агропромышленном комплексе» (2007) и «Организация ветеринарного дела» (Никитин Н. И., 2014).

Достоверность результатов, полученных в ходе экспериментальной обработки материалов, проводилась с помощью программного обеспечения фирмы Mikrossoft®, фирмы Carl Zeiss®, оценивалась по t-критерию Стьюдента и выражалась в виде средней арифметической ( $M \pm m$ ). Полученные цифровые данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

## 2.2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.2.1 Фармацевтическая разработка препаратов, обладающих остеотропным действием

Комплексом экспериментальных исследований нами была проведена фармацевтическая разработка двух остеотропных препаратов – картисилана и ковестима, а также продолжены эксперименты по изучению препарата силиостин, в ходе которой определен компонентный состав и установлены основные физико-химические характеристики препаратов.

*Картисилан (Cartisilan)* – комплексное фармакологическое средство в форме лекарственного порошка для стимулирования процессов остеогенеза, ре-

параии и замедленной консолидации при переломах костей у собак и кошек. В качестве действующих веществ содержит (в г/100): кальция глицерофосфат – 17,0; витамин D3 – 0,004; дигидрокверцетин – 17,0; хондроитина сульфат натрия – 11,0; глюкозамина гидрохлорид – 17,0; метилсульфонилметан – 17,0; шелуху риса (лузга) тонкоизмельченную – остальное. По внешнему виду представляет собой однородный мелкий белый порошок с легким кремовым оттенком.

Хранится в закрытой герметичной упаковке, в прохладном, с умеренной влажностью, защищенном от солнечных лучей месте. Температура хранения от 0 °С до + 25 °С при относительной влажности не более 75 %. Срок годности кортисилана при соблюдении условий хранения составляет 2 года.

*Силиостин (Siliostin)* – комплексное метаболическое средство целевого назначения, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы. Применяется для профилактики и терапии костных патологий различного генеза (рахит, остеодистрофия, дисхондроплазия, некроз головки бедренной кости, переломы). В качестве действующих веществ содержит (г/100): траву хвоща полевого – 15,0; почки березы повислой – 10,0; холекальциферол – 1,0; бентонит – 74,0.

Оптимальное соотношение компонентов препарата оказывает выраженное остеотропное действие за счет потенцирования его компонентов, способствуя процессам осси- и кальцификации, костной резорбции и остеогенеза, восполняя при этом запасы костного депо по остеотропным микро- и макроэлементам, нормализуя соотношения кальция и фосфора в организме, а также содержания кремния в костной ткани. По внешнему виду представляет собой мелкий однородный сыпучий порошок со своеобразным запахом светло-серого цвета. Выпускают расфасованным по 1 и 2 кг в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги или в пластиковых банках из непрозрачного ПЭВП. Температура хранения от 0 °С до + 25 °С при относительной влажности не более 75 %. Срок годности при соблюдении условий хранения составляет 2 года.

*Ковостим (Kovostim)* – комплексный препарат в форме лекарственного порошка для профилактики и лечения остеодистрофических заболеваний у крупного рогатого скота. В качестве действующих веществ содержит (в г/100): кальция аскорбат – 4,0; кальция лактат – 10,0; L-пролин – 4,0; менахинон-7 (витамин K2 в виде 1,3 % порошка) – 2,0 (20000 МЕ); холекальциферол – 0,001 (40000 МЕ). В состав ковостима входит вспомогательный компонент: бентонит – до 100,0 %. Терапевтический эффект препарата обусловлен синергидным действием входящих в его состав компонентов, направленным на оптимизацию метаболизма кальция, фосфора и формирование органического матрикса кости.

По внешнему виду представляет собой мелкий однородный сыпучий порошок со своеобразным запахом светло-серого цвета. Выпускают расфасованным по 1 и 2 кг в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги или в пластиковых банках из непрозрачного ПЭВП. Хранят в сухом, прохладном, защищенном от прямых солнечных лучей месте при температуре от –10 °С до +25 °С при относительной влажности не более 75 %. Срок годности при соблюдении условий хранения составляет 2 года.

## 2.2.2 Токсикометрические характеристики остеотропных препаратов

Эксперименты по изучению токсикологических параметров картисилана, силиостина и ковостима проводились на здоровых половозрелых белых беспородных крысах обоего пола, кроликах породы Калифорнийский и морских свинках. В рамках экспериментальной концепции исследования оценка токсического воздействия препаратов на организм подопытных животных осуществлялась в условиях как острого, так и хронического воздействия. Кроме того, проводился анализ возможных аллергических реакций и местных раздражающих эффектов препаратов.

На основе токсикометрических данных и результатов длительного мониторинга в постинтоксикационном периоде острого отравления, установлено, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», препараты картисилан, силиостин и ковостим относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

В рамках исследования субхронической и хронической токсичности остеотропных препаратов отклонений в клиническом статусе и физиологическом состоянии экспериментальных животных на протяжении всего периода наблюдений не установлено. Применение картисилана, силиостина и ковостима не влияет на аппетит грызунов (кормовые привычки сохраняются в полном объеме), поведенческие реакции (горизонтальная, вертикальная активность, исследовательское поведение и физиологические параметры мочеиспускания и дефекации), реакции на внешние раздражители (прикосновение, постукивание по клетке) и двигательную активность. Изменений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем не выявлено.

Их длительное применение не оказывает негативного воздействия на выживаемость и параметры массы тела животных, а также способствует интенсификации метаболических процессов в организме, что подтверждается увеличением ряда морфологических и биохимических показателей крови в пределах референсных значений. Под действием препаратов происходит активизация эритро- и гемопоеза, обусловленная увеличением концентрации эритроцитов на 9,3–11,1 %, гемоглобина – на 8,8–9,8 %. На фоне физиологически нормальных значений основных метаболических показателей, у грызунов опытных групп уровень общего белка возрастает на 6,0–8,7 %, общего кальция – на 13,8–39,3 %, неорганического фосфора – на 14,4–28,8 %. Активность аланинаминотрансферазы, напротив, снижается, в среднем, на 10,4–25,7 % ( $p \leq 0,01$ ), щелочной фосфатазы – 5,5–10,0 % соответственно.

Анализом гравиметрических показателей установлена положительная возрастная динамика массы тела крыс, при которой проявляется «дозозависимый эффект» действия остеотропных препаратов – их максимальные дозы не только не угнетают физиологическое состояние животных, но и способствуют анаболической активности белоксинтетической функции печени. В группах с максимальной дозой препаратов среднесуточные приросты массы тела животных пре-

вышали показатели контрольной группы в среднем на 15,7–21,4 % при высокой степени достоверности ( $p \leq 0,05$ ).

Результатами проведенных патологоанатомических исследований статистически значимого увеличения функциональной нагрузки на органы и системы лабораторных животных при длительном воздействии картисилана, силиостина и ковостима в условно-токсических концентрациях не установлено.

Аллергодиагностические исследования не выявили у препаратов потенциальной раздражающей и аллергенной активности в условиях токсикологических экспериментов, как при экспресс-сенсibilизации, так и при непосредственном нанесении на слизистые оболочки экспериментальных животных.

### 2.2.3 Фармакологические свойства остеотропных препаратов

Фармакологические свойства остеотропных препаратов оценивались по их влиянию на клинические, биохимические, морфометрические, биомеханические показатели и гистоструктурные изменения костной ткани нижних конечностей животных.

#### 2.2.3.1 Влияние препарата силиостин на биохимические маркеры метаболизма костной ткани у собак и кошек

Эксперимент проведен в условиях приюта для животных «Краснодог», г. Краснодара на беспородных собаках и кошках в возрасте от 1 года до 5 лет с переломами конечностей разной степени тяжести. При этом животные были гетерогенны и включали как самок, так и самцов. Для постановки опыта было сформировано две группы животных – собак ( $n=9$ ) и кошек ( $n=6$ ), как после операционного хирургического вмешательства по репозиции костных отломков, так и по результатам рентгенографии конечностей. В ряде случаев накостный остеосинтез был усилен пластинами и/или спицами с дополнительной фиксацией проволокой для соединения смещенных отломков и обеспечения лучшего сращения кости (рис. 1, 2).



Рисунок 1 – Собака, кличка Весельчак, оскольчатый перелом верхней трети диафиза правой задней конечности; остеосинтез спицами



Рисунок 2 – Кот, кличка Дачник, перелом в области диафиза правой плечевой кости; остеосинтез спицами

После клинического осмотра подопытным животным с целью стимуляции процессов оссификации во влажные корма ежедневно вводился препарат силиостин в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 30 дней восстановительного периода.

Кровь для оценки биохимических показателей гомеостаза животных и выявления маркеров метаболизма костной ткани отбиралась дважды – сразу после формирования групп и через месяц применения препарата силиостин. Кроме того, в ходе эксперимента регулярно учитывалось физиологическое состояние животных, а также интенсивность и характер двигательной активности конечностей.

Оценка влияния препарата силиостин на динамику изменения биохимических показателей сыворотки крови собак и кошек показала, что его включение во влажные корма животным после операционного хирургического вмешательства по репозиции костных отломков, обеспечило снижение уровня общего белка на 18,9–25,1 % и гамма-глобулинов на 27,1–31,8 % относительно фоновых значений. Поскольку гиперпротеинемия с одновременным возрастанием доли  $\gamma$ -глобулиновой фракции связана с усилением биосинтеза глобулинов в клеточных элементах системы фагоцитирующих мононуклеаров и увеличением синтеза белков острой фазы, снижение данных показателей после применения силиостина указывает на ослабление воспалительного процесса в области травмированной конечности.

Нормализация протеинсинтетической функции отразилась и на показателях мочевины и креатинина, концентрации которых снизились на 21,2–10,6 % и 9,2–13,5 % соответственно. Гиперфосфатаземия, регистрируемая в начале исследований, через 30 дней применения силиостина достоверно снижалась в 1,27 раза (собаки) ( $p \leq 0,01$ ) и 1,58 раза (кошки) ( $p \leq 0,05$ ). Являясь показателем ремоделирования костной ткани, костный фермент щелочной фосфатазы служит маркером костеобразования, отражая активность остеобластов в месте перелома, поэтому ее плавное динамическое снижение указывает на существенное ослабление напряженности систем, отвечающих за метаболизм костной ткани у животных и инициацию минерализации костного матрикса в процессе ремоделирования сломанных костей.

В показателях минерального обмена наиболее существенные изменения произошли в динамике фосфора, концентрация которого в группе собак увеличилась в 1,9 раза ( $p \leq 0,01$ ) на фоне умеренного повышения общего кальция в сыворотке крови (на 19,3 %). В группе кошек содержание фосфора выросло в 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ), кальция – в 1,71 раза ( $p \leq 0,01$ ). Нарастание концентрации кальция в крови снижает напряжение гомеостатических систем, характерных для стресс-реакции организма в ответ на повреждение тканей кости и способствует увеличению депо кальция в организме, являясь важнейшим предиктором успешного накопного остеосинтеза, образования осадка кальций-фосфатного комплекса, с дальнейшим его связыванием со структурой органического матрикса и отложением гидроксиапатита.

Кальций-фосфорное соотношение у животных имело тенденцию к стабилизации, составляя 1,86 (собаки) и 1,01(кошки), однако оптимальных значений ни в одной из групп достичь не удалось.

Таким образом, использование силиостина у пациентов с переломами конечностей разной степени тяжести направлено на снижение в период адаптивной перестройки интенсивности резорбции костной ткани, ускорения костного ремоделирования за счет активации костеобразования с выраженным превалированием последнего. Данная фармакологическая стимуляция в комплексе с хирургическим лечением способна существенно сократить сроки терапии, а также способствовать увеличению массы костной ткани и улучшению ее качества.

### **2.2.3.2 Влияние силиостина на структурные изменения и биомеханические свойства трубчатых костей индюков**

Исследования проведены на 4-х месячных индейках и индюках в условиях КФХ Ермакова Н. Л. Содержание птицы – напольное, на глубокой подстилке из опилок. Плотность посадки – 1,5 м<sup>3</sup> на одну особь. Кормление осуществлялось гранулированным полнорационным комбикормом (ПК) производства ООО «Микс-лайн» (Краснодарский край), поение – из ниппельных поилок.

Предварительной оценкой клинического состояния из стада была отобрана птица (n=28) с внешними признаками, характерными для нарушения опорно-двигательного аппарата – осторожное опирание конечностей на землю, хромота, отеки и уплотнение мягких тканей в области цевки и пальцев, болезненность при пальпации, из которой в последующем было сформировано две группы – опытная (n=14) и контрольная (n=14). Кроме этого, в дизайн эксперимента была введена еще одна группа индюков (n=14), состоящая из клинически здоровых особей (интактный контроль) для сравнительной оценки динамики снижения или нарастания патологических процессов в группах.

Опытной птице на протяжении 30 дней экспериментального периода в кормовые рационы вводился препарат силиостин из расчета 2 % к массе корма, тогда как индюки контрольных групп (больные и интактные) ничего кроме ПК не получали. В ходе исследования за всей подопытной птицей осуществлялся физикальный контроль с фиксацией основных признаков костной патологии.

По окончанию эксперимента был проведен забой птицы (по 4 из каждой группы) с полным извлечением внутренних органов, анатомической разделкой и отделением костей нижних конечностей. Разделенные части подвергались ручной обвалке с дальнейшей анатомической зачисткой костей, включающей в себя удаление сухожилий и хрящевой ткани. После чего осуществлялось рентгенографическое исследование костей бедер и голени птицы всех групп на рентген аппарате с последующими компрессионными испытаниями фрагментов костей для определения наибольшей предельной нагрузки с помощью электрогидравлического испытательного пресса «ПИ-5000 кН» в диапазоне силы сжатия от 1кН (100 кг) до 5000 кН (500 тонн).

Для исследования использовались диафизарные участки костей голени, наиболее близкие к форме прямого цилиндра, из которой после распилов под

углом  $90^\circ$  были получены по 3 образца цилиндрической формы с высотой 40 мм. Сжатие на костный цилиндр осуществлялось в вертикальном направлении до момента его разрушения. В процессе проведения испытания записывалась диаграмма сжатия в координатах «напряжение – деформация» для получения таких характеристик костной ткани, как предел прочности, предел текучести, модуль упругости и относительная деформация. В последующем каждая кость была охарактеризована по результатам 3 измерений.

По итогам клинического наблюдения за индюками опытной группы на 12 день эксперимента было диагностировано снижение хромоты и отека мягких тканей, тогда как в контрольной группе данные показатели, напротив, ухудшились, что подтвердилось результатами рентгенографии (рис. 3–5).



Рисунок 3 – Сравнительная рентгенографическая оценка нижних конечностей индюков (А – опыт, Б – интактные)



Рисунок 4 – Сравнительная рентгенографическая оценка нижних конечностей индюков (А – контроль, Б – интактные)

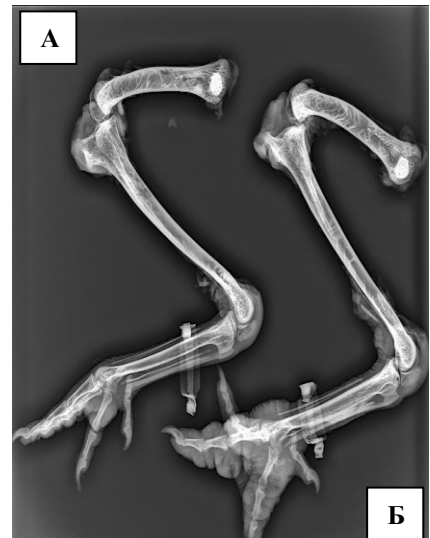


Рисунок 5 – Сравнительная рентгенографическая оценка нижних конечностей индюков (А – опыт, Б – контроль)

На рентгенограммах костей тазовой конечности индюков в боковой проекции травматические повреждения не выявлены. Во всех группах форма и величина бедренных костей, голеней и фаланг пальцев соответствовала анатомической норме и согласовывалась с возрастом. Суставные поверхности конгруэнтны, формируя естественную суставную щель, однако состояние окружающих мягких тканей птицы указывает на наличие отека и воспалительных процессов. Особенно данные признаки были выражены у индюков контрольной группы, на конечностях которых в области пальцев визуализировались уплотнения мягких тканей, что может указывать на отложение солей в этой области. У птицы опытной группы подобные изменения либо не выявлялись, либо были слабо выражены.

Контуры костей во всех группах четкие, ровные и непрерывные, при этом структура костной ткани у птицы опытной группы и интактных индюков одинакова, тогда как в группе птицы, не получавшей препарат силиостин, кон-

трастность изображения ниже, особенно на эпифизах бедренных костей и, в ряде случаев, костей голени.

Интенсивность и четкость компактного слоя, и в первую очередь, на бедренных костях, у птицы опытной группы была выше. Кроме того, на рентгенограммах просматривалось значительное увеличение костных перекладин губчатого вещества, что может быть результатом физиологической (функциональной) перестройки и указывать на большую плотность и прочность костей тазовых конечностей птицы опытной группы.

Следующим этапом исследований явилась оценка влияния препарата силиостин на прочность и биомеханические свойства костной ткани индюков, для чего подготовленные костные цилиндры поочередно устанавливались на точку воздействия силы сжатия в электрогидравлическом прессе, на который подавалась плавно нарастающая сила от минимального значения в 1кН и более до момента разлома костного цилиндра.

В ходе исследования установлено, что предел прочности костей (максимальная нагрузка, которую выдерживает образец до его полного разрушения) опытной и контрольной групп имел существенные различия (таблица 1).

Таблица 1 – Механическая прочность костей индюков ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )

| Группа      | Максимальное значение предельной нагрузки<br>костей голени, кН |
|-------------|--|
| Опытная     | 3,442±0,11**   |
| Контрольная | 1,964±0,08   |

Степень достоверности: \*\*  $p \leq 0,01$  по отношению к контролю

Костные цилиндры, полученные от птицы опытной группы, выдерживали нагрузку в 1,75 раза большую, чем такие же цилиндры из костей контрольных аналогов.

Важным показателем биомеханических свойств костной ткани является предел текучести – напряжение, при котором начинает развиваться пластическая деформация образца костной ткани. Если предел текучести превышает показатели упругой деформации после снятия напряжения, при которых геометрия костного образца не возвращается к исходной форме, то данная деформация как раз и переходит в разряд пластической. То есть, с точки зрения физиологии, основным критерием данного показателя является оценка максимального напряжения при сжатии, которое не способно привести к появлению в костных цилиндрах необратимых изменений его структуры.

Согласно полученным данным, приведенным на рисунках 6–7, видно, что с ростом напряженности модуль упругости между группами начинает сильно различаться. В опытной группе костные цилиндры при приближении к пределу прочности показывают лучшую сопротивляемость нагрузке, чем в группе контроля.

При экспериментальной нагрузке на кости индюков в группах в процессе компрессионных испытаний костные цилиндры птицы опытной группы не испытывали значительной деформации до определенного предела (до точки раз-

лома кости), тогда как в контрольной группе на графике отмечены резкие линейные скачки, указывающие на частичную деформацию и разломы костной ткани с последующим необратимым повреждением.

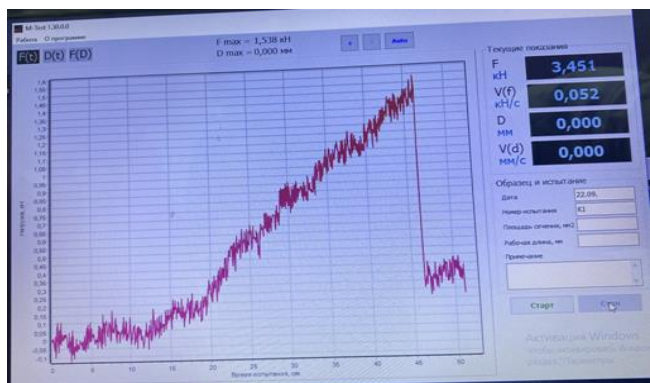


Рисунок 6 – График компрессионных испытаний костей тазовых конечностей индюков опытной группы

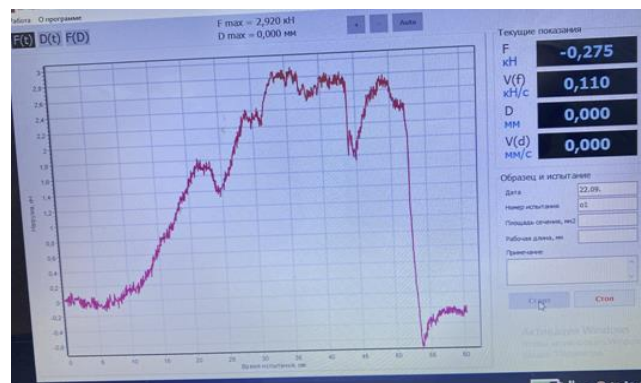


Рисунок 7 – График компрессионных испытаний костей тазовых конечностей индюков контрольной группы

Проведенный анализ излома может свидетельствовать о преобладании в контрольной группе хрупкого характера разрушения костных цилиндров при механическом сжатии.

Исходя из результатов исследования можно отметить, что введение в рационы бройлерных кроссов индюков препарата силиостин оказывает положительное влияние на минерализацию компактного слоя костей тазовых конечностей птицы и их прочность, а также увеличивает суммарную долю костных балок губчатого вещества. Препарат способствует существенному увеличению количественных характеристик таких биофизических параметров костной структуры, как прочность, упругость и устойчивость к механической деформации.

### 2.2.3.3 Влияние силиостина на гистоструктуру костной ткани цыплят-бройлеров

Исследования по оценке влияния препарата силиостин на гистологическую структуру клеток костной ткани цыплят-бройлеров проведены в условиях вивария физиологического двора ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» согласно методическим рекомендациям ВНИТИП (Сергиев Посад, 2013) на цыплятах-бройлерах кросса Arbor Acres с 7 по 42 день выращивания.

Из 7-дневных цыплят (после уравнительного периода) по принципу пар-аналогов было сформировано две группы по 36 голов в каждой. В уравнительный период цыплята во всех группах получали одинаковый полнорационный комбикорм (ПК). В дальнейшем аналоги первой (контрольной) группы на протяжении всего периода выращивания получали ПК без добавок. В ПК для второй (опытной) группы вводился комплексный препарат силиостин в дозе 1,0 %.

По окончании экспериментального периода из каждой группы был произведен убой пяти особей для проведения гистологического исследования

костной ткани тазовых конечностей цыплят-бройлеров. Для гистологического исследования у цыплят каждой группы отбирались участки бедренной кости.

Введение в рацион цыплятам-бройлерам силиостина оказало влияние на гистоструктуру костной ткани, проявляемую увеличением интенсивности роста хондроцитов, минерализацией компактного слоя костей конечностей, а также повышением прочности костных трабекул (рис. 8–9).

В контрольной группе наблюдалось значительное разволокнение костных балок, при котором костные трабекулы теряют свою компактную структуру, расщепляясь на отдельные волокна или пучки (рис. 10). Этот процесс указывает на деструкцию костной ткани, снижение ее плотности и хрупкость.

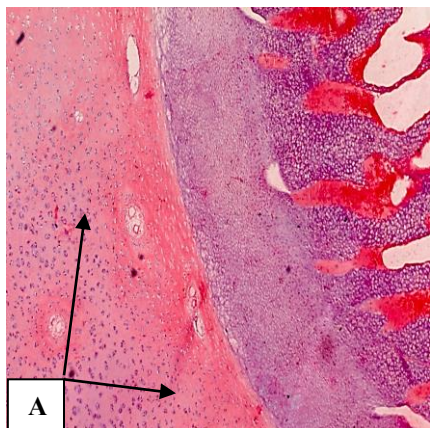


Рисунок 8 – Многочисленные делящиеся хондроциты (А) кости индюков опытной группы

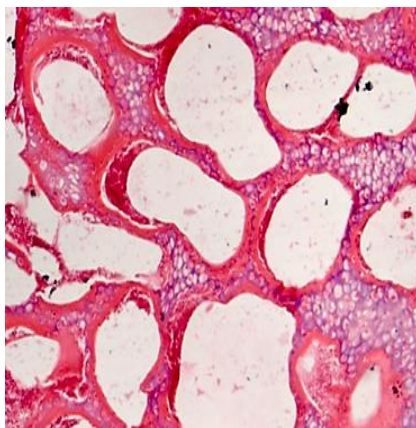


Рисунок 9 – Зона обызвествленного хряща, опытная группа

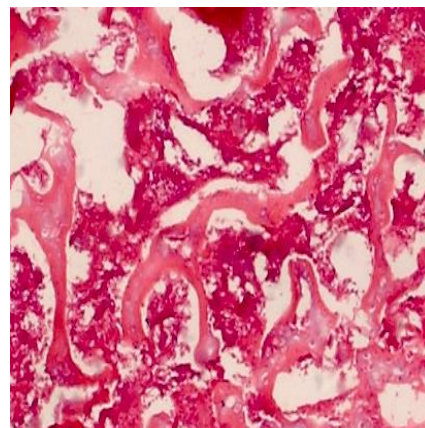


Рисунок 10 – Зона обызвествленного хряща, контрольная группа. Значительное разволокнение костных балок

Таким образом, силиостин оказывает влияние на гистоструктуру костной ткани, проявляемую в увеличении интенсивности развития и пролиферации составных компонентов эпифизарной пластинки роста, а также прочности костных балок, что в перспективе влияет на прочность костей в целом и укрепление тазовых конечностей в частности.

#### 2.2.3.4 Влияние картисилана на состояние опорно-двигательного аппарата и обменные процессы лошадей

Опыт проведен в условиях УПЦ по коневодству учебно-опытного хозяйства «Кубань» ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ на лошадях (n=15) в возрасте до 7 лет с массой тела 500–600 кг. Для выявления животных с патологиями или нарушениями минерального обмена был собран анамнез, проведен клинический осмотр, а также отобрана кровь для биохимического исследования. По итогам скрининга были выявлены животные с артрозами, деформациями копыт, тендинитами.

Предварительными исследованиями сыворотки крови у лошадей была установлена умеренная гипопропротеинемия, обусловленная снижением уровня альбуминов при одновременном увеличении количества бета-глобулиновой

фракции, а также увеличение концентрации глюкозы, билирубина, триглицеридов и щелочной фосфатазы.

Длительность эксперимента составила 3 недели, на протяжении которых лошадям опытной группы (n=9) ежедневно задавались болюсы с картисиланом. Контрольная группа животных (n=6) медикаментозную терапию не получала, находясь на привычном рационе.

Фармакодинамика картисилана, оцениваемая по активности основных показателей сыворотки крови, характеризовалась улучшением ряда ее биохимических констант – маркеров состояния печени и костной ткани. Уровень общего белка у животных увеличился на 14,1 %, альбуминов – на 30,4 % на фоне снижения фракции β-глобулинов на 26,7 %. Картисилан обеспечил регуляцию углеводного обмена, что отразилось на содержании глюкозы, концентрация которой снизилась на 16,8 %, чего не было отмечено у контрольных лошадей (таблица 2).

Таблица 2 – Биохимические показатели крови лошадей через 21 день применения картисилана (M±m)

| Показатели                     | Фон        | Группы        |                   | Границы референсных пределов |
|--------------------------------|------------|---------------|-------------------|------------------------------|
|                                |            | Опытная (n=9) | Контрольная (n=6) |                              |
| Белок общий, г/л               | 57,6±5,3   | 65,7±6,2*     | 59,8±4,8          | 59–78                        |
| Альбумины, %                   | 32,6±2,8   | 42,5±3,6      | 39,5±4,1          | 35–45                        |
| α-глобулины, %                 | 15,1±0,9   | 14,8±2,1      | 15,2±1,9          | 14–18                        |
| β-глобулины, %                 | 29,6±1,1   | 21,7±0,8      | 26,7±2,3          | 20–26                        |
| γ-глобулины, %                 | 22,7±2,7   | 21,0±3,5      | 18,6±1,8          | 18–24                        |
| Мочевина, ммоль/л              | 8,45±1,3   | 8,54±0,6      | 8,4±0,8           | 3,7–8,8                      |
| Глюкоза, ммоль/л               | 7,6±0,8    | 6,3±0,2       | 7,1±0,4           | 3,5–6,3                      |
| Холестерин, ммоль/л            | 2,73±0,03  | 2,76±0,09     | 2,66±0,07         | 1,8–3,7                      |
| Аспаратаминотрансфераза, Ед/л  | 298,5±13,3 | 276,5±12,4    | 294,6±16,2        | 115,7–300,0                  |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л   | 23,4±2,0   | 17,33±1,9     | 21,2±2,4          | 2,7–20,5                     |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л       | 327,6±11,9 | 265,0±15,2**  | 319,3±12,8        | 50,1–257                     |
| Общий билирубин, мкмоль/л      | 56,2±3,7   | 39,9±4,0      | 39,6±3,6          | 5,4–51,4                     |
| Прямой билирубин, мкмоль/л     | 4,6±0,08   | 5,1±0,8       | 3,7±0,4           | 0–10                         |
| Креатинин, ммоль/л             | 116,9±9,4  | 117,6±5,2     | 115,8±9,4         | 76,8–180,0                   |
| Хлориды, ммоль/л               | 97,3±4,1   | 98,2±3,6      | 95,9±5,8          | 97,2–110,1                   |
| Кальций общий, ммоль/л         | 2,6±0,5    | 3,08±0,3*     | 2,6±0,7           | 2,6–3,5                      |
| Фосфор неорганический, ммоль/л | 0,93±0,08  | 1,06±0,05     | 0,73±0,07         | 0,7–1,7                      |
| Цинк, мкг%                     | 135,1±4,5  | 144,1±8,6     | 120,2±5,9         | 80–180                       |
| Медь, мкг%                     | 99,2±4,0   | 106,1±3,3     | 87,7±2,1          | 40–200                       |

Степень достоверности: \*p≤0,05; \*\* p≤0,01 по отношению к контролю

Маркеры состояния печени и костной ткани, такие как аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, общий кальций и неорганический фосфор стабилизировались. Межгрупповые различия с контрольными животными по АсАТ составили 22,5 %, ЩФ –20,4 %, кальцию – 18,5 % и фосфору – 45,2 %. Под действием пре-

парата в крови лошадей произошло увеличение цинка и меди – на 6,7 % и 7,0 % соответственно, чего не было выявлено у контрольных аналогов.

Таким образом, курсовое применение препарата оказало положительное влияние на клинический статус животных, в частности на состояние опорно-двигательного аппарата, и в первую очередь, суставов и копыт за счет усиления пролиферации остео- и хондробластов в костной и хрящевой ткани. Благодаря своему уникальному составу картисилан положительно влияет на общее состояние организма, улучшая метаболические процессы в печени, стимулирует репаративные процессы в костной и хрящевой ткани, нормализует фосфорно-кальциевый обмен, оказывает хондростимулирующее и регенерирующее действие.

### **2.2.3.5 Влияние ковостима на биохимический профиль крупного рогатого скота**

Опыт по оценке влияния препарата ковостим на биохимический профиль крупного рогатого скота был проведен на коровах (n=20) в возрасте до 5 лет с массой тела 500–600 кг. Для выявления животных с нарушениями обменных процессов был собран анамнез, проведен клинический осмотр, а также отобрана кровь для биохимического исследования.

При анализе данных сыворотки крови животных установлен ряд отклонений от референсных значений, обусловленных гипопроотеинемией, низким уровнем  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, гипокальциемией и гипотриглицеридемией на фоне увеличения аспаратаминотрансферазы и умеренной гипергликемии.

Биохимические нарушения гомеостаза подтверждались клиническими исследованиями коров, взятых в эксперимент. При осмотре животных регистрировались признаки артроза и артрита, деформации копыт и тендиниты.

После мониторинга коровы были разделены на две группы. Опытной группе животных препарат ковостим задавался ежедневно с кормом на протяжении трех недель из расчета 50 г на голову. Контрольная группа содержалась только на кормовом рационе, принятом в хозяйстве. По окончании эксперимента у животных была повторно взята кровь на биохимический анализ, по результатам которого установлено следующее. За три недели скармливания ковостима уровень общего белка в опытной группе животных увеличился на 8,3 % в сравнении с фоновыми значениями и на 9,3 % ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с группой контрольных аналогов. Отмечена стабилизация фракционного состава сыворотки крови, обусловленная перераспределением глобулинов в сторону снижения  $\gamma$ -глобулинов на фоне возрастания фракции  $\alpha$ -глобулинов. Подобная картина характеризует снижение умеренного хронического воспалительного процесса, протекающего на фоне длительного раздражения системы фагоцитирующих мононуклеаров.

Уровень аспаратаминотрансферазы у опытных коров снизился на 16,9 %. С контрольными животными межгрупповые различия были еще более выраженными, составляя 19,1 % при высокой степени достоверности ( $p \leq 0,05$ ).

Препарат оказал стимулирующее влияние на минеральный обмен коров, и в первую очередь, на обмен кальция, уровень которого за период эксперимента вырос на 23,9 %, тогда как в группе контрольных животных значения данного метаболита изменений не претерпели. Напротив, у коров, не получавших препарат ковостим, произошло ухудшение кальций-фосфорного соотношения, которое в начале экспериментального периода составляло 1,23, а к концу исследований – 0,88, что характеризует высокий риск развития заболеваний остеодистрофического характера. Тогда как у опытных животных соотношение фосфора и кальция находилось на уровне 1,33. Активность щелочной фосфатазы в опытной группе снизилась на 11,2 %, однако, достоверности по показателю выявить не удалось.

Таким образом, установлено, что препарат ковостим оказывает значительное влияние на метаболические процессы организма коров, стимулируя белковый и минеральный обмены, что обеспечивает нормализацию биохимической составляющей крови и снижает риск развития остеопатологий у животных.

### **2.3.2 Разработка показаний к применению и лечебно-профилактическая эффективность остеотропных препаратов**

#### **2.3.2.1 Эффективность препарата силиостин в восстановительном лечении переломов дистального отдела бедренных костей у котенка (клинический случай)**

Эффективность препарата силиостин в восстановительном лечении переломов оценивалась по его влиянию на клиническое состояние, сроки выздоровления и рентгенографию у 3-месячного котенка с закрытыми переломами в области обеих бедренных костей в результате травмы неизвестной этиологии.

В результате первичного клинического осмотра установлено, что котенок не опирается на задние лапы, передвигаясь посредством передних конечностей, либо опирается на кончики задних конечностей, поднимая таз вверх. В положении «сидя» опускается на боковую поверхность бедра без нагрузки на кости голени (рис. 11). При попытке сесть или лечь у животного присутствует сильный тремор всего тела. Общее состояние характеризовалось угнетением, вялостью, сниженным аппетитом. Пальпация травмированного участка конечностей была болезненной, местная температура повышена до 39,9 °С, присутствовал сильный отек мягких тканей, кожный покров нарушен не был.

На рентгенограммах (рис. 12) визуально просматривался закрытый перелом дистальной трети диафиза обеих бедренных костей с умеренным смещением.

Проводимая силиостином фармакотерапия в дозе 2 г препарата внутрь ежедневно до восстановления костной структуры задних конечностей способствовала улучшению клинического состояния животного уже на 6 день лечения, уменьшению хромоты к 8 дню и полному выздоровлению на 17 день приема препарата. Силиостин ускорил процесс регенерации костной ткани и минерализацию костной мозоли травмированного котенка, а также раннюю консо-

лидацию переломов, что подтверждалось результатами рентгенографии бедренных костей в боковой проекции (рис. 13).



Рисунок 11 – Боковое положение тела при сидении, невозможность опираться на задние конечности



Рисунок 12 – Рентгенография бедренных костей во фронтальной проекции до лечения

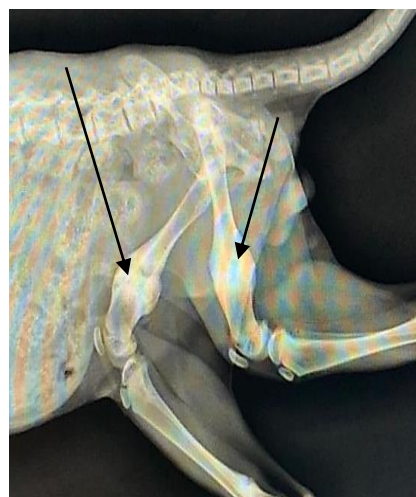


Рисунок 13 – Рентгенография бедренных костей в боковой проекции после лечения

Биохимическими исследованиями установлено, что ежедневное скармливание силиостина способствовало нормализации метаболического статуса организма котенка. Практически все основные показатели обменных реакций соответствовали значениям референсной нормы.

Таким образом, установлено, что препарат силиостин ускоряет процесс регенерации костной ткани и минерализацию костной мозоли травмированных животных. При его использовании была выявлена тенденция к повышению прочности костной мозоли и ранняя консолидация переломов.

### **2.3.2.2 Терапевтическая эффективность силиостина при замедленной консолидации полных оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей со смещением у собак**

Исследования по оценке терапевтической эффективности силиостина при лечении собак с наличием открытых и закрытых оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей (бедро и предплечье) со смещением проведены в условиях приюта «Краснодог» (г. Краснодар). Основной причиной травмирования собак явились автотравмы. У одного животного перелом возник в результате огнестрельного ранения, при этом осколки пули в процессе первичного осмотра собаки извлечь не удалось.

При поступлении в приют всем животным были проведены хирургические манипуляции разной сложности для репозиции костных отломков (остеосинтез), однако, несмотря на фиксацию, процесс оссификации был замедлен, в результате чего собаки длительное время находились в лежачем состоянии, не проявляя попыток опираться на травмированную конечность вследствие сильной болезненности в области перелома. На этом фоне ежедневное применение соба-

кам с влажным кормом препарата силиостин в дозе 0,6 г/кг массы тела, оказало положительное влияние гомеостаз крови, обусловленное увеличением концентрации гемоглобина на 18,4 % ( $p \leq 0,05$ ), эритроцитов – на 13,4 %. Высокий уровень общего белка на фоне хронического воспаления снизился на 23,4 %, сохраняясь в рамках референсных границ, концентрация ЩФ уменьшилась на 17,3 %, общий кальций, напротив, увеличился на 21,4 % ( $p \leq 0,01$ ).

Нестабильность костного синтеза и отсутствие признаков консолидации, выявляемые у животных при фоновых рентгенограммах, через 30 дней сопроводительной терапии силиостином, исчезли. На контрольных рентгенограммах выявлялись четкие границы костей, визуализировались признаки сближения и соединения костных отломков, выраженная плотность и контрастность, а также линия компактного вещества, указывающие на повышение минерализации костей и формирование костной мозоли.

Применение силиостина оказало влияние на общее состояние животных, у собак исчезла болезненность и отек в области перелома при пальпации, произошло постепенное возвращение опороспособности (животные начали наступать на травмированную конечность) и подвижности суставов.

Таким образом, использование силиостина собакам при замедленной консолидации полных оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей со смещением способствует снижению воспалительных и катаболических процессов в мягких тканях, обеспечивает положительный кальциевый баланс, а также нормализацию уровня костного фермента щелочной фосфатазы, концентрацию которой в крови рассматривают как один из маркеров остеогенеза.

Проведенные исследования показывают, что силиостин можно рекомендовать в качестве терапевтического лекарственного средства в травматологии, особенно при тяжелых и хронически не заживающих травмах конечностей.

### **2.3.2.3 Эффективность картисилана при остеохондродисплазии (хондро-артропатии) у кошки (клинический случай)**

Эксперимент проведен в условиях клиники факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Кубанский ГАУ», куда поступила кошка шотландской породы с диагнозом остеохондродисплазия (хондро-артропатия) шотландских вислоухих кошек. Основной причиной обращения в клинику явились регулярные вывихи тазобедренного сустава правой конечности, болезненность в области костей и стоп, агрессивное поведение, при котором животное не позволяло прикасаться к себе, особенно к пораженным участкам.

При клиническом обследовании в области плюсневого сустава было установлено структурное изменение с разрастанием костной ткани и патологическим развитием плюсневых костей (уменьшение их длины) (рис. 14). При рентгенографии выявлено патологическое смещение шейки бедра относительно головки, находящейся в вертлужной впадине (рис. 15), а также дисплазия тазобедренного сустава с правой стороны (рис. 16).



Рисунок 14 – кошка Боня, 1,4 года, неправильная постановка лап, увеличение дистальных отделов кистей и стоп

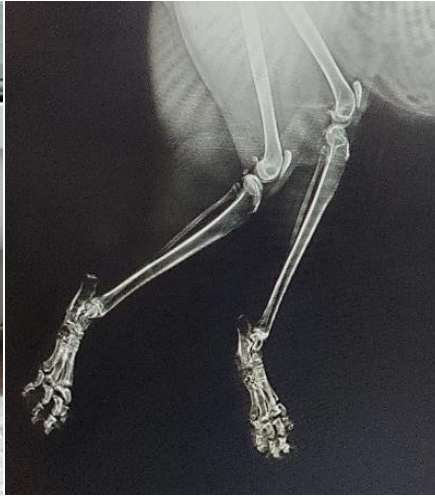


Рисунок 15 – Рентген тазовых конечностей



Рисунок 16 – Рентген области тазобедренного сустава, дисплазия с правой стороны

Результатами биохимических исследований сыворотки крови выявлено умеренное увеличение уровня общего белка (на 10,5 %), что, учитывая диагноз заболевания, может быть обусловлено длительным воспалительным процессом, характеризующимся увеличением глобулиновых фракций, и в первую очередь,  $\gamma$ -глобулинов на 16,4 %. Уровень глюкозы на фоне хронического стресса и болевой реакции был повышен в 1,46 раза.

Однако использование картисилана в составе влажных кормов курсом 1 раз в день в дозе 0,5 г/кг на протяжении 30 дней нивелировало клинические признаки заболевания – регулярные вывихи тазобедренного сустава правой конечности, болезненность в области кистей и стоп, агрессивное поведение. Произошла нормализация общего состояния. При дальнейшем наблюдении за животным в течении 2 месяцев после прекращения эксперимента случаев вывиха тазобедренного сустава выявлено не было, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на связки, их эластичность и прочность.

Биохимическими исследованиями подтверждено позитивное влияние препарата на ряд констант крови, что проявилось снижением уровня общего белка на 11,3 %, нормализацией концентрации глюкозы до средних значений видовой нормы, а также возрастанием активности щелочной фосфатазы – в 1,6 раза, обусловленным восстановлением клеточного матрикса костной ткани.

Несмотря на то, что консервативными методами восстановить животных с диагнозом «дисплазия тазобедренного сустава» невозможно, применение картисилана показало высокую эффективность как симптоматическое средство для повышения их качества жизни.

### 2.3.2.4 Терапевтическая эффективность картисилана при консолидации переломов у собак

Эффективность картисилана оценивалась в рамках медикаментозной сопроводительной терапии при консолидации полных оскольчатых переломов в средней трети диафиза локтевой и лучевой костей у собак, для чего после проведения остеосинтеза животным в качестве лекарственной поддержки и ускорения процессов восстановления препарат задавался с влажным кормом один раз в день в течении 30 дней. В период исследования собаки находились под постоянным клиническим наблюдением с контролем лабораторных исследований сыворотки крови и рентгенографии.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови животных в ряде показателей гомеостаза были выявлены изменения, характеризующие метаболические нарушения, что проявилось повышением уровня глобулинов на 28,8 %, аспартатаминотрансферазы – на 25,9 %, на фоне снижения концентрации основных минеральных метаболитов – общего и ионизированного кальция – на 11,7 и 17,5 %, магния – на 32,5 %.

Из совокупности данных можно сделать вывод, что у собак наблюдались признаки воспаления и поражения мягких тканей, а дефицит ряда необходимых для костной ткани элементов обуславливает развитие осложнений при консолидации переломов или не полное восстановление костей.

Однако фармакотерапия, проводимая картисиланом, уже через 10 дней после начала лечения показала улучшение клинического состояния животных – уменьшение или полное исчезновение отека мягких тканей, отсутствие болезненности, возможность опираться на травмированную лапу. Хромота и осторожность при ходьбе сохранялись еще в течение 7–10 дней, после чего собаки смогли уверенно наступать на конечность. Благодаря действию препарата полное восстановление костной мозоли у животных наступало на 2–5 дней раньше, что подтверждалось результатами рентгенографии.

В биохимической картине крови отмечалась нормализация большинства показателей до пределов видовой нормы. Стабилизировалась белоксинтезирующая и мочевинообразовательная функция печени, высокий уровень ферментной активности снизился: АсАТ – в 2,1 раза, концентрация общего кальция, напротив, увеличилась на 25,6 %, кальция ионизированного – на 24,0 %, магния – в 1,5 раза.

Таким образом, применение препарата картисилан собакам с полными оскольчатыми переломами оказало положительное влияние на процессы ремоделирования костной ткани, способствуя усилению ее прочности, ускорению регенерации кости, активизации синтеза органического матрикса и процессов кальцификации на фоне нормализации общего состояния животных.

Проведенные исследования показывают, что силиостин и картисилан можно рекомендовать в качестве терапевтического лекарственного средства в травматологии, особенно при тяжелых и хронически не заживающих травмах конечностей.

### 2.3.2.5 Применение ковостима для профилактики и терапии остеопатологий у крупного рогатого скота

#### 2.3.2.5.1 Влияние ковостима на клинико-физиологическое состояние, метаболический статус и продуктивность коров

Эксперимент по оценке влияния средства ковостим на общее клинико-физиологическое состояние, остеогенез, метаболический статус и продуктивность коров молочного направления проведен в условиях учебно-опытного хозяйства «Кубань» ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ на молочных коровах в возрасте до 5 лет с массой тела 500–600 кг.

Предварительно, у глубокостельных коров (n=40, за 30 дней до отела), был собран анамнез, проведен клинический осмотр, а также отобрана кровь для оценки биохимического гомеостаза. При анализе у коров установлены отклонения ряда показателей крови, характеризующих основные обмены веществ организма стельных животных.

В частности, регистрировалась умеренная гипопропротеинемия, обусловленная снижением уровня общего белка на 8,8 % от нижних границ референсной нормы. Уменьшение альбуминовой фракции коррелировало с дефицитным по протеину состоянием, определяя состояние относительной гипоальбунемии. На этом фоне, в глобулиновом спектре протеинограмм отмечено незначительное увеличение уровня  $\alpha$ -глобулинов на фоне снижения фракции  $\beta$ -глобулинов. Такая диспротеинемия обусловлена усилением биосинтеза белков острой фазы и подавлением (вследствие интоксикации, отчасти компенсаторно) продукции альбумина в гепатоцитах печени.

В показателях ферментной активности как основных биохимических маркеров гепатоцеллюлярного повреждения, установлены следующие изменения: уровень аспартатаминотрансферазы увеличен на 25,1 %, аланинаминотрансферазы – на 22,4 %. Умеренная гиперферментемия (при доминанте АсАТ) обычно указывает на развитие дистрофических изменений в клетках печени. Тогда как увеличение щелочной фосфатазы (на 22,7 %) в данном случае, следует рассматривать не как маркер гепатотоксичности, а как тест оценки состояния плаценты при беременности, поскольку активность ЩФ в крови в этот период физиологично возрастает, достигая максимума к моменту родов. Этот вывод подтверждается отсутствием нарушений со стороны других метаболитов крови, в частности, билирубина, как показателя холестаза и кальция с фосфором, являющихся индикаторами состояния костной ткани.

Следует учитывать, что щелочная фосфатаза – гетерогенный фермент, представленный рядом изомеров, каждый из которых сосредоточен в определенных органах. На поздних сроках стельности у коров, как правило, преобладает плацентарная форма, вырабатываемая микроворсинками трофобластической мембраны. Однако, в первую неделю после отела, уровень этого изомера существенно снижается, поэтому, при последующих наших исследованиях динамики показателя ЩФ мы делали акцент на его корреляцию с показателями

минерального обмена, которые в данный период физиологического состояния животных находились в пределах нормы.

Таким образом, результаты биохимического мониторинга крови выявили изменения в белковом обмене, а также в показателях, сопряженных с морфофункциональным состоянием печени.

При клиническом осмотре нами были отобраны животные с артрозами, артритами, деформациями копытцев и тендинитами, из которых сформированы три группы по 10 животных в каждой – контрольная, содержащаяся на основном рационе кормления, и две опытных (таблица 3).

Таблица 3 – Схема научно-хозяйственного опыта (n=10)

| Группы         | Условия кормления                         |
|----------------|---|
| 1– контрольная | ПК  |
| 2 – опытная    | ПК + ковостим в дозе 50 мг/кг массы тела  |
| 3 – опытная    | ПК + ковостим в дозе 100 мг/кг массы тела |

Опытным коровам препарат ковостим задавался ежедневно, утром с кормом, из расчета 50 и 100 грамм на голову в течение 60 дней.

Результатами исследований установлено, что ежедневное курсовое применение ковостима в дозах 50 и 100 грамм на голову в течение 60 дней коровам, находящимся на последнем месяце стельности и в раннем лактационном периоде, способствует увеличению уровня общего белка на 6,9–7,7 %, альбуминов – на 20,3–23,4 %, оптимизации белкового спектра сыворотки крови, обусловленной снижением белков-реактантов до значений видовой нормы. Уровень АсАТ снизился на 11,9–13,5 %, АлАТ – в 1,57–1,78 раза ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ).

При проведении сравнительной оценки активности щелочной фосфатазы можно отметить ее снижение в опытных группах как по отношению к фоновым значениям, так и по отношению к контрольным аналогам. Межгрупповые различия с начальными показателями у коров, получавших препарат ковостим, составили 20,2 и 19,9 %, а в сравнении с группой контроля – 12,2 и 11,8 % соответственно.

И здесь можно сделать заключение, что на фоне плавного снижения ЩФ в опытных группах, высокие концентрации которого были обусловлены выходом в кровь плацентарного изоинзима в последние дни стельности, увеличение ее активности в группе контроля без подтверждения холестатического состояния в печени, скорее всего, связано с появлением в сыворотке костного изофермента как результат компенсаторного механизма обеспечения потребности организма в неорганических фосфатах.

Произошло выравнивание макроэлементного дисбаланса, при котором кальций-фосфорное соотношение составило 1,43 : 1 и 1,5 : 1 против 0,92 : 1 контрольной группы за счет увеличения концентрации кальция в крови на 4,8–10,7 %.

Применение препарата ковостим привело к снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации (таблица 4). При длине волны 237 нм уро-

вень МСМ в опытных группах был ниже показателя контроля на 9,5–13,1 %, при длине волны 254 нм – на 10,5–18,4 % и при длине волны 280 нм – на 16,1–19,6 % соответственно. При этом, наибольшее влияние препарат ковостим оказал на снижение эндотоксинов, связанных с веществами среднего молекулярного веса (254 нм) и высокого молекулярного веса (280 нм).

Таблица 4 – Влияние ковостима на уровень эндогенной интоксикации в организме коров ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

| Показатели       | 1 Опытная  | 2 Опытная   | Контрольная |
|------------------|------------|-------------|-------------|
| 237 нм, усл. ед. | 0,76±0,003 | 0,73±0,001  | 0,84±0,014  |
| 254 нм, усл. ед. | 0,34±0,017 | 0,31±0,002  | 0,38±0,005  |
| 280 нм, усл. ед. | 0,47±0,011 | 0,45±0,006* | 0,56±0,004  |

Степень достоверности: \*  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля

МСМ 254 нм образуются при катаболических процессах и являются продуктами распада клеток, ксенобиотиками, веществами микробной природы, обладающими высоким сродством к биологическим структурам, находящимся в плазме в практически полностью связанном состоянии в виде комплексов с альбумином или липопротеинами низкой плотности. Тогда как МСМ 280 нм относят к эндогенным соединениям, содержащим анаболические фракции биологически активных веществ.

После отела у коров происходит преобладание анаболического пула среднемолекулярных пептидов над катаболическим. И с точки зрения физиологических и биохимических процессов это обоснованно, поскольку в этот период происходит комплексное восстановление обратного развития организма коровы (инволюция матки – ее сжатие и восстановление до исходного размера), прекращение выделения последа и лохий, а также усиление молокообразования, сопровождающееся изменениями в аминокислотном составе и модификациями белкового профиля организма.

Таким образом, ковостим оказывает значительное влияние на метаболические процессы организма коров, стимулируя белковый и минеральный обмен, что обеспечивает нормализацию биохимической составляющей крови и снижает риск развития остеопатологий у животных.

Препарат обеспечил более высокую концентрацию кальция в молозиве новотельных коров – на 8,3–15,3 % ( $p < 0,05$ ). Уровень фосфора в опытных группах превышал показатели контрольных коров на 2,1 и 4,7 % соответственно.

Подобная картина в гомеостазе животных сохранялась и через 30 дней после отела. Различия с контрольной группой по общему белку составили 1,5–2,8 %, альбуминам – 5,7–13,3 %, общему кальцию – 6,4–7,2 %. Одновременно с этим, прослеживалась направленность к снижению ферментной активности, в частности, по показателям аминотрансфераз установлено их снижение в опытных группах на 12,1–17,7 % (АлАТ) и 6,1–9,9 % (АсАТ). По щелочной фосфатазе межгрупповые различия с контролем составили 16,8–33,6 % ( $p \leq 0,05$ ).

Следовательно, применение препарата ковостим в поздний сухостойный период обеспечивает организм коровы кальцием в легкоусвояемой форме, поддерживая его баланс на достаточно высоком уровне, что способствует его усвоению организмом, позволяя предотвратить гипокальциемию в первые дни после отела.

### **2.3.2.5.2 Терапевтическое действие ковостима при рахите телят**

Изучение терапевтической эффективности препарата ковостим, проведенное на молодняке телят черно-пестрой породы с подтвержденным диагнозом «рахит» показало, что его ежедневное скармливание в составе концентрированных кормов в дозе 25 г/животное в течение 30 дней уже с 9–10 дня лечения приводит к улучшению аппетита, снижению болезненности при пальпации суставов, снижению хромоты, улучшению шерстного покрова и повышению тургора кожи, а также оказывает влияние на биохимический профиль крови животных, увеличивая концентрацию общего белка на 14,8 % и оптимизируя его фракционный состав за счет повышения  $\alpha$ -глобулинов на 35,3 % и снижения уровень  $\beta$ -глобулинов на 20,9 % при высокой степени достоверности ( $p \leq 0,05$ ). Уровень аланинаминотрансферазы снижается на 19,2 %, аспартатамино-трансферазы – увеличивается на 31,8 % (в пределах референсных значений).

Отмечается стабилизация кальций-фосфорного соотношения, обусловленная увеличением концентрации кальция на 27,8 % на фоне плавного снижения фосфора на 6,9 %. Концентрация щелочной фосфатазы к концу исследований снижается в 1,41 раза ( $p \leq 0,05$ ), что является положительным прогностическим признаком, указывающим на эффективность проводимой терапии ковостимом, нормализацию костного метаболизма и прекращение разрушения костной ткани (повышение активности остеобластов).

Следует учитывать, что в хозяйстве, в качестве лечебного фактора, телят стали выводить на регулярные солнечные прогулки на свежий воздух, поскольку недостаточная инсоляция является ключевым этиологическим фактором рахита, ведущим к дефициту витамина D, необходимого для всасывания кальция, нарушению Ca :P обмена, а также скармливать минеральные подкормки монокальцийфосфата. И, тем не менее, у контрольных телят признаки субклинического рахита сохранялись и на 30 день эксперимента, тогда как у молодняка опытной группы клиническое выздоровление наступало на третьей неделе терапии.

Экономическая эффективность применения препарата силиостин при терапии дисхондроплазии у индеек составила 6,7 рублей на один рубль затрат, ковостима при терапии рахита 5,4 рубля на один рубль затрат, из чего можно сделать вывод об экономической целесообразности применения остеотропных препаратов в промышленном животноводстве.

### 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам анализа данных, полученных в ходе экспериментов, можно утверждать, что препараты картисилан, силиостин и ковостим обладают мультимодальной фармакологической активностью, нормализуя уровень метаболических процессов в костной и хрящевой ткани, снижая деструктивные изменения периферического костного скелета, а также синергидно действуя на многие взаимосвязанные звенья процесса репаративного остеогенеза, что позволяет сформулировать следующие **выводы** и рекомендации по практическому применению результатов исследования:

1. На основании комплексных исследований разработаны новые остеотропные препараты, обладающее направленным действием на процессы ossification и остеогенеза у животных и птицы – картисилан (*Kartisilan*), силиостин (*Siliostin*), и ковостим (*Kovostim*). В ходе фармацевтической разработки определен компонентный состав и установлены их основные физико-химические характеристики. В качестве действующих веществ препараты содержат (в г/100): картисилан – кальция глицерофосфат – 17,0; витамин D3 – 0,004; дигидрокверцетин – 17,0; хондроитина сульфат натрия – 11,0; глюкозамина гидрохлорид – 17,0; метилсульфонилметан – 17,0; шелуха риса (лузга) тонкоизмельченная – остальное; силиостин – траву хвоща полевого – 15,0; почки березы повислой – 10,0; холекальциферол – 1,0; бентонит – 74,0; ковостим – кальция аскорбат – 4,0; кальция лактат – 10,0; L-пролин – 4,0; менахион-7 (витамин K2 в виде 1,3 % порошка) – 2,0 (20000 ME); холекальциферол – 0,001 (40000 ME), бентонит – остальное.

2. Экспериментальные исследования по определению токсикологических параметров остеотропных препаратов не выявили признаков интоксикации, летальности, нарушений физиологического, клинического состояния и поведенческих реакций у лабораторных животных. На основе токсикометрических данных и результатов длительного мониторинга в постинтоксикационном периоде острого отравления, установлено, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», картисилан, силиостин и ковостим относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные. Их длительное применение не оказывает негативного влияния на рост, развитие и функциональную активность органов и систем лабораторных животных, способствуя при этом увеличению среднесуточных приростов на 15,7–21,4 % ( $p \leq 0,05$ ), активизации эритро- и гемопозза за счет увеличения концентрации эритроцитов на 9,3–11,1 %, гемоглобина – на 8,8–9,8 %, а также стимуляции анаболической активности протеинтетической функции печени, проявляемой увеличением уровня общего белка на 6,0–8,7 %. Препараты не обладают потенциальными сенсibiliзирующими, раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами, как при экспресс-сенсibiliзации, так и при непосредственном нанесении на слизистые оболочки экспериментальных животных.

3. Изучение фармакологической активности силиостина выявило, что на фоне восстановительного периода после операционного хирургического вмеша-

тельства по репозиции костных отломков у собак и кошек происходит снижение уровня общего белка на 18,9–25,1 %, гамма-глобулинов – на 27,1–31,8 %, мочевины – на 21,2–10,6 %, креатинина – на 9,2–13,5 % за счет ослабления воспалительных процессов в области травмированной конечности. Уровень щелочной фосфатазы снижается в 1,27–1,58 раза ( $p \leq 0,01$ ), ( $p \leq 0,05$ ) на фоне повышения концентрации фосфора в 1,5–1,9 раза ( $p \leq 0,01$ ), кальция – в 1,71 раза ( $p \leq 0,01$ ).

4. Включение силиостина в рационы птицы мясных кроссов (индюки, цыплята-бройлеры) оказывает положительное влияние на морфометрические и биомеханические показатели костной ткани нижних конечностей. Препарат способствует увеличению прочности, упругости и устойчивости костей нижних конечностей, обеспечивая увеличение предельной нагрузки на них в 1,75 раза без признаков деформации до точки разлома, а также оказывает положительное влияние на гистоструктуру костной ткани за счет увеличения интенсивности роста хондроцитов и остеоцитов – клеточных элементов эпифизарной зоны роста, минерализации компактного слоя костей конечностей и повышение прочности костных трабекул.

5. Применение картисилана лошадям с признаками поражения конечностей (артрозы, деформации копыт, тендениты), обеспечивает коррекцию гомеостаза за счет повышения концентрации общего белка на 14,1 %, альбуминов – на 30,4 % на фоне снижения фракции  $\beta$ -глобулинов на 26,7 % при одновременной редукции ферментной активности – АЛАТ – на 22,2 %, ЩФ – на 20,4 %. Препарат способствует регуляции углеводного и минерального обмена за счет увеличения концентрации глюкозы на 12,6 %, общего кальция – на 18,5 %, фосфора неорганического – на 45,2 %, цинка и меди – на 6,7 % и 7,0 % соответственно. Картисилан оказывает положительное влияние на костную и хрящевую ткань животных, восстанавливая ее структуру, повышая плотность костей, замедляя резорбцию костной ткани и нормализуя обменные процессы в клетках и межклеточном веществе.

6. Фармакологическая активность ковостима при включении его в рационы крупного рогатого скота проявляется увеличением концентрации общего белка на 8,3–9,3 % ( $p \leq 0,05$ ), стабилизацией фракционного состава сыворотки крови, обусловленной снижением  $\gamma$ -глобулинов на 10,1 % на фоне возрастания  $\alpha$ -глобулинов, кальция – на 23,9 %. Под действием препарата происходит снижение уровня АЛАТ на 16,9–19,1 %, щелочной фосфатазы – на 11,2 %, регулирование кальций-фосфорного соотношения со значений 0,8 до 1,33, снижая риск развития заболеваний остео дистрофического характера.

7. Клиническими испытаниями доказана выраженная лечебно-профилактическая эффективность препаратов картисилан, силиостин и остикор при остеопатологиях различного генеза у животных. Эффективность силиостина и картисилана в восстановительном лечении переломов дистального отдела бедренных, а также оскольчатых переломов в средней трети диафиза локтевой и лучевой костей у собак и кошек способствует улучшению клинического состояния на 10–12 день лечения, уменьшению отека и болезненности в области перелома, возвращению опороспособности и подвижности суставов, отсутствию хромоты и

полному выздоровлению на 17–22 день приема препарата, а также снижению сроков формирования костной мозоли на 2–5 дней. В биохимической картине крови отмечается снижение АсАТ в 2,06 раза, увеличение общего белка на 16,4 %, кальция общего – на 25,6 %, кальция ионизированного – на 24,0 %, фосфора – на 14,4 %, магния – в 1,5 раза. Данная фармакологическая стимуляция в комплексе с хирургическим лечением сокращает сроки терапии у животных на 12–15 дней в зависимости от тяжести патологического процесса, а также способствует увеличению массы костной ткани и улучшению ее качества. Использование картисилана в качестве симптоматического средства при остеохондродисплазии (хондро-артропатии) у шотландских вислоухих кошек в период роста способствует повышению качества их жизни.

8. Профилактическое применение ковостима коровам, находящимся на последнем месяце стельности и в раннем лактационном периоде, способствует увеличению уровня общего белка на 6,9–7,7 %, альбуминов – на 20,3–23,4 %, оптимизации белкового спектра сыворотки крови, обусловленной снижением белков-реактантов ( $\alpha$ -глобулинов) до значений видовой нормы. Уровень АсАТ снижается на 11,9–13,5 %, АлАТ – в 1,57–1,78 раза ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ), ЩФ – на 16,8–33,6 % ( $p \leq 0,05$ ). Отмечается выравнивание макроэлементного дисбаланса за счет увеличения концентрации кальция в крови на 4,8–10,7 % и оптимизации Са : Р соотношения. Препарат препятствует накоплению продуктов эндотоксикоза в крови, снижая уровень МСМ на 9,1–19,6 % в зависимости от длины волны. Ковостим сохраняет высокую концентрацию кальция как в крови новотельных коров, так и в молозиве, увеличивая его содержание на 8,3–15,3 % ( $p < 0,05$ ), позволяя предотвратить гипокальциемию в первые дни после отела.

9. Терапевтическое применение препарата ковостим молодняку телят с подтвержденным диагнозом «рахит» уже с 9–10 дня лечения способствует улучшению аппетита, снижению болезненности при пальпации суставов и хромоты, улучшению шерстного покрова и повышению тургора кожи, а также оказывает влияние на биохимический профиль крови животных, увеличивая концентрацию общего белка на 14,8 % и оптимизируя его фракционный состав за счет повышения  $\alpha$ -глобулинов на 35,3 % и снижения уровня  $\beta$ -глобулинов на 20,9 % при высокой степени достоверности ( $p \leq 0,05$ ). Уровень АлАТ снижается на 19,2 %, АсАТ – увеличивается на 31,8 % (в пределах референсных значений). Отмечается стабилизация кальций-фосфорного соотношения, обусловленная увеличением концентрации кальция на 27,8 % на фоне плавного снижения фосфора на 6,9 %. Концентрация ЩФ снижается в 1,41 раза ( $p \leq 0,05$ ), являясь положительным прогностическим признаком, указывающим на прекращение разрушения костной ткани и эффективность проводимой терапии.

10. Экономическая эффективность применения препарата силиостин при терапии дисхондроплазии у индеек составила 6,7 рублей на один рубль затрат, ковостима при терапии рахита – 5,4 рубля на один рубль затрат, из чего можно сделать вывод об экономической целесообразности применения остеотропных препаратов в промышленном животноводстве.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

На основании проведенных исследований и полученных результатов разработаны показания к применению и схемы использования картисилана, силиостина и ковостима в ветеринарии.

*Картисилан* в форме порошка применяют собакам и кошкам для стимуляции процессов остеогенеза, ускорения регенерации тканей и при замедленной консолидации переломов различной этиологии.

Препарат предназначен для перорального применения. Порошок вводят индивидуально, смешивая с небольшим количеством привычного корма (влажного корма, фарша или каши). Суточная терапевтическая доза: 300 мг порошка на 1 кг массы тела животного. Суточную дозу рекомендуется разделять на два приема (утреннее и вечернее кормление).

Стандартный курс лечения составляет 30 дней. При тяжелых патологиях или индивидуальных особенностях регенерации костной ткани курс лечения может быть продлен лечащим ветеринарным врачом на основании контрольных рентгенологических исследований.

Картисилан является медикаментозной составляющей комплексных лечебно-хирургических мероприятий. Его применение наиболее эффективно в сочетании с адекватной иммобилизацией отломков костей (osteosинтез, гипсовые повязки и др.). Препарат показан к применению при осложненных и длительно незаживающих переломах, когда естественные процессы восстановления замедлены. Следует избегать пропусков введения очередной дозы препарата, так как это может привести к снижению терапевтической эффективности. В случае пропуска дозы курс возобновляют в тех же дозах и по той же схеме.

*Силиостин* назначают животным и птице для профилактики и в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата – рахита, дисхондроплазии, остеодистрофии, остеомалации, остеопороза, артрита, коррекции минерального обмена, а также для стимуляции остеогенеза и процессов кальцификации в реабилитационный период после переломов и хирургических вмешательств.

– с профилактической целью силиостин применяют в смеси с кормовым рационом: сельскохозяйственной птице – с 10 дня жизни из расчета 1,0 % препарата на тонну корма (10 кг) 1 раз в день в течение 30 дней; молодняку сельскохозяйственных животных – с первого месяца жизни в дозе 0,2 г/кг массы тела в течение трех недель; взрослым продуктивным животным – из расчета 0,3 г на каждые 10 кг веса; непродуктивным животным (собаки, кошки) – в дозе 0,25 г/кг массы тела в течение 2–4 недель.

– с лечебной целью силиостин применяют в смеси с кормовым рационом: сельскохозяйственной птице – из расчета 2,0 % препарата на тонну корма (20 кг) 1 раз в день в течение 21–28 дней; молодняку сельскохозяйственных животных в дозе 0,3 г/кг массы тела ежедневно в течении 30 дней; взрослым продуктивным животным – из расчета 0,5 г на каждые 10 кг веса до исчезновения клинических признаков заболевания.

– собакам и кошкам при замедленной консолидации оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей – ежедневно с влажным кормом в дозе 0,6 г/кг массы тела до клинического улучшения. При необходимости курс лечения повторяют через 2–3 недели.

*Ковостим* назначают крупному рогатому скоту для профилактики и в комплексной терапии остеодистрофических заболеваний (остеомалации, рахита и др.), коррекции минерального обмена, а также для стимуляции остеогенеза и процессов кальцификации.

– с профилактической целью препарат применяют в смеси с полноценным комбикормом для глубоко стельных коров за 30 дней до предполагаемого отела и в течение 30 дней после отела из расчета 25г на одну голову один раз в день. Для профилактики рахита у телят ковостим применяют с двух-трехмесячного возраста животных в дозе 50 мг/кг веса животного в течение 60 дней.

– с лечебной целью ковостим применяют ежедневно в смеси с полноценным комбикормом коровам с остеомалацией или нарушенным минеральным обменом из расчета 50–100 г на одну голову животного, и 100 мг/кг – при рахите у телят в течение трех-четырёх недель в зависимости от тяжести состояния.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ*****Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:***

1. Назаров М. В. Модулирующее действие биологически активных веществ при послеродовом парезе у коров / М. В. Назаров, Г. А. Кравченко, **Д. П. Винокурова**, А. И. Околелова, Я. А. Руднева // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 78. – С. 175–178.
2. Винокурова Д. П. Изменение гистологических показателей костной ткани цыплят-бройлеров при введении в рацион остеотропного препарата / Д. П. Винокурова, А. Г. Кощаев, М. П. Семененко, Д. В. Осепчук, Е. В. Кузьмина // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 93. – С. 257–264.
3. Винокурова Д. П. Опыт использования препарата силиостин в восстановительном лечении переломов дистального отдела бедренных костей у трехмесячного котенка / Д. В. Винокурова, М. П. Семененко, А. А. Абрамов, К. А. Семененко, Е. В. Кузьмина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2022. – Т. 252. – № 4. – С. 39–44.
4. Винокурова Д. П. Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани на фоне фармакостимуляции остеогенеза у собак и кошек / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, Е. В. Кузьмина, К. А. Семененко // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2022. – № 4(21). – С. 140–154
5. Власенко А. А. Сравнительная оценка рентгенографической картины костной ткани цыплят-бройлеров при использовании остеотропных соединений / А. А. Власенко, **Д. П. Винокурова**, М. П. Семененко, К. А. Семененко, Е. В. Кузьмина // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 99. – С. 202–207.
6. Семененко М. П. Эффективность силиостина при замедленной консолидации полных оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей со смещением у собак / М. П. Семененко, **Д. П. Винокурова**, А. М. Сампиев, К. А. Семененко, Е. В. Кузьмина // Известия НВ АУК. – 2022. – 4(68). – 241–252.
7. Винокурова Д. П. Влияние препарата силиостин на структурные изменения и биомеханические свойства трубчатых костей сельскохозяйственной птицы / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, А. А. Власенко [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 101. – С. 189–195.
8. Семененко М. П. Гистоморфологические изменения костной ткани белых крыс при оценке хронической токсичности препарата картисилан / М. П. Семененко, **Д. П. Винокурова**, А. А. Власенко [и др.] // Вестник АПК Ставрополя. – 2023. – № 1(49). – С. 19–24.
9. Винокурова Д. П. Опыт применения препарата картисилан для лечения дисплазии тазобедренного сустава у кошки / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, К. А. Семененко, Т. В. Тараник // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2023. – № 4(25). – С. 85–93.
10. Семененко М. П. Влияние картисилана на консолидацию переломов у собак / М. П. Семененко, **Д. П. Винокурова**, А. А. Власенко [и др.] // Ученые

записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2023. – Т. 59. – № 4. – С. 42–46.

11. Семененко М. П. Общие принципы создания комплексного средства для профилактики и лечения остео дистрофических заболеваний у крупного рогатого скота / М. П. Семененко, А. М. Сампиев, К. А. Семененко, **Д. П. Винокурова**, А. А. Абрамов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2024. – Т. 260. – № 4. – С. 237–242.

12. Винокурова Д. П. Оценка влияния картисилана на состояние опорно-двигательного аппарата и обменные процессы лошадей / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2024. – № 113. – С. 280–285.

13. Семененко М. П. Эффективность медикаментозной терапии при дисплазии тазобедренных суставов категории С1 у собак / М. П. Семененко, **Д. П. Винокурова**, К. А. Железнякова, В. Ю. Бородин // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2025. – № 1(30). – С. 63–72.

*Публикации в изданиях, включенных в реферативную базу данных Scopus и Web of Science:*

14. Kuzminova E. Pharmacological aspects of improving quality and safety of poultry products / E. Kuzminova, K. Semenenko, **D. Vinokurova**, M. Semenenko, E. Dolgov // Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East. Agricultural Innovation Systems, Volume 2. Ussuriysk, 2022. – С. 313–321.

15. Vlasenko A. Possibility of using a new osteogenic drug in the prevention and treatment of dyschondroplasia in broilers / A. Vlasenko, **D. Vinokurova**, D. Osepchuk, K. Semenenko, M. Semenenko, E. Kuzminova // Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East. Agricultural Innovation Systems, Volume 2. Ussuriysk, 2022. С. 277–286.

16. Semenenko M. Development and assessment of safety of pharmaceutical composition stimulating reparative osteogenesis in dogs and cats / M. Semenenko, A. Sampiev, K. Semenenko, E. Kuzminova, **D. Vinokurova** // Lecture Notes in Networks and Systems 706. Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2022) Agricultural Cyber-Physical Systems. – Volume 2. – Springer. – P. 832–839.

17. Semenenko M. Comparative evaluation of the integrative parameters of the bone tissue of lower limbs of broiler chickens when using osteotropic additives in the diet / M. Semenenko, A. Savinkov, **D. Vinokurova** [et al.] // E3s web of conferences: International Scientific Conference "Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East" (AFE-2023), Blagoveshchensk, Vol. 462. – EDP Sciences: EDP Sciences, 2023. – P. 01006.

*Патенты:*

18. Патент РФ № 2635468 от 13.11.2017. Способ получения комплексного препарата для оптимизации воспроизводительной функции коров при нарушении обмена веществ / Сиренко В. В., **Винокурова Д. П.**, опубликовано 13.11.2017 г. бюл. № 32.

19. Патент РФ 2642052 от 23.01.2018. Способ профилактики и лечения нарушений обмена веществ и повышения резистентности организма у коров / Сиренко В. В., **Винокурова Д. П.**, опубликовано 23.11.2018 г., бюл. № 3.

20. Патент РФ № 2785118 от 29.08.2022. Композиция, стимулирующая репаративный остеогенез у собак и кошек / Семененко М. П., Сампиев А. М., **Винокурова Д. П.**, Осепчук Д. В., Кузьминова Е. В., Семененко К. А., Власенко А. А., опубликовано 02.12.2022г., бюл. № 34.

21. Патент РФ № 2797918 от 29.06.2022. Фармакологическое средство, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы / Семененко М. П., Власенко А. А., Кузьминова Е. В., **Винокурова Д. П.**, Осепчук Д. В., Семененко К. А., Сампиев А. М., Абрамов А. А., Рогалева Е. В., опубликовано 13.06.2023 г. бюл. № 17.

22. Патент на изобретение № 2848320 от 07.05.2024. Средство для цыплят-бройлеров, обладающее хондропротекторным действием / Власенко А. А., Семененко М. П., Сампиев А. М., **Винокурова Д. П.**, Кузьминова Е. В., Абрамов А. А., Семененко К. А., Рогалева Е. В., опубликовано 17.10.2025 г., бюл. № 29.

#### *Учебные пособия:*

23. Бурменская Г. А. Основы ветеринарной рецептуры : учебное пособие / Коба И. С., Бурменская Г. А., **Винокурова Д. П.** – Краснодар, 2019. – 122 с. – ISBN 978-5-907247-88-8.

24. Винокурова Д. П. Анатомия животных (остеология, артрология, миология и дерматология) : учебное пособие / Д. П. Винокурова, Т. С. Непшекуева, Г. А. Бурменская. – Краснодар, 2021. – 209 с. – ISBN 978-5-907430-49-5.

25. Винокурова Д. П. Анатомия животных (спланхнология и ангиология) : учебное пособие / Д. П. Винокурова, Т. С. Непшекуева, М. П. Семененко. – Краснодар, 2022. – 253 с. – ISBN 978-5-907550-63-6.

26. Винокурова Д. П. Анатомия животных: соматическая и висцеральная группы : учебник / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, К. А. Железнякова. – Краснодар : Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, 2025. – 370 с. – Гриф ФУМО. – ISBN 978-5-908067-08-9.

27. Винокурова, Д. П. Анатомия животных. Интегрирующая группа, анатомия птиц / Д.П. Винокурова, // Краснодар, 2025 – 209 с. ISBN 978-5-907977-54-9.

#### *Методические указания*

28. Шантыз А. Ю. Методические указания по анатомии домашних животных для самостоятельной аудиторной и внеаудиторной работы студентов (опорно-двигательный аппарат) для ветсанэкспертов / **Д. П. Винокурова**, А. Ю. Шантыз, Л. С. Шантыз. – Краснодар, 2014. – 100 с.

29. Винокурова Д. П. Оперативная хирургия с топографической анатомией. Часть I : методические указания / **Д. П. Винокурова**, В. В. Сиренко. – Краснодар, 2016. – 94 с.

30. Винокурова Д. П. Оперативная хирургия с топографической анатомией Часть II : методические указания / **Д. П. Винокурова**, В. В. Сиренко. – Краснодар, 2017. – 40 с.

*Статьи, опубликованные в других изданиях:*

31. Ратников А. Р. Анальгезия пациента с травмой / А. П. Ратников, В. В. Сиренко, **Д. П. Винокурова** // В сборнике: Научное обеспечение агропромышленного комплекса. Сборник статей по материалам 74-й научно-практической конференции студентов по итогам НИР за 2018 год. – 2019. – С. 140–143.

32. Семененко М. П. Современные проблемы диагностики и лечения болезней костной системы у крупного рогатого скота / М. П. Семененко, **Д. П. Винокурова**, А. А. Власенко // Сборник научных трудов КНЦЗВ по материалам XV международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных», посвященной 75-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – 2021. – Вып. 10. – Т. 1. – С 106–109.

33. Власенко А. А. Оценка потенциального токсического действия нового остеогенного препарата в условиях острого эксперимента / А. А. Власенко, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, **Д. П. Винокурова** // Сборник научных трудов КНЦЗВ по материалам XV международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных», посвященной 75-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – 2021. Вып. – 10. Т. – 1. С. 337–341.

34. Власенко А. А. Влияние препарата силиостин на патоморфологию внутренних органов лабораторных крыс / А. А. Власенко, К. А. Семененко, **Д. П. Винокурова** // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 76–79.

35. Власенко А. А. Влияние биоактивных растительных компонентов на формирование костной ткани сельскохозяйственной птицы / А. А. Власенко, М. П. Семененко, **Д. В. Винокурова** // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и тенденции развития современной аграрной науки и ветеринарии», посвященной памяти д.в.н., профессора Пионтковского В. И., Костанай, Республика Казахстан, 2021. – С. 52–56.

36. Винокурова Д. П. К вопросу безопасности препарата картисилан в рамках острого токсикологического эксперимента / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, А. М. Сампиев // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 250–253.

37. Влияние ковостима на биохимические показатели крови крыс в ходе длительного токсикологического эксперимента / А. А. Абрамов, Е. П. Долгов, **Д. П. Винокурова**, М. П. Семененко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 79–84.

38. Нормирование качества нового остеотропного препарата ковостим / А. М. Сампиев, М. П. Семененко, А. А. Абрамов, **Д. П. Винокурова** // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 140–145.

39. Винокурова Д. П. Влияние препарата ковостим на гомеостаз крови коров на фоне развития патологий опорно-двигательного аппарата / Винокурова Д. П. // Инновационные научные исследования. Уфа – 2025. № 1 – 2 (53). – С. 4–11.

40. Семененко М. П. Оценка влияния картисилана на вариабельность параметров крови лабораторных крыс в рамках хронического эксперимента / М. П. Семененко, Д. П. Винокурова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2025. – Т. 14. – № 2. – С. 102–105.

41. Абрамов А. А. Оценка раздражающего действия и алергизирующих свойств нового комплексного средства ковостим для лечения и профилактики метаболических остеопатологий у крупного рогатого скота / А. А. Абрамов, А. М. Сампиев, М. П. Семененко, Д. П. Винокурова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2025. – Т. 14. – № 2. – С. 3–9.

42. Антонова П. С. Аномалии развития собак и их влияние на жизнь / П. С. Антонова, **Д. П. Винокурова** // Технологические суверенитеты современной биотехнологии : сборник статей по материалам Всероссийского саммита советов молодых ученых и студенческих научных объединений: 2-х частях, Краснодар, 30 сентября 2025 года. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина, 2025. – С. 435–437.

43. Дергачева М. С. Анатомические особенности пород кошек и их влияние на качество жизни / М. С. Дергачева, **Д. П. Винокурова** // Технологические суверенитеты современной биотехнологии : сборник статей по материалам Всероссийского саммита советов молодых ученых и студенческих научных объединений: 2-х частях, Краснодар, 30 сентября 2025 года. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина, 2025. – С. 507–508.

44. Винокурова Д. П. Влияние силиостина на гомеостаз крови при суставной форме подагры у индюков / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко // Материалы Международной научно-практической конференции «120 лет казахской ветеринарной науке: достижения и новые вызовы в обеспечении биологической безопасности», посвященной 120-летию со дня основания Казахского научно-исследовательского ветеринарного института, Алматы – ТООО «КазНИВИ», 2025. – С. 154–159.

45. Винокурова Д. П. Оценка безопасности препарата ковостим в остром опыте на лабораторных крысах / Д. П. Винокурова // Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции под общей редакцией А. И. Вострецова «Вопросы современных научных исследований (questions of modern scientific research)», Кишинев, Молдавия, 2026. – С. 6–9.

46. Винокурова Д. П. Анатомические особенности скелета головы и автотодия шотландской вислоухой кошки при остеохондродисплазии / Д. П. Винокурова // Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции под общей редакцией А. И. Вострецова Современная наука: новые подходы и актуальные исследования (modern science: new approaches and actual studies) Прага, Чехия, 2026. – С. 7–12.

**Винокурова Диана Петровна**

**Экспериментальная фармакология и клиническое применение  
в ветеринарии препаратов, обладающих остеотропным действием**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора ветеринарных наук

---

Подписано в печать \_\_\_\_\_ 2026 г. П. л. – 2,0.

Тираж 100. Заказ №

Типография Кубанского государственного аграрного университета  
имени И.Т. Трубилина

350044, г. Краснодар, ул. имени Калинина, дом 13