КРАСНОДАРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ–
обособленное структурное подразделение
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«КРАСНОДАРСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПО ЗООТЕХНИИ И ВЕТЕРИНАРИИ»

На правах рукописи



АБРАМОВ АНДРЕЙ АНДРЕЕВИЧ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЖИВОТНОВОДСТВЕ И АКВАКУЛЬТУРЕ

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

Диссертация
на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук

Научный консультант:
доктор ветеринарных наук, профессор
Семененко Марина Петровна

Краснодар 2026

СОДЕРЖАНИЕ

1 ВВЕДЕНИЕ …….. 6
2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ…… 19
2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ …….. 19
2.1.1 Роль печени в обмене веществ и энергии у продуктивных животных и ценных видов рыб……. 19
2.1.2 Этиопатогенетические факторы в развитии распространенных патологий печени, методы их диагностики у сельскохозяйственных животных и ценных видов рыб… 23
2.1.3 Наиболее распространенные средства терапии и профилактики патологий печени у продуктивных животных и ценных видов рыб……. 37
2.1.4 Природное сырье как перспективный источник гепатопротективных соединений для ветеринарии и сельского хозяйства……. 48
2.2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ…….. 70
2.3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……. 84
2.3.1 Комплексный анализ метаболического статуса коров при жировой дистрофии печени и оценка взаимосвязи развития данной патологии с полиморфизмом гена лептина (LEP) у крупного рогатого скота…….. 84
2.3.2 Мониторниг здоровья печени у ценных видов рыб, культивируемых в условиях промышленного аквакультурного производства……... 104
2.3.3 Фармацевтическая разработка препаратов, обладающих гепатопротекторным действием…… 109
2.3.3.1 Подбор компонентного состава комплексных гепатопротекторных средств…… 109
2.3.3.2 Разработка препарата бетатиосол-L…….. 126
2.3.3.3 Разработка препарата филоквертин…….. 133
2.3.3.4 Разработка препарата гепрасан-НЕО……. 138

2.3.4 Токсикометрические характеристики гепатопротекторных препаратов…… 144
2.3.4.1 Токсикология бетатиосола- L …… 144
2.3.4.1.1 Острая токсичность……... 144
2.3.4.1.2 Субхроническая токсичность…… 147
2.3.4.1.3 Влияние бетатиосола-L на мочеотделение и пищеварение…….. 155
2.3.4.1.4 Аллергезирующие и раздражающие свойства бетатиосола-L……. 158
2.3.4.2 Токсикология филоквертина…… 161
2.3.4.2.1 Острая токсичность…… 161
2.3.4.2.2 Хроническая токсичность…… 162
2.3.4.2.3 Оценка раздражающего действия и аллергизирующих свойств филоквертина……. 169
2.3.4.2.4 Ветеринарно-санитарная оценка качества продуктов убоя после применения филоквертина… 172
2.3.4.3 Токсикология гепрасана-НЕО…….. 175
2.3.4.3.1 Острая токсичность…… 175
2.3.4.3.2 Хроническая токсичность…….. 182
2.3.4.3.3 Раздражающее действие гепрасана-НЕО…….. 191
2.3.5 Фармакология гепатопротекторных препаратов……. 194
2.3.5.1 Фармакологические свойства бетатиосола-L…….. 194
2.3.5.2 Фармакологические свойства филоквертина…….. 203
2.3.5.2.1 Влияние филоквертина на молочную продуктивность, ветеринарно-санитарные и технологические показатели молока……. 203
2.3.5.3 Фармакологические свойства гепрасана-НЕО…..... 208
2.3.5.3.1 Влияние гепрасана-НЕО на рыбоводно-биологические, биохимические показатели крови и гистологическую структуру органов молоди стерляди……. 208

2.3.6 Влияние препаратов на функции печени при моделировании гепатопатий у лабораторных животных…… 220
2.3.6.1 Гепатозащитная активность бетатиосола-L при моделировании острого токсического гепатита, индуцированного тетрахлорметаном…… 220
2.3.6.2 Гепатозащитная активность филоквертина на модели острого жирового гепатоза, вызванного гидразином……... 230
2.3.6.3 Антитоксическая и гепатопротекторная активность гепрасана-НЕО на фоне кормового токсикоза, вызванного скармливанием кормов с повышенным содержанием микотоксинов……. 235
2.3.7 Разработка показаний к применению и лечебно-профилактическая эффективность гепатопротекторных препаратов…… 249
2.3.7.1 Лечебная эффективность бетатиосола-L при жировом гепатозе коров…… 249
2.3.7.2 Лечебная эффективность бетатиосола-L при остром паренхиматозном гепатите у коров…….. 263
2.3.7.3 Эффективность филоквертина при терапии жирового гепатоза у молочных коров…… 269
2.3.7.4 Профилактическое действие препарата филоквертин при патологиях печени крупного рогатого скота……... 275
2.3.7.5 Эффективность препарата гепрасан-НЕО при терапии стеатоза у овец…….. 278
2.3.7.6 Профилактическая эффективность гепрасана-НЕО при гепатозе молоди янтарной форели……. 283
2.3.7.7 Терапевтическая эффективность гепрасана-НЕО при гепатозе стерляди товарной массы…….. 295
2.3.8 Экономическая эффективность гепатопротекторных препаратов…….. 305
2.3.8.1 Экономическая эффективность бетатиосола-L при

лечении гепатоза у коров…… 305
2.3.8.2 Экономическая эффективность филоквертина при субклинической форме жирового гепатоза у лактирующих коров……. 307
2.3.8.3 Экономическая эффективность гепрасана-НЕО при терапии гепатоза у стерляди в условиях рыбоводческого хозяйства……. 310
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ……. 312
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……... 343
ПРИЛОЖЕНИЯ ……... 394

1 ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В рамках государственного планирования долгосрочного социально-экономического роста Российской Федерации, ключевой стратегической целью аграрного сектора экономики является разработка и внедрение высокоэффективной и устойчивой модели сельскохозяйственного производства, направленной на обеспечение продовольственной безопасности государства. Ключевым фактором достижения продовольственной безопасности является стабильность внутреннего производства, наличие необходимых резервов и запасов сырья и готовой продукции (Morozov N., 2022; Васильченко М. Я., 2022; Темирдашева К. А., 2023). Данная стратегия рассматривает дальнейшее развитие ключевых сегментов сельского хозяйства, интегрированных в агропромышленный комплекс страны, – животноводства и промышленного рыбоводства, представляющих многостороннюю целостную систему, включающую все ступени технологического процесса – от воспроизводства поголовья до переработки и реализации готовой продукции (Смирнова А. А. с соавт., 2014; Градинарова М. А., 2017; Абрамов А. А., 2021; Тихомиров А. И., 2021; Козырева Ю. Ю., 2021; Свободная Е., 2022; Саенко И. И., 2024; Marinchenko T. E., 2020).

Однако интенсификация производства, нарушение режимов кормления, содержания и эксплуатации поголовья, воздействие вредных факторов окружающей среды, низкий адаптивный потенциал высокопродуктивных животных и особо ценных видов рыб (осетровых и лососевых) и их гибридов, выращиваемых в отечественной аквакультуре, приводят к снижению уровня компенсаторно-восстановительных функций организма, потере продуктивного здоровья и развитию ряда патологических состояний, сопровождающихся широким спектром гомеостатических отклонений на фоне возникновения общего метаболического синдрома, обусловленного функциональными нарушениями

в печени (Кузьминова Е. В., 2013; Бивалькевич Н. В., 2014; Мерзленко Р. А., 2014; Попова О. С., 2022; Оборин М. С., 2023; Kalinina L., 2018).

Являясь центральным органом обмена веществ, печень играет ключевую роль в модуляции метаболических процессов, обеспечивая интеграцию и поддержание гомеостаза на системном уровне. Она участвует как в прямых, так и в опосредованных механизмах регуляции физиологических функций, сохраняя нормальную жизнедеятельность всех биологических структур организма. Вместе с тем, при развитии патологических процессов в организме, печень выступает в качестве основного органа-мишени, в котором на фоне дисфункции гепатоцитов происходит каскад деструктивных изменений, включая дистрофические и некротические процессы, обуславливающие развитие патологий печени неинфекционной этиологии и представляющие значительную клиническую и научную проблему (Абрамов А. А., 2020).

На сегодняшний день гепатопатии занимают наибольший удельный вес среди всех заболеваний печени у сельскохозяйственных животных и в рыбоводческих хозяйствах как по частоте встречаемости и массовости, так и по наносимому экономическому ущербу. В условиях интенсивного аквакультурного производства, характеризующегося в последние годы существенным ухудшением качества полнорационных гранулированных кормов для лососевых и осетровых рыб, частота встречаемости патологических изменений печени (гепатозов) в рыбоводных хозяйствах достигает 70–80 % и более. Патологические изменения начинают проявляться уже на ранних стадиях онтогенеза рыб, что свидетельствует о высокой чувствительности печени этих видов к неблагоприятным факторам окружающей среды и кормового рациона (Мищенко В. А., 2005; Кузьминова Е. В., 2013; Душкин Е. В., 2014; Куевда Е. Н., 2015; Семененко М. П., 2016; Кравченко А. С., 2025).

Многофакторность патогенеза гепатопатий обуславливает необходимость многоуровневой и комплексной защиты, что подчеркивает важность разработки гепатопротекторных средств, способных обеспечивать восста-

новление клеточных мембран гепатоцитов, уменьшать воспалительные и дистрофические изменения, усиливать репаративные и морфо-функциональные процессы в печени, тем самым, увеличивая продукционный потенциал и продуктивное здоровье рогатого скота и гидробионтов, что имеет важное значение для современной агропромышленности и аквакультуры (Кузьминова Е. В., 2013; Семененко М. П., 2017; Kravainis Y. Y., 2025).

А поскольку печень обладает высокой регенерационной способностью, фармакологическая коррекция гепатопатологических состояний позволяет не только снизить механизмы мультифакторных повреждений ее клеток до пределов, не нарушающих функциональную способность органа, но и обеспечить снижение риска формирования метаболических осложнений всего организма (Добрунов В. А., 2017; Исакова М. Б., 2017; Pinedo P., 2022).

Актуальность для животноводческих и рыбоводческих хозяйств страны средств и методов терапии гепатозов создает благоприятные условия для проведения производственных испытаний различных инновационных решений, направленных на комплексное воздействие на данную проблему, включающую выявление генетических предрасположенностей к патологии, установление предикторов ранней профилактики гепатопатий, определение оптимальных для использования в хозяйствах методов превентивной диагностики, и внедрение в ветеринарную практику различных лекарственных форм гепатопротекторных препаратов (Абрамов А. А., 2020; Кузнецова М. И., 2024).

В связи с этим, выявление новых природных источников гепатопротективных соединений и разработка на их основе эффективных комплексных препаратов с целенаправленным воздействием на гепатоциты, обладающих высокой терапевтической активностью как для животных, так и для особо ценных видов рыбы, представляет собой перспективное направление в области ветеринарной фармакологии, обладающее значительным потенциалом для решения одной из ключевых проблем отечественного сельского хозяйства, что подчеркивает его актуальность и стратегическую значимость.

Степень разработанности проблемы. Проблемами обменных патологий печени в промышленном животноводстве занимались такие ученые, как Б. В. Уша (1979), В. М. Данилевский (1987, 1989), А. В. Жаров (1970–1979), Ю. Н. Алехин (1990–2011), В. Н. Байматов (1982–2000), И. П. Кондрахин (2004), М. З. Андрейцев (2000), И. А. Никулин (2002, 2016), Е. В. Душкин (2007–2015), И. Ф. Хазимухаметова (2003–2011), В. А. Мищенко (2005–2014), В. А. Антипов (2009) и другие, которые не только изучили патогенез, видовые особенности развития гепатопатий неинфекционного характера, но и разработали и научно-обосновали методы ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний печени. В качестве лечения сельскохозяйственных животных, больных гепатозом, ими были предложены средства на основе сорбентов, аминокислот, растительных фосфолипидов и экстрактов.

В последние годы рядом учёных – М. П. Семененко, Е. В. Кузьминовой, (2006–2025), И. А. Шкуратовой (2016), И. И. Калюжным (2013; 2016), Е. В. Тяпкиной (2014; 2018), Р. А. Мерзленко (2012–2014), А. И. Белоусовым (2024–2025), Л. В. Резниченко (2023–2024), С. В. Козловым (2021–2025), В. С. Пономаревым (2022, 2025), Л. Ю. Карпенко (2023–2025) достигнуты определённые успехи в изучении болезней печени неинфекционной этиологии и их фармакокоррекции у высокопродуктивного молочного скота, определены динамика и распространенность заболеваний печени у коров голштинской породы, установлено влияние антиоксидантов на естественную резистентность и гистологическую структуру печени животных и птицы, изучена гепатопротекторная активность препаратов на основе орнитина, берберина, метилурацила, йодида калия, силимарина и наночастиц селена, определены перспективы использования LOLA-терапии в ветеринарной практике, изучено количественное изменение желчных кислот при гепатотропной терапии у животных, подробно исследована морфология, биохимия крови и динамика массы форели в условиях современной отечественной аквакультуры при различных рационах кормления и применения пробиотических кор-

мовых добавок, плодотворно влияющих на состояния гепатобилиарной системы гидробионтов.

При этом в последнее время наблюдается повышенный интерес ветеринарных фармакологов к изучению влияния комплексных гепатозащитных средств, обладающих патогенетической направленностью, препятствующих воздействию на печень повреждающих факторов и способных обеспечить разноплановую биологическую активность и адекватную фармакологическую коррекцию всех звеньев обмена веществ.

Однако многие вопросы, касающиеся разработки и использования гепатопротекторных препаратов, способных восстановить нарушенный гомеостаз, структуру и целостность мембран клеток печени, ингибировать процессы перекисного окисления липидов как одного из звеньев патогенеза гепатопатий, стимулировать антиоксидантную защиту, еще недостаточно изучены и требуют проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Цель и задачи исследования. Основной **целью** настоящего исследования явилась разработка, комплексная фармако-токсикологическая оценка гепатопротекторных препаратов и клиническое обоснование их применения при патологиях печени сельскохозяйственных животных и ценных видов рыб, выращиваемых в аквакультуре.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

- провести комплексный анализ метаболического статуса коров при жировой дистрофии печени и оценить взаимосвязь развития данной патологии с полиморфизмом гена лептина (LEP) у крупного рогатого скота;
- осуществить мониторинговые исследования состояния печени осетровых и лососевых рыб на рыбоводческих объектах Краснодарского края и республики Адыгеи, культивируемых в условиях промышленного аквакультурного производства;

- провести фармацевтическую разработку новых гепатопротекторных препаратов, обладающих гепатозащитным, антитоксическим и антиоксидантным действием, изучить их основные физико-химические свойства;
- изучить параметры общетоксического действия разработанных гепатопротекторов на организм лабораторных животных и особо ценных видов рыб, выращиваемых в отечественной аквакультуре;
- определить фармакологические свойства препаратов на основе фармакодинамических исследований на продуктивных животных и гидробионтах;
- оценить специфическую (гепатозащитную, антиоксидантную, антитоксическую) активность препаратов на модельных системах *in vivo* на лабораторных животных;
- изучить лечебную и профилактическую эффективность гепатопротекторных препаратов при патологиях печени неинфекционной этиологии у продуктивных животных, лососевых и осетровых рыб в масштабах хозяйств Краснодарского края и республики Адыгеи;
- дать экономическое обоснование целесообразности применения разработанных препаратов для лечения и профилактики заболеваний печени на животноводческих и рыбоводческих предприятиях.

Научная новизна работы. Впервые в масштабах животноводческих хозяйств Краснодарского края проведен комплексный анализ метаболического статуса коров при жировой дистрофии печени. В ходе генотипирования биологического материала от высокопродуктивных молочных коров и быков-производителей установлена предрасположенность животных-носителей определенных SNP-полиморфизмов гена лептина (LEP) к развитию жирового гепатоза и кетоза, что открывает новые перспективы в области ветеринарной медицины, направленные на профилактику гепатопатий – формирование высокопродуктивного стада крупного рогатого скота, устойчивого к заболеваниям печени. В рамках мониторинга состояния здоровья гидробионтов в рыбо-

водческих хозяйствах Краснодарского края и Республики Адыгея проведена оценка распространенности гепатопатий среди осетровых и лососевых рыб, культивируемых в условиях промышленного аквакультурного производства. На основании комплексных исследований разработаны новые гепатопротекторные препараты, изучены их физико-химические и фармако-токсикологические параметры. В рамках фармакодинамических исследований, проведенных как в модельных опытах *in vivo*, так и в производственных испытаниях на животноводческих и рыбоводческих предприятиях, экспериментально подтверждена гепатопротекторная эффективность препаратов при острых и хронических патологиях печени у продуктивных животных и рыб. Установлено их положительное влияние на структуру паренхимы и функции печени, активность гепатоиндикаторных ферментов, клинический и метаболический статус, антиоксидантную и детоксикационную системы организма, определены терапевтические и профилактические дозы, а также разработаны эффективные схемы применения препаратов.

Научная новизна исследований подтверждена 11 патентами РФ на изобретение (№ 2663994 от 24.11.2017 «Кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы, обладающая гепатопротекторным и антитоксическим действием»; № 2702658 от 07.05.2019 «Инъекционное средство для лечения и профилактики заболеваний печени у животных»; № 2734030 от 03.06.2019 «Кормовая добавка, обладающая антитоксическим действием»; № 2741641 от 18.08.2020 «Кормовая добавка для крупного рогатого скота, обладающая адаптогенным и гепатопротекторным действием при тепловом стрессе»; № 2786655 от 29.06.2022 «Фармакологическое инъекционное средство для лечения и профилактики заболеваний печени у животных»; № 2773414 от 24.02.2021 «Способ оценки функционального состояния печени крупного рогатого скота»; № 2023681722 от 13.10.2023 «Программа для определения степени тяжести нарушений состояния печени у крупного рогатого скота»; № 2803003 от 29.08.2022 «Способ оценки степени тяжести нарушений функций печени у

крупного рогатого скота»; № 2801829 от 19.12.2022 «Способ оценки эндогенной интоксикации у крупного рогатого скота»; № 2814132 от 26.09.2023 «Способ терапии гепатоза у коров»; № 2814114 от 08.06.2023 «Средство, обладающее гепатопротекторным и антиоксидантным действием»).

Результаты, полученные в рамках настоящего диссертационного исследования, представляют собой существенное дополнение к разработке комплексной стратегии борьбы с незаразными патологиями печени в секторе животноводства и рыбоводства страны, способствуя дальнейшему углублению понимания патогенеза этих заболеваний и оптимизации профилактических и терапевтических мероприятий при гепатопатиях различного генеза.

Теоретическая и практическая значимость. В результате комплексного методического подхода получены новые данные по метаболическому статусу коров и влиянию некоторых SNP-полиморфизмов гена лептина (LEP) на предрасположенность к развитию гепатопатий у молочного скота, подтверждена широкая распространенность проблемы кормовых гепатопатологий в аквакультуре. Разработана комплексная стратегия фармакопрофилактики и фармакотерапии гепатопатий у высокопродуктивного молочного скота и ценных видов рыб, включающая создание инновационных препаратов бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО, характеризующихся широким спектром фармакологической активности и высокой лечебно-профилактической эффективностью, способствующих поддержанию гомеостаза и метаболических процессов, активизирующих антитоксические и антиоксидантные системы организма, а также уменьшающих выраженность патологических процессов в структуре гепатоцитов животных и рыбы.

На основании проведенных исследований в соавторстве разработаны методические рекомендации «Гепатозы у высокопродуктивного молочного скота: диагностика, лечение, профилактика», утвержденные в установленном порядке Отделением сельскохозяйственных наук РАН (2018), «Фармакокоррекция теплового стресса у молочного скота: методические рекомендации»

(2022), «Маркеры эндогенной интоксикации при гепатопатиях молочного скота» (2022). Экспериментальные данные диссертационной работы включены в монографию «Диагностическое и прогностическое значение маркеров эндогенной интоксикации при гепатопатиях крупного рогатого скота» (2023) и учебное пособие «Патологии печени неинфекционной этиологии у высокопродуктивного молочного скота: диагностика, лечение и профилактика» (Гриф ФУМО, 2021).

Практические предложения отражены в нормативных документах – инструкциях по применению препаратов бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО в ветеринарии (в порядке производственных испытаний), рассмотренных и одобренных Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протоколы № 1 от 14.03.2019 г., № 4 от 02.03.2022 г. и № 1 от 19.02.2026 г.). Результаты диссертации апробированы и используются в практической деятельности сельскохозяйственных предприятий Краснодарского края и Республики Адыгея.

Методология и методы исследования. Методологическая основа диссертационного исследования сконструирована с учетом цели и поставленных задач, обеспечивающих соблюдение последовательности всех этапов работы, основанных на трудах отечественных и зарубежных специалистов в области токсикологии и фармакологии с последующим анализом ассортимента фармакологических средств, обладающих антиоксидантной и гепатопротекторной активностью. Данный анализ позволил убедительно обосновать актуальность и научную значимость выбранной темы в рамках современных ветеринарных исследований, что, в свою очередь, способствовало формированию целостного и обоснованного подхода к решению поставленных задач. В работе использовались утвержденные методики исследования доклинических, клинических свойств, а также эффективности действия группы новых лекарственных препаратов с получением научных результатов, подтвержденных патентами РФ. Объектом исследования служили лабораторные (белые кры-

сы, кролики, морские свинки) и сельскохозяйственные животные, осетровые и лососевые рыбы, выращиваемые на объектах аквакультуры. Предметом исследования – гепатотоксические эффекты поражения печени на модельных системах *in vivo* на лабораторных животных и при различных гепатопатологиях животных и рыбы в производственных условиях, а также особенности воздействия гепатопротекторов на гомеостаз крови, антиоксидантный статус, систему детоксикации, метаболические процессы организма и функциональную активность печени. В процессе проведения исследований применялись физико-химические, клинические, токсикологические, гематологические, биохимические, фармакологические, патоморфологические, гистологические, гравиметрические и экономические методы, а также методы математической статистики с применением современного программного обеспечения.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается спектром проведенных генетических, специализированных лабораторных и клинических исследований, а также статистической обработкой данных, осуществленной с применением современных вычислительных и аналитических систем. Экспериментальные работы выполнены с использованием высокотехнологичного оборудования, обеспечивающего высокую воспроизводимость результатов и минимизацию погрешностей.

Апробация работы. Основные результаты исследований, представляющие собой основу диссертационной работы, доложены, обсуждены и одобрены на: заседаниях Ученого совета Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (2016–2025); Международной научно-практической конференции «Инновации в повышении продуктивности сельскохозяйственных животных» (Краснодар, 2017); Международной научно-практической конференции «Научные основы в повышении продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных» (Краснодар, 2018); VI Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию аг-

ропромышленного комплекса» (Ставрополь, 2018); конкурсе молодежных технологических инициатив (МТИ) (Краснодар, 2018 г.); Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных», посвященной 50-летию ФГБНУ КНЦЗВ (Краснодар, 2019); финале конкурса «Умник» Фонда содействия инновациям (Ростов-на-Дону, 2019); IX Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в науке и образовании» (конференция «ИТНО 2021») (п. Дивноморское, 2021); Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления в инновационных исследованиях в области ветеринарной науки» (Баку, Азербайджан, 2021); XVI Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности, здоровья животных и продовольственной безопасности», посвященной 95-летию профессора А. Н. Ульянова (Краснодар, 2022); XVII Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности, здоровья животных и продовольственной безопасности» (Краснодар, 2023); научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых (Витебск, 2023); Международной научно-практической конференции «120 лет казахской ветеринарной науке: достижения и новые вызовы в обеспечении биологической безопасности» (Алматы, 2025); конкурсе на соискание премии администрации Краснодарского края в области науки и инноваций (Краснодар, 2025).

Материалы диссертационной работы составной частью вошли в грант РФФИ и администрации Краснодарского края № 19-416-233016 р_мол_а «Изучение роли полиморфизма гена лептина в развитии жирового гепатоза у крупного рогатого скота для выявления предикторов профилактики».

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- экспериментальные данные по основным показателям метаболизма коров при жировой дистрофии печени и взаимосвязи развития дан-

ной патологии с полиморфизмом гена лептина (LEP) у крупного рогатого скота;

- мониторинговые исследования состояния печени осетровых и лососевых рыб на рыбоводческих объектах региона;
- фармацевтическая разработка новых гепатопротекторных препаратов бетатиосол-L, филоквертин, гепрасан-НЕО и изучение их основных физико-химических свойств;
- результаты изучения токсикологических характеристик разработанных препаратов;
- фармакологические свойства препаратов и их влияние на гомеостаз крови, молочную продуктивность, ветеринарно-санитарные и технологические показатели молока продуктивных животных, рыбоводно-биологические показатели и гистологическую структуру органов рыбы;
- гепатозащитная активность препаратов в рамках модельных экспериментов *in vivo*;
- клиническая эффективность препаратов бетатиосол-L, филоквертин, гепрасан-НЕО при патологиях печени неинфекционной этиологии у продуктивных животных и рыбы;
- экономическое обоснование применения разработанных препаратов для лечения и профилактики заболеваний печени у животных и рыбы.

Личный вклад соискателя. Основные результаты, изложенные в диссертационной работе, получены при непосредственном и определяющем участии автора на всех этапах исследования: от формулирования научной проблемы и постановки задач до разработки методологических подходов к их решению, проведению экспериментальных и аналитических работ, систематизации, обработки и интерпретации полученных данных, а также подготовки соответствующих разделов диссертации к публикации по теме исследования. В совместных публикациях вклад автора является определяющим, а до-

ля его личного участия в выполнении диссертационного исследования составляет 91 %.

Отдельные этапы экспериментальных работ выполнены при участии М. П. Семененко, Е. В. Кузьминовой, Е. В. Рогалевой, К. А. Железняковой, В. А. Гриня, Е. А. Максим и др. Все соавторы не имеют возражений относительно включения полученных совместно результатов в настоящее диссертационное исследование, что подтверждено их письменным согласием.

Публикации. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 81 научной работе, в том числе 25 в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций («Успехи современной науки», «Ветеринария сегодня», «Известия Международной академии аграрного образования», «Ветеринария Кубани», «Генетика и разведение животных», «Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана», «Труды Кубанского государственного аграрного университета», «Аграрный вестник Северного Кавказа», «Аграрный научный журнал», «Вестник КрасГАУ», «Аграрная наука», «Аграрный вестник Урала», «Вестник Марийского государственного университета», «Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса»), 8 статей, входящих в международные библиографические и реферативные базы данных «Scopus» и «Web of Science», 11 патентов. Издана монография, 2 учебных пособия и 3 методических рекомендаций.

Объем и структура диссертационной работы. Работа выполнена на 440 страницах стандартного компьютерного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, собственные исследования, заключение, выводы и практические предложения, а также список использованной литературы и приложения. Библиографический список включает 385 источников, в том числе – 81 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 70 таблицами и 104 рисунками.

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1.1 Роль печени в обмене веществ и энергии у продуктивных животных и ценных видов рыб

Современное животноводство и рыбоводство в России смежные и активно развивающиеся отрасли сельского хозяйства. Объемы производства сельскохозяйственной продукции в нашей стране неукоснительно растут в течение последней пятилетки. Так, по оценке 2025 года, объем производства продукции сельского хозяйства составил 158,8 млрд рублей (для сравнения – в 2024 году – 135,4 млрд рублей). Из них на долю сельскохозяйственных организаций приходится 93,6 млрд рублей, на ИП и КФХ – 16,9 млрд рублей, на хозяйства населения – 48,3 млрд рублей. Индекс производства составил 107 %, что выше показателя 2024 года на 16 % (Климентова Э. А., 2025).

Помимо экстенсивного развития животноводства и рыбоводческого дела, заключающегося в увеличении числа предприятий отрасли и роста поголовья, современные реалии заставляют осваивать несколько новый для отечественного производителя путь интенсификации производства. Новаторские идеи в кормлении, разведении, ветеринарном сопровождении животноводства появляются постоянно, апробируются, внедряются (Гайнутдинов И. Г., 2021; Morozov N., 2022). Однако, будь то крупный агропромышленный холдинг или небольшое КФХ – основным источником прибыли для любого из них является продукт, получаемый из живого организма, а проблемы, общие для предприятий любого масштаба, и связанные, в основном, с интенсификацией процессов производства животноводческой и рыбоводческой продукции, напрямую связаны с функционированием органов и систем каждой единицы поголовья (Митин С. Г., 2006; Воронкова О. Ю., 2015; Абрамов А. А., 2020).

Печень, являясь самым крупным паренхиматозным органом, играет важную роль в метаболизме животного, адаптационных реакциях, поддержа-

нии биохимического гомеостаза на уровне органов и систем, а значит и в получении качественной животноводческой и рыбоводческой продукции (Шувалова Е. П., 1995; Лебедева Н. В., 2023; Синдирева А. В., 2024).

Одной из функций данного органа является прием и распределение из пищеварительного тракта питательных веществ, которые, поступая в клетки печени, претерпевают всевозможные химические превращения, ресинтезируясь до промежуточных или конечных метаболитов, таких как гликоген, аминокислоты, холестерол, фосфолипиды и др., далее, поступающие в кровяное русло, и с током крови, разносящиеся в другие органы и ткани организма.

Другой, не менее важной функцией печени является секреторная, при которой происходит биосинтез белкового спектра плазмы крови: альбуминов, a-и b-глобулинов, фибриногена, входящего в систему свертывания, так называемых, лабильных резервных белков, используемых организмом в качестве строительного материала, транспортных форм липопротеидов, триглицеридов, глюкозы (глюконеогенез и гликогенолиз), кетоновых тел, 25-оксикальциферола (производное витамина D), креатина, гепсидина (Абрамов А. А., 2020; Никитина А. А., 2023).

Депонирующая функция печени – сохранение и накопление гликогена (сложного полисахарида, являющегося резервным источником энергии), витамина А (ретинол), D (холекальциферол), K (нафтохинон), B12 (кобаламин) и фолиевой кислоты, некоторых минеральных веществ, особенно железо.

К важной функции печени следует отнести и экскреторную, при которой происходит выведение прямого билирубина, продуктов распада стероидных гормонов, креатинина, мочевины, а также холестерина в составе желчи. Катаболические и анаболические процессы в печени протекают путем сложнейших биохимических превращений, как на тканевом и клеточном, так и на молекулярном уровне (Блинов В. А., 2000, 2006; Зайцев С. Ю., 2005; Лысов В. Ф., 2009; Рогожин В. В, 2009; Абрамов А. А., 2020; Абидова Н. А., 2023; Schlenker G., 1987).

Пищеварительная функция печени обусловлена тем, что она является местом образования желчи, включающую воду (82 %), желчные кислоты (12 %), фосфатидилхолин (4 %), и удаляемые из организма вещества – холестерол (0,7 %), прямой билирубин, белки, электролиты, другие вещества крови, лекарственные средства и их метаболиты (Абрамов А. А., 2020). Желчь обеспечивает эмульгирование и переваривание жиров пищи, стимулирует перистальтику кишечника (Гадаев А. М., 2024; Мельникова Н. А., 2025).

Детоксикационная (обезвреживающая) функция обусловлена переводом ядовитых метаболитов и чужеродных соединений – ксенобиотиков, к которым относят лекарственные вещества, гормоны, различные токсиканты, в менее токсичные или нетоксичные соединения.

Биотрансформации в печени подвергаются следующие вещества:

- стероидные и тиреоидные гормоны, инсулин, адреналин;
- продукты распада гемопротеинов (билирубин);
- продукты жизнедеятельности микрофлоры, всасывающиеся из толстого кишечника при гниении белков – кадаверин (производное лизина), путресцин (производное аргинина), крезол и фенол (производное фенилаланина и тирозина) и других токсинов;
- различные токсины, лекарственные средства и продукты их трансформации в организме, прочие ксенобиотики;
- разнообразные спирты, в том числе этанол (Абрамов А. А., 2020).

Печень является важным органом терморегуляции. Физиологически нормально функционирующая печень (как самый горячий паренхиматозный орган) помогает организму гомойотермных животных адекватно реагировать на критические изменения температуры окружающей среды, не допускать переохлаждения или перегрева организма. Это осуществляются за счет изменения активности процессов метаболизма, сопровождаясь определенными изменениями в гомеостазе крови, как на уровне биохимических процессов, так и за счет клеточного состава, сопровождаясь притоком или оттоком кро-

ви от кроведепонирующих органов, одним из которых является печень (Алехин Ю. Н., 2011; Абрамов А. А., 2020).

У пойкилотермных животных, к которым относятся рыбы, печень выполняет схожие функции, но с некоторыми акцентами.

Печень рыб, как и у других позвоночных, участвует в терморегуляции через интенсивный метаболизм, производя тепло, но у большинства рыб (эктотермных) она не является главенствующим органом для контроля температуры тела. Тогда как эндотермные рыбы (например, тунец, акулы, скумбрия) имеют теплые обменные органы (печень и мышцы), которые могут разогреваться и поддерживать температуру выше окружающей воды, что повышает эффективность охоты и скорость (Лобачева О. И., 2023).

Печень рыб часто имеет вытянутую форму и может быть крупнее (до 8 % относительно общей массы тела у некоторых костистых рыб) чем у теплокровных животных, выполняя функцию накопления жира и участвуя в пищеварении, в то время как печень млекопитающих, более компактная и дольчатая, сосредоточена на метаболизме и детоксикации. Хотя функции (выработка желчи, детоксикация, метаболизм) схожи, структура и размеры имеют видовые отличия, например, у рыб печень может быть одним из самых заметных органов (Зинабадинова С. С., 2020; Корякин И. А., 2020).

Печень рыб выполняет важную жиро-депонирующую функцию, накапливая жир в качестве запаса энергии, особенно у тресковых, некоторых лососевых и других видов, где содержание жира в печени тесно связано с созреванием их половых желез (гонад). Этот жир, богатый омега-3 жирными кислотами, витаминами (A, D) и микроэлементами, служит энергетическим резервом и ценным питательным веществом для самой рыбы, а также является источником ценного рыбьего жира для человека, полезного для здоровья печени, сердца и мозга (Габолаева А. Р., 2023; Прусаков А. В., 2026).

Классоспецифичным отличием функционирования печени рыб таже являются осморегуляция и кроветворная функция. Так, у некоторых видов

ихтиофауны печень участвует в поддержании солевого баланса, а у большинства видов является основным органом кроветворения, в отличие от млекопитающих и птиц, у которых данная функция переходит к костному мозгу.

Участие практически во всех процессах жизнедеятельности организма, многофункциональность, бесчисленное количество биохимических реакций, происходящих в данном паренхиматозном органе, позволяет говорить о ключевой роли печени во всех обменных реакциях живого организма (Абрамов А. А., 2020; Owen J. S., 1985).

2.1.2 Этиопатогенетические факторы в развитии распространенных патологий печени, методы их диагностики у сельскохозяйственных животных и ценных видов рыб

Постоянная интенсификация процессов на животноводческих, птицеводческих и рыбоводческих предприятиях нашей страны в последние 15–20 лет привела не только к рекордным показателям продуктивности поголовья, но и к появлению новых обменных патологий сельскохозяйственных животных, птицы и рыбы. Большой процент среди них отводится проблемам, связанным с пищеварительной системой, в которой не последнюю роль выполняет печень. Нарушение работы этого органа на сегодня занимают 31,9 % от всей незаразной патологии коров (Мусаева М. Н., 2020; Абрамов А. А., 2020; Семенов В. Г., 2022; Тюменцева Е. П., 2022).

В последние годы патологии печени стали общей проблемой для всех высокопродуктивных животных, что, в первую очередь, связано с выбором концентратного типа кормления, при котором нагрузка на печень преодолевает пределы компенсаторного потенциала органа задолго до окончания срока эксплуатации животного.

Среди гепатопатий лидирующее место по распространенности занимают патологии дистрофического генеза (гепатозы). Острые формы заболеваний

печени, такие как гепатиты инфекционной этиологии, холецистит, цирроз, паразитарные поражения печении отошли на второй план в связи с усовершенствованием ветеринарных приемов в области диспансеризации поголовья, профилактики возникновения заболеваний заразной этиологии.

Гепатозы – название ряда болезней печени, наиболее часто встречающихся у высокопродуктивных животных, обусловленных общей обменной патологией, развивающихся в гепатоцитах и проявляющихся дистрофическими нарушениями клеток печени без выраженных признаков воспаления (Кузьминова Е. В., 2013; Куевда Е. Н., 2015; Душкин Е. В., 2014; Мищенко В. А., 2005; Семененко М. П., 2016; Абрамов А. А., 2020).

Развитие гепатозов у молочного скота почти всегда приводит к снижению продуктивности животных и со временем может стать причиной серьезных общеобменных патологий. В период течения данной патологии молочная продуктивность у коров снижается до 40 %, у мясного поголовья фиксируется уменьшение прироста массы тела до 20 %. При этом на мясокомбинатах выбраковке подвергается до 30 % печени от коров с диагнозом «гепатоз» (Удинцев С. Н., 2009; Бивалькевич, Н. В., 2014; Кузьминова Е. В., 2013; Мерзленко Р. А., 2014; Душкин Е. В., 2014; Абрамов А. А., 2020).

По данным исследований ряда авторов (Алехин Ю. Н., 2012; Баширова Э. М., 2010; Батраков А. Я., 2015; Хазимухаметова И. Ф., 2010; Шабунин С. В., 2015; Семененко М. П., 2016; Абрамов А. А., 2020), основными этиологическими причинами развития гепатозов могут быть следующие: несбалансированность кормов по основным питательным и биологически активным веществам, их неполноценность, дефицит микро- и макронутриентов, нарушение условий и зоотехнических норм содержания животных, недоброкачественность кормов (Душкин Е. В., 2015; Исакова М. Б., 2017; Yaremchuk V. Y., 2019; Абрамов А. А., 2020). На фоне всех вышеперечисленных причин в силу нарушений обмена веществ и возникновения общего метаболического

синдрома, могут развиваться так называемые, вторичные гепатозы (Семененко М. П., 2016; Абрамов А. А., 2020).

Однако кроме внешних (экзогенных) факторов, обуславливающих возникновение подобного рода гепатопатологий, большое значение имеют, так называемые, эндогенные факторы, к которым можно отнести влияние инсулинорезистентности, усиление жирового обмена, приводящего к тому, что в кровяном русле накапливается большое количество жирных кислот, поступающих в печень, усиление синтеза ЛПНП при ослаблении синтеза ЛПВП, ослабление, вплоть до полного угнетения процессов окисления жирных кислот в митохондриях, усиленный синтез жирных кислот, снижение β-окисления и утилизация жирных кислот гепатоцитами, функциональная печеночная недостаточность и нарушение синтеза липопротеидов из гепатоцитов, снижение секреции и/или дефицит белка в клетках паренхимы печени (Абрамов А. А., 2020; Dietz W. H., 2005; Schwimmer J. B., 2005; Mc Avoy N. C., 2006; Avram M. M., 2007; Gryshchenko V., 2019). Внешние факторы развития данной патологии менее многочисленны: избыточное количество продуктов гидролиза жирных кислот, поступивших в клетки паренхимы печени из ЖКТ. Гепатоциты неспособны секретировать в липиды такое количество жиров и жирных кислот, что и приводит к депонированию жира в печени и избыточному бактериальному росту в желудочно-кишечном тракте (Новикова В. П., 2010; Абрамов А. А., 2020; Tharwat M., 2025).

Развитие клинической картины данной патологии проявляется как ряд признаков общей неспецифической реакции организма с отсутствием четких симптомов заболевания и длительным, латентным течением (Кононенко С. И., 2016; Семененко М. П., 2017; Абрамов А. А., 2020). В результате нарушения деятельности печени организм животных начинает испытывать значительный недостаток питательных веществах, страдать от хронического токсикоза, в нем нарушается водно-электролитный баланс и обмен веществ (Столбова О. А., 2016; Кильметова И. Р., 2013; Абрамов А. А., 2020).

Экспериментально доказано, что различные этиологические факторы развития патологии способствуют формированию разных типов дистрофии печени. Наиболее часто встречающимися дистрофиями являются жировая либо белковая. Однако в большинстве случаев развивается смешанный тип гепатозов с наиболее частым преобладанием жирового типа, но и, как правило, с наличием участков белковой и гидропической дистрофии (Алехин Ю.Н., 2011; Носкова Т. В., 2020; Абрамов А. А., 2020; Мищенко В. А., 2021).

Наиболее часто гепатозы регистрируются в предотельный и ранний послеотельлный период (за 21–7 дней до родов и 14–42 дней после родов). В данный период физиологического цикла корове необходимо максимальное количество энергетических запасов для образования иммунно- и биоактивных составляющих молока и молозива с полноценным составом входящих в них компонентов (Роменский Р. В., 2013; Рядчиков В. Г., 2012; Абрамов А. А., 2020; LeBlanc S., 2010).

Результатами исследований зарубежных и отечественных ученых, установлено, что жировая дистрофия печени с ярко выраженными клиническими признаками у коров может развиться еще до отела, а у 50–60 % коров тяжелая форма жировой инфильтрации печени выявляется в транзитный период, способствуя развитию жирового гепатоза (Bobe G. et al., 2004; Абрамов А. А., 2020; Попова О. С., 2023).

При исследованиях молочных коров, проведенных А. А. Воиновой (2015), диагноз гепатоз был поставлен у 23,3 % от всего поголовья, при этом тяжелая форма гепатодистрофии обнаруживалась у 3,7 %.

Л. К. Попов (2013), отмечает, что диагностическое обследование коров с гинекологическими проблемами, выявляет скрытую форму жирового гепатоза. Причем, наивысший процент заболеваемости гепатопатиями (до 84,6 %) регистрируется на 4–5 лактации, что подтверждается результатами патолого-анатомического осмотра туш (Попов Л. К., 2013; Абрамов А. А., 2020).

У 75 % обследованных животных при постановке коллоидальных проб (кадмиевая осадочная проба) выявляется положительная реакция различной степени, что может служить одним из диагностических критериев развития патологических процессов в гепатоцитах печени. Причем, до 70 % коров после первого отела имеют проблемы, связанные с функциональной активностью печени, а ко второй лактации этот процент увеличивается до 92 %. К третьей лактации количество больных животных несколько сокращается, что происходит из-за выбытия большинства больных коров из основного дойного поголовья в связи со значительным снижением удоев и низким качеством производимого ими молока (Кузнецов В. М., 2017; Абрамов А. А., 2020).

Отличия в структуре и форме гепатоцитов у коров разных возрастных групп не одинаковы. Это обуславливает различия в развитии патологических процессов, которые у первотелок и коров, начиная со второго отела и далее, проявляются неодинаково. Поскольку у молодых животных уровень обменных процессов выше, то и распад гепатоцитов происходит более интенсивно (Душкин Е. В., 2008, 2013, 2015; Абрамов А. А., 2020).

Кроме того, при беременности и после отела, в организме коров происходят изменения гормонального фона, вызывающие перестройку всех систем, а также уровня обмена неэстерифицированных жирных кислот (НЖК), концентрация которых к моменту родов может увеличиваться в несколько раз, что на фоне отрицательного энергетического баланса может привести к развитию гепатоза (Косинцев В. Л., 2010). При этом нагрузка на печень увеличивается и за счет циркуляции кровообращения в органе. Поэтому, неэстерифицированные жирные кислоты с током крови попадают в печень, где и накапливаются в гепатоцитах. Это приводит к тому, что к моменту родов, концентрация НЖК в печени может возрастать до 10–13 раз (Кочанов С. О., 2016; Абрамов А. А., 2020; Gromov A.I., 2009; Kalugniy I. I., 2021).

Синтетическая функция печени обеспечивает образование в том числе желчных кислот, при помощи которых обеспечивается экскреторная функция

органа, а именно выведение с желчью холестерина и билирубина, других токсических метаболитов, ксенобиотиков, растительных стеролов, тяжелых металлов (Личук Н. Г., 2016; Абрамов А. А., 2020).

Жирные кислоты, попадающие в печень из кишечника в составе хиломикронов через лимфатическую систему и воротную вену, или из жировой ткани (при голодании/нагрузках) в виде свободных жирных кислот, связанных с альбумином в крови, подвергаются окислительным процессам, в результате которых происходит их расщепление до триалглицеридов в составе ЛПНП с последующей биотрансформацией в возможный источник энергии для организма животного (Кочанов С. О., 2016; Абрамов А. А., 2020; Silvestre-Ferreira A. C., 2026).

Исследования J. R. Aschenbach (2010), показывают, что содержание основного строительного углевода – глюкозы в крови животных сразу после родов становится критически низким. Тогда как высокопродуктивная корова должна синтезировать ежесуточно до 3–4 кг углеводов для синтеза молочного сахара – лактозы. А поскольку этого не происходит, в организме усиливаются процессы глюконеогенеза. При выраженной нехватке глюкозы организм начинает производить лактозу, мобилизуя жировые запасы организма коровы. В этом случае, если в печени реосинтез неэстерифицированных жирных кислот не осуществляется в полной мере, в гепатоцитах происходит накопление жира, в результате чего снижается функциональная активность клеток, приводящая к ухудшению синтеза глюкозы и других синтезобразующих процессов (Рядчиков В. Г., 2012; Абрамов А. А., 2020).

С развитием гепатопатических нарушений происходит ослабление физико-химической связи между белковыми компонентами клеточной цитоплазмы и внутриклеточной молекулы жира, что приводит в начале к некробиозу, а в последующем – к некрозу гепатоцита (Семененко М. П., 2016; Абрамов А. А., 2020).

Проблема патологий печени обменного генеза, широко затронувшая крупный рогатый скот, не обошла стороной и овец мясного направления продуктивности. Основным этиологическим фактором возникновения патологий печени неинфекционного и неинвазионного типа у овец специалисты считают изменение традиционных типов содержания в некоторых хозяйствах (с пастбищного и пастбищно-стойлового преимущественно на стойловое содержание поголовья, вызванное отсутствием естественных и искусственных пастбищных угодий), а также несбалансированность кормового рациона. Это проявляется недостатком в рационе доброкачественного сена и повышением доли концентрированных кормов. В результате в системе пищеварения животных происходят постепенные сбои, которые приводят к различным нарушениям обменных процессов и функций ЖКТ, таким как ацидозы, кетозы, ожирения и патологические изменения печени по типу жировой дистрофии (Abramov A. A., 2021; Kahl A., 2021).

При данном типе содержания овец даже при условии доброкачественности кормов могут проявляться многочисленные случаи клинической формы гепатозов, особенно на завершающих этапах откорма. А доля животных с субклинической формой патологии может превышать 30 % от общего поголовья хозяйства.

Исследователями Института биологии животных НААН и Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологии в 2014 году проведен анализ рациона кормления овец. В крови овец исследованы концентрация общего белка и его фракций, общего и конъюгированного билирубина, мочевины, креатинина, активность ферментов АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ и проведено гистологическое исследование биоптатов печени. По заключению авторов, основными этиологическими факторами развития первичной гепатодистрофии у овец является несбалансированное кормление и дефицит основных питательных веществ. У овец, больных первичной гепатодистрофией, установлена гипопротеинемия, гипоальбуминемия, снижение

содержания низкомолекулярных (α-глобулинов) и рост высокомолекулярных (β-глобулинов, γ-глобулинов) глобулиновых фракций, повышение концентрации общего и конъюгированного билирубина. В крови больных первичной гепатодистрофией овец растет активность аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. При гистологическом исследовании биоптатов печени установлено развитие белковой, зернистой и жировой дистрофии гепатоцитов (Влизло В. В., 2014).

С развитием современного интенсивного рыбоводства проблемы неинфекционных заболеваний печени рыб, особенно активно выращиваемых пород осетровых и лососевых, широко распространились среди объектов аквакультуры России.

Основной этиологический фактор данного патологического состояния в аквакультуре заключается в продолжительном использовании искусственного рациона, что приводит к избыточной нагрузке на гепатоциты. Это вызывает жировую дистрофию паренхимы печени и постепенную деградацию ее основных функций. Вследствие данных процессов наблюдается угнетение темпов роста и развития рыб, снижение их репродуктивного потенциала, а также ухудшение органолептических и питательных характеристик получаемой продукции. Параллельно с этим возрастает уровень заболеваемости и смертности рыбопоголовья на объектах аквакультурного производства (Остроумова И. Н., 2001; Popova O., 2024).

Болезнь часто проявляется у рыб, не имеющих в своем рационе естественной пищи и получающих в корм рыбную, мясную и другую высокобелковую пищу, особенно при использовании недоброкачественных, а также жирных кормов с низким содержанием витаминов. Возникновению заболевания способствуют инфекции, токсикозы, нарушающие обмен веществ, и уплотненные посадки рыб (Остренко К. С., 2020; Абрамов А. А., 2023).

Согласно статистическим данным, наиболее распространенной патологией печени у рыб является жировая дистрофия, также известная как гепатоз.

Морфологические изменения в печени при гепатозах включают аккумуляцию жировых включений в гепатоцитах, повреждение структуры печеночных канальцев, развитие фиброза и деструкцию клеток печени. Гепатоциты, подвергшиеся жировой дистрофии, теряют способность полноценно выполнять свои физиологические функции, такие как синтез протеинов и детоксикация организма. Кроме того, при жировой дистрофии наблюдаются функциональные нарушения, включающие значительное увеличение накопления жиров и снижение активности ферментов, участвующих в метаболизме липидов. Эти процессы в совокупности приводят к ухудшению общего состояния печеночной ткани и снижению функциональной активности печени у рыб (Крючков В. Н., 2004; Ткачева И. В., 2011; Семенова Е. В., 2024).

В настоящее время накоплен большой фактический материал по изучению структурно-функциональных особенностей печени рыб как в норме, так и при различных внешних воздействиях (Крючков В. Н., 2006). Структурно-функциональные изменения в печени при стрессорном действии физических и химических факторов проявляются в виде зернистой дистрофии, вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, некробиоза и других нарушений (Абдуллаев Н. Х., 1989; Алтуфьев Ю. В., 1990; Da P.E., 1994). Кроме того, обнаруживаются морфологические признаки гепатита и цирроза, сосудистые расстройства различной степени, включая геморрагии и плазморрагии, деструкция и распад тканей, дистрофия (Вавилов Ю. Л., 1996; Крючков В. Н., 2006).

Диагностика гепатоза у высокопродуктивных животных и рыбы базируется на следующих принципах: полный анамнез, клинический осмотр, лабораторные исследования крови и специальные методы диагностики (пункция, биопсия, ультразвуковая диагностика) (Добрунов Р. А., 2017; Кузьминова Е. В. 2011; Абрамов А. А., 2020).

Дистрофические нарушения в печени длительное время могут не выявляться, протекая без выраженных клинических проявлений или иметь характер общих обменных нарушений. И только в прогрессирующей стадии, когда

затрагиваются не только функциональные способности клеток печени, но и происходят поражения самих органелл гепатоцитов, заболевание становится клинически заметным. При этом у животных происходит существенное снижение аппетита, ослабевают жвачные процессы, наблюдается снижение тонуса рубца, увеличение перкуторных границ печени и ее болезненность при пальпации, диагностируют ожирение различной степени, вымывание из костной ткани минералов и солей (Павлов М. Е., 2000; Pinzani M., 2005; Алехин Ю. Н., 2011; Кузьминова Е. В., 2013; Абрамов А. А., 2020).

Ряд авторов, таких как И. А. Никулин (2002), Е. В. Душкин (2008, 2013), считают перкуссию печени одним из важных диагностических критериев при постановке диагноза. В этом случае, увеличение размеров органа приводит и к увеличению области печеночного притупления, которое может выступать за 12 межреберную дугу и дальше. Однако другие исследователи (Хазимухаметова И. Д., 2010; Абрамов А. А., 2020), указывают, что подобный симптом не является строго постоянным и может зависеть от степени и тяжести патологического процесса.

В ветеринарной практике в качестве биохимического теста используются коллоидно-осадочные пробы, с помощью которых можно установить нарушения белоксинтезирующей функции, характерной для выявления дистрофических процессов в клетках печени, поскольку, в этом случае вследствие изменения белкового спектра в сторону снижения синтеза альбуминов, нарушается устойчивость коллоидной системы крови. Наиболее приемлемой для ветеринарной практики И. П. Кондрахин (2004) считает цинк-сульфатную печеночную пробу.

Важную позицию в проведении диагностики гепатозов у животных занимают лабораторные исследования, поскольку общие методы исследования информативны, как правило, при остром течении патологического процесса (Алехин Ю. Н., 2011).

При биохимическом исследовании больных животных отмечают увеличение содержания кетоновых тел в крови и моче, снижение уровня общего белка и глюкозы, а также снижение щелочного резерва крови. В организме нарушаются теплообменные процессы, у животных увеличивается температура тела, возможны проявления гипергидроза (Косинцев В. Л., 2010; Абрамов А. А., 2020).

По мнению Е. В. Кузьминовой, М. П. Семененко (2013), у коров с диагнозом «гепатоз» регистрируется выраженная диспротеинемия, обусловленная снижением альбуминовой фракции при одновременном увеличении уровня гамма-глобулинов. Это подтверждается М. З. Андрейцевым (2000), считающим, что увеличение γ-глобулиновой фракции при жировой дистрофии обусловлено раздражением ретикуло-эндотелиальной системы фагоцитирующих мононуклеаров вследствие накопления в печени недоокисленных продуктов обмена веществ или эндогенных токсинов (Абрамов А. А., 2020).

При нарушении функциональной активности гепатоцитов в крови больных животных происходит повышение уровня кетоновых тел, концентрация которых возрастает до 15–20 %, в отличие от референсных значений, составляющих в норме 4–6 % при одновременно снижении уровня сахара вдвое (Мищенко В. А., 2008; Кузнецов В. М., 2017; Абрамов А. А., 2020).

Кроме того, у коров с патологией печени уровень билирубина возрастает, в среднем, на 16,2 %. Количество макро- и микроэлементов, напротив, снижается в 1,3–1,7 раза (марганца и магния), 1,6–1,8 раза (цинка и меди), β-каротина – на 11–53 % (Мищенко В. А., 2014; Добрунов В. А., 2017; Marzinke М. А., 2020). Возрастают концентрации АсАТ и АлАТ в крови коров на 37,3 % и 60,0 % (Абрамов А. А., 2020).

Нарушение метаболических процессов и снижение детоксикационной функции гепатоцитов при гепатопатиях у животных приводит к значительному увеличению уровня среднемолекулярных токсических соединений в системном кровотоке. В частности, наблюдается статистически значимое и вы-

раженное изменение токсической фракции молекул средней массы (МСМ) с длиной волны 254 нм.

Снижение соотношения фракций МСМ 280/254 у коров с патологиями печени, вероятно, обусловлено менее выраженными изменениями в концентрации биологически активных соединений, определяемых при длине волны 280 нм, и более заметным увеличением накопления промежуточных продуктов интенсивного протеолиза, регистрируемых при длине волны 254 нм. Данные изменения свидетельствуют об интенсификации катаболических процессов, усилении перекисного окисления липидов и нарушении механизмов функционирования выделительных систем у животных с патологией печени, и достигают своего пика при диагностировании гепатита (Кузьминова Е. В., 2023).

В производственных условиях активность патологии, как правило, оценивают на основании динамики цитолитического синдрома (отношение двух наиболее значимых гепатоиндикаторных ферментов (трансаминаз): АлАТ и АсАТ) выражающегося определением коэффициента де Ритиса. Определение данного показателя позволяет диагностировать активность развития гепатоза с достаточно высокой степенью достоверности (Уша Б. В., 2011; Eremeeva E. V., 2013; Алехин Ю. Н., 2012; Абрамов А. А., 2020; Vatnikov Y., 2022).

Однако А. С. Расщектаев и П. Н. Щербаков (2013), считают, что биохимические исследования крови больных каким-либо типом печеночной дистрофии животных не являются незыблемо достоверным основанием для постановки точного диагноза. Для более точной диагностики патологии рекомендуют проведение УЗИ-исследование тканевых структур печени, что в большинстве случаев позволяет довольно достоверно визуализировать изменения в паренхиме органа, характерные для гепатоза. К подобным изменениям следует отнести патологическое увеличение размеров печени – гепатомегалию, повышение плотности структур печени, расширение портальных трактов. Сонографические исследования снимков органа в этих случаях вы-

являют сужение просветов сосудов печени из-за увеличения жировых капель в гепатоцитах и сдавливания (Андрейцев М. З., 2000; Абрамов А. А., 2020).

По мнению большинства ветеринарных гепатологов, биопсия ткани печени с последующим гистологическим исследованием биоптата является наиболее точным методом прижизненной диагностики характера обменных поражений печени. Однако данный тип исследования труднодоступен в условиях животноводческого хозяйства (Яковлева Е. Г., 2022). В большинстве случаев на ферме прямой доступ к ткани органа появляется только после вынужденного убоя или же после вскрытия павших животных (Абрамов А. А., 2020). По мнению В. А. Мищенко (2014), С. О. Кочанова (2016), при патоморфологических исследованиях туш вынужденно убитых коров, дистрофические изменения в печени регистрируются у 80 % животных.

С ними согласен И. А. Никулин (2002), который к подобным изменениям относит дистрофию как периферической, так и центральной части органа, в зависимости от тяжести патологического процесса.

При этом сохранение стромы печени позволяет надеяться на обратимость процессов и восстановление нормальной работы гепатоцитов, поскольку в более тяжелых случаях может наступить печеночная кома (Добрунов Р. А., 2017).

Гистологически в образцах печени выявляются дистрофические изменения гепатоцитов, проявляемые нарушением балочной структуры долек печени, чаще всего, центральных (Шкуратова И. А., 2016). К другим изменениям относят наличие мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии в клетках печени с одновременными участками белковой дистрофии, обусловленной коагуляцией белковых соединений цитоплазмы с выраженной деструкцией ультраструктурных элементов клетки (Абрамов А. А., 2020; Rebez E. B., 2023). И. И. Калюжный с соавт. (2016), при вскрытии отмечают увеличение размеров печени с изменением ее цвета до серо-желтого, консистенции, плотности и образования на поверхности жирного налета.

В связи с широким распространением проблемы гепатозов для данной группы обменных патологий должны быть разработаны новые эффективные методы диагностики, терапии и профилактики (Абрамов А. А., 2020).

В современных реалиях развития биохимии и лабораторной диагностики в качестве основных маркеров диагностики гепатопатий у рыб достоверно выступают профильные биохимические исследования крови: показатели белкового, липидного, углеводного, пигментного и минерального обменов организма. Наиболее значимыми показателями для определения гепатологического биохимического профиля крови рыбы выступают такие тесты, как общий белок, мочевина, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, билирубин.

А. В. Прусаков (2025), утверждает, что дисбаланс желчных кислот представляет собой не просто сопутствующий симптом, а ключевое патогенетическое звено в развитии гепатопатий у рыб, подверженных воздействию экологических стрессоров. Комплексное воздействие загрязнителей, гипоксии и других неблагоприятных факторов нарушает синтез, конъюгацию, секрецию и рециркуляцию ЖК, приводя к их накоплению в гепатоцитах, цитотоксичности, оксидативному стрессу и воспалению. Мониторинг профиля ЖК и ассоциированных биохимических маркеров (ЩФ, ГГТ) предоставляет исследователям и рыбоводам мощный инструмент для ранней диагностики нарушений здоровья рыб еще до проявления клинических признаков. Это позволяет оценивать состояние как диких популяций в загрязненных водоемах, так и объектов аквакультуры в условиях интенсивного выращивания.

Для диагностики состояния печени, как полифункционального органа, актуально определение и более специфических биохимических маркеров, таких как уровень эндогенной интоксикации (ЭИ) по её специфическим показателям – молекулам средней массы (МСМ), и концентрация продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), характеризующих состояния антиоксидантной системы организма (Соколова К. В., 2024).

Маркеры перекисного окисления липидов (ПОЛ) – это продукты деградации ненасыщенных жирных кислот, используемые для оценки уровня оксидативного стресса и повреждения клеточных мембран, в том числе мембран гепатоцитов. Основными маркерами являются малоновый диальдегид (МДА), изопростаны (IsoPs), диеновые конъюгаты (ДК) и гидроперекиси липидов. Повышение их уровня свидетельствует о патологиях различного генеза, но самые большие пики данных агрессивных нутриентов наблюдаются при патологиях, поражающих паренхиму печени (Cichoż-Lach H., 2014; Абрамов А. А., 2020; Гильдиков Д. И., 2020).

В результате комплексных исследований, проведенных коллективом ученых, было установлено, что оценка степени эндогенной интоксикации посредством анализа маркеров средней молекулярной массы (МСМ) и уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови различных видов животных позволяет с высокой точностью выявлять заболевания гепатобилиарной системы на самых ранних стадиях их развития. Это, в свою очередь, способствует более объективной оценке степени тяжести патологического процесса, а также определению полноты восстановления функций пораженных органов и систем как в стадии выздоровления, так и в период после проведения патогенетической терапии (Кузьминова Е. В., 2023).

2.1.3 Наиболее распространенные средства терапии и профилактики патологий печени у продуктивных животных и ценных видов рыб

Гепатопротекторы – это собирательный термин, который включает в себя название группы гепатозащитных средств, предназначенных для нормализации функции и метаболизма печени при ее повреждениях. Не являясь этиотропными средствами, гепатопротекторы обладают патогенетической направленностью, препятствующей воздействию на печень повреждающих

факторов. Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г.: «высокая абсорбция, эффект «первого прохождения» через печень, способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их, способность оказывать противовоспалительный эффект, антифибротические свойства, стимуляция регенерации печени, естественный метаболизм при патологии печени, экстенсивная энтерогепатическая циркуляция, отсутствие токсичности». Согласно этим требованиям конечной целью применения таких фармакологических средств являются уменьшение воспалительных и дистрофических изменений в печени, усиление репаративных процессов в гепатоцитах, ослабление фиброгенеза, уменьшение гистологических изменений ткани печени и как следствие – снижение риска формирования осложнения печеночных заболеваний (Абрамов А. А., 2025).

Гепатопротекторный эффект в той или иной степени могут проявлять различные фармакологические средства, улучшающие метаболические процессы в организме, ингибирующие перекисное окисление липидов, обладающие антигипоксической активностью, защищающие митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляющие синтез коллагена и повышающие активность коллагеназы (Мелентьева А. Н., 2007; Гринь В. А., 2020; Домбровский В. О., 2022; Семенова Е. В., 2024).

Для профилактики и лечения различных заболеваний печени все шире используются антиоксиданты. Они замедляют или полностью ингибируют процессы свободнорадикального окисления, действуют на стадии образования свободных радикалов, их связывания и разрушения, а также утилизации продуктов окисления, из которых образуются новые радикалы. Особое внимание уделяется антиоксидантам природного происхождения (Шатилов А. В., 2007; Соколов М. Н., 2018).

Перспективным источником биологически активных соединений с антиоксидантными и антирадикальными свойствами считается применение

биофлавоноидов, обладающих малой токсичностью, широтой терапевтического действия, а также возможностью длительного применения без риска возникновения побочных реакций. Опубликованы многочисленные данные по гепатозащитному действию флавоноидов (Ткачева И. В., 2011; Аверьянова Е. В., 2023; Абрамов А. А., 2025).

Группа гепатопротекторов гетерогенна и включает вещества различного химического строения с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы. При этом все они в той или иной мере, устраняют повреждения гепатоцитов, восстанавливая их детоксицирующую и синтетическую функции (Гринь В. А., 2020; Абрамов А. А., 2025; Jung Hyu Shin, 2014).

Сложность диагностики многих патологий печени делает невозможным своевременное применение средств коррекции заболевания (Кузьминова Е. В., 2013). Поэтому терапия высокопродуктивных коров с гепатопатологией должна основываться на принципах, включающих устранение основных этиологических причин, и эффективных лечебных мероприятиях, направленных на фармакологическую коррекцию различных звеньев патогенеза болезни (Семененко М. П., 2016). То есть, в первую очередь, необходима нормализация метаболических процессов в организме животного. Для чего больным животным в кормовые рационы вводятся витамины, микронутриенты, аминокислоты, вещества антиоксидантной природы (Абрамов А. А., 2020).

Как сообщает О. А. Ратных (2018), даже при поражении 70–75 % от всей поверхности печени, возможно получить положительные результаты в восстановлении органа за счет грамотных лечебно-профилактических мероприятий. Однако это должен быть комплексный подход, направленный не только на устранение причин и факторов, вызывающих развитие патологических процессов в печени, но и действий по обеспечению активации метаболического статуса животного, регенерации пораженных печеночных клеток, восстановлению их функциональной и анатомической активности, а также устранение воспалительных и некротических процессов в органе (Berkson B.

М., 1999; Рябова Е. В., 2012) с обязательным контролем функции гепатобилиарной системы (Алехин Ю. Н., 2011; Абрамов А. А., 2020).

Основной задачей профилактики патологий печени неинфекционного генеза на животноводческих предприятиях является снижение токсической нагрузки на гепатоциты за счет применения препаратов, обладающих специфическими свойствами – сорбционными, антитоксическими, позволяющими эффективно связывать и нейтрализовывать эндо- и экзотоксины в организме коров (Кузьминова Е. В., 2013; Семененко М. П., 2017; Абрамов А. А., 2020).

Важное значение при проведении профилактических мероприятий имеет диетотерапия, которая обеспечивает полноценное скармливание высокопродуктивным животным качественных кормов, сбалансированных по питательным и биологически активным веществам в соответствии с возрастными и физиологическими особенностями животных. При этом необходимо следить за тем, чтобы в рационы не попадали токсические или недоброкачественные компоненты корма, а сами корма в процентном содержании состояли из большего количества углеводистых составляющих. Животным меняют режимы кормления, увеличивая их кратность до 5–6 раз при постоянном доступе к воде (Мерзленко Р. А., 2014; Нечаев А. В., 2017; Ратных О. А. 2018; Абрамов А. А., 2020).

В разведении особо ценных видов рыб – лососевых и осетровых, кормление главенствует над всеми прочими зоотехническими и ветеринарными мероприятиями. Сбалансированные концентрированные корма – оптимальный и единственный источник питания поголовья на современных рыбоводческих хозяйствах. Наиболее эффективный способ фармакотерапии и фармакопрофилактики патологий печени у рыбопоголовья – это внесение гепатопротекторов в состав комбикормов на этапе их изготовления (Абрамов А. А., 2024).

На обмен веществ животных оказывает влияние и применение пробиотиков (Абрамов А. А., 2020). По сообщению И. Ф. Хазимухаметовой с соавт. (2010), использование препаратов «Ветом», «Люцевит» коровам с диагнозом

«гепатоз» способствовало усилению регенерационных процессам в клетках печени, стимуляции неспецифического иммунитета и восстановлению обменных реакций организма. 10-дневное применение препаратов позволило увеличить в периферической крови концентрацию гемоглобина (на 25,0 %), а также повысить в сыворотке крови уровни общего белка, глюкозы, общих липидов и трансаминаз.

Оправдано применение пробиотиков в рыбоводстве для нормализации метаболизма основных органов и систем при значительной кормовой нагрузке на пищеварительную систему рыбы, а в частности – печень. Применение биологически активной добавки «Энзимспорин» позволяет увеличить уровень гемоглобина в крови двухлетков радужной форели, среднесуточный прирост на 6,8 %, выживаемость – на 6,7 %, рыбопродуктивность на 9,2 % при сокращении кормовых затрат на 10,2 % (Максименкова А. А., 2022).

Опыты, проведенные Н. Г. Личук и соавт. (2016), с применением коровам кормовой добавки «Нормотел тм», позволили обеспечить восстановление структуры и функциональной активности гепатоцитов печени. Применение гумата калия оказывает высокий терапевтический эффект при гепатопатии телят. Минеральная добавка, введенная в корма в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 30 дней, приводит к увеличению показателей периферической крови – гемоглобина (на 9,2 %), гематокрита (на 10,5 %), а также клеток крови: эритроцитов – на 9,0 % и тромбоцитов – на 19 %. Применение гумата калия способствовало нормализации гомеостаза крови за счет увеличения общего белка до 8 %, мочевины – на 15,5 %, глюкозы – на 8,0 %, липидов, холестерина и витамина С – до 16–18 % (Абрамов А. А., 2020).

Исследование, проведенное Е. В. Спириной и соавт. (2022), установило, что поливалентная кормовая добавка «ПРАВАД» в силу своего состава предохраняет от повреждения мембранные структуры клеток, защищает от токсикантов, поступающих из внешней среды, обеспечивает детоксикацию эндогенных метаболитов, оздоравливает организм рыб, профилактирует ин-

фекционные заболевания, активирует иммунитет. Витаминноаминокислотный комплекс, входящий в состав кормовой добавки, не только интенсифицирует метаболизм рыб, обеспечивая незаменимыми аминокислотами и витаминами, но и повышает пищевую и биологическую ценность рыбы, придавая ей добавленную полезность (Спирина Е. В., 2022).

Результаты исследований Е. В. Кузьминовой и соавт. (2023), показали, что при гепатозе у коров происходят нарушения в белковом, углеводном и липидном обменах, а также повышается активность гепатоиндикаторных ферментов. При этом был выявлен более высокий уровень маркеров эндогенной интоксикации, представленных МСМ, относительно здорового поголовья. Курсовое лечение препаратом флавобетин оказало выраженный положительный клинико-лабораторный эффект при гепатобилиарных нарушениях у крупного рогатого скота. В процессе выздоровления коров в организме снижался уровень эндогенной интоксикации, что подтверждалось более низким уровнем МСМ в крови (Кузьминова Е. В., 2023).

Пероральное применение водной дисперсии наночастиц серебра (Шамсутдинов И. Р., 2016), оказывает влияние на белоксинтетическую и мочевинообразовательную функцию печени, увеличивая концентрацию альбуминов до 55 % при одновременном снижении уровня мочевины на 45 %.

Также некоторые исследователи отмечали положительное влияние динамической электростимуляции на состояние печени коров с запущенной формой жирового гепатоза (Абрамов А. А., 2020). Наибольший эффект от воздействие импульсных токов отмечался в восстановлении протеинсинтетической функции печени больных животных (Котомцев В. В., 2008).

Исследования А. В. Прусакова (2025), подтверждают, что существующие стратегии фармакокоррекции гепатопатий рыб, включая применение урсодезоксихолевой кислоты, энтеросорбентов, антиоксидантов и пробиотиков, демонстрируют значительный протективный потенциал. Они направлены на

различные этапы патологического процесса и могут применяться в комбинации для достижения синергетического эффекта.

Перспективы дальнейших исследований лежат в области детального изучения молекулярных механизмов регуляции метаболизма ЖК у различных видов рыб, разработки специфических агонистов/антагонистов их рецепторов (FXR, TGR5), а также создания комплексных аддитивов для кормов, обеспечивающих надежную гепатопротекцию в условиях хронического экологического стресса. Это будет способствовать не только повышению экономической эффективности аквакультуры, но и сохранению здоровья водных экосистем в целом (Прусаков А. В., 2025).

В качестве эффективного средства для лечения гепатозов Э. К. Рахматулин (2014) рекомендует препарат «Полиур». Его внутривенное введение трижды в дозе 0,4 мл/кг с интервалами в 3 дня приводит к нормализации биохимических параметров крови у животных. Механизм действия «Полиура» заключается в быстром восстановлении функций печени, что подтверждается значительным снижением активности ферментов (ЩФ, AST, ALT, LDH и ГГТ в 1,9, 1,6, 1,5, 2,5 и 1,55 раза соответственно). Важно отметить, что другие параметры крови, такие как глюкоза, мочевина, общий и фракционный состав белка, имеют тенденцию к повышению или нормализации (Абрамов А. А., 2020).

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) представляют собой группу высокоэффективных терапевтических средств, широко применяемых как в медицине, так и в ветеринарии. Эти природные метаболиты играют ключевую роль в предотвращении избыточного накопления липидов в органах и тканях, а также регулируют клеточное энерго- и кислородопотребление (Абрамов А. А., 2020; Pototskyi A., 2024).

В ветеринарной практике одним из таких препаратов является гепатопротекторный премикс «Гепавет», основным действующим компонентом которого являются эссенциальные фосфолипиды, полученные из лецитината

(Абрамов А. А., 2020). Согласно данным Е. В. Иванасовой (2014), применение «Гепавета» у поросят способствует стабилизации белкового спектра сыворотки крови, увеличению уровня альбуминов на 13–15 %, снижению концентрации глобулинов до 7–9 %, а также снижению активности аминотрансфераз в крови: АлАТ – на 54–57 %, АсАТ – на 50–52 %.

Для профилактики и терапии гепатопатий в животноводстве широко используются препараты на основе бутафосфана и витамина В12, которые активно участвуют в метаболических процессах организма. Они способствуют стимуляции белоксинтетической функции и улучшению работы печени за счет активации АТФ-АДФ цикла. Витамин В12 также играет важную роль в кроветворении, биосинтезе ацетилхолина и снижении уровня холестерина в крови (Баринов Н. Д., 2014; Абрамов А. А., 2020).

В свою очередь, результаты исследований, проведенных О. У. Туренко (2022), по изучению влияния кормовой добавки «Reasil®Humic Health» на основе гуминовых кислот на продуктивность, сохранность и товарные качество ленского осетра позволяют сделать следующие выводы: скармливание кормовой добавки «Reasil®Humic Health» на основе гуминовых кислот при выращивании ленского осетра в УЗВ повышает продуктивность на 6,0 % и сохранность на 1,5 %; включение в состав комбикорма кормовой добавки «Reasil®Humic Health» на основе гуминовых кислот стимулирует обменные процессы в организме ленского осетра и способствует усиленному течению обмена веществ, не оказывая негативного влияния на гематологические показатели (Туренко О. Ю., 2022; Килякова Ю. В.. 2024).

В отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института разработан и апробирован ряд эффективных гепатопротекторных препаратов для разных видов животных:

– гепавитол – фармакологическое средство, представляющий собой масляный раствор бета-каротина (получаемый из биомассы культуры гриба Blakeslea trispora), селена (в форме селеноорганического препарата ДАФС-

25) и эссенциальных фосфолипидов (Липоид С 100). Эта комбинация действующих веществ избирательно оказывает влияние на гепатоциты, способствуя интенсификации процессов клеточного метаболизма и обмена веществ, окислительновосстановительных процессов, регенерации клеток, липидного обмена, что приводит к положительному эффекту в лечении и профилактике заболеваний печени у животных. Препарат положительно зарекомендовал себя во время производственных испытаний на разных видах сельскохозяйственных животных при терапии неосложненных заболеваний печени неинфекционного генеза (Гринь В. А., 2020; Абрамов А. А., 2020);

– ликверол – инъекционный гепатопротектор, в качестве действующих веществ содержит диметилсульфоксид (ДМСО), дигидрокверцетин (ДГК), янтарную и никотиновую кислоты. Препарат высокоэффективен при профилактике и терапии гепатозов крупного рогатого скота, улучшая не только клиническое, но и метаболическое состояние молочных коров (Фомин О. А., 2019; Абрамов А. А., 2020);

– селефлан – комплексное кормовое фармакологическое средство, основным компонентом которого является бентонит, усиленный растительным компонентом и биоактивными микроэлементными составляющими. Механизм комплексного действия данного препарата базируется на синергетическом взаимодействии его компонентов, что обеспечивает адсорбцию и детоксикацию опасных нутриентов и ядов различной этиологии. Препарат эффективно нейтрализует окислительные процессы, минимизируя воздействие образующихся пероксидов на клеточные структуры. Благодаря этому, метаболическая нагрузка на органы детоксикации и выведения значительно снижается. Данный фармакологический комплекс также демонстрирует гепатопротекторные свойства, предотвращая негативное воздействие на гепатоциты различных повреждающих агентов. Его состав обогащен органическим селеном, что также обуславливает антиоксидантные, иммуностимулирующие и гепатозащитные свойства средства. Кроме того, препарат является источни-

ком необходимых макро- и микроэлементов, что положительно сказывается на росте, развитии молодняка, а также на продуктивности сельскохозяйственных животных и птицы. (Семененко М. П., 2020; Абрамов А. А., 2020).

На ветеринарном фармацевтическом рынке предлагается комбинированный гепатопротекторный препарат, состоящий из аминокислот L-орнитина, L-цитруллина, L-аргинина и вспомогательных веществ (производитель ООО «Api-San», Россия), гепатопротекторное действие которого проявляется за счет входящих в его состав аминокислот. Так, L-орнитин способствует снижению в организме уровня аммиака, одновременно активизируя синтез общего белка и гормонов – соматотропного и инсулина; L-цитруллин участвует в обмене и утилизации мочевины; L-аргинин стимулирует клеточный метаболизм, регулируя углеводный и ферментный обмены; бетаин (триметилглицин) активирует метаболическое метилирование в клетках печени, синтез фосфолипидов (Белугин Н. В., 2014; Абрамов А. А., 2020).

В условиях эксперимента на здоровых и спонтанно заболевших гепатитом кошках изучена переносимость, токсичность и терапевтическая эффективность разработанного ООО «Тривиум XXI» ветеринарного гепатопротектора «Адеметионин». Установлено, что внутривенное введение препарата здоровым кошкам в 3-х-кратных терапевтических дозах, хорошо переносится животными, не оказывает токсического эффекта и не вызывает аллергической реакции. Применение Адеметионина в комплексной терапии больных гепатитом кошек в лечебных дозах давало положительный клинический эффект и приводило к нормализации клинических, биохимических и гематологических показателей (Денисенко В. Н., 2019).

Эффективно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты при терапии холециститов и смежных печеночных патологий у животных. Согласно исследованиям В. А. Степанова и соавторов (2022), совместное применение «Урсофалька» и «Катозала» при холецистите у собак привело к полному выздоровлению всех опытных животных после курса фармакотерапии.

Однако препараты урсодезоксихолевой кислоты дорогостоящи, и их массовое применение продуктивным животным экономически не целесообразно.

Следует отметить, что сложные и неоднозначные механизмы развития гепатодистрофий требуют разработки комплексного подхода к профилактике и терапии болезней данной группы (Карпова Е. А., 2014; Стельмах В. В., 2012; Абрамов А. А., 2020).

Лечение заболеваний гепатобиллиарной системы у рыбы, как и у более высоко организованных животных, предусматривает два основных направления. Первое – это устранение экзо-и эндотоксинов, способствующих возникновению и развитию заболевания с помощью сорбентов, связывающих в желудочно-кишечном тракте и выводящих из организма токсичные вещества, оказывающие негативное действие на организм, и, в первую очередь, на печень. Второе – восстановление функциональной и метаболической активности гепатоцитов печени с помощью средств, обладающих направленным корректирующим гепатотропным действием (Наумова А. М., 2015; Гринь В. А., 2020).

К сожалению, на сегодняшний день, несмотря на обширный арсенал современных гепатозащитных средств, отечественных гепатопротекторов для гидробионтов, обладающих антитоксической, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью, эффективными фармакологическими свойствами, низкой токсичностью и отсутствием побочного действия, не разработано.

Перспективным направлением в этом плане может стать разработка и внедрение в практику рыбоводов эффективных фармакологических гепатопротекторных средств на основе преимущественно природных компонентов, которые позволят сохранить функции печени рыбы на физиологически нормальном уровне в течение всего периода выращивания (Пархоменко С. А., 2025; Абрамов А. А., 2025).

2.1.4 Природное сырье как перспективный источник гепатопротективных соединений для ветеринарии и сельского хозяйства

В условиях интенсивной технологии ведения животноводства и рыбоводства широкое распространение имеют заболевания незаразной этиологии, к которым, в первую очередь, относят заболевания, связанные с проявлением, так называемой, общей обменной патологии или метаболические заболевания. Возникающие на фоне нарушений условий кормления и содержания, эти болезни имеют длительное, затяжное течение, без клинических, либо со слабо выраженными клиническими признаками болезни, нанося значительный экономический ущерб отрасли животноводства. На этом фоне, создание препаратов, позволяющих оптимизировать все уровни обмена веществ у животных, а также повысить их сохранность и продуктивное здоровье, не просто важно, но и востребовано (Кузьминова Е. В., 2008, 2013; Абрамов А. А., 2020; Semenenko M. P., 2015).

В основу стратегии развития отечественной ветеринарной фармакологии и фармации вошли задачи по производству препаратов из природных источников, экологически чистых, обладающих низкой токсичностью, широким спектром действия и ценовой доступностью (Тяпкина Е. В., 2014; Burkov P. V., 2021; Iqbal T., 2024).

К подобным средствам стоит отнести гуминовые вещества – органические молекулы с высокой молекулярной массой, образовавшиеся в процессе минерализации органического вещества отмирающих организмов (Гладков О., 2003; Шарова Л. Г., 2002; Абрамов А. А., 2020).

Гуминовые кислоты, являющиеся продуктами биодеградации органического вещества, находят широкое применение в сельском хозяйстве, охватывая такие направления, как растениеводство, животноводство, птицеводство и рыбоводство. Их перспективность в животноводстве и аквакультуре

подтверждается рядом исследований (Килякова Ю. В., 2024; Adamiano A., 2021; Jansen van Rensburg C., 2006; Sallam S. M. A., 2023). Эти высокомолекулярные соединения извлекаются из природных источников, таких как торф, почва и бурый уголь, и обладают рядом уникальных биохимических свойств (Васильев А. А., 2022).

Гуминовые кислоты оказывают положительное влияние на рост и развитие живых организмов, способствуют повышению иммунитета, ускорению метаболических процессов и обладают выраженными сорбционными характеристиками. Они эффективно связывают тяжелые металлы и микотоксины, такие как дезоксиниваленол (ДОН), зеараленон, охратоксин А, афлатоксин В1 и фумонизин В1 (Васильев А. А., 2019; Коробов А. А., 2022; Килякова У. В., 2024; Ale A., 2022).

Исследования демонстрируют высокую эффективность использования гуминовых кислот в аквакультуре. Например, при введении биологически активной добавки «Reasil®Humic Vet» в рацион мальков клариевого сома (Clarias gariepinus), наблюдалось значительное увеличение массы тела на 121,3 % за 126 дней эксперимента, что превышает контрольные показатели на 21,3 %. Снижение кормового коэффициента на 0,08 единицы и уменьшение затрат корма на 7,1 % свидетельствуют о повышении эффективности кормления с использованием данной БАД (Килякова У. В., 2024; Manieson V. E., 2018; Vasiliev A. A., 2019).

Аналогичные результаты были получены при применении гуминовых кислот в выращивании осетровых. Исследования М. Д. Ермакова (2021) показали, что добавление кормовой добавки «Reasil®Humic Vet» в дозировке 1,0 г на 1 кг комбикорма способствовало повышению рентабельности выращивания на 11,48 %. Это обусловлено улучшением микрофлоры желудочно-кишечного тракта, снижением смертности и повышением неспецифической резистентности организма (Ермаков М. Д., 2021; Килякова У. В., 2024).

Т. П. Жилякова (2017), также подтвердила эффективность использования гуминовых препаратов в аквакультуре. Применение кормовой добавки «Гумитон», содержащей 1 % гуминовых и 0,32 % фульвокислот, в рационе карпа (Cyprinus carpio, (Linnaeus, 1758), способствовало увеличению выживаемости молоди на 12,2–16,6 %, живой массы на 68,2–69,0 %, длины на 54,7–69,5 % и повышению эффективности набора массы до 2,36–2,39 мг/объект/сутки по сравнению с контролем. Гуминовые и фульвокислоты также усиливали антиоксидантную и иммунную активность, что положительно сказалось на общем состоянии рыб (Жилякова Т. П., 2017; Килякова У. В., 2024; Yamin G., 2017).

Таким образом, гуминовые кислоты представляют собой перспективный класс биоактивных веществ, обладающих широким спектром применения в сельском хозяйстве и аквакультуре. Их использование способствует повышению продуктивности, снижению затрат и улучшению здоровья выращиваемых организмов.

В животноводстве применяется большое количество кормовых добавок на основе природных гуминовых и фульвокислот, таких как Гумивал, Гуминат, Гумадапт, Энтеросорбент ЭСТ-1, Ферростим, Лигфол, Лигфол-24 (Иншева Л. И., 2013; Козлов В. И., 2002; Перминова И. В., 2008).

Гумивал – кормовая добавка, полученная в результате природного метаболизма лигнина до гуминовых веществ, оказывающая влияние на обменные процессы и уровень неспецифической резистентности, проявляющая стресс-корректорное действие благодаря направленному воздействию на надпочечники (Абрамов А. А., 2020).

Гуминат – комплекс натриевых солей гуминовых кислот, благодаря которому происходит торможение язвенных процессов в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Кроме этого, натриевые соли гуминовых кислот способствуют активизации фагоцитоза, лизоцимной и бактерицидной активности сыворотки крови, окислительно-восстановительных процессов при

анаэробном дыхании, ферментной активности печени, синтезобразующих и детоксикационных процессов, протекающих в гепатоцитах (Лисун Н. К., 2007; Абрамов А. А., 2020).

Применение препарата Гумадапт оказывает положительное влияние на рост и развитие животных, способствует повышению естественной резистентности и сохранности.

Полученный из верхового сфагнового торфа, энтеросорбент ЭСТ-1 обладает выраженной сорбционной активностью по отношению к патогенной микрофлоре и ее метаболитам, ядам различной природы, тяжелым металлам и многому другому. Обладая высокой сорбционной емкостью, которая в 2–4 раза превышает активность многих известных сорбентов, таких как зоосорб, активированный уголь, полифепан, ЭСТ-1 является эффективным лечебно-профилактическим средством при желудочной патологии у сельскохозяйственных животных (Абрамов А. А., 2020).

Ферростим – железосодержащий препарат, в состав которого входит комплекс амино-, гуминовых и фульвокислот, а также биологически активные вещества различной природы. Используется для профилактики т терапии железодефицитной анемии у животных (Абрамов А. А., 2020).

Лигфол – еще один препарат и класса гуминоподобных соединений, механизм действия которого направлен на повышение адаптационных и стресс-корректорных функций организма животного за счет иммуно-антиоксидантного действия входящих в его состав компонентов. Его парентеральное введение оказывает положительное действие на систему клеточного иммунитета, мобилизацию фагоцитарной активности, стрессовую дезадаптацию. При этом лигфол проявляет и гепатозащитную функцию, воздействуя на клетки печени при оксидативном стрессе (Бузлама С. В., 2004; Абрамов А. А., 2020).

Все вышеизложенное свидетельствует о перспективности использования гуминовых веществ в качестве компонентов для создания лекарственных

средств на основе природных соединений, благодаря их экологичности, доступности, безвредности и широкого спектра фармакологического действия (Антипова Д. В., 2017; Абрамов А. А., 2020).

Лечение целебными растениями и средствами, изготовленными из них, берет свое начало еще в глубокой древности. Однако всего лишь за последние несколько десятилетий количество лекарственных препаратов, созданных при помощи растительных компонентов, увеличилось в несколько раз. Экстракты и другие формы растительного сырья в ветеринарии используются также часто, как и для лечения людей (Кузьминова Е. В., 2011; Абрамов А. А., 2020; Stratev D., 2018; Barman D., 2021).

В гуманной медицине накоплен значительный опыт разработки и терапевтического применения препаратов, содержащих фосфолипиды (ФЛ) при гепатопатологиях, сердечнососудистых заболеваниях, а также в качестве биотранспортеров для доставки к органам и тканям лекарственных средств (Кунц Э., 1994). Благодаря своим уникальным особенностям, фосфолипиды и препараты на их основе, могут найти широкое применение в ветеринарии (Аюшиева С. Ц., 2006; Абрамов А. А., 2020).

Уже существуют комплексные ветеринарные гепатопротекторы, в состав которых входят эссенциальные фосфолипиды, полученные из растительного сырья – гепатовет, гепатиале форте, гепатолюкс, гепавитол (Абрамов А. А., 2020).

Отличным источником фосфолипидов является лецитин – натуральный комплекс фосфолипидов, получаемый из семян подсолнечника, сои, рапса, который служит важным источником фосфатидилхолина. В отличие от соевого, подсолнечный лецитин гипоаллергенен, не содержит ГМО и часто производится без использования химических растворителей. Высокая эффективность применение лецитина в животноводстве и птицеводстве подтверждается рядом исследований.

Применение биологически активной добавки, содержащей рябину и подсолнечный лецитин, в целях нормализации оксидантно-антиоксидантного баланса у высокопродуктивных коров в условиях промышленной эксплуатации продемонстрировало значительное снижение уровня оксидативного стресса и повышение продуктивности животных (Ярован Н. И., 2016).

Использование фитосомина, включающего соевый лецитин и растительные экстракты, в дозировке 10 г/кг рациона цыплят-бройлеров не вызывает токсического воздействия на печень, а напротив, стимулирует улучшение ее функционального состояния. Это подтверждается результатами биохимического анализа крови, свидетельствующими о снижении активности ферментов АсАТ на 13,6 % и АлАТ на 21,8 %, а также об активизации белкового и жирового метаболизма (Василиади О. И., 2023).

Если рассматривать гепатозащитное действие эссенциальных фосфолипидов на клетки печени, то следует отметить, что механизм их действия заключается в стимуляции активности РНК-полимеразы 1 и рибосомального синтеза белка в гепатоцитах, а также выраженным антиоксидантным эффектом, позволяющим за счет биофлавоноидов, содержащихся в растениях, ингибировать процессы перекисного окисления липидов, а также препятствовать развитию дистрофических процессов в клетках печени (Антипов В. А., 2009; Абрамов А. А., 2020).

Наиболее распространенными являются препараты на основе природных флавоноидов расторопши пятнистой, полученные из растительного или полусинтетического сырья (Батарова С. М., 2003). Препараты оказывают разностороннее фармакологическое действие на живой организм, такое как кардиотропное, гепатопротекторное, гипотензивное, капилляроукрепляющее, спазмолитическое, желчегонное и другие (Абрамов А. А., 2020; Габитова Д. М., 2020; Tedesco D., 2004).

Исследования по влиянию различных доз биологически активной добавки из ламинарии японской и расторопши пятнистой на репродуктивную

функцию коров показали, что наиболее оптимальным для восстановления воспроизводительной функции коров является использование изучаемого комплекса в дозе 0,3 г на 1 кг живой массы в день за 30 дней до и 30 дней после отела. Это способствует снижению заболеваемости коров с задержанием последа на 20 %, риска развития послеродового эндометрита – на 30 % в сравнении с контролем. Кроме того, сокращается количество животных, заболевших маститом в первые 50 дней лактации на 10–40 % в зависимости от декады (Шемуранова Н. А., 2025).

Производственные опыты О. А. Багно и соавторов (2020), позволили сделать выводы, что введение в рацион цыплят-бройлеров различных доз экстракта расторопши пятнистой (от 0,1 до 2,0 мг/кг массы тела) обусловливает устойчивую тенденцию к улучшению качества получаемой продукции, увеличению показателей роста птицы на 0,5-5,2 % и снижению затрат корма на единицу продукции на 1,6–4,8 % (Багно О. А., 2020).

Исследования, проведенные И. И. Гусевой (2022), показали положительное влияние расторопши пятнистой на гистологическую структуру печени бройлеров. Экспериментальная птица получала комбикорм с повышенным содержанием жира в течение всего периода выращивания (38 дней). В комбикорм опытных групп дополнительно добавляли муку расторопши пятнистой в количестве 1 и 2 кг на тонну соответственно. В результате эксперимента у опытной птицы снизился уровень гепатоиндикаторных ферментов, молекул средней массы относительно контрольной птицы. Гистоструктура паренхимы органа контрольных бройлеров в большинстве срезов была характерна для гепатоза, тогда как в опытных группах процент регистрации патологических гистоизменений печени был минимален (Гусева И. И., 2022).

К классу биологически активных веществ растительного происхождения, проявляющих гепатопротективное действие, относятся производные глицирризиновой кислоты (сапонины). В настоящее время глицирризин в виде водного экстракта из корней солодки используется в медицине для тера-

пии хронического гепатита (Георгиевский В. Л., 1990). Корень солодки применяют и в ветеринарии при гастритах, энтеритах, воспалении дыхательных путей. В качестве гепатопротектора в ветеринарии не применяется (Абрамов А. А., 2020).

Исследования влияния глицирризиновой кислоты на показатели белкового обмена новорожденных телят с диарейным синдромом показали, что применение основного тритерпенового гликозида корней солодки активизирует биохимические, иммунологические процессы, которые направленны на координацию использования энергетических ресурсов, являющихся предвестником благоприятного исхода болезни за счет активизации обмена веществ, и положительно влияет на рост и развитие телят (Базекин Г. В., 2022).

К веществам, проявляющим антитоксические и антиоксидантные свойства, относятся растения, в состав которых входят соединения фенольной природы – астрагал эспарцетный, календула лекарственная, маакия амурская, зубчатка поздняя. Данные лекарственные средства являются универсальными стабилизаторами биологических мембран, обладают гепатозащитным, спазмолитическим и противовоспалительным действием (Сыров В. Н., 1987; Абрамов А. А., 2020; Роменская Е. Р., 2023).

Растения и их компоненты, такие, как артишок, сок редьки, экстракт чеснока, рисовые отруби, водный экстракт моркови, цикорий, хвоя пихты, семена подсолнечника, тыквы, сои, можно также отнести к антиоксидантам растительного происхождения (Кузьминова Е. В., 2013; Абрамов А. А., 2020; Крепкова Л. В., 2024).

Так, по данным М. А. Катальниковой и соавт. (2022), скармливание кормовой добавки на основе модифицированного цеолита, обогащенного аминокислотным компонентом и водно-спиртовым экстрактом артишока, положительно влияет на показатели продуктивности и уровень метаболизма у всех опытных коров, оказывая гепатопротекторное действие. Использование указанной кормовой добавки в рационах высокопродуктивных коров

способствует коррекции обменных процессов, повышению гепатопротекторной защиты организма коров в условиях стресса на промышленных комплексах по производству молока (Катальникова М. А., 2022).

В качестве заменителя добавок синтетического характера животноводам предлагается использовать при кормлении сельскохозяйственной птицы и животных на протяжении весеннего и зимнего периодов хвойную муку, изготовленную из пихты (Лифанова С. П., 2015).

При скармливании лактирующим коровам муки из хвои были получены следующие результаты: нормализовался обмен веществ, возросла продуктивность по молоку, улучшилась воспроизводительная функция и витаминный состав молока. При проведенных испытаниях производимого ООО «Солагифт» и созданного на основе экстракта хвои пихты препарата Пихтовит на бройлерах выявлено увеличение массы тела на четыре процента в сопоставлении с контролем. При использовании препарата наблюдалась нормализация гематологических показателей (Суфьянова Л. М., 2022).

Применение порошка сухого чеснока в рационе молоди нельмы (Stenodus leucichthys nelma) в качестве фитобиотика в дозировке 30 г/кг корма способствовал повышению выживаемости молоди на 10 %. Также включение данного растительного компонента увеличило выживаемость набор массы молоди на величину от 37,3 до 40,0 %, что свидетельствует об обменно- и ростостимулирующем действии чеснока в аквакультуре (Удинцев С. Н., 2021; Зуева М. С., 2022).

В литературе встречаются сведения о гепатопротекторном действии клевера люпинового (Trifolium lupinaster), китайского лимонника (Schisandra chinensis), женьшеня (Panax), тысячелистника азиатского (Achillea Asiatica Serg.), полыни горькой (Artemísia absínthium), чистотела (Chelidónium majus) и люцерны посевной (Medicago satíva) (Абрамов А. А., 2020).

Репешок обыкновенный (Agrimonia eupatoria), принадлежащий к семейству Rosaceae, представляет собой мощный гепатопротекторный и деток-

сикационный фармакологический инструмент, что подтверждается многочисленными исследованиями (Paluch Z., 2020). В частности, препарат флавобетин, содержащий 50 % триметильного производного глицина (бетаин гидрохлорид), 30 % серосодержащей аминокислоты (таурин) и 20 % экстракта травы Agrimónia eupatória, продемонстрировал свою эффективность в условиях теплового стресса у нетелей в сухостойный период. В результате его применения наблюдалось значительное снижение уровня эндогенной интоксикации, а также уменьшение частоты патологий в родах и послеродовом периоде (Кузьминова Е. В., 2024). Эти данные свидетельствуют о высокой терапевтической ценности репешка обыкновенного и его производных в контексте профилактики и лечения метаболических нарушений, вызванных стрессовыми факторами.

Зарубежными исследователями экспериментально установлена способность экстракта репешка и гуминовых кислот положительно влиять на антиоксидантный статус бройлерных цыплят при их добавлении в рацион в течение 42 дней (Vašková J., 2014).

М. П. Семененко и соавт. (2018), установлено, что длительное введение кормовой добавки на основе репешка обыкновенного в кормовые рационы бройлеров в различных дозах оказывает положительное действие на биохимические показатели сыворотки крови и показатели, характеризующие функциональную активность гепатоцитов, способствуя снижению негативного воздействия микотоксинов на организм птицы (Семененко М. П., 2018).

Введение животным экстракта репешка обыкновенного в дозах 50 и 100 мг/кг на фоне острого токсического гепатита показало гепатозащитную активность экстракта из травы репешка в отношении детоксицирующих ферментных систем цитохрома Р450 печени крыс. Установлено, что при лечении гепатита экстрактом репешка обыкновенного в дозах 50 и 100 мг/кг скорость анилирования возрастает на 12 и 30 %, а скорость деметилирования возрастает 40 и 58 % соответственно. Это свидетельствует о ферментативной актив-

ности центров деметилирования цитохрома Р450 и индуцирующем влиянии биологически активных веществ, содержащихся в экстракте репешка обыкновенного, на монооксигеназную систему печени (Курманова Е. Н., 2020).

Уникальны лекарственные свойства дигидрокверцетина (ДГК) – эталонного природного антиоксиданта, получаемого методом экстракции из древесины или коры лиственницы сибирской (Larix sibirica) или даурской (Larix gmelinii). ДГК в последние годы стал широко использоваться в животноводстве и рыбоводстве как кормовая добавка для повышения иммунитета, стрессоустойчивости и продуктивности. Данное соединение снижает падеж, улучшает качество продукции, а в рыбоводстве (осетровые, форель) повышает выживаемость и прирост массы до 20 %, заменяя антибиотики (Омаров М. О., 2016; Пономарев В. С., 2022; Ponomarev S., 2022).

Исследованиями ученых Краснодарского НИВИ путем модельных экспериментов на лабораторных животных установлено, что применение гепатопротекторного фитокомплекса на основе дигидрокверцетина и эссенциальных фосфолипидов приводит к ослаблению токсического действия гепатотоксиканта как на печень, так и на организм животных в целом. Курсовое применение гепатопротекторного фитокомплекса повышает выживаемость крыс, улучшает их клиническое состояние и приводит к снижению концентрации МСМ в крови (Кузьминова Е. В., 2023).

Экспериментально доказана эффективность инъекционного препарата для лечения патологий печени у молочного скота, содержащего ДГК. В период введения препарата в гепатоцитах наблюдается значительное снижение маркеров цитолитического и холестатического синдрома, а также нормализация метаболических процессов. Это выражается в достоверном снижении активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) на 24,0 %, аланинаминотрансферазы (АлАТ) на 33,9 %, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-ГТ), уровня холестерина и общего билирубина в 1,2, 1,1, 1,6 и 1,45 раза соответственно. Одновременно с этим отмечается увеличе-

ние концентрации общего белка на 24,8 %, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на функциональное состояние печени (Семененко М. П., 2017).

Научно-практический интерес вызывают природные биоантиокислители флавоноидной природы, применяемые в рыбоводном кормопроизводстве (Bulfon C., 2015). В частности, кормовая добавка «Флавитол» – источник дигидрокверцетина, который привлекает внимание исследователей высокой биологической активностью. Исследование наиболее эффективной концентрации КД «Флавитол» в рационе теплолюбивых видов рыб выявило, что применение КД в концентрации 26,0 мг/кг, 52,0 мг/кг, 78,0 мг/кг и 104,0 мг/кг дает наилучшие показатели темпа роста, способствуя увеличению скорости роста на 5,0–7,0 %. Наиболее эффективной явилась дозировка 52,0 мг/кг, которая не превышала дозировки, используемой для ингибирования процессов ПОЛ в кормлении сельскохозяйственных животных, и соответствовала дозировкам, применяемым для обогащения антиоксидантом готовой мясной продукции. Гематологические исследования рыб, в рацион которых вводили КД «Флавитол» в дозировке 52,0 мг/кг выявили увеличение уровня гемоглобина на 32,3 % (69,6 ±2,02 г/л). Уровень общего сывороточного белка достоверно повышался на 11,4 % ($p<0,01$) на фоне наиболее высокой скорости роста. У рыб контрольной группы отмечено снижение данного показателя на 11,7 %. Кроме того, использование КД «Флавитол» в рационе осетровых активизировало липидный обмен, что выразилось в снижении уровня общих липидов ($p<0,01$) на 40,0 % (Дутиков Е. А., 2026).

Стоит отметить выраженные гепатозащитные свойства бетаина – натурального органического соединения, производного аминокислоты глицина, которое служит мощным осмопротектором и донором метильных групп в организме. Соединение впервые было получено из сахарной свеклы (лат. *beta*), широко применяется в животноводстве, птицеводстве и отечественном ры-

боводстве как адаптоген, осморегулятор и гепатопротектор (Хоха А. М., 2018; Патиева Т. П., 2023; Есаулова Л. А., 2026).

Известно оригинальное исследование влияния ряда биоактивных природных соединений в комплексе с синтетическими компонентами на биохимические показатели крови телят. В рамках данного эксперимента были проанализированы биохимические показатели сыворотки крови у четырех групп телят черно-пестрой породы. Первая группа служила контрольной. Второй группе был введен гепатопротекторный и антиоксидантный препарат на основе водного раствора фуллерена С60 (уникальная молекулярная форма углерода), ресвератрола (природный фитоалексин) и бетаина гидрохлорида. Третьей группе применяли соединение на основе водного раствора фуллерена С60, цинка, витаминов D3, С и кверцетина. Четвертой группе – соединение на основе водного раствора фуллерена С60, L-карнозина, янтарной кислоты и фукоксантина (натуральный каротиноидный пигмент).

Результаты показали, что после введения исследуемых соединений уровень мочевины в сыворотке крови животных второй и третьей групп повысился на 33,0 и 27,3 % соответственно относительно контроля. Уровень холестерина в сыворотке крови животных второй группы увеличился на 45,8 %, а в третьей группе – на 32,3 % относительно контрольной группы. Содержание триглицеридов в сыворотке крови второй и третьей групп снизилось в два раза в динамике, а у животных третьей группы – на 26,5 % относительно контроля. Концентрация фосфора в сыворотке крови телят второй группы повысилась на 42,5 %, третьей – на 26,8 %, а четвертой – на 19,1 % относительно контрольной группы. Уровень лактата в сыворотке крови снизился у животных первой группы на 22,6 %, второй – на 13,2 %, и третьей – на 22,6 % относительно контроля. Концентрация пирувата увеличилась на 26,3 % во второй и третьей группах и на 33,4 % в первой группе относительно контрольных аналогов.

Таким образом, соединения на основе фуллерена оказывают положительное воздействие на организм животных, проявляясь в повышении уровня некоторых биохимических показателей. Все исследуемые соединения демонстрируют благоприятный эффект на организм животных, что подтверждается полученными данными. (Лекомцева К. Ф., 2024; 2025).

Одним из новых и перспективных источников гепатопротективных веществ для ветеринарии является надземная часть растения солянки холмовой. Солянка (Salsola) – род травянистых и кустарниковых растений семейства Маревые (Chenopodiaceae). Свое название растение получило из-за способности произрастать на солонцах и солончаках и иметь соленый вкус.

В основном, большая часть всех солянок применяется в качестве кормового сырья для овец. Некоторые виды солянок содержат красящие вещества. В золе многих солянок содержится поташ, употребляемый при варке мыла.

Солянка Рихтера (S. Richteri) и солянка Палецкого (S. Paletzkiana) накапливают алкалоиды сальсолин и сальсолидин и применяются в терапии для понижения тонуса сосудодвигательного центра. Действуя непосредственно на стенки сосудов, несколько расширяют сосудистое русло, понижая кровяное давление. Кроме того, они успокаивают центральную нервную систему, уменьшают головные боли и головокружения и применяются при начальных формах гипертонии и спазмах сосудов мозга (Абрамов А. А., 2020).

В Сибири некоторые жители применяют траву солянки холмовой для лечения заболеваний гепатобилиарной системы. Это было установлено более 40 лет назад целительницей Е. В. Лохе, ученики и последователи которой разработали на основе растения препараты для профилактики и терапии болезней печени. В Москве, впервые организовали производство жидкого экстракта из травы, сертифицировали его после тщательных химических, биофармацевтических, доклинических и клинических испытаний (Тулеуова Г. Х., 2004).

Солянка холмовая – (Salsola collina) является однолетним полукустарниковым коротко- и жестковолосистым растением высотой до 40 см, с ветви-

стым стеблем, очередными, нитевидными, колючими листьями и мелкими цветками. Относится к сорным растениям, имеет широкий ареал распространения – от низовья Волги до Дальнего Востока, включая Среднюю Азию, Казахстан, Юг Сибири, Прибайкалье.

Биологическая активность травы из разных мест обитания различается, вследствие разнообразия количественного химического состава травы солянки холмовой. Урожайность дикорастущей солянки холмовой не прогнозируется. Заготовка ее затруднена по многим причинам: разбросанность растения по территории сбора; невозможность использования техники; бесконтрольность времени сбора дикорастущей травы и др. Поэтому растение было интродуцировано в культуру с целью создания стабильной сырьевой базы для обеспечения производства лекарственных средств. Сбор семян солянки холмовой для интродукции произведен в Иркутской области. Сырье из культивируемого растения в течение более пяти лет сохраняет постоянство химического состава, высокую и стабильную биологическую активность (Саратиков А. С., 2000). Сырье травы солянки холмовой представляет собой цельные или частично измельченные цветоносные побеги. Стебли у растения округлые с розоватыми продольными полосами и покрытые волосками длиной до 15 см (Абрамов А. А., 2020).

В состав солянки холмовой входит большое количество биологически активных веществ, к которым относятся триметилглицины, сложные безазотистые органические соединения из гликозидов, алкалоиды изохинолиновой структуры, природные органические соединения, производные стероидов, и их гликозиды, соли органических кислот, оксибензойные и оксикоричные кислоты, кумарины, в том числе флавоноиды (трицин, изорамнетин, кверцетин и их гликозиды), аминокислоты, макро- и микроэлементы, что и определяет ее гепатопротекторные свойства (Адекенов С. М., 2005; Зайков К. Л., 1995; Кульмагамбетова Э. А., 2001; Zhao Y. X., 2004; Петров В. В., 2007).

Заинтересованность уникальными биоактивными свойствами солянки холмовой проявляют фитофармакологи многих стран ближнего и дальнего зарубежья (Саратиков А. С., 2000; Тулеуова Г. Х., 2004; Nofal S. M., 2002). Результатом исследований явилось появление на рынке стран СНГ фитопрепарата «Салсоколлин» (Республика Казахстан, РК – ЛС № 005009) и биологически активной добавки «Лохеин» (ООО «Биолит», Россия), полученных на основе экстрактов надземной части растения.

Солянка холмовая как лекарственное растение, обладающее гепатопротекторной активностью, имеет преимущество перед другими растениями данного класса благодаря своей неприхотливости и простоте выращивания. Проведенные физико-химические исследования ее состава, а также фармацевтическая оценка биологических свойств растений, выращенных в окультуренных условиях, подтвердили ее высокую активность и направленное действие на печень (Чучалин В. С., 2003). Поэтому в качестве сырья для изготовления лекарственных форм используется исключительно интродуцированная (культивированная) солянка (Абрамов А. А., 2020).

К препаратам, созданным на основе экстракта солянки холмовой, относится салсоколлин, разработанный в Институте фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан (под руководством академика С. М. Адекенова). Препарат получен в результате экстрагирования надземной части растения 70 %-ным этиловым спиртом путем предварительной обработки сырья хлороформом. В состав салсоколлина входят следующие компоненты: фенольные соединения (рутин, кверцетин, изорамнетин-3-глюкопиранозид, трицин), аминокислоты, в том числе незаменимые, дубильные вещества, углеводы (Тулеуова Г. Х., 2004).

Широкое распространение получили и сухие водорастворимые экстракты наземной части солянки холмовой от разных производителей, в основном, азиатского рынка лекарственных растений, которые могут быть ис-

пользованы в качестве компонентов для комплексных лекарственных препаратов, в том числе и ветеринарного назначения (Абрамов А. А., 2017).

Проведенные фармакологические исследования препарата салсоколлин показали его высокую терапевтическую эффективность при острых гепатитах у лабораторных животных на фоне токсического поражения тетрахлорметаном за счет антиоксидантного, гепатопротективного, желчегонного, кардиопротективного, спазмолитического действия (Конакбаева Р. Д., 2002; Тюкавкина Н. А., 1999; Токпаев А. Х., 1997).

Салсоколлин воздействует на процессы окисления липидов в клетках печени, препятствуя разрушению их липидного слоя, одновременно увеличивая активность про- и антиоксидантной защиты гепатоцитов, снижает уровень холестерина, общих липидов и ЛПНП, активность ферментов-маркеров цитолиза гепатоцитов (аминотрансфераз) (Умбеталина Н. С., 1998; Молотов-Лучанский В. Б., 2004).

К фармакологическим эффектам салсоколлина относится ингибирование свободных радикалов флавоноидами, входящими в его состав, за счет биотрансформации гидроперекисей, воздействующих на мембранные фосфолипиды клеток печени и превращения последних в нетоксические оксикислоты. Что, в свою очередь, приводит к образованию комплексных соединений с ионами железа, выступающими катализаторами липопероксидации и обрывающими цепи перекисного окисления (Хуцишвили М. Б., 2002; Мансурова Ф. Х., 2005; Абрамов А. А., 2020; Melidou M., 2005; Rice-Evans C., 1999; Sroka Z., 2005).

При этом терапевтический эффект салсоколлина по ряду биохимических и структурно-механических тестов превосходит эффект известного гепатопротектора – эссенциале (Умбеталина Н.С., 1998).

Салсоколлин и лохеин получили сегодня широкое применение в медицинской практике в составе комплексной терапии нарушений работы печени. При лечении людей, больных осложненными гепатитами, возникающими на

фоне лекарственного поражения вследствие химиотерапии гемобластозов, применение салсоколлина позволяет снизить мезенхимально-воспалительный, холестатический и цитолитический синдромоы, а также улучшить течение других гепатопатий – циррозов печени вирусной этиологии и хронического холецистита (Рахимов К. Д., 1995; Тюкавкина Н. А., 1999; Конакбаева Р. Д., 2002; Абрамов А. А., 2020).

В Сибирском государственном медицинском университете разработан препарат лохеин, представляющий собой жидкий экстракт (25 %), полученный многократным противоточным экстрагированием этиловым спиртом надземной части интродуцированной солянки холмовой и зарегистрированный Министерством здравоохранения Российской Федерации в качестве биологически активной добавки (Чучалин В. С., 2003).

В составе препарата содержатся бетаины, сапонины, каротиноиды, высшие жирные кислоты, стерины, флавоноиды, алкалоиды, а также более 20 макро- и микроэлементов (Саратиков А. С., 2000).

Исследованиями, проведенными А. С. Саратиковым (2004), Э. И. Белобородовой (2000), установлена высокая терапевтическая эффективность лохеина при экспериментальном остром и хроническом гепатитах на фоне введения гепатотоксических ядов с различным механизмом повреждающего действия – тетрахлорметана, парацетамола (прооксиданты), аллилового спирта (источник электрофильного метаболита акролеина) и D-галактозамина (индуктор прооксидантных цитокинов), за счет входящего в его состав большого комплекса биологически активных веществ (Саратиков А. С., 2004). При этом в лохеине содержится значительное количество глицина и других незаменимых аминокислот, что позволяет рекомендовать его и как поставщика аминокислотного пула в организме (Абрамов А. А., 2020).

Для образования основных структурных компонентов клеточных мембран – фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, необходимо присутствие в организме метильных групп, которые поставляются, в том числе и

бетаином (Abdelmalek M., 2001; Junnila M., 2004). Важно присутствие небольших количеств алкалоидов (0,02–0,03 %), преимущественно изохинолиновой природы.

В экспериментах K. H. Janbaz (2002; 2004), показана способность изохинолинов проявлять гепатопротективный эффект и устранять спазмы гладкой мускулатуры. Стерины и флавоноиды, входящие в состав оказывают нейтрализующее действие АФК за счет обрыва цепных свободнорадикальных реакций (Саратиков А. С., 2000).

Установлено, что при моделировании интоксикации лабораторным животным различными токсикантами – тетрахлорметаном, парацетамолом, аллиловым спиртом и 79-галактозамином, лохеин в сравнении с силимарином оказывает более эффективное действие, препятствуя транспортированию в кровь таких ферментов, как аланин- и аспартатаминотрансфераза. Входящая в состав лохеина солянка холмовая не только препятствует развитию некротического состояния клеток печени до полного разжижения тканей с признаками миомаляции, но и способствует восстановлению гепатоцитов на уровне ультраструктурных образований (Саратиков А. С., 2004; Литвиненко Ю. А., 2003; Чучалин В. С., 2003; Абрамов А. А., 2020).

Исследования по изучению антирадиального действия экстракта солянки холмовой, проведенные А. С. Саратиковым (1995), показали ее высокую эффективность, превосходящую действие силимарина по снижению потребления кислорода при инициированном азобисизобутиронитрилом окислении кумола (*in vitro*). При развитии острого токсического гепатита, вызванного у лабораторных крыс затравкой четыреххлористым углеродом, лохеин тормозит фосфолиполиз с ограничением продукции детергентных лизофосфолипидов, обеспечивает снижение триглицеридов при одновременном повышении фосфолипидов с ростом в них содержания фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, уменьшает жировую дистрофию печени, устраняет гиперлипидемию (Саратиков А. С., 2000).

При токсической гепатодепрессии наблюдается усиление антитоксической функции печени благодаря действию лохеина, который стабилизирует фосфолипидное микроокружение цитохрома Р-450, предотвращая его конверсию в метаболически инертный цитохром Р-420 (Саратиков А. С., 1995; 2000). Лохеин поддерживает нормальную активность ферментов метаболической трансформации, подавляет продукты липопероксидации и восстанавливает фосфолипидный слой гепатоцитов (Чучалин В. С., 2003). Эти механизмы обеспечивают улучшение экскреторной функции печени, стимулируя образование глюкуронированной формы билирубина и снижая гипербилирубинемию (Саратиков А. С., 2000; 2004).

Эффективность лохеина в снижении эндогенной интоксикации подтверждается его способностью уменьшать уровень среднемолекулярных пептидов, аммиака и свободных фенолов в сыворотке крови, а также восстанавливать содержание белка и мочевины путем стимуляции белоксинтетической и мочевинообразовательной функций печени (Абрамов А. А., 2020). В отличие от салсоколлина, лохеин не обладает желчегонным эффектом и не улучшает холеретическую функцию печени при гепатобилиарной патологии (Саратиков А. С., 2000).

Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что лохеин эффективнее силимарина в снижении фиброгенеза и воспалительных изменений в печени, возникающих при хроническом гепатозе (Белобородова Э. И., 2000; Чучалин В. С., 2003). Препарат угнетает синтез коллагена, что приводит к торможению разрастания внутридольковой соединительной ткани (Белобородова Э. И., 2000). Применение лохеина в сочетании с гиполипидемической диетой позволяет сдерживать развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке желчного пузыря за счет нормализации липидного обмена и повышения концентрации желчных кислот (Никифоров С. Б., 2002).

При холестериновом холелитиазе лохеин способствует включению холестерина в синтез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что может быть полезным в профилактике образования желчных камней (Никифоров С. Б., 2002). Кроме того, препарат демонстрирует выраженную фармакодинамическую активность при острой печеночной недостаточности, возникающей на фоне вирусных инфекций, таких как грипп, корь и ветряная оспа, что позволяет использовать его в качестве вспомогательного средства при осложнениях терапии салицилатами (Венгеровский А. И., 2002).

Клинические исследования демонстрируют высокую эффективность лохеина при хронических формах гепатитов алкогольной и вирусной этиологии, а также при длительном течении описторхоза (Шаловай А. А., 1997). Препарат оказывает благоприятное влияние на течение желчнокаменной болезни, хронического бескаменного холецистита, псориаза и геморрагического васкулита (Саратиков А. С., 2000).

Опыт фармакологов в изучении экстракта солянки холмовой может быть успешно адаптирован для ветеринарной медицины, где он используется для профилактики и лечения гепатопатий у высокопродуктивных сельскохозяйственных животных и рыбы (Абрамов А. А., 2020). Исследования Т. В. Бондарь и соавторов (2010–2011) показали терапевтическую эффективность белково-витаминно-минеральной добавки «Иммовит» в сочетании с экстрактом солянки холмовой в профилактике и лечении токсической гепатодистрофии у молодняка свиней. Результаты продемонстрировали не только терапевтическую активность, но и отсутствие негативного влияния на ветеринарно-санитарные показатели продукции.

В. В. Петров (2012), в своем исследовании влияния антигельминтных препаратов «Клорсулон 10 %» и «Кальбазен» на некоторые гематологические и биохимические показатели крови крупного рогатого скота рекомендовал в комплексной терапии при фасциолезе дополнительно применять лекарственные препараты, обладающие гепатопротекторным действием (комплексные

витаминные препараты (витамикс-2), препараты расторопши, солянки холмовой и др.) (Петров В. В., 2012).

Однако белорусские коллеги использовали солянку холмовую в качестве самостоятельного гепатопротектора, и только ученые Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института ввели данный компонент в состав разрабатываемых препаратов и кормовых добавок для сельскохозяйственных животных, птицы и рыбы (Абрамов А. А., 2018; 2020; Рогалева Е. В., 2021; Семененко М. П., 2023).

Краснодарскими учеными разработан и апробирован ряд препаратов и кормовых добавок на основе природных компонентов, в том числе и солянки холмовой: бетатиосол-L, селефлан, ревинорм, филоквертин, фитосомин, гепрасан-НЕО. Стоит отметить, что солянка, как и другие растительные компоненты фармакологических средств, разработанных в Краснодарском НИВИ, до наших оригинальных исследований еще никем не применялись при терапии и профилактике метаболических нарушений у гидробионтов.

Подытожив собранные в данном литературном обзоре материалы, можно с уверенностью сказать, что разработка, апробация и внедрение новых гепатопротекторных препаратов и кормовых добавок для сельскохозяйственных животных и видов рыб, используемых в промышленной аквакультуре, актуальная задача для отечественной ветеринарной науки, животноводства и рыбоводства. Внедрение в практическую деятельность результатов вышеупомянутых научных изысканий будет способствовать повышению уровня продовольственной безопасности нашей страны, что приобретает особую актуальность в реалиях политики импортозамещения.

2.2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены в период с 2016 по 2025 годы в условиях отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (с 2017 года – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии») в соответствии с Государственными планами научных исследований Федерального агентства научных организаций и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертационная работа является частью Государственных заданий по проблеме 08. Усовершенствовать существующие и разработать новые методы, средства, технику и технологии диагностики, лечения и профилактики особо опасных и наиболее распространенных болезней животных, птиц, рыб и насекомых на основе молекулярно-биологических и генетических механизмов их развития с целью получения сырья и продукции животноводства высокого санитарного качества, по теме: «Изучение болезней печени неинфекционной этиологии и их фармакокоррекция у высокопродуктивного молочного скота» (08.04.03.01), № госрегистрации АААА-А16-116022510105-6; Программы ФНИ государственных академий наук на 2013–2020 годы по направлению исследований 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 темам: «Выявление механизмов, закономерностей и прогнозирование рисков развития наиболее распространенных инфекционных заболеваний животных с разработкой инновационных технологий, средств и методов их защиты (№ 0688-2019-0019), № госрегистрации НИОКТР АААА-А19-119111590040-4; «Разработать средства терапии и профилактики гепатозов у высокопродуктивного молочного скота» (№ 0692-2014-0007), № госрегистрации НИОКТР

117021310281-1; «Разработка теоретических и экспериментальных подходов для повышения метаболического статуса и продуктивности сельскохозяйственной птицы с использованием системы фармакокоррекции и ресурсосберегающих технологий производства» (№ 0688-2019-0008), № госрегистрации НИОКТР АААА-А19-119111590044-2; «Разработать кормовые добавки, позволяющие снизить интенсивность гепатопатологий у рыб и повысить их продуктивность при промышленных системах выращивания» (FGRS-2024-0005) и «Разработать систему кормления и фармакокоррекции гепатопатий у рыб для повышения их продуктивности и сохранности при промышленных системах выращивания» (№ FGRS-2025-0002). Часть исследований выполнена в рамках проекта, поддержанного грантом РФФИ и администрацией Краснодарского края на тему: «Изучение роли полиморфизма гена лептина в развитии жирового гепатоза у крупного рогатого скота для выявления предикторов профилактики», № 19-416-233016, а также научного проекта, поддержанного грантом Фонда содействия инновациям по конкурсу «Умник» (договор 15329ГУ/2020) «Разработка инъекционного препарата на растительной основе для лечения и профилактики заболеваний печени у молочного скота».

Автор выражает огромную благодарность за оказанную помощь и сотрудничество 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.; доктору ветеринарных наук, профессору, Кузьминовой Е. В.; директору ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», доктору сельскохозяйственных наук, профессору РАН Осепчуку Д. В.; доктору биологических наук Ковалюк Н.В., а также коллективу отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения – Рогалевой Е. В., Долгову Е. П., Железняковой К. А. и другим, которые принимали участие в проведении ряда исследований.

Для достижения целей, поставленных в диссертации, были проведены комплексные экспериментальные и научно-производственные исследования на лабораторных, сельскохозяйственных животных и рыбе, осуществляемые в соответствии с нормативно-правовой базой Российской Федерации и законодательными актами, регулирующими врачебно-биологический эксперимент на основании требований к подбору аналогов, постановке контрольных групп, обеспечению идентичных условий кормления и содержания животных (Фролов И. Т., 1965), а также на основе международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных (1985), положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (ETS № 123, Страсбург, 1986), Руководству по уходу и использованию лабораторных животных (National Research Council, 2011), обеспечивающих высокий уровень этичности и научной обоснованности проведенных исследований.

Основными объектами исследования явились гепатопротекторные препараты: бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО, дополнительными – лабораторные и продуктивные животные, ценные виды рыб, выращиваемые в отечественной аквакультуре.

Бетатиосол-L (*Betatiosolum-L*) – инъекционный препарат в виде прозрачного раствора коричневого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом, содержащий экстракт солянки холмовой (*Extractum Salsolae collinae siccum*), бетаина гидрохлорид (*Betainum hydrochloridum*), L-орнитин (*L-Ornithinum*), диметилсульфоксид (*Dimethylsulfoxydum*), вспомогательные вещества (вода для инъекций – *Aqua pro injectionibus*).

Филоквертин (*Filokvertin*) – инъекционный препарат в виде раствора коричневого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом, содержащий диметилсульфоксид (*Dimethylsulfoxydum*), макрогол (*Macrogolum*), сухой экстракт травы солянки холмовой (*Extractum siccum herbae Salsolae collinae*), L-орнитин (*L-Ornithinum*), альфа-липоевую кислоту

в форме растворимой соли меглюмина тиоктата (*Thioctic acid meglumine*), дигидрокверцетин (*Dihydroquercetinum*), воду для инъекций (*Aqua pro injectionibus*).

Гепрасан-НЕО (*Geprasan-NEO*) – фармакологическое средство для профилактики и терапии заболеваний печени у сельскохозяйственных животных и рыбы, сыпучий мелкодисперсный порошок с растительными включениями зеленовато-серого цвета, гигроскопичный, нейтрального вкуса и легкого специфического запаха, содержащий бентонит Кантемировского месторождения Воронежской области (*Bentonitum depositi Kantemirovskensis*), натрий серноватистокислый (*Natrium thiosulfuricum*), измельченную траву репешка обыкновенного (*Herba Agrimoniae*), измельченную наземную часть солянки холмовой (*Herba Salsolae collinae*), измельчённые семена расторопши пятнистой (*Semina Silybi mariani*), муку семян тыквы (*Cucurbitae semina*) и дигидрокверцетин (*Dihydroquercetinum*).

В рамках доклинических исследований фармакологических препаратов, направленных на оценку их токсикометрических характеристик и специфической фармакологической активности, были задействованы следующие биологические объекты: лабораторные белые беспородные крысы (n=326), кролики (n=72), морские свинки (n=30), гидробионты (n=30). В мониторинговых, фармакологических экспериментах, клинических и производственных испытаниях на разных этапах исследований были задействованы порядка 1000 голов крупного рогатого скота различного физиологического состояния, 120 овец и 7380 особей осетровых и лососевых видов рыб.

Схема проведенных исследований представлена на рисунке 1.

Лабораторные исследования по оценке безвредности препаратов, их фармакологических свойств и специфической активности были выполнены на базе отдела фармакологии и в условиях вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института.

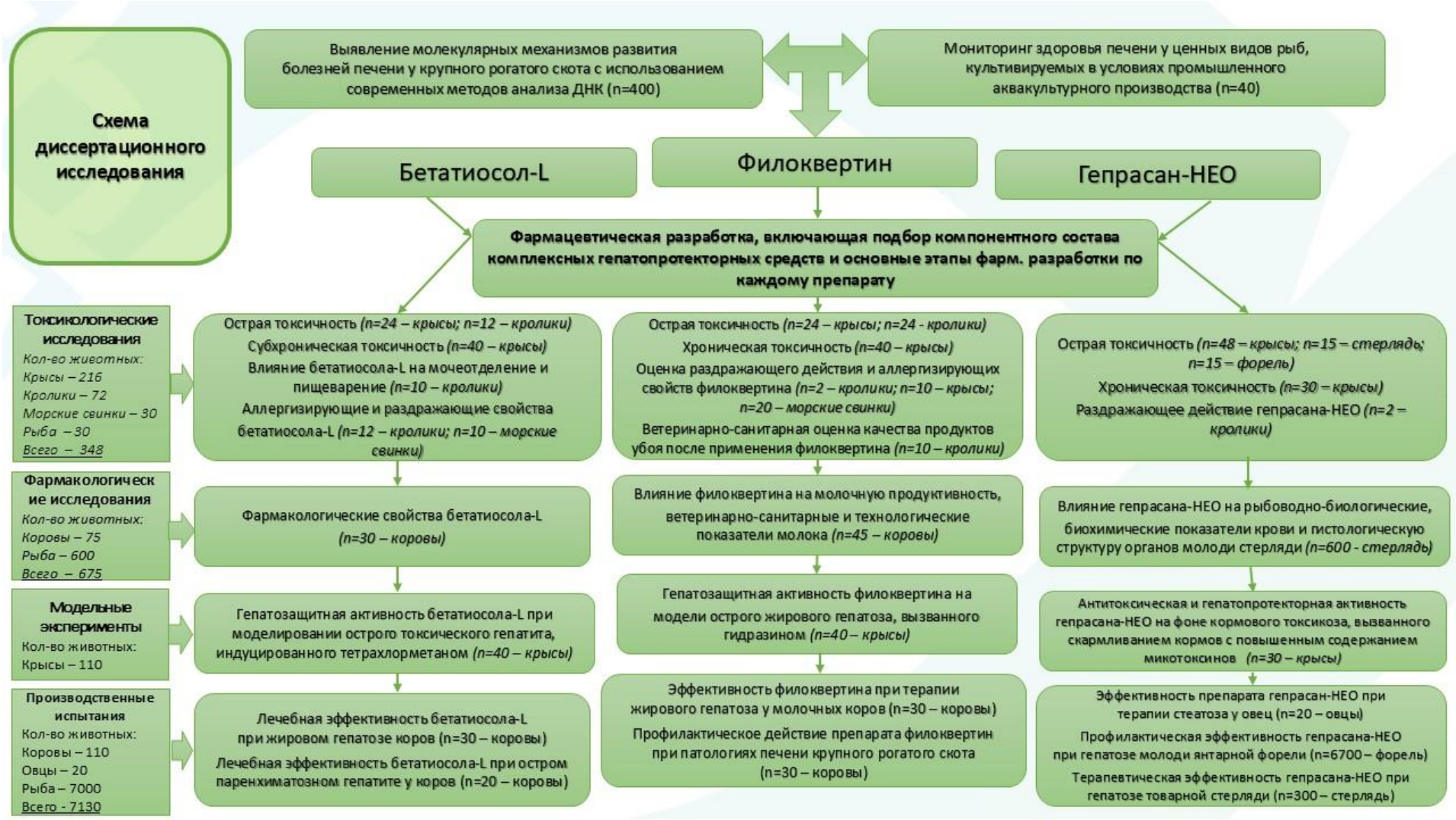


Рисунок 1 –Дизайн диссертационного исследования

Фармакологические, клинические и научно-производственные эксперименты проводились в животноводческих и рыбоводческих хозяйствах Краснодарского края и республики Адыгея: ООО «Хуторок» Тимашевского района, АО «Приазовское» Славянского района, ООО «Агрофирма Кубань» и ООО «Смоленское» Северского района, ООО «Спецрыбзавод», аквакультурные предприятия ИП Турченко А. А., ИП Сармосян О. И., КФХ Дербе А. А., аул Панахез, форелевое хозяйство г. Майкопа и другие.

При проведении экспериментов использовались следующие виды исследований: физико-химические, органолептические, клинические, токсикологические, гематологические, биохимические, патологоанатомические, гистологические, статистические и другие. Организация и выполнение доклинических испытаний регулировалось рядом нормативных документов, таких как: Методы определения токсичности и опасности химических веществ, под ред. И. В. Саноцкого (1970); Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии (1998); Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Министерство здравоохранения РФ. Департамент контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (2000); Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, под общей редакцией проф. Р. У. Хабриева (2005); Научно-методологические аспекты исследования токсических свойств фармакологических лекарственных средств для животных (Смирнов А. М., Дорожкин В. И., 2008); Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (часть первая), под редакцией А. Н. Миронова (2012); Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения (Приказы Минсельхоза РФ №101, 153 «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного приме-

нения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения); ГОСТ 32296-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы» и с учетом результатов предварительно изученной острой токсичности действующего вещества; ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» (Гринь В. А., 2020).

Формирование экспериментальных групп животных и организация их регламентированного кормления, учет показателей роста и взятие образцов крови осуществлялись в соответствии с действующими государственными стандартами, разработанными нормативами и методическими положениями.

Клиническая часть исследований по выявлению молекулярных механизмов развития болезней печени у крупного рогатого скота проведена в условиях МТФ ООО «Хуторок» Тимашевского района и ЗАО «Приазовское» Славянского района Краснодарского края на 400 коровах голштинской породы на 6 молочно-товарных фермах с общей численностью 2320 голов со среднегодовой молочной продуктивностью по стаду 7,0–8,5 тыс. кг, из которых на основании клинического обследования, биохимического профиля крови, а также показателей ультразвукового обследования (эхогенность, ультразвуковая проницаемость, изменение структуры паренхимы печени) была произведена выборка условно-здоровых (n=100) и больных жировым гепатозом животных (n=100).

Генотипирование осуществлялось по локусам R25C, Y7F и A80V из 200 образцов крови коров и 103 образцов спермы быков-производителей голштинской породы, предоставленных ООО НПО «Юг-Плем». Генотипирование по SNP сайтам R25C, Y7F и A80V гена лептина проведено с использованием ПЦР/ПДРФ. Последовательности праймеров, размер ПЦР-продуктов,

необходимые эндонуклеазы рестрикции и величина фрагментов рестрикции приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Некоторые компоненты и параметры ПЦР/ПДРФ для LEP генотипирования

SNP	Размеры ПЦР-продуктов, пн	Рестриктаза	Величина фрагментов рестрикции, пн	Последовательность праймеров
R25C 2 экзон T → C	305	(Bsp13I)	RR – 305 CR – 305,283 и 22* CC – 283 и 22	F:CCAGGGAGTGCCTTTCATTA R:GGTGTCATCCTGGACCTTCC
Y7F 2 экзон A→T	310	(Bpu14I)	YY – 310* YF – 310, 288 и 22 FF – 288 и 22	F:CTGCGTGGTCTACAGCACACCTC R:AGGGCCAAAGCCACAGGATTCGA
A80V 3 экзон C → T	424	(PspEI)	AA – 424* AV – 424,398 и 26 VV – 398 и 26	F:CAAGCAGGAAATAGGGAGTCATGG R:CTGGTGAGGATCTGTTGGTAGGTC

*Номенклатура генотипов указана в соответствии с J. Szyda, M. Morek-Kopec, J. Komisarek, A. Zarnecki, 2011.

При оценке показателей качества молока отбиралась средняя проба от коровы за три дойки, в которой определялась массовая доля жира и белка на приборе «Клевер-2». Определение плотности молока проводилось ареометром (лактоденсиметром) при температуре от 15 до 25 °С с внесением температурной поправки (к 20 °С). Дисперсное состояние молочного жира оценивалось по количеству и диаметру молочных жировых шариков с помощью камеры Горяева по Г. С. Инихову, Н. П. Брио.

В рамках комплексной диагностики состояния ценных видов рыб, культивируемых в рыбоводческих хозяйствах Краснодарского края и Республики Адыгея, было проведено исследование, направленное на оценку степени поражения печени рыб гепатозами при использовании современных отечественных кормов. Объектами исследования стали стерлядь, выращива-

емая в условиях ООО «Спецрыбзавод», и радужная форель, культивируемая в частном форелевом хозяйстве в городе Майкоп.

Для проведения исследования из водоемов ООО «Спецрыбзавод» были рандомизировано отобраны две группы стерляди: одна группа состояла из 10 особей молоди, а другая – из 10 взрослых особей товарной массы. Аналогичная процедура была проведена и в форелевом хозяйстве. Основной целью данного исследования являлась детальная оценка состояния печени рыб в конкретных условиях хозяйствования, основанная на двухэтапной методологии. На первом этапе проводилось патологоанатомическое вскрытие молоди и взрослых особей с документированием макроскопических признаков гепатопатологий. На втором этапе осуществлялось подтверждение выявленных патологий печени с использованием наиболее точного метода оценки – гистологического исследования паренхимы печени.

В рамках диссертационного исследования была осуществлена комплексная фармацевтическая разработка гепатопротекторных препаратов, дизайн которой включал следующие этапы: анализ и селекцию активных компонентов, синтез экспериментальных композиций, оптимизацию технологических процессов производства, оценку фармакопейных параметров, а также исследование стабильности и определение сроков годности готовых лекарственных форм.

Оценка количественных параметров токсикологических характеристик гепатопротекторных препаратов проводилась с целью получения данных, необходимых для классификации их по уровню опасности и определения потенциала и рисков, связанных с проведением дальнейших клинических испытаний. Экспериментальное моделирование токсикологических тестов включало изучение воздействия препаратов на гомойотермных (лабораторные крысы, кролики) и пойкилотермных (рыба) животных при условиях острого и субхронического (хронического) применения, а также оценку аллергенности и раздражающего потенциала препаратов, их влияния на функции почек

и желудочно-кишечного тракта. Ветеринарно-санитарная оценка качества продуктов убоя после введения инъекционных гепатопротекторов позволила всесторонне оценить безопасность данных лекарственных средств.

Токсикометрическая оценка препаратов бетатиосол-L и филоквертин проводилась в остром опыте при их однократном внутрижелудочном и внутримышечном введении лабораторным животным в двух сериях эксперимента по методу Кербера (1931). Острая токсичность гепрасана-НЕО выполнялась при его внутрижелудочном введении в предельных дозах белым лабораторным крысам и целевым гидробионтам (форели и стерляди). Длительность экспериментального периода при всех острых токсикологических опытах составляла 14 дней, на основании которого проводилась классификация опасности препаратов согласно ГОСТ 12-1-007-76 «Вредные вещества».

Субхроническая и хроническая токсичность гепатопротокторных препаратов определялась согласно методическим указаниям по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных (ВНИВИПФиТ, Воронеж, 1998). Образцы лекарственных средств подопытным животным задавались один раз в сутки индивидуально в форме болюсов (гепрасан-НЕО), либо внутримышечно (бетатиосол-L и филоквертин) в дозах, составляющих 1/10, 1/20 и 1/50 от максимально введенных в острых токсикологических экспериментах. 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.

Функциональное состояние почек оценивалось по диурезу, физико-химическим и биохимическим показателям мочи кроликов. В моче определялся цвет, консистенция, запах, концентрация водных ионов, удельный вес, содержание белка, углеводов, гемоглобина, желчных пигментов при помощи

специальных полосок Уриполиан-XN для биохимического анализа мочи фирмы ООО «Биосенсор АН».

Оценка состояния пищеварительной системы проводилась путем исследования физико-химических свойств фекалий кроликов по следующим показателям: pH – с помощью pH-метра ИВА-ТЕСТ, билирубин – пробой Фуше, следы крови – бензидиновой пробой, желчные пигменты – пробой Терквея, детрит, клетчатка и крахмал – микроскопически.

Для оценки раздражающего и аллергического потенциала изучаемых гепатопротекторных средств были проведены экспериментальные исследования на лабораторных моделях – белых нелинейных крысах, кроликах обоего пола и морских свинках. Эксперименты проводились с использованием различных путей введения препаратов, что позволило получить информативные и сопоставимые данные. Раздражающее действие препаратов определялось посредством кожной сенсибилизации, оценки местного раздражения и кожно-резорбтивного эффекта, а также путем проведения конъюнктивальных тестов для оценки воздействия на слизистые оболочки. Методологические аспекты аллергодиагностического тестирования подробно изложены в соответствующих разделах диссертационного исследования.

Исследование фармакологических характеристик бетатиосола-L, филоквертина и гепрасана-НЕО осуществлялось на основании комплексного анализа их фармакодинамических параметров, а также специфической активности на модельных системах *in vivo* с использованием лабораторных животных.

Фармакодинамика препаратов оценивалась по их биологическому действию на клиническое состояние, молочную продуктивность, ветеринарно-санитарные и технологические показатели молока, морфо-биохимический гомеостаз крови, антиоксидантную активность и нормализацию физиологических функций органов и систем.

Морфологические и гематологические исследования крови проводились на гематологическом анализаторе для *in vitro* диагностики фирмы

«ORPHEE» – Mythic 18 (страна-производитель Швейцария), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – методом Панченкова. Биохимические исследования – с помощью биохимического автоматического анализатора Vitalab Flexor 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-3КМ (ООО «ЮНИКО-СИС», Санкт-Петербург). Содержание белковых фракций и витаминов определялось в соответствии с «Методическими указаниями по применению унифицированных биохимических методов исследований крови, мочи, молока в ветеринарных лабораториях (1981). Уровень процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма коров оценивался по ряду показателей – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), малонового диальдегида (МДА) и глутатионпероксидазы (ГПО), в соответствии с методическими рекомендациями ВНИВИПФиТ (2010). Уровень эндогенной интоксикации определялся методом Н. И. Габриэлян и В. И. Липатовой (1984) по концентрации молекул средней массы (МСМ). Фотометрический скрининг проводился на спектрофотометре УФ-1200.

УЗИ-диагностика проводилась при помощи ветеринарного ультразвукового сканера PS-380V (Россия, датчики с частотой 3,5 и 5,0 МГц).

Фармакология гепрасана-НЕО изучалась по оценке его влияния на рыбоводно-биологические параметры, биохимические показатели крови, макроскопическую и гистологическую структуру органов молоди стерляди в ходе производственных испытаний. Отбор проб для гистологического скрининга микропрепаратов ткани печени был проведен согласно общепринятым гистотехническим методам. Отобранные пробы фиксировались в 10 % водном растворе нейтрального формалина с последующей заливкой в парафин. Гистосрезы были выполнены на микротоме МЗП-01. Микроскопический осмотр

препаратов осуществлялся на микроскопе МС 300 (Австрия) со специализированным программным обеспечением регистрации изображения цифровой камерой Leica при увеличениях 100, 200, 400.

Специфическая активность препаратов бетатиосол-L и филоквертин оценивалась посредством модельного воспроизведения острых и хронических гепатопатий (острый гепатит, вызванный CCl_4 и жировой гепатоз, вызванный гидразином) на лабораторных животных. Данные исследования позволили провести комплексный анализ патогенеза заболеваний, а также выявить корреляции между степенью повреждения тканей и эффективностью гепатопротекторных препаратов в контексте восстановления функциональной целостности органов, систем и организма в целом. При этом особое внимание уделялось механизмам клеточной регенерации, метаболическим процессам и регуляторным путям, участвующим в восстановлении гомеостаза после патологических воздействий токсикантов на клетки печени.

Антитоксическая и гепатопротекторная активность гепрасана-НЕО изучалась на фоне кормового токсикоза, вызванного скармливанием кормов с повышенным содержанием микотоксинов. Исследования на наличие в кормах микотоксинов проводились на анализаторе «Stat fax 2600» и с использованием тест-систем для непрямого твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа ЗАО «Фарматех». Эффективность защитного действия гепрасана-НЕО оценивалась по сохранности опытных животных, динамике массы тела, клиническим признакам, изменениям показателей крови, результатам патологоанатомического и гистологического исследования.

Клиническая эффективность фармакотерапии и профилактики гепатопротекторных препаратов определялась по физиологическим параметрам организма сельскохозяйственных животных и рыбы, степени нормализации метаболического статуса, функционального состояния печени с визуализицией макро- и мироструктур паренхимы органа, ингибированию продуктов липо-

пероксидации, а также динамике биохимического, антиоксидантного и антитоксического статуса организма продуктивных животных и рыбы.

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), материалам: «Организация и экономика ветеринарного дела» и «Экономической эффективности применения современных лекарственных средств в животноводстве, птицеводстве и звероводстве» (Никитин И. Н., 2014; 2022).

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

2.3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.3.1 Комплексный анализ метаболического статуса коров при жировой дистрофии печени и оценка взаимосвязи развития данной патологии с полиморфизмом гена лептина (LEP) у крупного рогатого скота

Исследования выполнялись в рамках проекта, поддержанного грантом РФФИ и администрацией Краснодарского края на тему «Изучение роли полиморфизма гена лептина в развитии жирового гепатоза у крупного рогатого скота для выявления предикторов профилактики» (конкурсы научных проектов, проводимые РФФИ совместно с субъектами РФ (Р_МОЛ_А); номер гранта (контракта): 19-416-233016; период реализации 2019–2021 г.). Результаты исследований, представленные в данном разделе, включены в промежуточный и итоговый отчеты по соответствующему проекту РФФИ.

Основной целью эксперимента явилось изучение роли полиморфизма гена лептина в механизмах развития жирового гепатоза у крупного рогатого скота. Исследовательская работа проводилась в несколько этапов, включающих комплексную оценку состояния организма коров (с помощью анамнестических, клинических, биохимических, гематологических, ультрасонографических и др. методов) для выявления возможных аспектов развития гепатопатологии и их сопряженности с уровнем продуктивности и жирномолочности.

Следующим этапом явилось определение у животных с установленным диагнозом «жировой гепатоз» процентного соотношения различных полиморфизмов в гене лептина (LEP) в субпопуляции крупного рогатого скота и влияния данных полиморфизмов на частоту развития жировой дистрофии печени.

В связи с чем, в условиях ООО «Хуторок» Тимашевского района Краснодарского края было исследовано 280 коров голштинской породы и на основании этих данных произведена выборка из 100 здоровых и 50 больных

жировым гепатозом животных. Дополнительно для оценки влияния жирового гепатоза на качество получаемого молока у 30 отобранных больных животных и у 30 здоровых коров была взята средняя проба молока для лабораторных исследований.

Затем проведено генотипирование генетического материала двух выборок животных (50 больных гепатозом, 100 здоровых коров). Дополнительно генотипировано 56 образцов генетического материала быков-производителей голштинской породы.

Для завершения формирования группы с запланированным числом больных животных (n=100) на фермах ЗАО «Приазовское» по гепатологическому профилю, характерному для жирового гепатоза, было отобрано еще 50 больных коров, от которых был получен биологический материал для генотипирования. За весь период исследований для формирования выборок было происследовано 400 коров.

При постановке диагноза у коров, больных гепатозом, установлено общее угнетение, снижение аппетита, дистония преджелудков с нарушением ритмичности и силы руминаций, тусклость и ломкость шерстного покрова. У 40 % коров отмечена бледность слизистых, у 60 % – зарегистрирована их иктеричность. В большинстве случаев (70 %) выявлено одномоментное увеличение зоны печеночного притупления и повышение болевой чувствительности. У остальных коров регистрировался только один из симптомов. Повышения температуры тела и спленомегалии не обнаружено (рис. 2).

Диагноз гепатоз был подтвержден данными биохимического исследования крови коров. Нарушение протеинсинтетической функции печени проявилось гипопротеинемией (снижением уровня общего белка до 68,7±2,48 г/л) и гипоуремией (средняя концентрация мочевины по группам составила 2,8±0,11 ммоль/л), а также низким уровнем альбуминовой фракции (35,6±1,32 %).

У ряда отобранных в опыт животных с диагнозом «гепатоз» присутствовало незначительное проявление воспалительных процессов в печени,

что обуславливало в группе среднее повышение γ-глобулинов и положительную тимоловую пробу (в степени +, при максимуме в ++++).



Рисунок 2 – Клиническое и инструментальное обследование поголовья МТФ членами научного коллектива

Наличие цитолитического синдрома характеризовалось увеличением активности гепатоиндикаторных ферментов: количественное содержание АсАТ в крови больных коров составило 112,6±6,54 Ед/л, АлАТ – 38,4±2,44 Ед/л. В интенсивности пигментного обмена у больных гепатозом коров установлено увеличение содержания общего билирубина до 9,6±2,37 мкМ/л. Концентрации триглицеридов, холестерина и глюкозы регистрировались за нижней границей нормы, в минеральном обмене было выявлено нарушение кальциево-фосфорного соотношения (за счет низкого уровня кальция).

При исследовании общего анализа крови у 80 % больных коров выявлен умеренный лейкоцитоз (уровень лейкоцитов составил, в среднем, 9,6±0,13 х 10^9/л), нейтрофилия с дегенеративным сдвигом, характеризующаяся увеличением палочкоядерных форм при уменьшении сегментоядерных нейтрофилов на фоне относительного лимфоцитоза.

Ультразвуковой диагностикой гепатобилиарной системы коров был подтвержден диагноз – «жировая дистрофия печени»: печень увеличена, края долей закруглены, неровные, смазаны; эхоструктура неоднородная, мелко-

зернистого типа, повышенной эхогенности; отмечены очаги жировой дистрофии гепатоцитов (рис. 3).

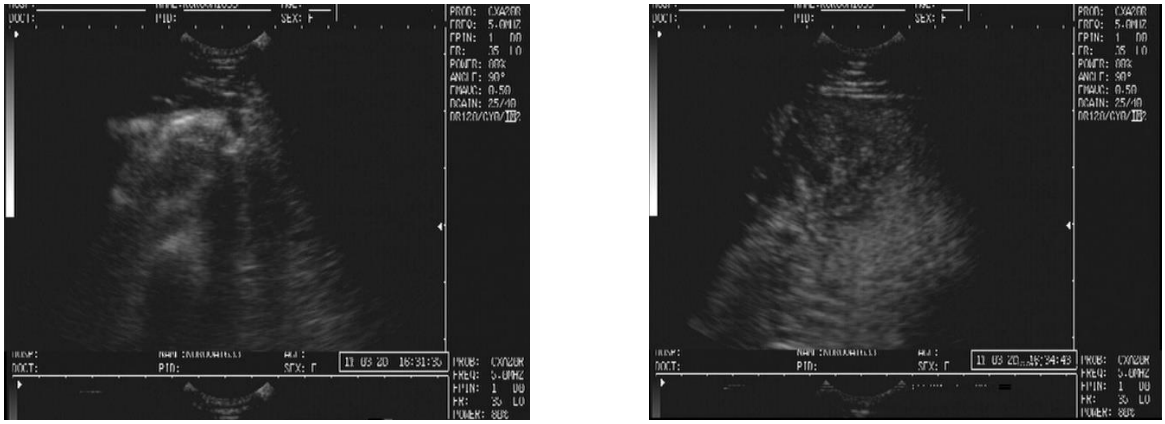


Рисунок 3 – Множественные участки жировой дистрофии печени у коров голштинской породы (слева); повышенная эхогенность паренхимы печени (справа)

Патология печени у коров проявлялась активацией процессов перекисного окисления липидов, что подтвердилось увеличением всех определяемых продуктов липопероксидации (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели уровня продуктов ПОЛ в крови коров здоровых и больных гепатозом (M±m; n=50)

Измеряемые маркеры ПОЛ	Группы	
	Без нарушений метаболизма	Патология
ДК, ед. опт. пл. / мг. липидов	0,24±0,009	0,31±0,013
КД, ед. опт. пл. / мг. липидов	0,089±0,003	0,125±0,005*
МДА, мкМ/л крови	1,23±0,012	1,88±0,021**

Примечание: степень достоверности *p≤0,05; **p≤0,01 по отношению к здоровым коровам

Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы в концентрации МДА, который у больных животных достоверно превышал аналогичный показатель клинически здоровых коров на 52,8 % (p≤0,01). Этот интермедиат наиболее объективно отражает конечные стадии перекисного окисления липидов в организме и именно его содержание в биологических объектах

обычно используют в качестве показателя активности химических реакций ПОЛ. Разница в других продуктах липопероксидации между больными и здоровыми коровами составила по ДК – 29,2 % и по КД – 40,4 % ($p \leq 0,05$).

Одновременно у больных коров выявлялось снижение показателей АОЗ относительно здоровых животных (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели системы АОЗ в крови здоровых коров и коров, больных гепатозом (M±m; n=50)

Показатель	Группы	
	1 – больные	2 – здоровые
Витамин С, мг%	0,47±0,08*	0,61±0,11
Каротин, мг%	0,28±0,03**	0,39±0,05
ГПО, мMG-SH/л. мин.	10,8±0,56	12,1±0,73

Примечание: степень достоверности *$p \leq 0,05$; **$p \leq 0,01$ по отношению к здоровым коровам

Максимальные изменения зафиксированы в неферментном звене антиоксидантной защиты. Разница со здоровыми животными у коров с патологией печени по каротину составила 28,2 % ($p \leq 0,01$), а по витамину С – 23,0 % ($p \leq 0,05$). При этом у клинически здоровых животных содержание определяемых витаминов регистрировалось на уровне нижней границы нормы.

Патологический процесс в печени отразился на концентрации глутатионпероксидазы, являющейся ферментом второй линии антирадикальной защиты. Установлено снижение ее активности без ярко выраженной манифестации с разницей в 10,7 % в группе больных коров относительно здоровых аналогов.

При определении уровня эндогенной интоксикации в организме коров установлено, что у здоровых животных средний уровень МСМ составлял 0,125 ±0,016 ед.опт.пл., а у больных гепатозом коров – 0,291 ±0,039 ед.опт.пл.

В результате проведенных исследований на фермах хозяйства для дальнейшего генотипирования было отобрано 100 проб крови от здоровых животных и 50 проб от коров, больных жировым гепатозом (ООО «Хуторок»).

При лабораторной оценке кормов основного рациона было выявлено наличие микотоксинов – Т-2 токсина с концентрацией 0,02 мг/кг (максимально допустимый уровень – 0,1 мг/кг) и зеараленона – 0,5 мг/кг (максимально допустимый уровень – 2,0 мг/кг).

Для дальнейшего генотипирования животных на фермах ЗАО «Приазовское» было обследовано 120 высокопродуктивных коров голштинской породы в возрасте 3–5 лет в ранний послеотельный период и 1–2,5 месяцы лактации. Патология печени диагностировалась на основании сбора анамнеза, клинического осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации, результатов морфологического и биохимического исследования крови, а также на основании ультрасонографии. Диагноз подтверждался результатами комплексного патологоанатомического вскрытия павших и вынужденно забитых животных.

При анализе анамнестических данных, полученных при выявлении животных с признаками жировой инфильтрации печени, установлено, что наиболее значительное выбытие коров происходило в первый месяц после отела. Клиническое обследование таких коров характеризовалось симптоматикой, проявляемой общим угнетением, мышечной слабостью, прогрессирующим исхуданием на фоне снижения аппетита. В ряде случаев отмечено снижение продуктивности и репродуктивности. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались расстройства преджелудков (гипотония и атония), застой кормовых масс в книжке, замедление перистальтики кишечника, а также поносы, сменяющиеся запорами. Температура тела была нормальной или сниженной до минимальных границ нормы. В некоторых случаях у животных на слизистых оболочках глаз и век регистрировали анемичность, иктеричность, а также кровоизлияния разных масштабов – от точечных до диффузных. На поверхности кожного покрова наблюдалось шелушение эпидермиса.

При толчкообразной пальпации стенки живота область печени была болезненной, а в большинстве случаев отмечалось смещение перкуссионной границы органа. Границы области печеночного притупления локализовались

в пределах от 13-го по 9-е ребро, при этом формы перкуторной границы прощупывались в виде полулепестка или вытянутого ромба.

При вынужденном забое и вскрытии больного животного печень имела желтый или серо-желтый (глинистый) оттенок с рыхлой консистенцией. При затяжном течении заболевания наблюдалась гепатомегалия, края печени были закруглены, капсула напряжена, рисунок дольчатого строения сглажен. При разрезе капсулы печени паренхима органа была крайне рыхлой и распадалась при пальпации (рис. 4).



Рисунок 4 – Печень коровы с признаками жирового гепатоза

Почки имели глинистый цвет с мажущейся разрыхленной поверхностью коркового слоя. Слизистые оболочки тонкого кишечника воспалены, ярко-красного цвета, набухшие, с геморрагическими вкраплениями и мелкими язвенными поражениями. Стенки рубца истончены.

С целью уточнения диагноза у животных была отобрана кровь для проведения лабораторных тестов. Общий анализ крови коров (таблица 4) установил, что наиболее существенные отличия больных коров от клинически здоровых животных были выявлены по уровню эритроцитов и гемоглобина, значения которых были ниже, чем у здоровых аналогов на 23 % и 24,6 % соответственно.

Таблица 4 – Морфологический состав крови больных и здоровых коров (M±m; n=50)

Показатель	Больные животные	Здоровые животные	Пределы референсных значений
Лейкоциты, 10^9/л	11,03±0,32	9,16±1,24	5,0-9,0
Эозинофилы, 10^9/л	0,3±0,01	0,4±0,02	0,2-1
Нейтрофилы, 10^9/л	2,4±0,47	2,0±0,39	1,0-4,8
Лимфоциты, 10^9/л	8,23±0,63	6,56±0,57	1,8-7,8
Моноциты, 10^9/л	0,1±0,02	0,2±0,04	0,1-0,5
Эозинофилы, %	2,7±0,03	4,4±0,02	5-8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,5±0,53*	2,3±0,67	2-5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	17,3±1,02	19,5±1,13	20-35
Лимфоциты, %	74,6±3,85	71,6±3,71	40-75
Моноциты, %	0,9±0,21	2,2±0,19	2-7
Эритроциты, 10^{12}/л	5,64±0,36	7,32±0,87	5-10
Гемоглобин, г/л	82,5±3,67*	109,4±5,18	90-140
Гематокрит, %	26,5±1,3	32,3±1,4	24-46
Тромбоциты, 10^9/л	232,7±11,6*	387,5±13,7	260-700
Цветной показатель, ед.	0,85±0,03	0,97±0,05	0,9-1,2
СОЭ	1,95±0,4	1,5±-0,02	0,5-1,5

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю: * $p \leq 0,05$

Отмечены признаки лейкоцитоза (уровень лейкоцитов составил, в среднем, 11,03±0,32 х 10^9/л), сдвиг в сторону увеличения палочкоядерных нейтрофилов при одновременном снижении доли сегментоядерных нейтрофилов. Кроме того, у больных коров была установлена тромбоцитопения.

У коров с клиническими признаками гепатоза наблюдались отклонения в ряде биохимических показателей сыворотки крови, проявляемые гипопротеинемией и гипоальбунемией на фоне снижения белоксинтезирующей функции печени (концентрация общего белка и альбуминовой фракции составляла 77 % и 81 % от соответствующих показателей здоровых коров). Уровень мочевины был снижен в 63 % проб, отмечалось низкое содержание глюкозы.

На фоне усиления деструктивных процессов в клетках печени происходит активизация липопероксидации, приводящая к разрушению мембран гепатоцитов, что обуславливает выход в кровяное русло ферментов переаминирования – трансаминаз. При этом наблюдалось более выраженное повышение аспартатаминотрансферазы, в среднем, в 1,52 раза в сравнении с аналогичным показателем крови здоровых коров, что является диагностическим критерием хронического протекания патологического процесса в клетках печени, поскольку АсАТ относится к митохондриальным ферментам, концентрация которого резко повышается при полном разрушении и некрозе гепатоцитов. Повышение аланинаминотрансферазы было менее выражено – на 19,8–25,4 % от показателей видовой нормы.

Увеличение активности щелочной фосфатазы (в 2,14 раза) может указывать на наличие холестаза, сопровождающего гепатоз. Активизацией данного процесса можно объяснить и повышение в крови уровня билирубина (в 1,9–3,4 раза) в результате повреждения и сдавливания желчных капилляров.

Во всех образцах регистрировалось снижение уровня триглицеридов, что свидетельствует о гиполипопротеинемии, наблюдаемой при паренхиматозных заболеваниях печени. Значения каротина были низкими (снижение составило 1,68–4,2 раза от средних границ видовой нормы), что могло быть вызвано общими обменными нарушениями в организме коров, а также ухудшением работы каротиндепонирующей системы печени.

УЗИ-диагностика показала следующие результаты: контуры органа ровные с закруглениями, визуализируются неотчетливо, размеры печени значительно увеличены. Эхогенность в основном повышена, в паренхиме фиксируются немногочисленные гиперэхогенные включения (наиболее вероятно очаги липоматоза). Сосудистый рисунок неизменен. Структура на большей части органа однородная зернистая. У 8 коров в ходе УЗИ-диагностики были выявлены признаки воспаления печени (гепатита). При ультразвуковом исследовании печень была увеличена в размерах, паренхима – неоднородно-

гипоэхогенна. Капсула дифференцируется, участками гиперэхогенна. Контуры нечеткие. Структура органа неоднородно-зернистая. Кровеносные сосуды расширены, их сеть охватывает всю печень (рис. 5).

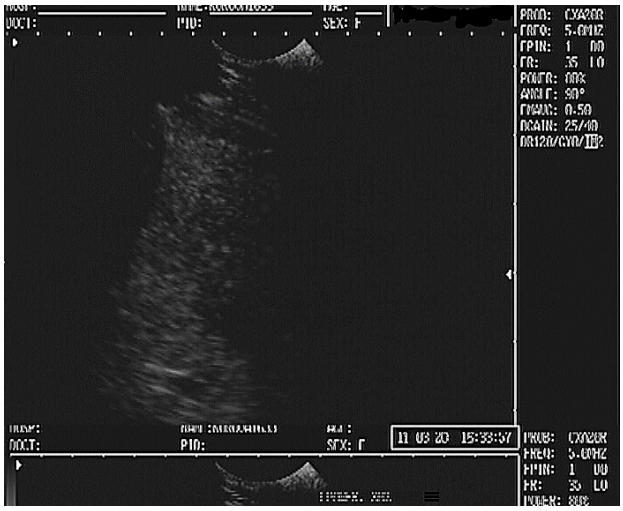


Рисунок 5 – Печень коровы с признаками острого гепатита

Таким образом, полученные в ходе комплексного обследования поголовья данные анамнеза, клинико-биохимических тестов, патологоанатомических и ульсонографических исследований, позволили поставить диагноз «жировой гепатоз» и отобрать кровь для генотипирования по праймерам гена лептина от 50 больных жировой дистрофией печени коров (ЗАО «Приазовское»).

При исследовании проб молока от больных жировым гепатозом и здоровых коров, отобранных на МТФ ООО «Хуторок», были получены следующие результаты. При органолептической оценке молока значимой разницы между больными и здоровыми животными не выявлено. Молоко было белого цвета с желтоватым оттенком, однородной консистенции, без посторонних включений, с запахом, свойственным натуральному свежему молоку, сладковатое на вкус.

Из приведенных в таблице 5 данных видно, что в молоке больных жировым гепатозом коров установлено снижение содержания белка на 0,27 % (8,3 %) и жира на 0,48 % (13,2 %) относительно здоровых животных. Наблюдается снижение количества молочных жировых шариков на 10,0 %.

Таблица 5 – Физико-химические параметры молока коров (M±m; n=30)

Показатель	Группы	
	1 – с гепатозом	2 – здоровые
Цвет	Белый, с желтоватым оттенком	
Консистенция	Однородная жидкость, без включений	
Вкус и запах	Запах, свойственный свежему молоку, сладковатого вкуса	
МДБ, %	2,98±0,16	3,25±0,19
МДЖ, %	3,16±0,11*	3,64±0,13
Количество молочных жировых шариков, млрд/мл	2,859±0,146*	3,175±0,134
Доля мелких шариков (до 2 мкм), %	4,28	3,15
Доля средних шариков (2-3 мкм), %	9,13	9,86
Доля крупных шариков (> 3 мкм), %	86,59	86,99

Примечание: степень достоверности *p≤0,05 по отношению к здоровым коровам

Развитие гепатопатологии у коров привело не только к снижению жирности молока, но и к измельчению молочных жировых шариков – при разнице в доле мелких шариков относительно здоровых аналогов на 1,13 % (35,9 %).

Молочный жир образует в молоке устойчивую эмульсию и находится в нем в виде жировых шариков, окруженных оболочкой или мембраной. Кинетическая устойчивость такой эмульсии, то есть длительность равномерного распределения жировых шариков в плазме молока, будет зависеть от их размеров, что напрямую отражается на производственном назначении молока.

Рядом исследований доказано, что при некоторых патологических состояниях организма происходит нарушение оболочки жировых шариков и в молоке появляется дестабилизированный жир, что неблагоприятно отражается на его технологических свойствах (Портной А. И., 2012; Абрамов А. А., 2019). Величина и размер жировых шариков оказывают влияние на технологические свойства масла, изготовляемого из молока. Масло наилучшего качества получается из молока, в котором преобладают шарики крупного и среднего диаметра. Небольшой диаметр молочных жировых шариков приво-

дит к большому количеству летучих жирных кислот в масле, в результате чего оно становится крошливым и невкусным (Кадралиева Б. Т., 2024).

Проведенными исследованиями молока установлено, что развитие жирового гепатоза у коров приводит к снижению жирности и содержания белка в молоке, а также к измельчению молочных жировых шариков.

Исследования по оценке влияния жирового гепатоза на продуктивность молочных коров, проведенные на 3 группах (n=15) коров (1 – с клиническими признаками жирового гепатоза и выраженной картиной патологии при УЗИ-диагностике; 2 – со скрытой формой патологии (отсутствие симптоматики и незначительные признаки липоматоза при УЗИ-диагностике, но наличие биохимических маркеров, характерных для жировой инфильтрации печени); 3 – здоровые животные), показали, что среднесуточный удой за 20 дней экспериментального периода по группе здоровых животных составил 26,2 кг молока, в группе с признаками патологии – 19,4 кг (на 26 % ниже здоровых аналогов), а в группе со скрытой формой гепатоза – 22,3 кг (на 14,9 % ниже показателей здоровых коров).

Причем в динамике среднесуточный удой в группах с патологией снизился к 20 дню наблюдений на 24,4 и 14,7 % соответственно, что может являться признаком развития патологии, тогда как в группе здоровых коров за 20 дней лактации среднесуточный удой вырос на 9,5 % (рисунок 6).

Из полученных данных можно сделать вывод, что как клиническая, так и субклиническая (скрытая) форма жирового гепатоза значительно снижает удои лактирующих коров.

Генотипирование биологического материала, отобранного от коров в животноводческих хозяйствах Краснодарского края, было проведено в лаборатории биотехнологии ФГБНУ КНЦЗВ под руководством доктора биологических наук Ковалюк Натальи Викторовны.

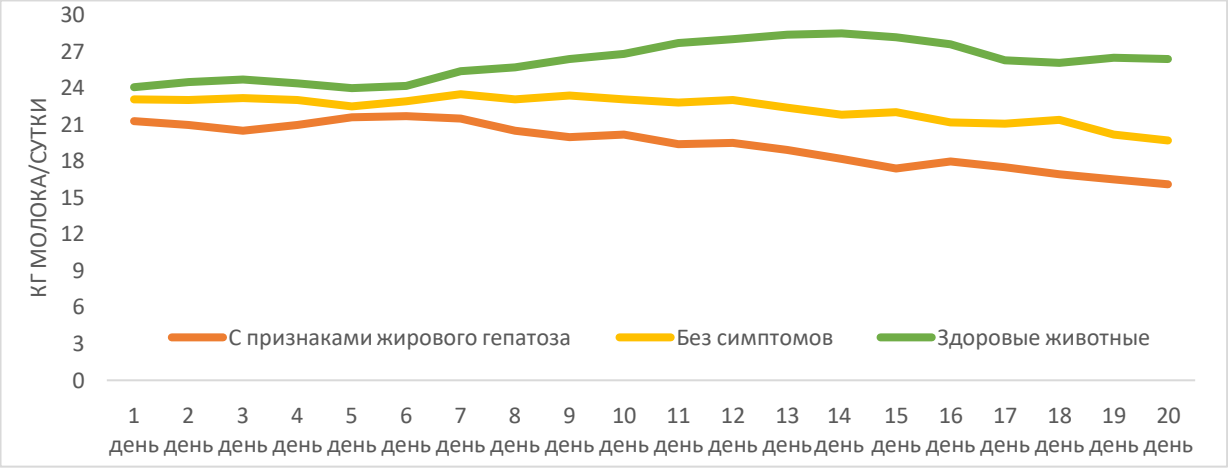


Рисунок 6 – Динамика удоев коров голштинской породы в течение периода исследования

Установленные по результатам генотипирования частоты встречаемости LEP полиморфизмов R25C, Y7F и A80V за весь период реализации проекта приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Фактические частоты встречаемости LEP генотипов в различных группах животных голштинской породы

SNP LEP	Генотип, аллель	Частота встречаемости аллелей и генотипов лептина	
		в группе коров голштинской породы с поражением печени (n=100)	в группе здоровых коров голштинской породы (n=100)
R25C	RR	0,20	0,30
	RC	0,50	0,60
	CC	0,30	0,10
Y7F	YY	1,00	1,00
	YF	–	–
	FF	–	–
A80V	AA	0,48	0,57
	AV	0,48	0,42
	VV	0,04	0,01

Анализ данных показывает, что в группах животных голштинской породы отсутствует полиморфизм по локусу Y7F. Отмечается дефицит гомозигот VV по локусу A80V, при значительном количестве гетерозигот. Это мо-

жет свидетельствовать о сниженной ценности для субпопуляций животных с генотипом VV.

В группе здоровых животных голштинской породы в сравнении с группой животных с патологиями печени, достоверно (χ^2 =8,3) чаще встречались генотипы RC и RR (полиморфизм R25C), частота встречаемости генотипа CC (полиморфизм R25C), напротив, оказалась выше в группе животных с патологиями. Схожие тенденции отмечены для другого полиморфизма (A80V). Генотипы VV и AV встречались реже у здоровых животных (χ^2 =11,3).

В последнее десятилетие в США широко внедряются программы генетического усовершенствования, учитывающие сведения о различиях в риске заболеваний в стратегии селекции и разведения. В частности, компания WWS предлагает семя быков-производителей, получивших оценку по дочерям на устойчивость к кетозу (Wellnes strait index (WT$) ketosis). Чем выше значение индекса устойчивости к кетозу, тем меньшее количество дочерей быка сталкивается в течение жизни с возникновением подобной проблемы.

При этом последние исследования отечественных и зарубежных ученых указывают на то, что ожиревшие животные чаще болеют кетозом и, поскольку превращение жирных кислот происходит главным образом в печени, усиленный липолиз усугубляет начавшийся во время ожирения процесс жировой инфильтрации печени, нарушается ее функция (Ковалюк Н. В., 2020; Citek J., 2020).

Следовательно, у крупного рогатого скота присутствует взаимосвязь между кетозом и развитием жирового гепатоза и с учетом этого все генотипированные нами быки-производители (n=56) оценены в США по дочерям (n=4816) на устойчивость к возникновению кетоза. Значения индексов устойчивости дочерей к кетозу для генотипированных быков-производителей указаны в каталоге Word Wide Sires Russia.

Нами установлены частоты встречаемости генотипов, а также средние значения индекса «устойчивость к кетозу» для каждого из генотипов. Полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Связь коэффициента «устойчивости к кетозу» дочерей с LEP генотипом их отцов

Генотип животного	SNP R25C		
	CC	RC	RR
Частота встречаемости генотипа	0,25	0,5	0,25
Средние значения индекса «устойчивость к кетозу»	102*(1,3)	103	107
Генотип животного	SNP A80V		
	AA	AV	VV
Частота встречаемости генотипа	0,64	0,36	–
Средние значения индекса «устойчивость к кетозу»	103	104	–

Анализ этих данных показал, что для группы быков-производителей с генотипом CC (SNP R25C) средний показатель индекса «устойчивости дочерей к кетозу» оказался достоверно ниже, чем для быков с генотипом RC, что может косвенно свидетельствовать о том, что генотип CC у крупного рогатого скота является одним из генетических факторов риска развития кетоза соответственно и жирового гепатоза (у коров больных жировым гепатозом в крови и молоке определяется повышенный уровень кетоновых тел в 60–80 % случаев). Учитывая то, что лептин – гормон, вырабатываемый адипоцитами – клетками жировой ткани, вовлечённый в регуляцию пищевого поведения, влияющий на репродуктивную функцию, а также на рост и конституцию животных, возможно, что полиморфизм гена лептина влияет на частоту возникновения кетоза у крупного рогатого скота.

Таким образом, нами установлено, что генотип CC (локус R25C) встречается чаще как у быков-производителей, чьи дочери оценены как предрасположенные к кетозу, так и в группе коров с диагностированным жировым гепатозом.

Дополнительно от НПО «Юг-Плем» нами были получены данные по генотипированию компанией WWS 47 быков-производителей, активно используемых в хозяйствах Краснодарского края. В США быки были оценены по дочерям на устойчивость к возникновению кетоза. Выявлены 6 производителей с LEP генотипом RRAA (соответственно, по локусам R25C и A80V).

Кроме того, быки-производители разных генетических групп по генотипу лептина (AACCYY, AARCYY, AVRCYY, AARRYY, VVCCYY, AVCCYY) сравнивались между собой по индексам:

– TPI (Складывается из показателей: тип, продуктивность, здоровье, а также показателей оплодотворяющей способности);

– PTA (M, F, P) – (прогнозируемая передающая способность для удоя, жира и белка в фунтах. Это оценка прогнозируемого количества молока, жира и белка в фунтах, которое дочь быка будет производить выше или ниже, чем в среднем по популяции в течение жизни);

– UDC (индекс характеристик вымени – совокупность показателей состояния вымени (глубина, прикрепление передних долей, высота задних долей, ширина задних долей, центральная связка, расположение передних и задних сосков);

– FI (индекс фертильности, объединяющий три индекса: HCR – показывает способность телок к оплодотворению, CCR – измеряет способность дойных коров к оплодотворению и DPR – коэффициент стельности дочерей быка, измеряет способность дочерей к стельности).

Установлено, что по указанным выше индексам (кроме Wellness trait index (WT$) ketosis) достоверных отличий между быками разных генотипов нет, следовательно, отбор производителей определенного генотипа (в нашем случае RRAA) не скажется негативно на хозяйственно-полезных качествах следующего поколения животных.

В связи с этим, считаем, что производителей с генотипом RRAA следует рекомендовать хозяйствам с высоким уровнем распространения патологий

печени. Естественно, что подобный подбор не решит проблему распространения жирового гепатоза в полной мере, но будет действенным дополнением к комплексному плану лечебно-профилактических мероприятий.

Следует учитывать, что у животных часто имеет место сопряженная (совместная) изменчивость признаков – «корреляция» (corelation-связь, соотношение, обозначаемое символом «r»), например, удоя и жирномолочности, яйценоскости и веса яйца и т.д. Корреляционная связь является, во-первых, вероятностной – изменение одного признака у ряда особей на определенную величину сопровождается изменениями другого признака на различные (варьирующие) значения; во-вторых, статистической – проявляется лишь в среднем для всей выборки; в отношении отдельных наблюдений она очень неполная и неточная.

Так как наличие или отсутствие определенного точечного полиморфизма – это сугубо качественный признак, то определить его возможную взаимосвязь с варьирующими признаками – такими как молочная продуктивность (среднесуточный удой за месяц), жирномолочность, показатели липидного обмена невозможно. Зато можно вычислить данный коэффициент внутри групп – носителей определенного полиморфизма.

Статистическим анализом между показателями липидного обмена (концентрация холестерина и триглицеридов), молочной продуктивностью и жирномолочностью внутри 4 групп (n=8) коров голштинской породы (1 – коровы с жировым гепатозом (генотип RR, RC); 2 – здоровые коровы (генотип RR, RC); 3 – коровы с жировым гепатозом (генотип CC) 4 – здоровые коровы (генотип CC); рассчитаны коэффициенты корреляции (r) (таблица 8).

Для групп коров с полимофизмом RR и RC по локусу R25C фиксируется высокая прямая взаимосвязь уровня холестерина с удоями (r = 0,866, 0,933) и устойчивая прямая связь по 1 группе между уровнем триглицеридов молочной продуктивностью (r = 0,982) и жирномолочностью (r = 0,796), а также нет отрицательных коэффициентов, то есть степень вероятности связи прямая.

Таблица 8 – Корреляционная связь между показателями липидного обмена, молочной продуктивностью и жирномолочностью

Показатели	(1) Генотип RR и RC больные	(2) Генотип RR и RC здоровые	(3) Генотип CC больные	(4) Генотип CC здоровые
Холестерин / молочная продуктивность	0,86603	0,9344	0,564	0,66003
Холестерин / жирномолочность	0,30038	0,5	–0,655	–0,1176
Тригл. / молочная продуктивность	0,98198	0,25774	–0,397	1
Тригл. / жирно-молочность	0,79604	0,8097	0,500	0,8237

Корреляции для групп с генотипом CC схожи с двумя первыми группами. В 3 группе установлена средняя прямая связь между уровнем холестерина и молочной продуктивностью (r = 0,564) и средняя обратная связь между уровнем холестерина и жирномолочностью (r = 655). В 4 группе определена средняя прямая связь между концентрацией холестерина и показателями удоя коров (r = 0,660), а также высокая прямая связь между уровнем триглицеридов, удоями (r = 1) и жирномолочностью (r = 0,823). Высокой связи между концентрацией холестерина и жирномолочностью не удалось установить ни в одной из групп.

Стоит отметить, что степень связности исследуемых величин для групп с генотипом RR и RC (полиморфизм встречается достоверно чаще у здоровых животных) более биохимически обоснована в отличие от групп с генотипом CC (фиксируется больше у больных жировым гепатозом коров), где присутствует отрицательные корреляции показателей.

Таким образом, по результатам реализованного научного проекта установлено, что у коров с гепатодистрофиями на фоне снижения показателей антиоксидантной защиты происходит активация процессов перекисного окисления липидов, что ведет к значительным нарушениям физиологического и клинического состояния животных, проявляемого эритропенией, анемией, лейко-

цитозом, тромбоцитопенией. В биохимическом гомеостазе выявляется гипопротеинемия и гипоальбунемия на фоне снижения белоксинтезирующей функции печени, а также умеренная гиперферментенемия трансаминаз с приоритетом по АсАТ. Наличие холестатического синдрома у коров, выявленного при УЗИ-диагностике печени, подтверждается значительным повышением ЩФ (2,14 раза) уровня билирубина (в 1,9–3,4 раза). Регистрируется снижение уровня триглицеридов, что свидетельствует о гиполипопротеинемии, наблюдаемой при паренхиматозных заболеваниях печени.

Развитие гепатопатологии у коров приводит к снижению удоя молока (на 14,9–26,0 %), жирности молока (на 15,2 % относительно здоровых животных), измельчению молочных жировых шариков – при разнице в доли мелких шариков относительно здоровых аналогов на 35,9 %.

Результатами генотипирования частоты встречаемости полиморфизмов гена лептина по локусам R25C, Y7F и A80V установлено отсутствие полиморфизм по локусу Y7F, отмечается дефицит гомозигот VV по локусу A80V при значительном количестве гетерозигот, что свидетельствует о сниженной ценности для субпопуляций животных с генотипом VV.

В группе здоровых животных голштинской породы по сравнению с группой животных с патологиями печени, достоверно ($x^2 = 8,3$) чаще встречались генотипы RC (полиморфизм R25C), частота встречаемости генотипа CC (полиморфизм R25C), напротив, оказалась выше в группе животных с патологиями. Схожие тенденции отмечены для другого полиморфизма (A80V). Генотипы VV и AV встречались реже у здоровых животных ($x^2 = 11,3$). Установлено, что генотип CC (локус R25C) встречается чаще, как у быков-производителей, чьи дочери оценены как предрасположенные к кетозу, так и в группе коров с диагностированным жировым гепатозом.

При анализе частоты встречаемости SNP-полиморфизмов исследуемого гена у коров и сравнения быков-производителей различных генетических групп по генотипу лептина установлено, что генотип RRAA не скажется негативно на

хозяйственно-полезных качествах следующего поколения животных. В связи с этим, считаем, что производителей с генотипом RRAA следует рекомендовать хозяйствам с высоким уровнем распространения патологий печени.

Анализ корреляционных зависимостей параметров липидного обмена и показателей молочной продуктивности для групп коров с генотипами RR, RC и CC выявил, что для животных с генотипом RR и RC существует устойчивая прямая связь между исследуемыми показателями, тогда как у животных с генотипом CC связь показателей обмена липидов, удоев и жирномолочности ниже, а в группе животных с патологией присутствуют отрицательные корреляции, что может свидетельствовать о предпочтительности выбора для молочных хозяйств животных с генотипом RR и RC.

Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать развитию нового вектора ветеринарной концепции профилактики гепатопатий – формированию высокопродуктивного стада крупного рогатого скота, устойчивого к заболеваниям печени. Полученные результаты станут весовым дополнением к разработке комплексной стратегии борьбы с патологиями печени незаразного генеза на предприятиях животноводства региона, что позволит повысить эффективность управления качеством и безопасностью животноводческой продукции за счет улучшения потенциала молочной продуктивности коров.

В рамках решения фундаментальных задач по изучению молекулярных механизмов развития гепатопатологии полученные знания о предикторах профилактики гепатопатий будут содействовать повышению сохранности поголовья крупного рогатого скота в регионе (за счет снижения гибели коров по причине заболеваний печени, благополучно протекающих отелов и получения от здоровых животных потомства с высокой резистентностью и жизнеспособностью).

2.3.2 Мониторинг здоровья печени у ценных видов рыб, культивируемых в условиях промышленного аквакультурного производства

Результаты исследований, представленные в данном разделе, включены в отчет о научно-исследовательской работе «Разработать кормовые добавки, позволяющие снизить интенсивность гепатопатологий у рыб и повысить их продуктивность при промышленных системах выращивания» (FGRS-2024-0005; руководитель темы Юрин Д. А., ответственный исполнитель Абрамов А. А.).

Печень, обладая высокой функциональной способностью, играет ключевую роль в поддержании гомеостаза как у теплокровных животных, так и у рыб. У представителей классов Osteichthyes (костистые рыбы) и Chondrichthyes (хрящевые рыбы), печень не только выполняет функции источника питательных веществ и жирового депо, но и является основным органом детоксикации. Структурные изменения гепатоцитов имеют важное значение для оценки состояния здоровья рыб: анализ липидных включений предоставляет информацию о энергетических резервах организма и позволяет своевременно выявлять нарушения метаболических процессов. Степень и характер изменений в тканях и клетках печени служат индикаторами различных биологических процессов, происходящих в организме рыбы, включая адаптивно-компенсаторные реакции и патологические изменения, как острого, так и хронического характера.

Стихийное развитие отечественного производства кормов для осетровых и лососевых рыб в последние 3–4 года привело к снижению качества кормовой базы, особенно в откормочном товарном рыбоводстве. В связи с этим, значительно увеличилось количество случаев заболеваний печени в рыбоводческих хозяйствах. Что, как правило, проявляется в падеже и отставании рыбы

в росте в разных возрастных группах. Приверженность данной симптоматики к жировому гепатозу устанавливалась фактически при осмотре внутренних органов только при массовом забое поголовья в конце периода выращивания.

Для установления степени поражения рыбоводческих хозяйств Краснодарского края и Республики Адыгея гепатозами при кормлении современными отечественными кормами диагностическое обследование ценных видов рыб было проведено в двух рыбоводческих хозяйствах: на стерляди в условиях ООО «Спецрыбзавод» и радужной форели, выращиваемой в частном форелевом хозяйстве республики Адыгеи (г. Майкоп).

Для исследования из водоемов Спецрыбзавода было рандомизированно отобрано 2 группы стерляди (10 особей молоди и 10 взрослых рыб товарной массы). Аналогичная процедура была проведена и в форелевом хозяйстве. Целью исследования явилось точная фактическая оценка состояния печени рыбы в конкретных хозяйствах, базируемая на предэтапе – патологоанатомическом вскрытии молоди и взрослой рыбы с регистрацией макроскопических признаков гепатопатий и основном этапе – подтверждении патологий печени путем наиболее точного метода оценки – гистологического исследования паренхимы органа.

Патологоанатомическое вскрытие молоди стерляди и взрослой-товарной рыбы выявило макроскопические признаки гепатопатий дистрофического генеза уже на этапе визуального осмотра (рис. 7 А, Б).

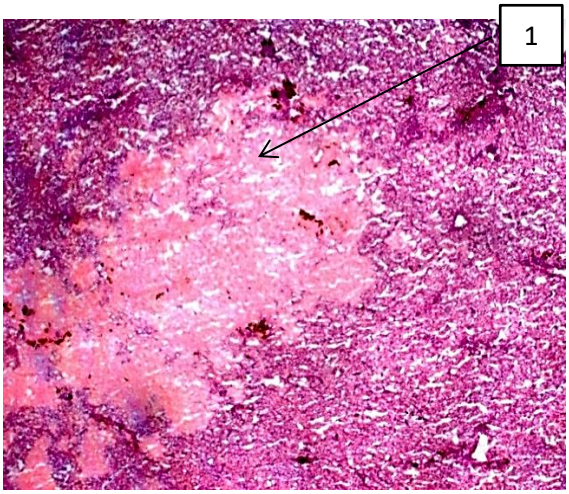


А Б

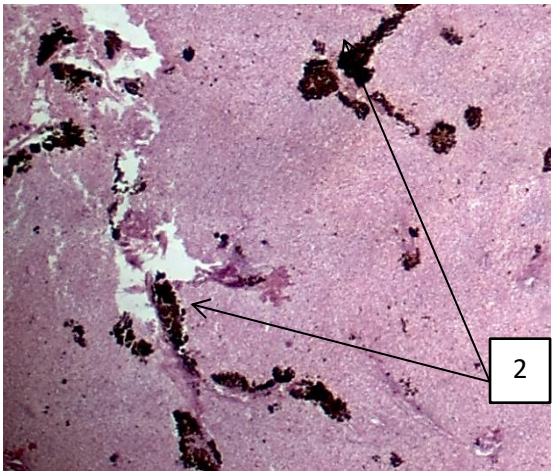
Рисунок 7 – Макроскопические признаки гепатопатий, предположительно жирового гепатоза, у молоди стерляди (А) и рыбы товарной массы (Б)

Нарушения проявлялись характерной для гепатоза песочной окраской органа, дряблостью паренхимы при разрезе и мутности стенки и содержимого желчного пузыря. Данные изменения фиксировались у 4 из 10 особей молоди и у 7 из 10 особей товарной рыбы.

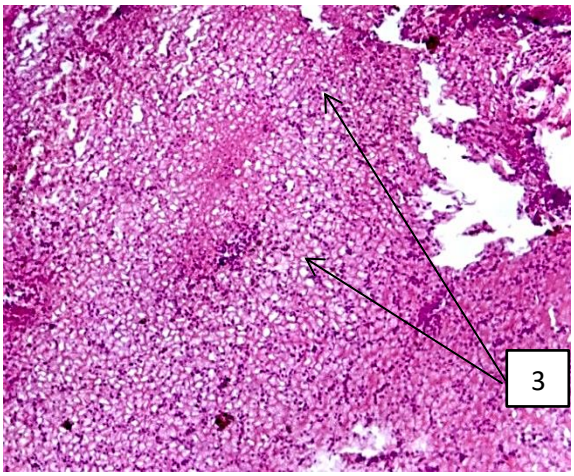
Сделанные выводы были подтверждены гистологическими изменениями в ткани печени диагностируемой стерляди (рис. 8).



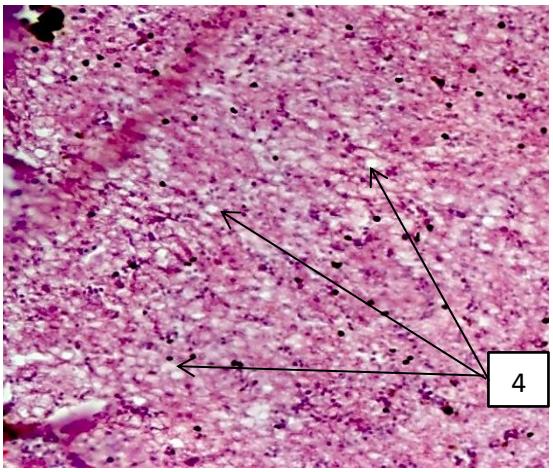
(А) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100



(Б) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100



(В) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100



(Г) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200

Рисунок 8 – Гистологические признаки гепатопатий у взрослой рыбы (А, В) и молоди стерляди (Б, Г); (1 – участок некроза паренхимы печени; 2 – многочисленные капли гемосидерина в ткани печени; 3 – жировой гепатоз печени; 4 – жировые капли в ткани органа)

Патологические гистологические изменения в паренхиме печени были установлены у 5 из 10 особей молоди стерляди и у 8 из 10 особей товарной рыбы.

Патологоанатомическое вскрытие молоди радужной форели и взрослой товарной рыбы выявило макроскопические признаки поражения печени дистрофического генеза. У молоди форели (у 3 особей из 10) в отличие от осетровых наблюдались размытые визуальные признаки гепатопатий (помутнение стенки желчного пузыря, единичные кровоизлияния на капсуле печени). У взрослой рыбы (у 5 из 10 особей) фиксировали переполнение желчного пузыря, неравномерную окраску печени, рыхлость паренхимы органа, кровоизлияния на капсуле (рис. 9–10).

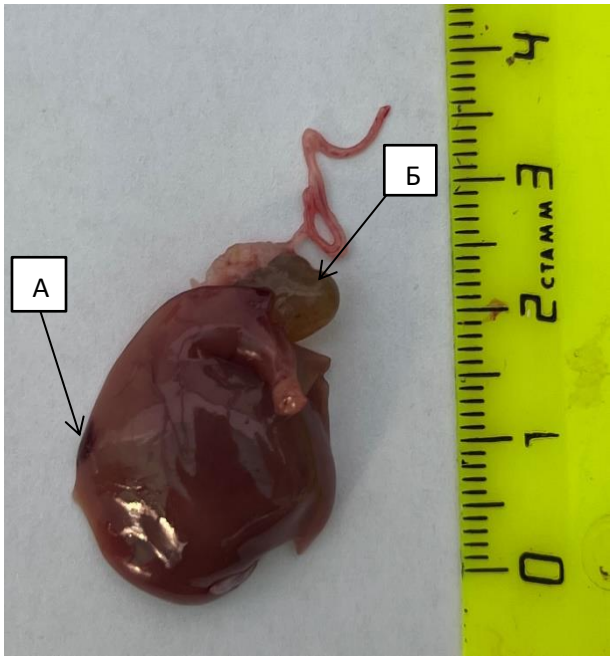


Рисунок 9 – Печень молоди радужной форели с кровоизлиянием на капсуле (А) органа и помутнением стенки желчного пузыря (Б)

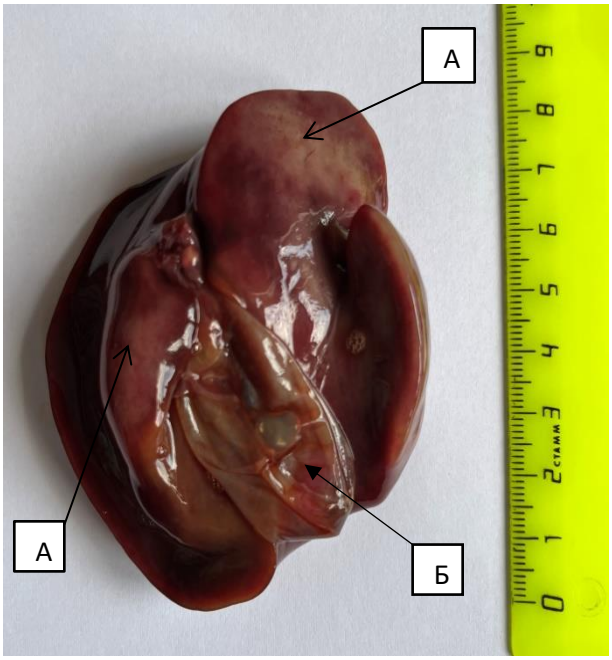
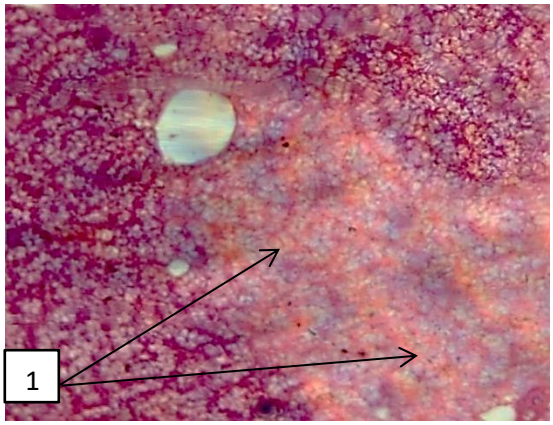


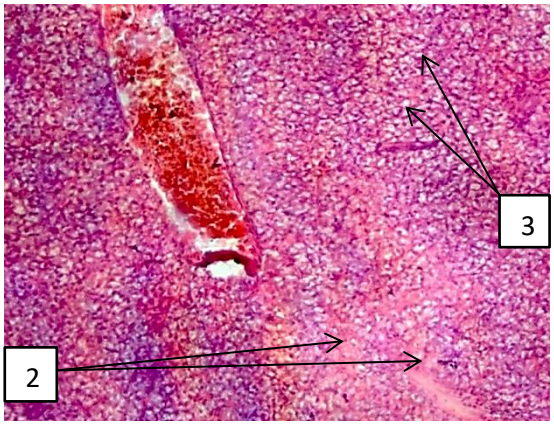
Рисунок 10 – Печень радужной форели товарной массы с макроскопическими признаками гепатопатий (неравномерность окраски (А), переполнение желчного пузыря) (Б)

Гистологическое исследование паренхимы органа выявило устойчивые признаки гепатопатологий различного генеза у взрослой форели (у 7 из 10

особей) и участки жировой дистрофии и лизиса клеток печени у 4 из 10 особей молоди (рис. 11 А, Б).



(А) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200



(Б) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

Рисунок 11 – Гистологические признаки гепатопатий у форели товарной массы (А) и молоди (Б); (1 – обширный некротический участок паренхимы печени, слева от которого сохранилась нормальная структура паренхимы, а справа сверху архитектоника органа нарушена, визуализируются мелкие участки лизиса гепатоцитов, 2 – участки лизированных клеток печени; 3 – жировой гепатоз)

Проведенные на объектах аквакультуры диагностические исследования состояния печени осетровых и лососевых рыб определили, что патологические изменения в данном органе регистрируются уже на начальных этапах выращивания, а к завершению откорма интенсивность гепатопатий может достигать 70–80 %, что негативно сказывается на динамике роста рыбы и на качестве рыбоводческой продукции.

Поэтому для обеспечения населения качественной отечественной рыбной продукцией необходимо развитие методов и средств ветеринарного и зоотехнического обеспечения рыбоводческих хозяйств, в частности, разработка и внедрение в практику рыбоводов эффективных препаратов и кормовых добавок с гепатопротекторными свойствами на основе преимущественно природных компонентов, которые позволят сохранить функции печени рыбы на физиологически нормальном уровне в течение всего периода выращивания.

2.3.3 Фармацевтическая разработка препаратов, обладающих гепатопротекторным действием

Фармацевтическая разработка (pharmaceutical development) представляет собой совокупность экспериментальных исследований, направленных на научное обоснование состава лекарственного средства в выбранной лекарственной форме, разработку производственного процесса и системы его контроля, а также выбор упаковочных материалов. В рамках этих исследований проводится изучение физико-химических, биологических и микробиологических характеристик препарата. Весь комплекс мероприятий должен осуществляться на протяжении жизненного цикла продукции с целью обеспечения высокого качества лекарственного средства, успешной регистрации и поддержания стандартов качества при серийном производстве. (Ляпунов Н. А., 2013).

2.3.3.1 Подбор компонентного состава комплексных гепатопротекторных средств

Разработка любого лекарственного препарата является многоэтапным процессом, который начинается с подбора активных фармацевтических составляющих, обладающих специфическим фармакологическим действием. Для достижения этой цели необходим комплексный ряд исследований, включающий оценку компонентов, оптимизацию состава лекарственной формы, разработку технологии производства и методов контроля качества. Эти факторы играют ключевую роль в обеспечении стабильности и фармакотерапевтической эффективности лекарственного средства. Поэтому, при разработке экспериментальных композиций комплексных гепатопротекторных препаратов, на начальном этапе исследований был определен оптимальный качественный и количественный состав их компонентов.

Бетатиосол-L. В качестве основного действующего вещества для бетатиосола-L был выбран экстракт солянки холмовой.

Солянка холмовая (Salsola collina Pall., сем. Chenopodiaceae) – однолетнее растение, относящееся к роду травянистых и кустарниковых растений, содержащее антиоксиданты, в том, числе токоферолы, флавоноиды – кверцетин, рутин, трицин, изорамнетин, различные аминокислоты, стерины, бетаин, алкалоиды, полисахариды. В ней есть такие минералы как железо, медь, кремний, фосфор, калий, а также уникальный комплекс полиненасыщенных жирных кислот, включающий гамма-линоленовую кислоту.

Для включения солянки холмовой в препарат нами использовался ее экстракт (фирма-производитель – ООО «PRESTIGE», г. Санкт-Петербург).

Экстракт солянки холмовой представляет собой мелкодисперсный коричневый порошок с характерным запахом и вкусом, обладающий следующими физико-химическими характеристиками (таблица 9) (Абрамов А. А., 2020).

Гепатопротективный эффект солянки холмовой определяется комплексом БАВ, проявляющих антиоксидантное, гепатопротективное, желчегонное, кардиопротективное и спазмолитическое действие. Солянка холмовая препятствует аккумуляции в печени продуктов перекисного окисления липидов, повышает уровень антиоксидантной защиты клеток, стабилизирует уровень холестерина, на порядок уменьшает концентрацию липопротеидов низкой плотности, общих липидов, активность ферментов-индикаторов цитолиза гепатоцитов.

В основе терапевтического эффекта солянки холмовой лежит подавление свободных радикалов флавоноидами, способными превращать гидроперекиси полиеновых жирных кислот мембранных фосфолипидов в нетоксические оксикислоты, образующие органокомплексы с ионами железа, являющиеся катализаторами липопероксидации, в результате чего происходит разрыв между цепочками перекисей (Абрамов А. А., 2020).

Таблица 9 – Физико-химические свойства экстракта солянки холмовой

Общая информация			
Используемое сырье	Ботаническое название	Используемые растворители	
Трава	Salsola collina Pall.	Вода и спирт	
Параметры	**Описание**	**Метод**	**Результаты теста**
Физико-химические показатели			
Цвет	Коричневый	Органолептический	Соответствует
Запах	Характерный	Органолептический	Соответствует
Внешний вид	Тонкодисперсный порошок	Органолептический	Соответствует
Аналитическое качество			
Идентификация	Идентичен образцу R.S. (стандартному образцу)	Высокоэффективная тонкослойная хромотография	Идентичен
Соотношение экстракта	5:1		Соответствует
Ситовый анализ	100 % через сито 80 меш	USP 36 786	Соответствует
Потеря веса при высушивании	≤ 5,0 %	Eur.Ph. 7,0 [2.8.17]	2,36 %
Общее содержание зольных веществ	≤ 10,0 %	Eur.Ph. 7,0 [2.4.16]	7,35 %
Объемная масса	40~60 г/100 мл	Eur.Ph. 7,0 [2.9.34]	54 г/100 мл
Плотность утряски	60~90 г/ 100 мл	Eur.Ph. 7,0 [2.9.34]	73 г/100 мл
Содержание тяжелых металлов			
Свинец	≤ 3,0 мг/кг	Масс-спектрометрия с индукционной плазмой	0,2452 мг/кг
Мышьяк	≤ 2,0 мг/кг	Масс-спектрометрия с индукционной плазмой	0,4157 мг/кг
Кадмий	≤ 1,0 мг/кг	Масс-спектрометрия с индукционной плазмой	0,0335 мг/кг
Ртуть	≤ 0,1 мг/кг	Масс-спектрометрия с индукционной плазмой	0,01 мг/кг
Растворимый остаток	Соответствует Eur. Ph. 7,0 < 5,4	Eur.Ph. 7,0 [2.4.24]	Соответствует
Остаток пестицидов	Соответствует требованиям Фармакопеи США	USP 36 [561]	Соответствует
Микробиологические показатели			
Чашечный подсчет	≤ 1000 КОЕ/г	USP 36 [2021]	Соответствует
Дрожжевые и плесневые грибки	≤ 100 КОЕ/г	USP 36 [2021]	Соответствует
Кишечная палочка	Отсутствует	USP 36 [2022]	Соответствует
Сальмонелла	Отсутствует	USP 36 [2022]	Соответствует

Высокая концентрация глицина и других аминокислот, входящих в состав солянки холмовой, позволяет рассматривать его в качестве поставщика аминокислот. Бетаин выполняет функцию донатора метальных групп для образования фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, являющихся основным структурным материалом для построения клеточных мембран. Присутствие небольших количеств алкалоидов (0,02–0,03 %), в основном изохинолиновой природы, усиливает гепатопротективное действие и устраняет спазматические сокращения гладкой мускулатуры. Стерины и флавоноиды обеспечивают антиоксидантные свойства солянки холмовой, проявляющиеся нейтрализацией АФК с обрывом цепных свободнорадикальных реакций (Саратиков А. С., 2000).

К вспомогательным веществам, входящим в состав инъекционного препарата, были отнесены следующие субстанции:

Бетаин (англ. Betaine, лат. Betainum) – органическое вещество, присутствующее в растениях и в живых организмах, относится к классу аминокислот и является химическим производным аминокислоты глицина. Бетаин состоит из молекулы глицина с тремя присоединенными к ней метильными группами и представляет собой белый кристаллический порошок без вкуса и запаха (таблица 10).

В животном организме некоторое количество бетаина образуется естественным путем при окислении холина (витамина B_4).

Бетаин активирует синтез фосфолипидов мембран клеточных структур, выступая в качестве альтернативного донора метильных групп в реакциях превращении метионина из гомоцистеина, за счет чего происходит заполнение дефектов в реакциях метилирования, вызванные нарушением функционирования фолатного цикла и недостатком витамина B_{12}. Бетаин может также заменять S-аденозилметионин как донор метильных групп для прямого метилирования фосфатидидил-этаноламина (Абрамов А. А., 2020).

Таблица 10 – Физико-химические свойства бетаин гидрохлорида (производитель: Saminchem. Inc., Китай, Циндао)

Название продукта		Бетаин гидрохлорид
Код продукта		SCNTOB1-BTH
Версия спецификации		USP34
Количество		400KG
Показатель	**Спецификация**	**Результат**
Физические характеристики		
Внешний вид	Белый кристаллический порошок	Соответствует
Идентификация	A, B положительная реакция	Соответствует
Химические характеристики		
Количественный анализ	98,0 %–100,5 %	99,49 %
PH	0,8–1,2	0,96
Потеря массы при высушивании	Не более чем 0,5 %	0,06 %
Зольный остаток	Не более чем 0,1 %	0,010 %
Тяжелые металлы	Не более чем 0,001 %	Менее чем 0,001 %
Микробиологические характеристики		
Общее число микроорганизмов	Не более чем 1000CFU/g	Соответствует
Дрожжи и плесень	Не более чем 100CFU/g	Соответствует
БГКЛ	Не более чем 10CFU/g	Соответствует
Кишечная палочка	Отрицательно	Соответствует
Сальмонелла	Отрицательно	Соответствует
Стафилококк	Отрицательно	Соответствует

Благодаря его вовлечению в эти две реакции, бетаин оказывает значительное влияние на процессы, контролирующие промежуточный метаболизм организма. Помимо этого, бетаин обладает выраженным холекинетическим и холеретическим действием, способствуя снижению содержания жиров в гепатоцитах, нейтрализации токсических веществ и улучшению работы печени. (Xinran Xu, 2009).

L-орнитин – аминокислота (диаминовалериановая кислота), которая легко растворяется в спирте и воде. Существует в двух формах: L-орнитин и D-орнитин. Данная аминокислота, в отличие от многих других, не входит в

состав белков и встречается только в свободном виде. Формула орнитина ($H_2N(CH_2)_3CH(NH_2)$ COOH) – бесцветные кристаллы. Хорошая растворимость в воде и этаноле, плохая – в диэтиловом эфире.

Проявляет гепатопротекторные свойства, защищая печень от разных токсических веществ и восстанавливая клетки этого органа, играет существенную роль в цикле мочеобразования и выведения аммиака из организма, образованного в результате белкового обмена. Способствует скорейшему заживлению ран; улучшает работу иммунной системы; обладает укрепляющими соединительнотканными свойствами; способствует переработке липидов в протеины, за счет чего образуется мышечная ткань и генерируется большое количество энергии. Физико-химические свойства L-орнитина представлены в таблице 11 (Абрамов А. А., 2020).

Таблица 11 – Физико-химические свойства L-орнитина
(производитель: Saminchem Inc., Китай, Циндао)

Наименование продукции / Product Name: L-орнитин (2:1) L-Ornitine		
Номер партии: 150824	Количество: 25 кг	
Показатель	**Спецификация**	**Результат**
Внешний вид	Белый кристаллический порошок	Соответствует
Удельное вращение $[a]^{\circ 20}$	+23,0° – +25,0°	+23,5°
Хлорид (Cl)	≤0,05%	<0,05
Железо (Fe)	≤10ppm	<10ppm
Тяжелые металлы	≤10ppm	<10ppm
Соль мышьяка (As_2O_3)	≤1ppm	<1ppm
Свинец (Pb)	≤3ppm	<3ppm
Потеря массы при высушивании	≤1,0%	0,36 %
Зольный остаток	≤0,2%	0,06 %
Содержание l-орнитина	99,0 %-101,0 %	99,69 %
Водородный показатель (PH)	5,0 – 6,0	5,4
Общее число микроорганизмов	Не более чем 1000CFU/g	Соответствует
Дрожжи и плесень	Не более чем 100CFU/g	Соответствует
БГКЛ	Не более чем 10CFU/g	Соответствует
Кишечная палочка	Отрицательно	Соответствует
Сальмонелла	Отрицательно	Соответствует
Стафилококк	Отрицательно	Соответствует

Диметилсульфоксид (Dimethylsulfoxydum) (ДМСО). Химическое название – сульфинилбис [метан], C_2H_6OS. Представляет собой прозрачную бесцветную жидкость или кристаллы, со специфическим запахом. Температура плавления –18,5 °С, гигроскопичен. Во всех соотношениях хорошо смешивается с водой и спиртом. Молекулярная масса – 78,13. Температура кипения 189 °С, температура разложения – 150 °С. Плотность 1,1014 (25 °С, г/см^3). Является растворителем, чьи молекулы, не способны при диссоциации образовывать H^+. Обладает высокой диэлектрической проницаемостью и высокой полярностью (Гутман В., 1971).

Диметилсульфоксид – малотоксичное вещество, не обладающее побочным действием. Его среднесмертельная доза $ЛД_{50}$ для теплокровных животных при внутрижелудочном введении составляет 3–25 г/кг массы. Не обладает кумулятивным эффектом. Сублетальная доза при внутривенном введении – 500 мг/кг массы тела. Летальная доза ($ЛД_{50}$) при внутрибрюшинном введении – 20000 мг/кг (Машковский М. Д., 2002). Не оказывает негативного воздействия на мать и эмбрион в период плодоношения и родов, не обладает тератогенным действием. Внутримышечные инъекции растворов ДМСО не вызывает внутритканевых повреждений (Фиалков Ю. Я., 1990).

ДМСО с большой скоростью проникает через биологические мембраны, отлично проходит через кожу, слизистые оболочки, гистогематические барьеры. Улучшает процессы микроциркуляции в очаге поражения, повышая трофику тканей, оказывает сосудорасширяющее и умеренное гипотензивное действие. При парентеральном введении является проводником различных лекарственных средств в клетки и межклеточное пространство организма, проявляя при этом депонирующее действие. Способен в несколько раз повышать проницаемость гистогематических барьеров легких и печени, не оказывая влияния на проницаемость почечных барьеров (Абрамов А. А., 2020).

Димексид, помимо местного, проявляет системное противовоспалительное действие, выражаемое в торможении активности протеаз, синтезе

простагландинов и снижении выпота экссудата в очаге воспаления. Одновременно с этим, ДМСО повышает секрецию кортизола, укрепляет мембраны лизосом, препятствует возникновению протеолиза, предупреждая развитие отека и некроза. Обладает антипиретическим действием, стимулирует восстановление тканей, ликвидирует воспалительные процессы в них, рассасывая инфильтраты (Абрамов А. А., 2020).

Диметилсульфоксид не проявляет аллергизирующего и сенсибилизирующего действия, обладая при этом противоаллергической активностью за счет подавления В-лимфоцитов и плазматических клеток, а также блокируя гистаминэргические серотонинэргические рецепторы (антигистаминное действие). ДМСО относится к веществам, способным оказывать длительное анестезирующее, анальгезирующее и обезболивающее действие за счет избирательной блокады нервных окончаний, проводящих болевые импульсы. Кроме этого, он способен усиливать действие антибиотиков и снижать риск возникновения тромбов. Обладает выраженной антиоксидантной активностью, предотвращая процессы пероксидации, стабилизируя клеточные мембраны, в том числе, мембраны лизосом.

Помимо прочего димексид проявляет бактериостатическую (при концентрации раствора 0,25–10 %) и бактерицидную (от 20 до 50 %) активность в отношении ряда патогенных и условно патогенных бактерий. В концентрации 26 % подавляет рост всех микроорганизмов, сапрофирующих в крови (Машковский М. Д., 2002).

Таким образом, все подобранные компоненты помимо основного – гепатопротекторного действия обладают антиоксидантными, антитоксическими, холекинетическими и холеретическими свойствами, оказывают противовоспалительное и анестезирующее действие, что позволяет ускорить процессы восстановления поврежденной печени и значительно повысит эффективность терапии гепатопатий на животноводческих предприятиях (Абрамов А. А., 2020).

Для комплексного инъекционного средства ***филоквертин*** был использован тот же вектор патогенетического действия, но данное средство было усовершенствовано и дополнено новыми биоактивными компонентами.

Вместо бетаина был применён более мощный растительный антиоксидант флавоноидного типа – дигидрокверцетин, и в фармацевтическую комбинацию была включена инъекционная форма альфа-липоевой кислоты.

Дигидрокверцетин (Dihydroquercetinum), также известный в Европе как Таксифолин (Taxifolin), представляет собой флавоноид, экстрагируемый из древесины лиственницы сибирской (Larix sibirica Ledeb.) и лиственницы даурской (Larix dahurica Turcz.). Химическое название 2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4H-1-бензопиран-4-OH. Эмпирическая формула дигидрокверцетина – C15H12O7, а его молекулярная масса составляет 304,26. Является представителем класса флавоноидов, характеризующихся наличием полигидроксифенольных групп, что обуславливает их антиоксидантные свойства. По своей молекулярной структуре близок к кверцетину и рутину, однако отличается наличием дополнительных гидроксильных групп, что приводит к усилению его фармакобиологической активности.

Дигидрокверцетин представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, обладающий слабым горьковатым вкусом (таблица 12). Растворимость дигидрокверцетина зависит от природы растворителя. Он отлично растворяется в ацетоне, метиловом и этиловом спирте, хорошо растворим в 1,2-пропиленгликоле, этилацетате и диметилсульфоксиде. Напротив, в хлороформе, диэтиловом эфире и других неполярных углеводородах он не растворяется. В воде растворимость дигидрокверцетина увеличивается с повышением температуры: при 20 °C он растворяется в количестве 0,1 %, при 90 °C – 5,5 %, а в кипящей воде – до 20 г на 100 мл.

Температура плавления дигидрокверцетина составляет 220–225 °C, плавится с разложением. Соединение подвержено разрушению при кипячении и воздействии солнечных лучей.

Таблица 12 – Физико-химические свойства дигидрокверцетина (производитель ЗАО «Аметис»)

№	Наименование показателя	Допустимые значения	Результаты анализа	Метод исследования
1	Внешний вид	Порошок от белого до бледно-желтого цвета	Порошок кремового цвета	Визуальный
2	Влажность, %	<10,0	9,3	ГОСТ 16483.7-71
3	Массовая доля ДКВ, %	>88,0	90,0	Методика измерений 24-10
КОЛИЧЕСТВЕННО-ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ				
1	ДДТ, мг/кг	<0,1	<0,0175	МУ 2142-80
2	Гексахлорциклогексан (ГХЦГ), мг/кг	<0,1	<0,0025	МУ 2142-80
3	Алдрин, мг/кг	Не допускается	Не обнаружено	МУ 2142-80
4	Гептахлор, мг/кг	Не допускается	Не обнаружено	МУ 2142-80
5	М.д. ртути, мг/кг	<1,0	<0,01	МУ 08-47/158
6	М.д. мышьяка, мг/кг	<3,0	<0,02	МУ 08-47/142
7	М.д. свинца, мг/кг	<5,0	<0,02	МУ 08-47/142
8	М.д. кадмия, мг/кг	<1,0	<0,002	МУ 08-47/142
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ				
1	Количество мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов (КМАФАнМ), КОЕ/г	<50000	<10	ГОСТ 10444.15-94
2	Бактерии группы кишечные палочки (БГКП), в т.ч. колиформы, в 0,1 г	Не допускается	Не обнаружено	ГОСТ Р 52816-2007
3	Патогенная микрофлора, в т.ч. Salmonella, в 10,0 г	Не допускается	Не обнаружено	ГОСТ Р 52814-2007
4	Плесени и дрожжи, КОЕ/г	<10,0	<10,0	ГОСТ 10444.12-88
5	E. coli в 1,0 г	Не допускается	Не обнаружено	ГОСТ 30726-2001

Примечание: по результатам качества безопасности № 69-03.15

Дигидрокверцетин представляет собой эталонный антиоксидант с активностью, эквивалентной витамину Р, и уникальным свойством природного акцептора свободных радикалов кислорода. Его антиоксидантная способность, измеряемая по методу ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity), достигает впечатляющих 60.000 условных единиц, что делает его одним из

наиболее эффективных антиоксидантов в природе. Кроме того, данное вещество обладает широким спектром фармакологических свойств, включая гепатопротекторное, радиопротекторное, противовоспалительное, анальгезирующее и иммунокорригирующее действие.

Гепатопротекторный эффект дигидрокверцетина обусловлен несколькими ключевыми механизмами: эффективным выведением токсинов и ксенобиотиков из организма за счет связывания их в неактивные формы и последующей экскреции; защитой клеток печени от повреждений, вызванных вирусами и токсинами; выраженным противовоспалительным действием, что способствует снижению воспалительных процессов в печени. Дигидрокверцетин оказывает цитопротективное действие на гепатоциты, стимулируя их функциональную активность и способствуя регенерации тканей, а также улучшает микроциркуляцию в печени, что ускоряет транспорт токсинов из межклеточного пространства и их выведение.

Таким образом, дигидрокверцетин является мощным многофункциональным средством с широким спектром терапевтического применения, что делает его перспективным объектом для дальнейших исследований и практического использования в ветеринарии.

Альфа-липоевая кислота (АЛК, тиоктовая кислота, витамин N) – природное витаминоподобное соединение, которое действует как мощный антиоксидант и кофермент, помогая клеткам преобразовывать питательные вещества в энергию. Она растворима и в воде, и в жирах, что позволяет ей защищать все части клеток и проникать в мозг, а также восстанавливать другие антиоксиданты, такие как витамины С и Е, и поддерживать нервную систему.

Образуется в организме при окислительном декарбоксилировании альфа-кетоксилот. В качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Участвует в реакциях переноса ацильных групп, взаимодействует и восстанавливает эндогенный глутатион, пре-

дупреждает сердечно-сосудистую патологию, снижает эндотелиальную дисфункцию, способна захватывать свободные радикалы, регулировать связывание тяжёлых металлов.

Альфа-липоевая кислота является мощным гепатопротектором, обладающим выраженным гиполипидемическим и гипохолестеринемическим эффектом, а также гипогликемическими свойствами. Она способствует снижению уровня глюкозы в крови и увеличению запасов гликогена в гепатоцитах, играет ключевую роль в регуляции липидного и углеводного метаболизма, стимулирует метаболизм холестерина и улучшает функциональную активность печени. Эффективна при хронических заболеваниях, связанных с оксидативным стрессом, который присутствует и при сахарном диабете. В различных экспериментальных исследованиях на животных была продемонстрирована эффективность АЛК в снижении лекарственной гепатотоксичности.

С точки зрения биохимического действия, тиоктовая кислота демонстрирует сходство с витаминами группы В.

На первом этапе разработки целевого препарата, названного ***гепрасан-НЕО***, был проведен подбор оптимального качественного и количественного состава его компонентов, включающих основные и дополнительные активные вещества, способные обладать потенцирующим действием, повышая фармакологическую активность самого препарата (Абрамов А. А., 2020). Принимая во внимание этиопатогенетические факторы гепатопатий неинфекционной этиологии у сельскохозяйственных животных и особо ценных видов рыб, выращиваемых в аквакультуре, представлялось обоснованным включить в комплексный кормовой гепатопротекторный препарат следующие активные ингредиенты: бентонит, натрий серноватистокислый (тиосульфат натрия), измельченную траву репешка обыкновенного, измельчённые семена расторопши пятнистой, дигидрокверцетин, измельченную наземную часть солянки холмовой, муку семян тыквы.

Основной упор при выборе компонентов был направлен на природные соединения, содержащие в своем составе высокую концентрацию естественных флавоноидов и других гепатотропных веществ преимущественно природного происхождения (Абрамов А. А., 2025).

Бентонит (Bentonytum), химическая формула – $Al_2[Si_4O_{10}](OH)_2\ nH_2O$, природный алюмосиликат, относящийся к группе монтмориллонитов. Его уникальные физико-химические свойства, обусловленные особенностями строения кристаллической решетки и способностью к эксфолиации, обеспечивают высокую активность после взаимодействия с экзо- или эндотоксинами, находящимися в контактирующей среде, например, в пищеварительном тракте. Эта активность проявляется в быстром координационном связывании токсикантов благодаря большой поверхности контакта и повышенной способности к продвижению по кишечнику даже в условиях острой интоксикации, без десорбции в нижних отделах кишечного тракта.

Бентонит содержит комплекс природно-сбалансированных легкоусвояемых эссенциальных макро- и микроэлементов, которые, всасываясь в кишечнике, интегрируются в состав различных ферментов, гормонов, витаминов и других биологически активных веществ, выполняя в организме многообразную, специфическую, и прежде всего, каталитическую функцию, что способствует нормализации всех видов обмена веществ и является ключевым фактором в поддержании гомеостаза организма.

Кроме того, бентонит стимулирует усиленное функционирование микроворсинок кишечника, что приводит к улучшению усвоения питательных веществ. В пищеварительном тракте происходит подавление активности вредных бактерий вследствие изменения концентрации ионов водорода, вызванного ионообменным действием природных глин, а также стабилизация кислотно-щелочного равновесия (pH) среды, создающая благоприятные условия для развития симбионтной микрофлоры кишечника, включая инфузорий, лактобактерий и бифидобактерий. (Семененко М. П., 2017).

Натрия тиосульфат (Natrii thiosulfas) ($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$) – бесцветные прозрачные гранулы или кристаллы, лишенные запаха и обладающие солоновато-горьким вкусом, характеризуется высокой растворимостью в воде (в соотношении 1:1) и практически полной нерастворимостью в спирте. Натрия тиосульфат обладает широким спектром фармакологических свойств, включая противовоспалительное, детоксикационное, десенсибилизирующее, противопаразитарное и противочесоточное действия. В организме он эффективно связывает токсины и тяжелые металлы благодаря присутствию в его составе мощного восстановителя – молекул серы. Эти молекулы взаимодействуют с токсичными соединениями, образуя нетоксичные комплексы, что способствует детоксикации организма (Тяпкина Е. В., 2018).

Натрия тиосульфат – мощный донатор серы, что обеспечивает его детоксицирующее и десенсибилизирующее действия. Кроме того, он способствует стабилизации биологических мембран, регулирует баланс между перекисным окислением липидов и антиоксидантной защитой, что оказывает влияние на патогенетические механизмы острого воспаления, обусловленные недостаточностью антиоксидантной системы (Долгов Е. П., 2021). Натрия тиосульфат участвует в регуляции тиол-дисульфидного равновесия в организме, что позволяет ему проявлять не только антитоксические свойства, но и ингибировать свободнорадикальные реакции, способствуя защите клеточных структур от окислительного повреждения.

Репешок обыкновенный (лат. Agrimónia eupatória) – многолетнее травянистое растение, обладающее широким спектром фармакологических свойств – противовоспалительным, желчегонным, гемостатическим и антиоксидантным. В народной медицине данное растение известно под названием «печеночная трава» благодаря своей способности восстанавливать клеточные структуры печени, а также эффективно лечить гепатит, холецистит и ряд заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Химический состав репешка обыкновенного характеризуется наличием биофлавоноидов, таких как астрагалин, рутин, гиперозид и кверцетин, а также их глюкозидов. В его составе присутствуют фенолкарбоновые кислоты, включая кофейную, хлорогеновую и эллаговую, а также органические кислоты, такие как лимонная, яблочная, винная и щавелевая. Растение также содержит катехины, кумарины, полисахариды, эфирные масла, никотиновую кислоту, холин, стероиды и дубильные вещества (Хадарцев А. А., 2018).

Сапонины в составе растения наделяют его желчегонными, отхаркивающими и мочегонными свойствами. Фенолкарбоновые кислоты могут проявлять антиоксидантную активность, а органические – способствовать уменьшению воспаления, уничтожению болезнетворных бактерий и ускорению регенерации тканей (Кароматов И. Д., 2017; Хадарцев А. А., 2018). Эфирные масла растения могут обладать противовоспалительными, седативными, бактерицидными, противовирусными и обезболивающими свойствами (Кароматов И. Д., 2017; Хадарцев А. А., 2018).

Экстракт растения может снижать уровни общего и аскорбатзависимого перекисного окисления липидов, уменьшать воспалительные явления в тканях печени и стабилизировать мембранные структуры клеток органа (Hutsio N., 2022).

Расторопша пятнистая (лат. Sílybum mariánum) – травянистое растение из семейства Астровых, которое повсеместно произрастает в Европе и южных регионах России, встречается в Азии, Америке, Австралии. Ее основными биологически активными компонентами являются флавоноиды, такие как таксифолин, кверцетин и кемпферол, а также флавонолигнаны, включая силибин, силимарин и силикристин. В состав расторопши входят полиненасыщенные жирные кислоты – линолевая (омега-6) и олеиновая (омега-9), насыщенные жирные кислоты (пальмитиновая и стеариновая). Кроме того, растение содержит алкалоиды, сапонины, белки, биогенные амины (тирамин

и гистамин), витамины A, D, E, K, F, витамины группы B, комплекс макро- и микроэлементов (Щекатихина А. С., 2008).

Гепатопротекторные свойства препаратов из плодов расторопши пятнистой базируются на механизмах действия силимарина – комплекса природных соединений, состоящего из семи флавонолигнанов, одного флавоноида, дополнительных полифенолов и жирных кислот. Попадая в организм, он проникает в клетки печени, где действует сразу по нескольким направлениям: стабилизирует мембраны гепатоцитов, нейтрализует свободные радикалы, тормозит проникновение в печеночные клетки гепатотоксичных веществ, защищает гепатоциты от разрушения, активирует синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов, ускоряет регенерацию печеночных клеток (Крылов Ю. Ф., 2000).

Силимарин в составе расторопши обладает холеретическими и холекинетическими свойствами, поэтому может оказывать как желчегонное, так и спазмолитическое действие. Он стимулирует секрецию желчных кислот и электролитов гепатоцитами и способствует расслаблению сфинктеров желчевыводящих путей. Антиоксидантная активность флавоноидов и флавонолигнанов расторопши в 10 раз превышает антиоксидантную активность токоферола (Шульпекова Ю. О., 2004).

Силибин (силибинин) способен блокировать участки связывания на клеточной мембране и транспортные системы, которые переносят токсические вещества (Чубарова А. А., 2013). Благодаря антиоксидантному действию, расторопша проявляет и противовоспалительную активность (Шульпекова Ю. О., 2004).

Солянка холмовая (Herba Salsolae collinae) – представляет собой ценный источник биологически активных веществ (БАВ), включая глицинбетаин, каротиноиды, высшие жирные кислоты, сапонины, стерины, флавоноиды и алкалоиды изохинолиновой группы. Кроме того, солянка холмовая содержит значительное количество минеральных соединений, включающих около

20 макро- и микроэлементов, что обуславливает её многофункциональность и широкий спектр фармакологических эффектов. Фармакодинамическое действие солянки холмовой обусловлено комплексным воздействием её биологически активных компонентов, которые проявляют антиоксидантные, гепатопротективные, желчегонные, кардиопротективные и спазмолитические свойства. Компонент подробно описан в составе бетатиосола-L.

Дигидрокверцетин – Dihydroquercetinum ($C_{15}H_{12}O_7$) – эталонный растительный антиоксидант, получаемый из древесины сибирской лиственницы. Он укрепляет сосуды, улучшает микроциркуляцию крови, замедляет старение клеток, оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Активно применяется для восстановления легких, защиты печени и детоксикации организм. Компонент подробно описан в составе филоквертина.

Тыква (лат. Cucurbita, чаще всего Cucurbita pepo) – род однолетних и многолетних травянистых растений, принадлежащих к семейству Тыквенные (Cucurbitaceae). Семена тыквы (Cucurbitae semen) не только являются съедобной частью плода, но и обладают высокой биологической ценностью. Химический состав семян тыквы характеризуется богатым содержанием каротиноидов, фосфолипидов, фосфатидов, стеринов и флавоноидов, а также разнообразных витаминов. Масло, составляющее в среднем 35–40 % массы семян, представляет собой ценный источник ненасыщенных, насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. В его составе присутствуют стеариновая и пальмитиновая кислоты (около 30 %), линолевая кислота (до 40–57 %), олеиновая кислота (25–41 %) и другие жирные кислоты.

Биоактивные вещества семян тыквы способствуют улучшению оттока желчи, помогают восстановить поврежденные клетки печени и нормализовать их функцию. Жирные кислоты омега-3 и клетчатка, помогают снизить уровень холестерина в крови, а также снижают пролиферацию клеток (Блинова К. Ф., 1990).

2.3.3.2 Разработка препарата бетатиосол-L

В соответствии с руководством 3AQ1a Development pharmaceutics and process validation («Фармацевтическая разработка и валидация процесса») фармацевтическая разработка включает в себя исследование и оптимизацию компонентов препарата (действующих и вспомогательных веществ), а также состава и упаковки (Ляпунов Н. А., 1999).

Согласно принципам дозирования, суточная доза сухого экстракта солянки холмовой для человека при пероральном приеме составляет 26 мг/кг массы тела. Для внутримышечного введения доза рассчитывается на основе тех же принципов и составляет 8,7 мг/кг массы тела.

Ранее экстракт солянки холмовой не применялся в ветеринарной практике, поэтому для определения суточной дозы для внутримышечного введения для крупного рогатого скота (КРС), нами была использована таблица дозирования, специфичная для различных видов животных. В данной таблице доза лекарственного средства для КРС принимается за единицу (1), что позволяет провести корректное масштабирование дозировки в зависимости от массы тела животного (таблица 13).

Таблица 13 – Дозирование лекарственных веществ в зависимости от вида животного

Крупный рогатый скот	1 (масса 500 кг)
Лошадь	1-1,5 (масса 500 кг)
МРС	1/5-1/4 (масса 50-60 кг)
Свинья	1/6-1/5 (масса 70 кг)
Собака	1/10 (масса 12 кг)
Кошка	1/32-1/25 (масса 2-3 кг)
Куры	1/40-1/20

Человек наиболее близок в физиологическом плане и массе тела к свинье, доза которой составляет 1/6–1/5 от дозы КРС. Следовательно, суточная терапевтическая доза при внутримышечном введении для взрослой коровы

(массой тела 500 кг) в среднем составит 3045 мг (6,1 мг/ кг массы тела) сухого экстракта солянки холмовой.

Учитывая изложенную информацию, разную степень растворимости компонентов препарата и многокомпонентность задуманного средства были созданы 3 экспериментальные композиции гепатопротектора со следующим соотношением компонентов (таблица 14) (Абрамов А. А, 2020).

Таблица 14 – Варианты состава препарата бетатиосол-L (в 100 мл препарата, %)

Компоненты	Варианты композиционного состава препарата		
	1	2	3
Экстракт солянки холмовой, г	3,5	3,0	2,5
Бетаин гидрохлорид, г	2,5	1,5	2,0
l-орнитин, г	2,5	1,5	2,0
ДМСО, мл	25,0	20,0	15,0
Вода для инъекций, мл	66,5	74,0	78,5

Концентрации экстракта солянки холмовой в представленных в таблице экспериментальных растворах подбирались с учетом выведенной суточной терапевтической дозы для объекта конечного применения, а также растворимости экстракта в водном растворе и потенцирования эффекта активного комплекса веществ солянки холмовой вспомогательными компонентами препарата.

Дозы таких вспомогательных веществ, как бетаин и l-орнитин подбирались исходя из их содержания в ветеринарных препаратах-аналогах (гепатовет, гепатоджект). Количество ДМСО в композициях определялось по двум критериям:

1. Минимальная доза, обеспечивающая необходимую биодоступность препарата при внутримышечном введении животным.

2. Минимальная доза, предающая раствору стерильность (Абрамов А. А., 2020).

Для проверки биодоступности композиций был проведен эксперимент на лабораторных животных. Было отобрано 3 крысы с массой тела 220±5,0 г, каждой из которых однократно в максимальной дозе для внутримышечного введения (5 мл раствора для данной массы тела) дробно с двух сторон в область заднебедренной группы мышц была введена соответствующая экспериментальная композиция препарата. Визуально данной объем препарата полностью всосался за 1–1,5 минуты. Причем, у композиции с большей концентрацией ДМСО, этот процесс занял не больше 35 сек, раствор 20 % ДМСО всосался за 50–60 сек, 15 %-ная композиция прошла через биологические барьеры не более чем за 80 сек, что говорит о хорошей биодоступности всех вариантов состава нового препарата.

Так как парентеральное введение растворов димексида не вызывает тканевых повреждений, припухлость в области введения препарата у опытных животных отсутствовала. Однако у крысы, которой вводили наиболее концентрированный раствор в течение 1,5–2,0 суток наблюдали эритему кожи и небольшое уплотнение в области инъекции. Это можно объяснить повреждением мышечной ткани вследствие слишком быстрого всасывания других более активных компонентов данной композиции. Следовательно, варианты препарата с концентрацией ДМСО 20 и 15 % более удовлетворяют рассматриваемому критерию.

При проведении эксперимента учитывался такой критерий, как пирогенность растворов (способность химического агента или другого вещества вызывать лихорадочную ответную реакцию). Для этого проводилась термометрия животных непосредственно перед опытом и через 5, 15 и 30 минут после внутримышечного введения. Ни одна из композиций не вызвала резкого повышения температуры тела опытных грызунов, что говорит об апирогенности всех трех составов гепатопротектора (Абрамов А. А., 2020).

Измерение водородного показателя экспериментальных композиций осуществлялось портативным высокоточным pH-метром ИВА-ТЕСТ с авто-

матической калибровкой. Среднее значение pH 3-х определений в каждой композиции препарата представлено в таблице 15.

Таблица 15 – Среднее значение водородного показателя экспериментальных составов препарата бетатиосол-L

Варианты композиционного состава препарата			
№ композиции	1 (ДМСО 25 %)	2 (ДМСО 20 %)	3 (ДМСО 15 %)
Значение pH	2,65	2,52	2,97

Все 3 композиции препарата имеют кислую среду. Однако наиболее предпочтительным для дальнейшего исследования явился 3 вариант состава препарата, содержащий наименьший объем ДМСО, но при этом обладающий более оптимальным значением pH для парентерального введения, хорошей биодоступностью, стерильностью и не вызывающий негативных реакций при внутримышечном введении лабораторным животным. Данная композиция нового препарата получила название – «бетатиосол-L» (Абрамов А. А., 2020).

Таким образом, бетатиосол-L представляет собой водный раствор светло-коричневого цвета, со специфическим запахом и вкусом. Возможно наличие взвеси до 1,0 мм на дне флакона, растворяемой при встряхивании. В состав бетатиосола-L входит сухой водный экстракт наземной части растения солянка холмовая, бетаин гидрохлорид, аминокислота L-орнитин, диметилсульфоксид (ДМСО) в следующем соотношении компонентов (в 1 мл):

экстракт солянки холмовой	25,0 мг
бетаин гидрохлорид	20,0 мг
L-орнитин	20,0 мг
диметилсульфоксид (ДМСО)	0,15 мл
вода для инъекций	остальное.

Способ приготовление препарата бетатиосол-L

В стерильный стеклянный сосуд отбирается 15 мл ДМСО, в который вносится 2,5 г сухого водорастворимого экстракта солянки холмовой. После тщательного перемешивания стерильной стеклянной палочкой полученная смесь фильтруется через бумажные фильтры в колбу с предварительно приготовленным водным раствором бетаин гидрохлорида (2,0 г) и L-орнитина (2,0 г), далее – постепенно при постоянном помешивании объём раствора доводится водой для инъекций до 100 мл. Полученный раствор перемешивают с использованием электрической магнитной мешалки в течение 20 минут при температуре 30 °С с последующей стерилизующей фильтрацией, разливают в стеклянные флаконы объемом 100 мл (ФЛС-100-ОС-1) и укупоривают обезжиренными резиновыми пробками из бутилового каучука и металлизированными колпачками. Перед изготовлением препарата флаконы стерилизуют горячим воздухом при температуре 180 ° С в течение часа. Готовые флаконы с препаратом промаркировывают с указанием названия изделия, даты изготовления и номера серии (рис. 12) (Абрамов А. А. 2020).



Рисунок 12 – Ветеринарный инъекционный гепатопротектор бетатиосол-L

Стабильность – это способность препаратов сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определен-

ного срока хранения, предусмотренного требованиями нормативной документации. Изучение вопросов стабилизации – важная технологическая задача, так как 90 % лекарственных веществ требует применения стабилизаторов или особых условий приготовления. Стабильность лекарственных препаратов зависит от температуры хранения; освещенности; состава окружающей среды; способа приготовления; вспомогательных веществ; вида лекарственной формы (особенно агрегатного состояния); упаковки.

Стабилизация растворов для инъекций осуществляется введением нескольких стабилизаторов различного типа: несколько прямых антиоксидантов; прямой и косвенный антиоксидант; антиоксидант и вещество, обеспечивающее pH среды; антиоксидант и консервант. Бетатиосол-L содержит в составе экстракта солянки холмовой в высокой концентрации флаваноид кверцетин, считающийся сильным антиоксидантом, бетаин также обладает антиоксидантными свойствами, а L-орнитин, как большинство, аминокислот, является косвенным антиоксидантом. Помимо этого, pH препарата находится в диапазоне от 3 до 4, в этих пределах растворы различных веществ наиболее стабильны. Следовательно, при данном соотношении компонентов исследуемый препарат должен быть наиболее стабилен.

Сроки хранения бетатиосола-L определялись методом «ускоренного старения». Экспериментально установлено, что при повышении температуры на 10 °C химические реакции ускоряются 2–4 раза. Поэтому сроки хранения исследуемого вещества определяются в температурном диапазоне от 40 до 70°C с шагом в 10 °C. Это способствует сокращению временных промежутков, в течение которого происходят физические и химические процессы, приводящие к разрушению ЛВ в обычных условиях хранения до допустимых пределов (10 %). Подобное моделирование позволяет в более короткое время установить сроки хранения ЛС при 20–25 °C (Абрамов А. А., 2020).

Экспериментальный образец бетатиосола-L выдерживался при температуре 60 °C непрерывно в течение 90 суток в термостате (Термостат ТС-1/20

СПУ). При этом каждые 30 суток проводилась регистрация следующих показателей препарата: pH (с использованием pH-метра ИВА-ТЕСТ), цветность (с использованием эталонов желтых, коричневых и зеленых оттенков согласно ГФ XI), отсутствие или наличие взвеси или эмульсии (визуально), посторонние примеси (визуально), исследования на стерильность (микробиологические исследования). Полученные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Контролируемые показатели препарата бетатиосол-L в процессе «ускоренного старения»

Показатели	Исходные показатели	30 суток	60 суток	90 суток
		соответствие	соответствие	соответствие
pH	2,97	2,95	2,94	2,94
Цветность	Светло-коричневый	+	+	+
Наличие взвеси	До 1,0 мм на дне фл.	+	+	+
Посторонние примеси	Отсутствуют	–	–	–
Стерильность	Стерилен	+	+	+

Путем проводимой в период исследования (сразу после получения опытного образца препарата, через 30 и 90 дней хранения в условиях искусственного старения) масс-спектрометрии методом бомбардировки быстрыми атомами (fast atom bombardment, FAB) и масс-спектрометрии вторичных ионов с ионизацией в жидкой фазе (liquid secondary ion mass spectrometry, LSIMS) с использованием стандартных растворов l-орнитина и бетаин гидрохлорида (L-Ornithine monohydrochloride BioXtra, ≥ 99,5 % (AT), Betaine hydrochloride ≥ 99 %) для масс-спектрометрии установлено, что ни в один из определяемых сроков прибор не выявил существенных различий в концентрации 2 компонентов препарата (бетаин гидрохлорида и L-орнитина) в исследуемых пробах раствора бетатиосола-L (Абрамов А. А., 2020).

Следовательно, исходя из полученных данных можно сделать вывод, что препарат, подвергнутый ускоренному старению при температуре 60 °C в

течение 90 суток, остается стабильным.

Расчет срока хранения бетатиосола-L проводился по формуле Вант-Гоффа. Срок годности (С) при температуре хранения (Тхр) – 20 °С связан с экспериментальным сроком годности (Сэ) – 90 суток при температуре экспериментального хранения (Тэ) – 60 °С зависимостью:

С = К×Сэ,

где К — коэффициент соответствия:

$$K = A^{\frac{T_э - T_{хр}}{10}},$$

Исходя из правила Вант-Гоффа, температурный коэффициент скорости химической реакции (А) при увеличении температуры на 10 °С принят равным А = 2.

Тогда коэффициент соответствия (К) будет равен 8, а срок годности (С) экспериментального образца бетатиосола-L составляет 720 суток (≈ 2 года).

2.3.3.3 Разработка препарата филоквертин

На этапе фармацевтической разработки нового ветеринарного гепатопротектора на растительной основе филоквертина были изготовлены три тестовые композиции (таблица 17).

Таблица 17 – Экспериментальные композиции препарата филоквертин (в 100 мл, %)

Ингредиенты	Соотношение компонентов в композициях		
	1	2	3
Экстракт солянки холмовой, г	3,5	3,0	2,5
Альфа-липоевая кислота, г	1,0	1,0	1,5
Дигидрокверцетин (ДГК), г	2,0	1,5	1,0
L-орнитин, г	2,5	1,5	2,0
Диметилсульфоксид (ДМСО), мл	25,0	20,0	13,0
Вода для инъекций, мл	66,0	73,0	80,0

Данные композиции были изучены по ключевым параметрам: взаимной растворимости компонентов, биодоступности при внутримышечном введении, отсутствию пирогенности. Дополнительно была проведена оценка стерильности экспериментальных композиций, что позволило обеспечить их безопасность для последующего применения.

В результате комплексного анализа все три композиции соответствовали удовлетворительным показателям по вышеуказанным критериям, что позволило допустить их к дальнейшим испытаниям на стабильность.

Соотношение компонентов в экспериментальных растворах подбиралось с учетом теоретически выведенной суточной терапевтической дозы для инъекционного введения каждого из выбранных активных веществ во взрослую молочную корову, а также степени растворимости экстракта солянки в воде и растворимости дигидрокверцетина (ДГК) и альфа-липоевой кислоты в ДМСО. В расчетах учитывался эффект потенцирования БАВ, содержащихся в солянке холмовой, ДГК и альфа-липоевой кислоте, вспомогательными компонентами препарата (Абрамов А. А., 2020).

Концентрации l-орнитина подбирались исходя из его содержания в ветеринарных препаратах-аналогах. Количество ДМСО в композициях определялось по двум критериям: минимальная концентрация, обеспечивающая биодоступность препарата при внутримышечном введении, минимальная концентрация, предающая раствору стерильность (Абрамов А. А., 2020).

Стабильность экспериментальных композиций препарата определялась путем «ускоренного старения». Экспериментальные растворы филоквертина хранились в стеклянных неплотно закупоренных флаконах при постоянной температуре в 60 °С в термостате ТС-1/20 СПУ в течение 3 месяцев.

Концентрация ДГК в исследуемых образцах устанавливалась качественной реакцией на дигидрокверцетин в 1 день опыта и на 90 сутки ускоренного хранения по интенсивности малинового окрашивания растворов (визуально). Метод основан на реакции образования окрашенного цианидин-

хлорида из дигидрокверцетина и его родственных соединений при взаимодействии их с цинком в присутствии соляной и уксусной кислот. Различий в интенсивности окраски в 1 и 90 дни опыта ни в одном из образцов препарата установлено не было. Интенсивность окрашивания растворов коррелировала с концентрацией ДГК в каждом из образцов.

Кроме того, каждые 30 дней проводилась регистрация следующих возможных изменений в физическом состоянии композиций препарата. Устанавливался водородный показатель (pH) (с использованием pH-метра ИВА-ТЕСТ), цветность (с использованием эталонов желтых, коричневых и зеленых оттенков согласно ГФ XI), отсутствие или наличие взвеси или эмульсии (визуально), посторонние примеси (визуально). Полученные данные представлены в таблице 18 (Абрамов А. А., 2020).

Таблица 18 – Показатели качества экспериментальных композиций препарата филоквертин в опыте методом «ускоренного старения»

№ состава / критерии оценки		30 суток	60 суток	90 суток	Исходные показатели
		соответствие	соответствие	соответствие	
1	pH	3,3	3,2	3,0	3,3
	Цвет	+	+	+	Коричневый
	Взвесь	2,5 мм	4,0 мм	5,0 мм	До 4,0 мм на дне фл.
	Посторонние примеси	–	–	–	Отсутствуют
2	pH	3,5	3,5	3,4	3,5
	Цвет	+	+	+	Коричневый
	Взвесь	2,0 мм	2,5 мм	4,0 мм	До 4,0 мм на дне фл.
	Посторонние примеси	–	–	–	Отсутствуют
3	pH	3,7	3,7	3,7	3,7
	Цвет	+	+	+	Светло-коричневый
	Взвесь	1,0 мм	1,0 мм	1,5 мм	До 4,0 мм на дне фл.
	Посторонние примеси	–	–	–	Отсутствуют

Из данных таблицы можно сделать вывод, что наиболее стабильной в условиях ускоренного старения является композиция № 3, так как за 90 дней хранения ни один из исследуемых показателей не изменился.

К дальнейшим исследованиям была одобрена композиция компонентов № 3. Новый препарат получил название **филоквертин**.

Расчет срока хранения филоквертина проводился по формуле Вант-Гоффа. Срок годности (С) при температуре хранения (Тхр) – 20 °С связан с экспериментальным сроком годности (Сэ) – 90 суток при температуре экспериментального хранения (Тэ) – 60 °С зависимостью: С = К×Сэ, где К — коэффициент соответствия: $К = А \times \frac{Тэ - Тхр}{10}$

Исходя из правила Вант-Гоффа, температурный коэффициент скорости химической реакции (А) при увеличении температуры на 10 °С принят равным А = 2. Тогда коэффициент соответствия (К) будет равен 8, а срок годности (С) исследуемого образца филоквертина составляет 720 суток (≈ 2 года) (Абрамов А. А., 2020).

Филоквертин – многокомпонентный препарат для парентерального применения преимущественно на растительной основе. Представляет собой водный раствор коричневого или светло-коричневого цвета, имеет специфический запах и кислый вкус. Технология приготовления и особенности некоторых компонентов допускают образование осадка при хранении (до 4 мм на дне флакона в 100 мл). В 100 мл филоквертина содержится – 2,5 г сухого водорастворимого экстракта наземной части травы солянки холмовой, 1,5 г альфа-липоевой кислоты (в форме растворимой соли меглюмина тиоктата), 1,0 г дигидрокверцетина (80 %-й концентрации), 2,0 г аминокислоты L-орнитин, 13 мл диметилсульфоксида, 80,0 мл воды для инъекций.

Технология приготовление препарата филоквертин

В стерильный стеклянный сосуд вносится 13 мл диметилсульфоксида. Затем в этом сосуде растворяется 1,0 г ДГК. В колбу с 10 мл воды для инъекций добавляется 2,5 г экстракта солянки холмовой при тщательном перемешивании. Полученная смесь фильтруется в колбу с предварительно приготовленным водным раствором L-орнитина (2,0 г). В эту же колбу поочередно вносит-

ся полученный раствор ДГК и 50 мл альфа-липоевой кислоты в форме водного раствора соли меглюмина тиоктата (эквивалентно 1,5 г альфа-липоевой кислоты, в составе раствора присутствует солюбилизатор макрогол в заявленной концентрации). Полученный раствор разбавляется водой для инъекций до конечного объема в 100 мл и тщательно перемешивается.

Далее полученную смесь подвергают стерилизующей фильтрации, разливают в стерильные флаконы (ФЛС-100-ОС-1) в объеме 100 мл и укупоривают резиновыми пробками (52-369/П – бутиловый каучук) и металлизированными колпачками (К-2 обезжиренные). Закатанные флаконы маркируют с указанием названия лекарственного средства, даты изготовления и номера серии (рис. 13).



Рисунок 13 – Экспериментальный образец инъекционного гепатопротектора филоквертин

2.3.3.4 Разработка препарата гепрасан-НЕО

Гепрасан-НЕО – комплексный препарат, представляющий собой сыпучий мелкодисперсный порошок с растительными включениями зеленовато-серого цвета, гигроскопичный, нейтрального вкуса и легкого специфического запаха, состав которого приведен в таблице 19. При растворении в воде образует суспензию, pH которой (10 % взвесь) составляет 6,5 (Абрамов А. А. 2025).

Таблица 19 – Количественный состав препарата гепрасан-НЕО (г/100 г)

Состав:	Количество: г/100
Натрий серноватистокислый	10
Трава репешка обыкновенного	10
Наземная часть солянки холмовой	8
Семена расторопши пятнистой	5
Семена тыквы	5
Дигидрокверцетин	0,5
Бентонит	до 100

Технология получения препарата гепрасан-НЕО

Препарат гепрасан-НЕО имеет твердую лекарственную форму – порошок (таблица 20).

Таблица 20 – Органолептические и физико-химические свойства препарата гепрасан-НЕО

Исследуемый показатель	Характеристика
Запах	глинисто–травяной
Цвет	зеленовато-серый
Вкус	без вкуса
Дисперсность	мелкодисперсный
Растворимость	растворим неполностью
Текучесть	способность перемещаться под воздействием силы тяжести
Сыпучесть	способность высыпаться из отверстия под воздействием силы тяжести
Включение посторонних механических компонентов	отсутствуют

Данная лекарственная форма характеризуется наличием твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающих сыпучими свойствами (согласно ОФС. 1.4.1.0010.15 ГФ ХШ). С точки зрения классификации порошков, она представляет собой сложный не дозированный порошок для внутреннего применения, что обеспечивает высокую степень удобства при использовании для целевых животных. Удобство дозирования достигается за счет возможности замешивания с кормом для животных и внесения в комбикорма посредством напыления или метода перегрануляции для рыб.

Этапы изготовления препарата гепрасан-НЕО:

1. Измельчение. На первом этапе компоненты, включая растительное сырье и тиосульфат натрия, подвергаются тонкому измельчению на мельнице с размером частиц ≤ 0,16 мм, что обеспечивает гомогенизацию субстанций и оптимизирует последующее смешивание. Исключение из этой процедуры дигидрокверцетина (ДГК) и бентонита обусловлено их изначально мелкодисперсным состоянием.

2. Просеивание. Для достижения максимальной однородности препарата и удаления крупных частиц компонентов проводился ситовой анализ в соответствии с требованиями ОФС. 1.1.0015.15. Просеивание осуществляется через специализированные аптечные сита, позволяя получать препарат с равномерным распределением компонентов.

3. Смешивание. Следующим этапом технологического процесса явилось смешивание измельченных компонентов. Для этой цели использовался лабораторный смеситель СПШ-20 (ООО «Техно-центр» (г. Ярославль). Первоначально в смеситель загружалась навеска бентонита, затем – тиосульфат натрия, после чего вносились растительные компоненты и ДГК. Процесс смешивания продолжался до достижения полной гомогенности смеси. Экспериментально установлено, что для получения однородного препарата массой 1 кг требуется 21 секунда.

4. Дозирование и упаковка. После завершения процесса смешивания полученная порошкообразная масса подвергалась дозированию и упаковке (рис. 14–15).



Рисунок 14 – Навеска гепрасана-НЕО



Рисунок 15 – Упаковка гепрасана-НЕО

Дозирование осуществлялось с точностью до 0,5 кг. Упаковка гепрасана-НЕО проводилась в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0019.15, включая использование светонепроницаемых фольгированных пакетов размером 20×15 см. Данные пакеты имеют клеевую прослойку, что обеспечивает герметичность упаковки и предотвращает воздействие внешних факторов.

Определение стабильности и сроков хранения препарата гепрасан-НЕО

Одним из технологических этапов производства лекарственных препаратов является изучение стабильности. Важность данного исследования заключается в оценке необходимости введения стабилизаторов или корректировки производственной технологии разработанного лекарственного препарата с целью достижения максимальной способности конкретного средства сохранять химические, физические, биофармацевтические свойства в течение определённого срока.

При оптимизации состава препарата для энтерального введения в форме порошка, введение стабилизаторов и других вспомогательных веществ, как правило, не требуется, в отличие от жидких и мягких лекарственных

форм. Данная лекарственная форма проявляет повышенную стабильность, что обусловлено минимизацией химических и физических взаимодействий между активными и неактивными компонентами. Однако на процессы стабильности могут оказывать значительное влияние внешние факторы, такие как температура окружающей среды, ультрафиолетовое излучение, относительная влажность воздуха и другие параметры. Важно отметить, что одним из ключевых критериев стабилизации является правильный выбор упаковки, учитывающей особенности хранения каждого из компонентов, входящих в состав лекарственного средства, и обеспечивающей защиту от неблагоприятных внешних воздействий.

Оптимальным испытательным способом определения стабильности является метод *«ускоренного старения»* (методология исследования приведена в предыдущих разделах диссертационной работы).

Для проведения экспериментальной оценки стабильности и определения сроков годности препарата гепрасан-НЕО были изготовлены три серии образцов, каждая из которых имела массу 200 г. Образцы были упакованы в бумажные однослойные светонепроницаемые пакеты. Полученные партии подвергались непрерывному термостатированию при температуре 60 ºС в течение 90 дней с периодическим мониторингом качества на каждые 30-е сутки. Контроль качества осуществлялся по следующим параметрам: цвет, сыпучесть, текучесть, присутствие посторонних механических включений и микробиологическая чистота, оцениваемая по количеству мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов (КМАФАнМ).

Исследовательская работа по определению стабильности и сроков годности препарата проводилась в строгом соответствии с фармакопейной статьей ОФС.1.1.0009.18 (таблица 21).

По итогам эксперимента было установлено, что все три серии препарата гепрасан-НЕО утрачивают свою стабильность уже на 90 день хранения при температуре 60 ºС. Данный вывод был сделан на основании появления

слеживаемости порошковых частиц и сопутствующего снижения времени текучести до 14 секунд на 100 г (согласно ОФС.1.4.2.0016.15). Кроме того, на 90-е сутки эксперимента наблюдалось значительное ухудшение микробиологических показателей препарата, что выражалось в увеличении количества плесневых и дрожжевых грибов. Количественное значение КМАФАнМ на момент завершения эксперимента составило 10^3 КОЕ/г, что превышает допустимый уровень, установленный ОФС.1.2.4.0002.18 ($\leq 10^2$ КОЕ/г). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о недопустимости длительного хранения препарата гепрасан-НЕО при повышенных температурах, что может привести к утрате его фармакологических свойств и потенциальной угрозе безопасности применения животным.

Таблица 21 – Показатели качества гепрасана-НЕО при определении стабильности

Параметр теста	Исходные характеристики	Кратность учета (дней)		
		30	60	90
Цвет	зеленовато-серый	+	+	+
Запах	глинисто-травяной	+	+	+
Дисперсность	мелкодисперсный	+	+	+
Общий уровень бактериального загрязнения	ОЧ аэробных микроорганизмов 10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^3 КОЕ/г
	ОЧ дрожжевых и плесневых грибов 10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^2 КОЕ/г	10^3 КОЕ/г
Присутствие сторонних механических примесей	отсутствуют	–	–	–
Текучесть	способность перемещаться под воздействием силы тяжести	+	+	–
Сыпучесть	способность высыпаться из отверстия под воздействием силы тяжести (11 с/100 г)	+	+	–

После определения сроков стабильности проводился расчет срока годности по правилу Вант-Гоффа:

$$С = К \times Сэ$$

Где: С – срок годности с температурой хранения (t*xp*) – 20 º С;

Сэ – срок экспериментального хранения – 60 суток (так как на 90 день, проводимые тесты показали значимое отклонение от исходных характеристик) с (tэ) – 60 º С;

К – коэффициент соответствия, рассчитываемый по следующей формуле:

$$К = А \times \frac{tэ - txp}{10}$$

Где: А – температурный коэффициент скорости химической реакции, принятый значением 2,0; а tэ – t*xp* – разность температур экспериментального (60º С) и обычного хранения (20 º С).

Проведенными математическими расчетами установлено, что при значении коэффициента соответствия (К), равного 8, гарантированный срок хранения (срок годности при температуре 20 º С) препарата гепрасан-НЕО составляет 480 дней (16 месяцев со дня производства) (Абрамов А. А., 2020).

2.3.4 Токсикометрические характеристики гепатопротекторных препаратов

2.3.4.1 Токсикология бетатиосола-L

2.3.4.1.1 Острая токсичность

Острая токсичность характеризуется негативной биологической реакцией, возникающей в ответ на введение фармакологического агента в живой организм. Данный феномен может проявляться как после однократного, так и после многократного (с короткими интервалами) введения вещества в течение 24-часового периода. Целью проведения данных испытаний является определение максимально переносимых доз исследуемого препарата или его компонентов, что позволяет установить границы токсических и летальных доз при развитии токсического эффекта и выявить причины гибели животных. Полученные данные служат основой для классификации фармацевтической субстанции по степени ее токсикологической опасности.

Оценка острой токсичности бетатиосола-L была проведена на белых лабораторных крысах весом 200–220 г и кроликах породы Калифорнийский с весом 1800–1900 г. В рамках эксперимента были сформированы четыре группы животных: две опытные и две контрольные. В каждой группе крыс находилось по шесть особей, а кроликов – по три, подобранных по принципу парных аналогов для минимизации влияния таких факторов, как возраст, пол, масса тела и клиническое состояние (Абрамов А. А., 2018).

Бетатиосол-L вводился опытным животным внутрижелудочно (с использованием пищеводного зонда) и парентерально (внутримышечно). В течение последующих 14 дней ежедневно фиксировались возможные симптомы токсикоза, случаи падежа в опытных и контрольных группах, а также параметры клинического и физиологического состояния животных – особенности поведения, степень двигательной активности, возможные нарушения со стороны мышечной и нервной систем (координация, мышечный тонус, тре-

мор, судороги), реакция на различные раздражители (тактильные, болевые, звуковые), изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах, состояние волосяного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, размер зрачка, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи, потребление корма и воды. Эти показатели позволяют всесторонне оценить токсическое воздействие препарата (Абрамов А. А., 2018).

В первой серии эксперимента (энтеральное введение препарата) опытной группе крыс однократно натощак в желудок с использованием пищеводного зонда вводился бетатиосол-L в объеме 5,0 мл на животное (максимально допустимое количество для крыс массой до 240 г). Кроликам аналогичным способом вводилась доза препарата объемом 100 мл(таблица 22).

Таблица 22 – Схема эксперимента по установлению степени острой токсичности препарата бетатиосол-L при энтеральном введении

Группа	Метод введения	Доза и объем введения
Белые крысы (средняя масса тела 205±7,0 г)		
1 (опытная) n = 6	Внутрижелудочно с использованием пищеводного зонда	5,0 мл на животное
2 (контроль) n = 6	Внутрижелудочно с использованием пищеводного зонда	дистиллированная вода в эквиобъемных дозах
Кролики (средняя масса 1843±57,6 г)		
1 (опытная) n = 3	Внутрижелудочно с использованием пищеводного зонда	100,0 мл на животное
2 (контроль) n = 3	Внутрижелудочно с использованием пищеводного зонда	дистиллированная вода в эквиобъемных дозах

Во второй серии эксперимента (парентеральное введение препарата) бетатиосол-L вводился в бедренные мышцы подопытных животных с использованием одноразовых шприцов объемом 5 и 20 мл в максимальном объеме для крыс массой тела до 240 г – 5,0 мл на животное, для кроликов массой до 2000 г – 15 мл на животное. Контрольным группам животным с

учетом способа введения в тех же дозах применялся физиологический раствор (Хабриев Р. У., 2005) (таблица 23).

Таблица 23 – Схема эксперимента по установлению параметров острой токсичности препарата бетатиосол-L при парентеральном введении

Группа	Метод введения	Доза и объем введения
Белые крысы (средняя масса тела 214±11,0 г)		
1 (опытная) n = 6	Внутримышечно	5,0 мл на животное
2 (контрольная) n = 6	Внутримышечно	физраствор в эквиобъемных дозах
Кролики (1895±42,0 г)		
1 (опытная) n = 3	Внутримышечно	15,0 мл на животное
2 (контрольная) n = 3	Внутримышечно	физраствор в эквиобъемных дозах

В ходе проведенных опытов (на протяжении 14 дней) ни в одной из групп падежа животных не установлено, проявления токсических эффектов, а также различий и отклонений от видовой нормы в клиническом состоянии подопытных и контрольных грызунов не выявлено.

При пальпации области внутримышечного введения препарата болевой реакции у опытных крыс не наблюдалось. Потребление корма и воды во всех группах соответствовало нормальным показателям с учетом вида и возраста животных. У всех крыс, участвующих в эксперименте, после применения препарата/физиологического раствора в течение 8–12 часов отмечалось незначительное снижение двигательной активности, что, вероятнее всего, связано со стрессом, вызванным одномоментным введением в организм предельных объемов жидкости (Абрамов А. А., 2020).

В результате исследований полулетальная (LD_{50}) и абсолютная летальная (LD_{100}) дозы для препарата бетатиосол-L установлены не были. Следовательно, препарат классифицируется как малотоксичный и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» может быть отнесен к 4-му классу опасности (вещества малоопасные) (Абрамов А. А., 2018).

2.3.4.1.2 Субхроническая токсичность

Задачей субхронических и хронических токсикологических исследований является определение негативных эффектов, которые может вызвать то или иное лекарственное вещество в организме при его длительном применении, выявление наиболее уязвимых органов и органокомлексов, а также установление степени обратимости вызванных исследуемым веществом повреждений. Продолжительность хронического эксперимента зависит от длительности предположительного срока применения исследуемой субстанции при клиническом использовании.

Опыт по определению субхронической токсичности бетатиосола-L проводился на 40 белых лабораторных крысах, разделенных по принципу парных аналогов на 3 опытные и 1 контрольную группы (по 10 особей в каждой). Средняя масса тела животных на момент начала эксперимента составляла 127–130 г. Животные содержались строго по группам в специализированных контейнерах в виварии Краснодарского НИВИ.

Перед проведением эксперимента животные были подвергнуты карантинированию в течение двух недель для минимизации внешних факторов, которые могли бы повлиять на результаты исследования. Крысам, включенным в опытные группы, ежедневно осуществлялась инъекция препарата бетатиосол-L в область внешней поверхности бедра на протяжении тридцатидневного периода. Дозировка препарата была рассчитана на основании максимально допустимой внутримышечной дозы, использованной в остром опыте, которая составляла 5 мл на одно животное (Абрамов А. А., 2020).

Схема опыта:

- I опытная группа 1/10 – 0,5 мл на животное;
- II опытная группа 1/20 – 0,25 мл на животное;
- III опытная группа 1/50 – 0,1 мл животное;
- Контрольная группа – физиологический раствор в дозе 0,5 мл на животное.

В рамках проведенного эксперимента за всеми животными осуществлялся постоянный контроль. Фиксировались следующие параметры: активность, аппетит, двигательные и поведенческие реакции, состояние кожного и шерстного покрова в целом и на местах инъекций. При оценке состояния животных исключалось влияние побочных факторов, не связанных с введением препарата (питание, особенности содержание, травмирование и т. п.).

Критериями оценки субхронической токсичности служили параметры клинического состояния животных (качество шерстного покрова, состояние слизистых оболочек, характер дыхания, сердцебиения, мочеиспускания), активность, поведенческие реакции, возможная картина интоксикации, число павших животных и сроки их гибели, а также влияние препарата на гомеостаз крови и гравиметрию животных.

Кровь для проведения общего и биохимического анализа отбиралась в конце опыта у пяти животных из каждой группы. Мониторинг динамики массы тела опытных животных проводился в начале эксперимента и на 30 сутки исследовательского периода.

Гравиметрическими показателями массы тела опытных и контрольных животных были выявлены определенные различия (таблица 24) (Абрамов А. А., 2020).

Таблица 24 – Динамика массы тела лабораторных крыс при внутримышечном введении препарата бетатиосол-L (M±m; n = 10)

Группа	Масса тела, г		Прирост		
	фон	окончание эксперимента	за период исследований, г	% по отношению	
				к фону	к контролю
1 – опыт	127,8±1,02	148,2±0,94	20,4	116,0	107,2
2 – опыт	128,4±1,08	145,2±0,66	16,8	113,1	105,0
3 – опыт	128,0±1,04	142,4±1,06	14,4	111,3	103,0
Контроль	127,1±1,58	138,3±1,61	11,2	108,8	100

В приведенных сведениях прослеживается нехарактерная для данного типа эксперимента зависимость динамики массы тела подопытных животных от вводимой дозы препарата. Наибольший прирост массы тела наблюдался у животных, которым вводилась максимальная доза исследуемого препарата. С уменьшением объема бетатиосола-L по группам показатели прироста массы незначительно снижались.

У контрольных крыс динамика ростового показателя оказалась наименьшей, эти животные за весь период эксперимента прибавили 8,8 % от фоновых показателей массы тела. Тогда как лабораторные крысы, которым вводилось по 0,5 мл препарата, прибавили до 16,0 % от первоначальных значений по группе (Абрамов А. А., 2018).

То есть, ежедневное внутримышечное введение препарата не выявило выраженных токсических проявлений. При этом наблюдаемый ростостимулирующий эффект можно объяснить действием l-орнитина, аминокислоты, входящей в состав препарата и стимулирующей выработку соматотропина (гормона роста).

При оценке клинического состояния крыс в период проведения опыта из поведенческих реакций у животных регистрировалось некоторое беспокойство, связанное с внутримышечным введением препаратом. Других отклонений в реакциях лабораторных животных не отмечалось. Крысы оставались подвижными, адекватно реагировали на внешние раздражители. Аппетит был сохранен. При проверке поведенческих рефлексов («рефлекс позы», «рефлекс норки», «изыскание лучшего места в группе») отклонений от нормального состояния животных установлено не было. Гибели животных ни в одной группе не зарегистрировано (Абрамов А. А., 2018).

По окончании опыта у 5 крыс из каждой группы из сердечной мышцы была отобрана кровь для определения биохимических и гематологических показателей с целью оценки влияния препарата на основные метаболические процессы, происходящие в организме крыс. Помимо этого, были проведены

патоморфологические исследования внутренних органов крыс каждой группы, а также определение массовых коэффициентов органов.

Исследование морфологического состава крови лабораторных крыс по завершению эксперимента (таблица 25) показало, что различия в определяемых параметрах между опытными и контрольной группами были незначительными (на уровне тенденции) и находились в пределах референсных значений нормы.

Таблица 25 – Влияние препарата бетатиосол-L на морфологические показатели крови крыс в субхроническом эксперименте (M±m; n=5)

Показатели	Группы			
	1 опытная (1/10)	2 опытная (1/20)	3 опытная (1/50)	Контроль
Лейкоциты, 10^9/л	9,6±1,03	10,0±1,11	11,3±0,86	11,5±1,08
Эозинофилы, %	3,58±1,11	4,4±0,53	3,6±0,72	3,12±0,9
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,4±0,51	1,4±0,75	1,6±0,51	1,4±0,75
Сегментоядерные нейтрофилы, %	22,74±1,17	24,48±4,05	25,26±2,73	23,28±4,55
Лимфоциты, %	69,28±1,6	66,06±4,41	67,25±4,23	68,68±5,56
Моноциты, %	2,8±0,51	3,52±0,33	2,3±0,45	3,52±0,61
Эритроциты, 10^{12}/л	7,58±0,54	7,67±0,59	7,22±0,42	8,45±0,58
Гемоглобин, г/л	133,8±8,49	140,2±10,2	149,4±9,76	137,6±7,39
Гематокрит, %	30,02±2,35	30,96±0,97	32,36±1,22	31,52±2,19
Средний объём эритроцита, фл	45,92±2,23	39,58±3,05	44,2±2,1	44,98±2,45
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,22±0,52	17,38±0,73	17,72±0,52	18,64±0,39
Цветной показатель, ед.	0,9±0,07*	0,78±0,08	0,78±0,09	0,7±0,04
Тромбоциты, 10^9/л	418,6±62,6	465,0±30,3	396,4±33,9	442,0±58,14
Средний объём тромбоцитов, фл	6,56±0,6	7,16±0,44	7,58±1,07	8,2±0,63
СОЭ (по Панченкову)	1,98±0,37*	2,4±0,4	2,8±0,54	3,5±0,5

Примечание: * степень достоверности $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

Колебания в уровне лейкоцитов, а также в лейкоформуле у опытных животных в сравнении с контрольной группой в среднем, составляли 9,4 %,

при этом ни у одной группы данный показатель не выходил за границы видовых показателей. Различия между контрольной и опытной группами по другим величинам в среднем не превышали 4 %, только значения по СОЭ составило 31,6 %.

Хотя воспаление и является наиболее частой причиной ускорения оседания эритроцитов, увеличение СОЭ может обуславливаться и другим, в том числе, и не всегда патологическим, состоянием. Этот показатель крайне неспецифичен и в современной ветеринарии теряет свое диагностическое значение. Тем не менее, ни в одной из групп параметры СОЭ не выходили за границы референсных пределов, а его увеличение в опытных группах по сравнению с контрольными аналогами, можно связать со снижением плотности плазмы крови вследствие регулярного парентерального введения неизотонического раствора в организм животных (Абрамов А. А., 2020).

Анализ показателей биохимического статуса животных всех групп, участвующих в эксперименте, свидетельствовал о том, что состояние обменных процессов (белкового, углеводного, минерального) не подвергалось патологическим изменениям в условиях длительного инъекционного введения препарата бетатиосол-L во всех исследуемых дозах, и не выходило за границы видовой нормы (таблица 26) (Абрамов А. А., 2018).

Все значения биохимических показателей крови опытных животных находились в пределах видовых норм, что свидетельствует о корректности проведения эксперимента и отсутствии системных отклонений. В ходе исследования, в частности, во второй и третьей опытных группах, наблюдалось статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) по сравнению с контрольной группой. Величина данного снижения составила 3,6 % и 15,8 % соответственно, что позволяет сделать обоснованный вывод о гепатопротективной активности исследуемого препарата, поскольку снижение уровня АлАТ является индикатором уменьшения цитолиза гепатоцитов и, следовательно, защиты клеток печени от повреждающих факторов.

Таблица 26 – Влияние препарата бетатиосол-L на биохимические показатели крови крыс в субхроническом эксперименте (M±m; n=5)

Показатели	Группы			
	1 опытная (1/10)	2 опытная (1/20)	3 опытная (1/50)	Контроль
Общий белок, г/л	76,38±1,17	77,2±1,33	75,58±1,45	76,84±1,43
Мочевина, мМ/л	5,16±0,09*	6,14±0,41*	5,58±0,22	5,98±0,35
Холестерин, мМ/л	5,3±0,06	6,14±0,41*	5,58±0,22	5,98±0,35
Глюкоза, мМ/л	9,64±0,24	9,52±0,28	9,42±0,24	9,62±0,47
АлАТ, Ед/л	28,8±3,10	26,8±2,59	23,4±2,17	27,8±1,81
АсАТ, Ед/л	93,8±5,53	88,8±4,35	104,6±5,74*	96,4±4,50
Креатинин, мМ/л	39,32±1,54	40,92±1,69	41,1±1,37	37,76±0,99
Кальций общий, мМ/л	2,36±0,04	2,44±0,08	2,4±0,06	2,34±0,08
Фосфор неорганический, мМ/л	2,7±0,11	2,7±0,11	2,76±0,10	2,62±0,06

Примечание: *– степень достоверности $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

После завершения эксперимента были проведены патологоанатомические исследования. Для этого был проведен убой 5 животных из каждой группы с соблюдением принципов биоэтики, проведена некропсия, взвешивание и определение абсолютной массы внутренних органов животных (Абрамов А. А., 2020).

Макроскопическому исследованию подлежали животные целиком, а также их внутренние органы при вскрытии (глаза, лимфатические узлы, аорта, сердце, трахея, легкие с бронхами, пищевод, желудок, 12-перстная кишка, тонкий и толстый кишечник, печень, поджелудочная железа, селезенка, почки, надпочечники, мочевой пузырь). Взвешиванию подлежали следующие органы: сердце, легкие с трахеей, печень, селезенка, почки, желудок.

Осмотр области введения препарата подтвердил отсутствие местнораздражающих свойств бетатиосола-L. Кожные покровы и подкожная клетчатка в местах инъекций остались без видимых изменений (гиперемии, раздражения, некроза тканей визуально не обнаружено).

При патологоанатомическом оценке грудной и брюшной полостей, тазовой области опытных крыс нарушений в топографии органов не установлено (рис. 16).



Рисунок 16 – Отсутствие нарушений в топографии внутренних органов лабораторных крыс, участвующих в эксперименте

В разделе представлены обобщенные данные патологоанатомического вскрытия крыс всех исследованных групп, так как по результатам макроскопического исследования изучаемых органов различий между группами не установлено (Абрамов А. А., 2020).

Патологоанатомические изменения грудной и брюшной полостей отсутствуют. Положение внутренних органов анатомически правильное. Париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие. Патологический выпот и экссудат не регистрируется.

Целостность глаз не нарушена. Конъюнктива розовая, без повреждений.

Щитовидная железа красноватого цвета, не увеличена, умеренно плотной консистенции, без патологических изменений.

Интима аорты гладкая, блестящая, беловатого цвета. Листки перикарда тонкие, прозрачные, гладкие. Сердце не увеличено, патологические изменения отсутствуют.

Сужения или расширения просвета трахеи и крупных бронхов не установлено, слизистая оболочка блестящая, гладкая, бледно-розового цвета. В легких видимые патологические изменения отсутствуют.

Слизистая пищевода блестящая, гладкая, бледного цвета. Желудок не расширен. Слизистая оболочка безжелезистой части желудка и тела желудка складчатая, розоватая, блестящая. Слизистая оболочка тонкого кишечника бледно-розового цвета, блестящая, гладкая. Слизистая оболочка толстой кишки сероватого цвета, блестящая, гладкая. Кровоизлияния и геморрагии на протяжении всего желудочно-кишечного тракта отсутствуют.

Печень не увеличена, без патологий. Поверхность гладкая, цвет красновато-коричневый, целостность и плотность капсулы не нарушена, края ровные. При разрезе – консистенция мягкая.

Поджелудочная железа не увеличена, бледно-розового цвета, дольчатая, умеренно плотной консистенции.

Селезенка не увеличена, без патологических изменений, темно-бардового цвета, умеренно плотной консистенции. Поверхность органа гладкая, капсула тонкая. На разрезе селезенки патологических изменений не выявлено (Абрамов А. А., 2020).

Почки не увеличены. Целостность капсулы почек не нарушена, поверхность гладкая. Корково-мозговое разграничение на разрезе выражено хорошо, патологических изменений не установлено.

Надпочечники округлой формы, бледно-желтого цвета, с гладкой поверхностью, умеренно плотные. При разрезе патологических изменений не установлено.

Мочевой пузырь у некоторых животных переполнен мочой. При разрезе мочевого пузыря моча желтоватого цвета, слизистая оболочка мочевого пузыря без кровоизлияний, гладкая.

Массовые коэффициенты внутренних органов крыс представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Массы внутренних органов крыс по завершению эксперимента по определению субхронической токсичности бетатиосола-L

Органы	Группа			
	1 – опытная	2 – опытная	3 – опытная	Контрольная
Сердце	0,84±0,04	0,86±0,02	0,86±0,02	0,86±0,06
Легкие с трахеей	2,06±0,07	2,04±0,05	2,04±0,06	2,02±0,06
Печень	7,18±0,09	7,16±0,13	7,10±0,15	7,08±0,26
Селезенка	0,58±0,03	0,58±0,03	0,58±0,03	0,58±0,03
Почки	1,98±0,03	1,98±0,05	2,00±0,04	1,96±0,04
Желудок	1,66±0,04	1,66±0,02	1,60±0,06	1,64±0,06

Результаты таблицы подтверждают отсутствие достоверных различий в массах органов крыс опытных и контрольной групп.

Таким образом, комплексными исследованиями субхронической токсичности гепатопротектора бетатиосол-L (клиническими, гравиметрическими, морфо-биохимическими, патологоанатомическими) установлено, что его многократное внутримышечное применение не оказывает токсического действия на лабораторных крыс и не вызывает видимых функциональных изменений в организме животных во всех исследуемых дозах (Абрамов А. А., 2020).

2.3.4.1.3 Влияние бетатиосола-L на мочеотделение и пищеварение

Функциональное состояние почек под влиянием бетатиосола-L оценивалось по диурезу, физико-химическим и биохимическим показателям кроликов калифорнийской породы с массой тела 2,5–3,0 кг, разделенных на 2 группы по 5 животных в каждой. Первой группе ежедневно 1 раз в сутки внутримышечно вводился исследуемый препарат в дозе 0,5 мл на животное в течение 21 дня. Вторая группа была контрольной и получала внутримышечно аналогичный объем физиологического раствора. При этом учитывались физико-химические показатели мочи опытных кроликов, которые в сравнитель-

ном аспекте оценивались с показателями мочи контрольных животных (Абрамов А. А., 2020).

На протяжении опытного периода акты мочеиспускания кроликов, участвующих в эксперименте, оставались регулярными, произвольными, безболезненными, проходили в естественной для данного вида животного позе. Моча имела специфический запах, светло-молочный цвет с легким оттенком мутности, водянистую консистенцию, концентрацию водородных ионов от 8,5 до 8,9 и удельный вес от 1,015 до 1,021. Примеси крови, слизи и хлопьев отсутствовали.

Физико-химические показатели мочи подопытных кроликов, оцененные в ходе проведения эксперимента, оставались в пределах видовой нормы (таблица 28).

Таблица 28 – Влияние бетатиосола-L на физико-химические свойства мочи кроликов (n=5)

Показатели	Дни эксперимента					
	7-й день		14-й день		21-й день	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Цвет	с-м.	с-м.	с-м.	с-м.	с-м.	с-м.
Консистенция	в	в	в	в	в	в
Запах	с	с	с	с	с	с
Удельный вес	1,015	1,018	1,021	1,016	1,019	1,013
pH, ед. pH	8,5	8,7	8,6	8,9	8,8	8,7
Белок, г/л	отрицательная					
Глюкоза	отрицательная					
Кетоновые тела	отрицательная					
Гемоглобин	отрицательная					
Билирубин	отрицательная					
Уробилиноген	отрицательная					

Условные обозначения: с-м. – светло-молочный, в – водянистая, с – специфический

Биохимическое исследование проб мочи не выявило наличие белка, желчных пигментов (билирубина и уробилиногена), углеводов и глюкозы.

Таким образом, парентеральное введение бетатиосола-L не нарушает диурез, клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию воды, и тем самым, не оказывает патологического воздействия на функцию почек и мочевыводящих путей (Абрамов А. А., 2020).

Изучение влияния бетатиосола-L на функциональную активность пищеварительной системы проводилось по результатам исследований физико-химических свойств фекалий кроликов. С этой целью от животных, на которых было изучено влияние препарата на функцию почек, на 7, 14 и 21 дни опыта отбирались пробы фекалий для соответствующего исследования (Абрамов А. А., 2020).

В результате проведенного опыта установлено, что назначение бетатиосола-L в терапевтической дозе не оказывает побочного влияния на желудочно-кишечный тракт кроликов. Акты дефекации осуществлялись в естественной позе, без затруднения и безболезненно. Экскременты опытных и контрольных кроликов не имели каких-либо различий: были нормально оформлены, как в виде каловых шариков, так и в виде цекотрофов. Цекотрофы регистрировались в утренние часы до их поедания кроликами, что является нормой для этого вида млекопитающих. Запах фекалий был естественным специфическим, водородный показатель составил 6,2–6,5. Желчные пигменты колебались в пределах нормы, кровяные пигменты, эритроциты, лейкоциты, гельминты, простейшие выявлены не были. При микроскопическом исследовании кала в фекалиях кроликов обеих групп обнаружено большое количество детрита растительного происхождения, неперевариимая клетчатка, крахмальные зерна (Абрамов А. А., 2020).

Таким образом, бетатиосол-L не оказывает отрицательного воздействия на функции пищеварения при длительном внутримышечном введении.

2.3.4.1.4 Аллергизирующие и раздражающие свойства бетатиосола-L

Исследования раздражающего действия и аллергизирующих свойств препарата проводились на базе вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института на двух видах лабораторных животных – кроликах породы Бельгийский фландр с массой тела 1,8–2,1 кг и морских свинках массой 280–330 г в трех сериях экспериментов.

В первой серии раздражающие свойства препарата оценивались по его действию на слизистые оболочки животных, для чего двум кроликам под верхнее веко одного глаза пипеткой вводилось по одной капле бетатиосола-L (рис. 17). Во второй глаз аналогичным способом вводилось по одной капле дистиллированной воды.



Рисунок 17 – Введение препарата бетатиосол-L под верхнее веко кролика



Рисунок 18 – Гиперемия конъюнктивы глаза через 15 минут после введения препарата

После внесения растворов у внутреннего угла глаза кролика на минуту прижимался слезоносовой канал. Учет реакции проводился через 5, 15 минут, 2 и 24 часа по следующим показателям: состоянию склеры, конъюнктивы, роговицы; наличию гиперемии сосудов склеры и роговицы; экскреции слезных желез.

Установлено, что сразу после внесения препарата у животных отмечалось учащение моргательного рефлекса, сопровождающееся слезотечением, проходящее в течение 3–4 минут. Через 15 минут после тестирования у кроликов отмечалось незначительное покраснение конъюнктивы глаза и зуд, который они пытались снять почесыванием лапками (рис. 18) (Абрамов А. А., 2018). Характерная реакция проходила в течение 1–1,5 часов.

Вторая серия опытов по определению раздражающего действия бетатиосола-L проводилась на кроликах с массой тела 2,2–2,5 кг, разделенных на две группы (n=5) путем накожных нанесений исследуемого препарата.

Перед нанесением препарата у кроликов, избегая повреждения кожи, полностью выстригалась шерсть с обеих сторон тела в районе лопатки на участке площадью 5×5 см. В первой группе с одной стороны на обезжиренный выстриженный участок наносился 1 мл водного раствора препарата бетатиосол-L в концентрации 1/5, во второй опытной – 1/10 в том же объеме, слегка втирая в кожу. На выстриженную поверхность тела противоположной стороны наносилась дистиллированная вода. Учет реакции проводился через 30 минут, 1, 3, 6, 12 часов и 24 часа. При этом учитывалось возможное появление на месте аппликации отека, гиперемии, зуда, болезненности при пальпации, появления, трещин и корок, повышения местной температуры, утолщения кожной складки, толщина которой измерялась микрометром типа МК (Абрамов А. А., 2018).

В ходе исследований установлено отсутствие видимого местного раздражающего действия препарата бетатиосол-L. На месте аппликации гиперемии, инфильтрации и отека кожи, десквамации эпителия, а также общей токсической реакции со стороны организма не отмечалось. Животные проявляли активность и выраженный аппетит. Все безусловные реакции и рефлексы были сохранены, нарушения функциональной активности органов и систем не выявлялись.

Следовательно, бетатиосол-L при попадании на слизистые оболочки глаз обладает слабовыраженным раздражающим действием, не оказывая местного раздражающего и кожно-резорбтивного действия при контакте с кожными покровами лабораторных животных (Абрамов А. А., 2020).

Оценка аллергизирующего (сенсибилизирующего) действия бетатиосола-L проводилась путем провокационных кожных проб на морских свинках методом эпикутанных аппликаций. В ходе эксперимента на предварительно выстриженный участок кожи боковой поверхности туловища 5 опытных морских свинок размером 3×3 см в левой задней трети спины наносилось по 0,3 мл инъекционного раствора бетатиосола-L из предварительного стандартного расчета – 20 повторных накожных аппликаций по 5 раз в неделю. Контрольным свинкам аналогичным способом наносилась вода для инъекций.

Первое тестирование состояния кожи выстриженной области проводилось после 10 аппликаций, но, поскольку, явлений аллергического характера установлено не было, было продолжено нанесение препарата и общее число аппликаций было доведено до 20.

В течение всего периода опыта за опытными и контрольными животными велись наблюдения, проводилось измерение толщины кожной складки на месте нанесения препарата, а также определялась местная температура кожи.

Результатами исследования сенсибилизирующего действия препарата бетатиосол-L как в период нанесения препарата, так и после прекращения экспериментальных аппликаций, каких-либо изменений в клиническом статусе животных и каких-либо ответных реакций на участках накожных аппликаций выявлено не было (рис.19). Упругость, эластичность и подвижность кожи животных не изменилась. При пальпации мест нанесения препарата болевая реакция не фиксировалась. Геморрагий, отека кожи не наблюдали. Состояние кожи опытных морских свинок не отличалось от аналогичных участков кожи контрольных аналогов.



Рисунок 19 – Участок кожи опытного животного в период изучения аллергизирующего действия бетатиосола-L

Исходя из результатов клинических испытаний, ответная реакция была оценена как «отрицательная». Следовательно, препарат бетатиосол-L не обладает потенциальной аллергенной активностью (Абрамов А. А., 2020).

2.3.4.2 Токсикология филоквертина

2.3.4.2.1 Острая токсичность

Токсикометрические характеристики филоквертина оценивались согласно общепринятым в ветеринарной фармакологии с токсикологией методикам. Безвредность препарата тестировалась на двух видах лабораторных животных: крысах породы Wistar и кроликах породы Калифорнийский при внутрижелудочном и внутримышечном путях введения. Для каждого типа введения были сформированы опытная и контрольная группа (по 6 особей в каждой, отдельно для крыс и кроликов).

При внутрижелудочном введении филоквертин вводился однократно с использованием пищеводного атравматичного зонда. Для крыс максимально допустимый объем составлял 5,0 мл, для кроликов объем вводимого препарата был увеличен до 100,0 мл, учитывая их более крупные размеры. Этот ме-

тод обеспечил точное дозирование и минимизировал риск повреждения слизистой оболочки пищевода и желудка.

Парентеральное введение препарата осуществлялось в соответствии с видовой нормой максимально допустимых объемов. Для крыс объем составлял 5,0 мл, а для кроликов – 15,0 мл. Данный подход позволил провести сравнительный анализ токсикологических эффектов филоквертина при различных путях введения и оценить их влияние на организм животных. Контрольным группам животных вводились физиологические растворители: дистиллированная вода при энтеральном введении и вода для инъекций при парентеральном введении. Это обеспечило возможность сравнения токсикологических эффектов филоквертина с эффектами инертных растворителей.

В течение двухнедельного периода наблюдений ни в одной из экспериментальных групп животных случаев падежа не зафиксировано. Между опытными и контрольными группами различий в поведении и проявлении возможных токсических эффектов не наблюдалось.

Токсикометрические показатели филоквертина, такие как абсолютная летальная (LD_{100}), среднесмертельная доза (LD_{50}) и минимальная смертельная доза (LD_0), вызывающая клинические проявления токсикоза, выявлены не были. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», данные результаты позволяют классифицировать исследуемый препарат как малоопасное вещество (4 класс опасности).

2.3.4.2.2 Хроническая токсичность

Эксперимент по определению хронической токсичности филоквертина проводился на 4 группах белых лабораторных крыс (3 – опытные, 1 – контрольная, n=10). Крысы опытных групп ежедневно парентерально получали 3 различные субтоксические дозы филоквертина. Расчет субтоксических доз

производился согласно правилам, установленным Россельхознадзором, исходя из данных, полученных в остром эксперименте. Введение филоквертина осуществлялось ежедневно в течение 60 дней по следующей схеме:

- 1 опытная группа – 0,5 мл на животное;
- 2 опытная группа – 0,25 мл на животное;
- 3 опытная группа – 0,1 мл животное;
- контрольная группа – вода для инъекций в дозе 0,5 мл на животное.

По завершению клинической части эксперимента ни у одной крысы не было отмечено отклонений в физиологическом статусе от видовой нормы. Животные были активными, адекватно реагировали на внешние раздражители. Аппетит и потребление воды не нарушены, функции дефекации и мочеотделения в норме. При исследовании кожи и шерстного покрова повреждений, алопеций, участков с нехарактерной пигментаций не выявлено, шерсть блестящая, неломкая, волос прочно закреплен в фолликуле. Только на местах инъекций обнаруживалась легкая припухлость – следствие длительной травматизации ткани. Видимые слизистые оболочки имели бледно-розовый цвет. Температура тела животных соответствовала норме. Непосредственно после внутримышечного введения препарата ни у одной крысы пирогенного эффекта не наблюдалось (Абрамов А. А., 2020).

В ходе опыта установлено, что приросты массы тела крыс 1, 2 и 3 опытных групп на конец эксперимента превышали показатели контрольных аналогов на 3,2, 9,8 и 7,5 % соответственно, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на темпы роста животных.

Проведенные патоморфологические исследования подтвердили отсутствие токсического воздействия филоквертина на органы и системы организма опытных крыс при длительном применении. Видимых изменений в макроскопическом строении, средней массе внутренних органов обнаружено не было, органы как опытных, так и контрольных грызунов соответствовали норме.

Морфо-биохимический анализ сыворотки крови опытных крыс на 60 день эксперимента не выявил существенных отклонений от референсных значений видовой нормы (таблица 29).

Таблица 29 – Влияние длительного внутримышечного назначения филоквертина на показатели крови крыс (M±m; n=10)

Показатели	Группы животных			
	Контроль физраствор 1,0 мл/кг	Опытная 1 филоквертин 2,0 мл/кг	Опытная 2 филоквертин 1,0 мл/кг	Опытная 3 филоквертин 0,4 мл/кг
Эритроциты,10^{12}/л	6,93±0,54	7,21±0,79	7,54±0,73	7,13±0,61
Лейкоцты,10^{9}/л	7,5±0,11	7,8±0,13	7,7±0,15	7,7±0,17
Гемоглобин, г/л	131,0±8,28	139,5±6,75	142,1±5,45	135,5±9,43
СОЭ по Панченкову	1,6±0,33	1,9±0,26	1,8±0,16	1,8±0,19
Общий белок, г/л	79,3±1,82	81,1±1,32	84,3±0,97	82,6±1,23
АсАТ, ЕД/л	137,4±7,45	112,2±10,96*	117,6±5,86*	125,8±8,68
АлАТ, ЕД/л	85,2±2,33	71,6±1,90*	75,1±1,38	79,0±1,54
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	914,6±42,86	723,0±36,90**	758,2±22,56*	792,4±31,12
Глюкоза, мМ/л	7,5±0,39	8,1±0,43	8,4±0,42	8,2±0,37
Мочевина, мМ/л	8,14±0,08	7,84±0,12	7,92±0,19	8,22±0,16
Креатинин, мкМ/л	22,3±0,88	22,6±0,7	20,5±0,52	20,9±0,68
Холестерин, мМ/л	1,68±0,06	1,76±0,07	1,81±0,06	1,72±0,07
Кальций общий, мМ/л	2,41±0,09	2,68±0,12	2,79±0,08*	2,59±0,10
Фосфор неорганич., мМ/л	3,28±0,16	3,44±0,14	3,14±0,1	3,24±0,12
Билирубин общий, мкМ/л	10,7±0,4	10,6±0,39	9,9±0,22*	10,2±0,34

Примечание: степень достоверности *p≤0,05; **p≤0,01; по отношению к контролю

Отсутствие отрицательного влияния на эритро- и гемопоэз подтверждалось более высоким количеством эритроцитов (на 4,0 %, 8,8 % и 2,9 %) и содержанием гемоглобина (на 6,5 %, 8,5 % и 3,4 %) по опытным группам соответственно в сравнении с контрольными животными. Существенных различий в лейкоцитарной формуле опытных и контрольных крыс не отмечено.

О стимулирующем влиянии препарата на протеинсинтетическую функцию печени свидетельствовало увеличение уровня белка у крыс опытных

групп (81,1 г/л в 1 опытной группе, 84,3 г/л – во 2 опытной группе и 82,6 г/л в 3 опытной группе), тогда как в контроле этот показатель составил 79,3 г/л.

В крови опытных крыс в сравнении с контрольными аналогами было отмечено повышение уровня глюкозы (на 8,0 %, 12,0 и 9,3 %) и холестерина (на 4,8 %, 7,7 и 2,4 % соответственно), что говорит о стимуляции биоэнергетических процессов организма животных активными веществами препарата, а также о выраженном положительном воздействии на функции углеводного и липидного обмена (Абрамов А. А., 2020).

При изучении минерального обмена было установлено, что содержание кальция в крови опытных крыс составило 2,68, 2,79 и 2,59 ммоль/л, превышая показатели контрольных аналогов на 11,2, 15,8 и 7,5 % соответственно. Так как все крысы содержались на одном рационе, данная тенденция может свидетельствовать о том, что филоквертин улучшает усвояемость кальция из корма за счёт уникальных свойств растительных компонентов препарата (Абрамов А. А., 2020).

Более низкие значения гепатоиндикаторных ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы) в сыворотке крови опытных крыс позволяют говорить об отсутствии развития патологических процессов в печени и мышечной ткани. Так, у крыс опытных групп уровень этих ферментов был ниже контрольных аналогов на 16,0, 11,9 и 7,3 % (АлАТ), 18,3, 14,4 и 8,4 % (АсАТ) и на 20,9, 17,1, 13,4 % (щелочная фосфатаза) соответственно. Содержание общего билирубина в крови крыс опытных групп было близко к показателям контрольных аналогов, но не превышало их, что также подтверждает отсутствие отрицательного воздействия субтоксических доз филоквертина на пигментообразующую функцию печени. Содержание мочевины и креатинина, как у опытных, так и контрольных животных было в пределах физиологической нормы, что свидетельствует о нормальном функционировании органов выделения (Абрамов А. А., 2020).

По завершении опыта по определению хронической токсичности филоквертина на белых лабораторных крысах, были проведены патоморфологические исследования внутренних органов. Для вскрытия из каждой группы отбиралось по 5 животных, которых подвергали эвтаназии с соблюдением принципов биоэтики.

Для проведения гистологического анализа были отобраны ключевые внутренние органы, включая легкие, сердце, печень, селезенку, почки и желудок. В процессе исследований особое внимание уделялось выявлению структурных аномалий и жировой инфильтрации в паренхиме указанных органов, которые как правило, рассматриваются как патогномоничные маркеры токсического воздействия на организм.

При исследовании гистоструктуры тканей сердца, легких и желудка опытных животных патологических изменений обнаружено не было. Ткань печени не изменена, нет участков лизиса и перерождения клеток (рис. 20).

В тканях почек и селезенки у 2 животных опытных групп определялись некоторые гистологические изменения. В селезенке были диффузно расположены скопления гемосидерофагов и буро-коричневых зерен гемосидерина. Наблюдалась пролиферация лимфоидных клеток в красной пульпе (рис. 21).

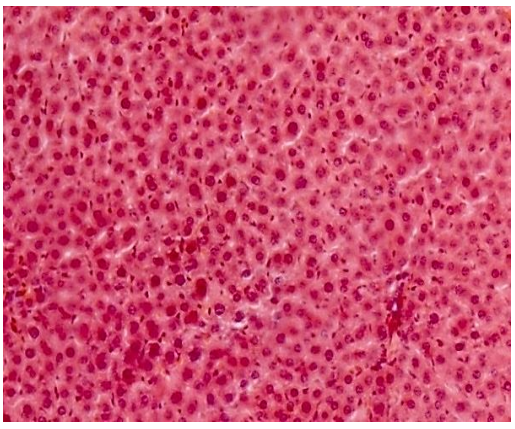


Рисунок 20 – Структура печени опытных крыс
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 400

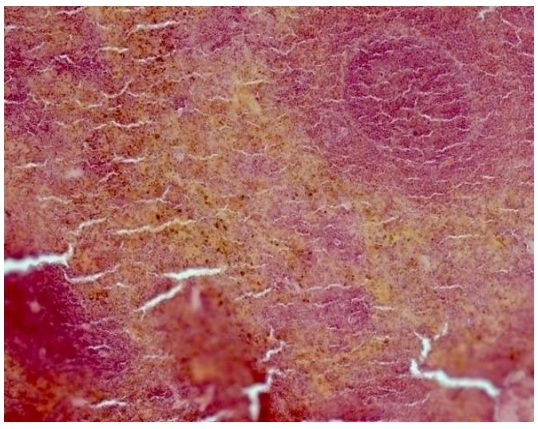


Рисунок 21 –Гемосидероз селезенки
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 100

В ткани почек одного животного из первой опытной группы наблюдались участки жировой дистрофии, характеризующиеся образованием в цитоплазме клеток жировых включений различной величины (рис. 22).

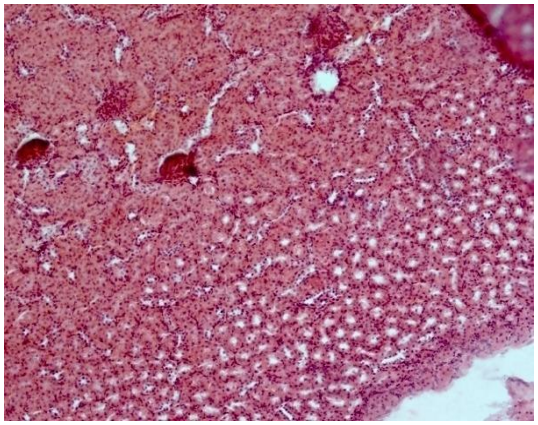


Рисунок 22 – Жировая дистрофия почек
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200

При гистологическом исследовании тканей органов крыс контрольной группы были обнаружены следующие изменения:

Легкие – без патологий.

Сердечная ткань – без изменений.

Ткань желудка – без изменений.

Печень – у 2 животных в ткани печени наблюдались небольшие участки жировой дистрофии, в клетках – характерные для данной патологии жировые включения, ядро оттеснено к периферии клетки, целостность гепатоцитов, как правило, сохранена (рис. 23).

Селезенка – без патологий.

В ткани почек одного животного выявлено очаговое нарушение структуры эпителиальных клеток, имеются небольшие участки образования в цитоплазме клеток вакуолей различной величины, содержащих прозрачную жидкость, характерные для гидропической дистрофии, также наблюдались мелкие и средние включения жира в эпителии извитых канальцев (рис. 24).

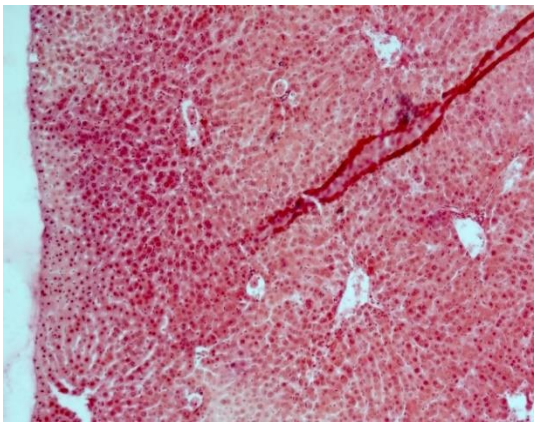


Рисунок 23 – Небольшие участки жировой дистрофии печени (контроль)

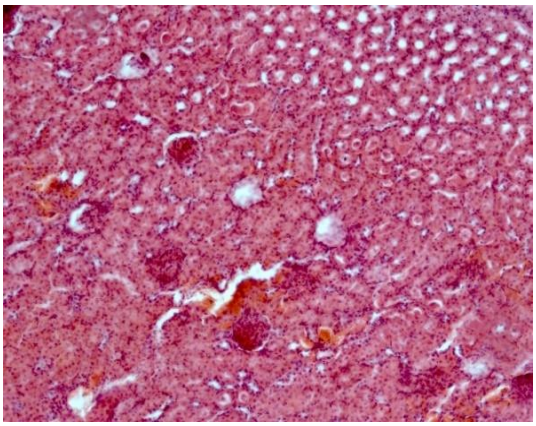


Рисунок 24 – Очаг жировой и гидропической дистрофии почек (контроль)

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 100; 200

Результатами исследования установлено, что продолжительное парентеральное введение филоквертина лабораторным крысам в субтоксических дозах индуцировало незначительные морфологические изменения в тканях селезенки и почек, включая лимфоидную пролиферацию и очаги жировой дистрофии. Эти изменения, вероятно, представляют собой адаптационные и компенсаторные реакции микроморфологии органов на длительное воздействие препарата, что может свидетельствовать об отсутствии выраженной токсической нагрузки на исследуемые ткани. В то же время, морфологические изменения в органах детоксикации и экскреции контрольных животных, такие как стеатоз и гидропическая дистрофия печени и почек у трех особей, указывают на признаки хронического токсикоза, которые могут быть обусловлены присутствием микотоксинов в кормосмесях.

Экспериментальные данные подтверждают, что исследуемый препарат оказывает положительное влияние на физиологический статус грызунов, проявляет ростостимулирующий эффект и улучшает морфо-биохимические показатели крови. Важно отметить, что препарат не вызывает развития интоксикации и не приводит к гибели животных, что свидетельствует о его безопасности при продолжительном использовании в указанных дозировках.

2.3.4.2.3 Оценка раздражающего действия и аллергизирующих свойств филоквертина

Раздражающее действие препарата филоквертин изучалось на кроликах методом конъюнктивальной пробы, кожно-резорбтивное действие – на белых крысах методом погружения хвоста в водный раствор препарата. Аллергизирующие свойства филоквертина определяли на морских свинках методом эпикутанной сенсибилизации (20 накожных аппликаций).

Экспериментальная работа осуществлялась в соответствии с научно обоснованными методиками оценки аллергизирующих свойств фармацевтических субстанций, разработанными и апробированными ведущими специалистами в данной области под редакцией Хабриева Р. У. (2005) и Миронова А. Н. (2012). Эти методологические подходы были идентичны тем, которые применялись в экспериментальных сериях, подробно изложенных в разделе 2.3.4.1.4 настоящей диссертационной работы. В ходе проведения *конъюнктивальной пробы* установлено, что инъекционный гепатопротектор филоквертин не оказывает раздражающего действия при воздействии на слизистые оболочки глаза и век, сосудов склеры и роговицы (рис. 25) (Абрамов А. А., 2025).



Рисунок 25 – Отсутствие видимых изменений слизистой оболочки и роговицы глаза опытного кролика через 30 минут после закапывания филоквертина

Кожно-резорбтивные пробы проводятся для оценки токсичности химических веществ, способных проникать через неповрежденную кожу в кровь. Они определяют способность вещества вызывать общее отравление (резорбтивный эффект), клинические проявления, гибель или специфические биохимические сдвиги после накожного нанесения. Вещество должно проникнуть через большое число клеточных слоев кожи, прежде чем попадет в организм. Проникновение вещества в организм через кожу зависит от его липофильности и толщины внешнего слоя эпидермиса, а также от таких факторов, как молекулярная масса и концентрация вещества. Кожа крыс и кроликов вследствие своей повышенной проницаемости оптимально подходит для кожно-резорбтивных тестов.

Оценка кожно-резорбтивного действия филоквертина производилась на белых крысах путем погружения хвоста в исследуемый раствор (5 опытных и 5 контрольных крыс одного пола). Хвосты опытных животных погружались на 2/3 их длины в образец препарата ежедневно с экспозицией 4 часа в течение 10 дней. Для обеспечения долговременной безболезненной фиксации лабораторных крыс применялась кратковременная периодическая ингаляционная анестезия с использованием изофлурана – высокоэффективного ингаляционного анестетика, характеризующегося быстрым наступлением медикаментозного сна и выходом из общей анестезии без нежелательных побочных эффектов. Хвосты контрольных животных подвергались аналогичной процедуре путем погружения в физиологический раствор на протяжении четырех часов. По завершении экспозиции кожные покровы хвостов как опытных, так и контрольных крыс тщательно промывались теплой водой для удаления остатков препарата.

В качестве критерия кожно-резорбтивного действия использовался любой проявляемый токсический эффект (гиперемия, отек и некроз кожи хвоста, летальный исход, время появления и степень выраженности признаков интоксикации и т.д.).

На основании проведенного изучения *кожно-резорбтивного действия* филоквертина на белых крысах путем погружения хвоста токсический эффект выявлен не был (рис. 26–27).



Рисунок 26 – Состояние кожи хвоста крысы опытной группы после последнего погружения в образец филоквертина

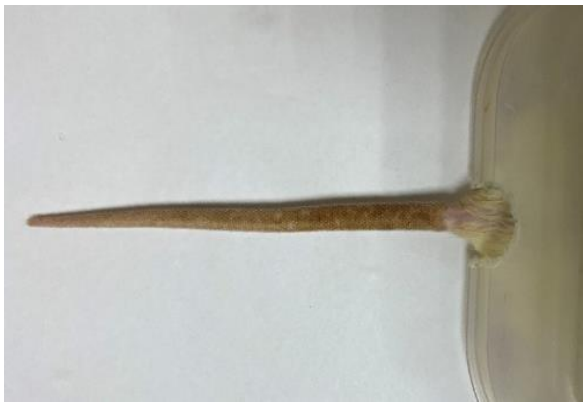


Рисунок 27 – Состояние кожи хвоста крысы контрольной группы в последний день эксперимента

При осмотре опытных животных летального исхода, гиперемии, отека и некроза кожи хвоста установить не удалось.

При *оценке аллергизирующих свойств* филоквертина, проведенной на группе морских свинок, после нанесения препарата на кожные покровы признаков раздражения, эритемы, инфильтрации, очаговых изъязвлений или шелушения кожных покровов зафиксировано не было. При пальпации места аппликации расчесов, отеков, геморрагий, утолщения кожной складки и гиперестезии на протяжении всего периода наблюдения не наблюдалось. Кожные покровы сохраняли свою нормальную упругость, эластичность и подвижность, а также естественную окраску. Общее состояние животных в опытной группе значимых отличий от контрольной группы не имело. На основании полученных клинических данных ответная реакция кожи на препарат была классифицирована как отрицательная (рис. 28).



Рисунок 28 – Кожа морской свинки опытной группы непосредственно после нанесения препарата (слева), омытый участок после курса накожных аппликаций (справа). Отсутствие аллергической реакции на коже после курса аппликаций препаратом филоквертин

2.3.4.2.4 Ветеринарно-санитарная оценка качества продуктов убоя после применения филоквертина

Исследования проводились на взрослых кроликах породы белый великан с массой тела 3,5–4,0 кг, разделенных на 2 группы по 5 животных в каждой. Первой группе ежедневно 1 раз в сутки в течение 21 дня препарат филоквертин вводился внутримышечно в дозе 0,5 мл на животное. Вторая группа служила в качестве контрольной и получала эквивалентный объем физиологического раствора аналогичным способом. По истечении экспериментального периода, спустя двадцать четыре часа после последней инъекции, был осуществлен убой всех животных из обеих групп для последующего морфологического и биохимического анализа мяса.

Оценка качества мяса кроликов проводилась на основе ветеринарного осмотра тушек, органолептических исследований и анализа физико-химического состава в соответствии с ГОСТ 20235.0-74 «Мясо кроликов. Методы отбора образцов» и ГОСТ 20235.1-74 «Методы химического и микроскопического анализа свежести мяса».

Предварительный ветеринарный осмотр кроликов не выявил нарушений клинического состояния и физиологических показателей организма (температуры, пульса, дыхания) и подтвердил их соответствие первой категории качества.

Через 48–72 часа после убоя были проведены органолептические и биохимические исследования мяса, включающие оценку внешнего вида, запаха, цвета, консистенции, соотношения мышечной и жировой ткани, качества сваренного бульона, концентрации водородных ионов, содержания аммиака, а также реакции на пероксидазу.

Осмотр тушек кроликов обеих групп установил наличие неровностей и кровяных следов в месте зареза, а также сухой «корочки подсыхания» розового цвета на поверхности мяса.

При разрезе мясо имело умеренно влажную, розовую поверхность с зернистой структурой и специфическим, ароматным запахом. Тушки были хорошо обескровлены, что подтверждалось отсутствием крови на поверхности разреза мышечной ткани и прозрачностью мясного сока. Мышцы были хорошо развиты, без гемостазов и кровоизлияний, лимфатические узлы не изменены.

Дегустационная оценка мяса выявила отсутствие посторонних примесей в отварном бульоне, приятный аромат и специфический вкус. Бульон был прозрачным, с небольшими каплями жира на поверхности. Вареное мясо имело нежную консистенцию и характерный для вареной крольчатины аромат. Концентрация водородных ионов в водном экстракте из мышц опытных тушек через час после убоя составила в среднем 6,31, контрольных тушек – 6,23; через сутки после убоя эти показатели снизились до 5,9 и 5,8 соответственно.

Содержание аммиака в мясе тушек обеих групп было ниже 16 мг, что свидетельствовало о его доброкачественности. Реакция на пероксидазу подтвердила наличие данного фермента в мясном фарше, что является индика-

тором свежести и высокого качества продукта. В результате реакции с сернокислой медью хлопья и желеобразные сгустки в мясном бульоне не визуализировались.

Биохимические тесты подтвердили свежесть мяса кроликов и приготовленного на его основе бульона, что позволяет классифицировать его как доброкачественное. Реакция с флороглюцином в ацетоне и реакция с резорцином в бензоле для определения альдегидов в жире, как у опытных, так и у контрольных животных, дали отрицательные результаты.

Органолептические и биохимические исследования качества топленого жира показали его прозрачность, температуру плавления 45 °С, температуру застывания 38 °С, специфический вкус, отсутствие резкого запаха, белый цвет застывшего жира и пастообразную консистенцию (таблица 30).

Таблица 30 – Влияние филоквертина на качество мяса и жира кроликов (n=10)

Показатели	Опыт	Контроль
Цвет мяса	бледно-розовый	бледно-розовый
Запах мяса	специфический	специфический
Консистенция мяса	упругая	упругая
pH через 1 час	6,31	6,23
pH через 24 часа	5,9	5,8
Реакция на пероксидазу	положительная	положительная
Наличие аммиака в мясе	нет	нет
Цвет жира	белый	белый
Вкус жира	специфический	специфический
Запах жира	без запаха	без запаха
Консистенция жира	пастообразная	пастообразная
Температура плавления	45° С	45° С
Температура застывания	38° С	38° С
Кислотное число жира	0,29	0,23
Содержание альдегидов	нет	нет

Микроскопия мазков-отпечатков из глубоких слоев мышечной ткани не выявила микробных клеток, в то время как в мазках-отпечатках из поверхностных слоев были обнаружены единичные грамположительные кокко-

вые формы микроорганизмов, что не противоречит требованиям нормативной документации. Кислотное число жира в контрольной группе составило 0,23, в опытной – 0,29, что соответствует показателям доброкачественного жира кроликов.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о полном соответствии мяса кроликов по органолептическим, физико-химическим и бактериоскопическим параметрам, что подтверждает его безопасность и пригодность для потребления без каких-либо ограничений.

2.3.4.3 Токсикология гепрасана-НЕО

2.3.4.3.1 Острая токсичность

Для оценки общетоксических свойств гепрасана-НЕО было проведено 2 серии экспериментов по определению острой токсичности: на лабораторных животных (классическая модель – на белых лабораторных крысах массой 225–237 г) и на целевых гидробионтах (молоди стерляди – массой 119–134 г, и годовиках радужной форели – массой 418–446 г).

Опыт на лабораторных крысах проводился в виварии Краснодарского НИВИ. Для проведения эксперимента было сформировано 6 групп белых лабораторных крыс (диапазон масс животных – 225–237 г) – 5 опытных групп и 1 контрольная группа (n=8, по 4 самки и 4 самца). Самцы и самки каждой группы содержались в отдельных клетках (Абрамов А. А., 2025).

Гепрасан-НЕО вводился крысам однократно в виде 20–30 % водной суспензии при помощи атравматичного пищеводного зонда непосредственно в желудок (рис. 29). Перед проведением зондирования каждая крыса, участвующая в эксперименте, подвергалась кратковременной ингаляционной анестезии с применением изофлурана.



Рисунок 29 – Введение водной суспензии гепрасана-НЕО в желудок лабораторной крысы 1 опытной группы

В эксперименте использовались следующие диапазоны доз, г/кг: 7,6–5,6–4,1–3,2–1,7. Перед внутрижелудочным введением животные выдерживались на голодной диете 12 часов. Крысам контрольной группы вводилась дистиллированная вода в объеме 5,0 мл на животное (таблица 31) (Абрамов А. А., 2025).

Таблица 31 – Схема проведения эксперимента на лабораторных крысах

Группа	Доза, г/кг	Путь введения	Ср. объем введения, мл/жив.	Кратность, всего/за 24 ч.	Количество животных в группе		Период наблюдения, дней
					самцов	самок	
Контрольная	*Aqua Destillata*	в/ж	5,0	1	4	4	14
Гепрасан-НЕО							
1 опытная	7,6	в/ж	5,0	1	4	4	14
2 опытная	5,6	в/ж	4,0	1	4	4	14
3 опытная	4,1	в/ж	3,5	1	4	4	14
4 опытная	3,2	в/ж	3,0	1	4	4	14
5 опытная	1,7	в/ж	1,8	1	4	4	14

Опыт на целевых гидробионтах проводился в аквариальной зоне вивария Краснодарского НИВИ. В эксперименте участвовало 15 стерлядей, разделенных на 3 группы по 5 особей (2 опытные и 1 контрольная), и 15 радуж-

ных форелей, разделенных на группы аналогичным способом. Каждая группа содержалась отдельно в бассейнах для УЗВ объемом 100 л (рис. 30).



Рисунок 30 – Содержание опытных и контрольных гидробионтов в период проведения экспериментов

Гепрасан-НЕО вводился стерляди и форели однократно в виде 20–30 % водной суспензии при помощи атравматичного пищеводного зонда непосредственно в желудок (рис. 31–32).



Рисунок 31 – Введение водной суспензии гепрасана-НЕО в ЖКТ молоди стерляди



Рисунок 32 – Введение водной суспензии гепрасана-НЕО в ЖКТ радужной форели

Основная цель данного эксперимента заключалась в верификации переносимости высоких доз кормовых добавок целевыми гидробионтами, что стало возможным после успешных предварительных испытаний на лабораторных животных. В связи с этим, в данном тесте был использован меньший диапазон дозировок: для стерляди – от 7,1 до 5,6 г/кг массы тела, а для форели – от 6,8 до 5,2 г/кг.

Перед проведением внутрижелудочного введения стерлядь и форель подвергалась 24-часовой голодной диете. Рыбе контрольной группы вводилась дистиллированная вода в объеме 5,0 мл на особь (Абрамов А. А., 2025). Общая продолжительность наблюдения за объектами при исследовании составила 14 суток. Учет и регистрация параметров жизнедеятельности осуществлялись ежедневно и индивидуально по каждой особи, участвующей в эксперименте (Хабриев Р. У., 2005).

При этом оценка состояния крыс и гидробионтов в течение первых суток проводилась в виде непрерывного наблюдения. Далее осуществлялась регулярная визуальная клиническая оценка общего состояния животных: для крыс – особенности поведения, потребление корма и воды, двигательная активность, реакция на внешние раздражители, характер дыхания, состояние шерстного покрова, проявление симптомов интоксикации, возможная гибель; для рыбы – внешние клинические признаки: состояние покровов (чешуи, слизи, плавников, кожи), состояние жабр, глаз, поведение, внешний вид (сохранение нормальной формы тела или же наличие деформаций и вздутий) (Абрамов А. А., 2025).

Учет массы тела крыс, стерляди и форели проводился индивидуально до начала исследования – в день дачи препарата и каждые последующие 7 дней экспериментального периода (3 взвешивания).

На основании проведенных исследований при однократном введении гепрасана-НЕО установлено отсутствие гибели опытных крыс и гидробионтов в течение всего периода наблюдений.

При пероральном введении гепрасана-НЕО у всех крыс опытных и контрольной групп в течение первых 5–25 минут после введения наблюдалось угнетенное состояние, предположительно связанное с выходом из кратковременной анестезии и внутрижелудочным единовременным введением предельного для крыс данной массы объема жидкости. По истечении указанного времени физиологическое состояние всех крыс контрольной и опытных групп восстановилось и соответствовало видовым и возрастным нормам (Абрамов А. А., 2025).

В группах крыс, получавших наибольшие дозы исследуемого образца (1 и 2 опытные группы), разведенные соответственно в большем объеме дистиллированной воды (4–5 мл на животное) и у животных контрольной группы (5 мл на животное) эффект кратковременного ухудшения общего состояния продолжался до 15–25 минут, тогда как в 4–5 опытных группах, где применялся наименьший объем разведенных исследуемых образцов (3,0–1,8 мл на животное) эффект сохранялся в течение 5–10 минут, что подтверждает верность сделанных выводов о природе наблюдаемого явления (Абрамов А. А., 2025).

Спустя 30 минут после введения гепрасана-НЕО состояние крыс всех опытных групп не отличалось от контрольных аналогов. Животные активно умывались, чистили шерсть, адекватно реагировали на внешние раздражители. Дефекация и консистенция кала были в норме, мочеиспускание частое (в течение 1–2,5 часов после введения препарата). Аппетит полностью нормализовался спустя 1,5–2 часа после манипуляций по введению гепатопротектора. Патологических изменений в состоянии кожи, шерсти, видимых слизистых оболочек установлено не было (Абрамов А. А., 2025).

Наблюдение за гидробионтами в постинтоксикационный период острого эксперимента не выявило значимых различий между состоянием рыбы опытных и контрольной групп как стерляди, так и радужной форели. В течение 5–15 минут у опытных и контрольных стерлядей и 10–20 минут у радужной форели из всех групп наблюдалась кратковременная дезориентация и бо-

ковое плавание у поверхности воды. Далее состояние нормализовалось, поэтому мы связываем природу данного явления со стрессом, вызванным манипуляциями по введению препарата, и соответственно кратковременным недостатком кислорода в ходе проведения зондирования рыбы на воздухе.

Спустя 20 минут после введения гепрасана-НЕО состояние всех особей стерляди и радужной форели соответствовало физиологической норме вида: чистая естественно ослизненная поверхность тела, блестящая чешуя, плотно прилегающая к телу (у форели); кожа и состояние костных пластинок в норме (у стерляди); грудные, брюшные, спинной, анальный и хвостовой плавники не деформированы, без видимых повреждений; окраска естественная, присущая данным видам рыб; глаза выпуклые, прозрачные, с блестящей роговицей; жабры красные, влажные, без слизи и посторонних включений; брюшко слегка вздутое (в течение первых суток после зондирования), без признаков воспаления (Абрамов А. А., 2025).

При дальнейшем наблюдении за лабораторными крысами и гидробионтами в течение 14 дней существенных различий в клиническом состоянии опытных и контрольных особей зафиксировано не было, их состояние соответствовало видовой и возрастной норме.

Динамика массы тела крыс и рыбы в ходе острого токсикологического эксперимента представлена в таблицах 32, 33 и рисунках 33, 34.

Измерение масс тела опытных и контрольных крыс, стерляди и радужной форели в контрольных точках эксперимента (перед введением, на 7 и 14 сутки опыта) выявило увеличение прироста массы тела в опытных группах в сравнении с контролем. Так, у крыс средняя разница с контролем по опытным группам крыс составила 6,8 %. В исследовании на гидробионтах средние абсолютные ростовые показатели опытной рыбы к концу периода наблюдений не имели существенной разницы с контролем, однако показатели прироста массы тела у рыбы, получавшей гепрасан-НЕО (в среднем по

опытным группам), были выше значений контроля: по стерляди – на 18,6 %, по форели – на 12,9 % (рис. 33–34) (Абрамов А. А., 2025).

Таблица 32 – Динамика массы тела лабораторных крыс в эксперименте по определению острой пероральной токсичности гепрасана-НЕО

Группы	1 день опыта	7 день опыта	14 день опыта
Пероральное введение гепрасана-НЕО (M±m; n=8)			
Контрольная	228,4±2,91	230,6±2,73	233,4±2,45
Опытная 1	230,1±2,58	232,6±2,31	235,2±2,83
Опытная 2	228,1±2,96	230,19±3,11	233,6±2,52
Опытная 3	229,7±3,23	232,2±3,49	235,4±3,13
Опытная 4	232,5±2,87	234,8±3,17	237,7±2,65
Опытная 5	230,5±2,86	233,8±3,12	235,9±3,35

Таблица 33 – Динамика массы тела гидробионтов в эксперименте по определению острой пероральной токсичности гепрасана-НЕО

Группы	1 день опыта	7 день опыта	14 день опыта
Пероральное введение гепрасана-НЕО (M±m; n=5)			
стерлядь			
Контрольная	123,1±3,79	127,7±3,31	130,0±2,93
Опытная 1	126,4±4,35	131,1±3,71	134,5±3,83
Опытная 2	124,7±4,23	129,2±4,11	133,3±4,02
радужная форель			
Контрольная	428,5±9,63	438,7±9,31	446,9±9,17
Опытная 1	430,1±10,76	439,9±10,33	450,8±10,43
Опытная 2	432,6±12,53	441,1±12,71	453,7±12,32

Признаков интоксикации в ходе 14-дневного периода наблюдений не было установлено ни у одного из подопытных живых объектов.

В результате проведенных исследований установлено, что однократное внутрижелудочное введение потенциальных токсических доз гепрасана-НЕО половозрелым здоровым крысам, молоди стерляди и радужной форели не приводит к гибели и выраженному токсическому воздействию на их клиническое состояние и динамику массы тела.

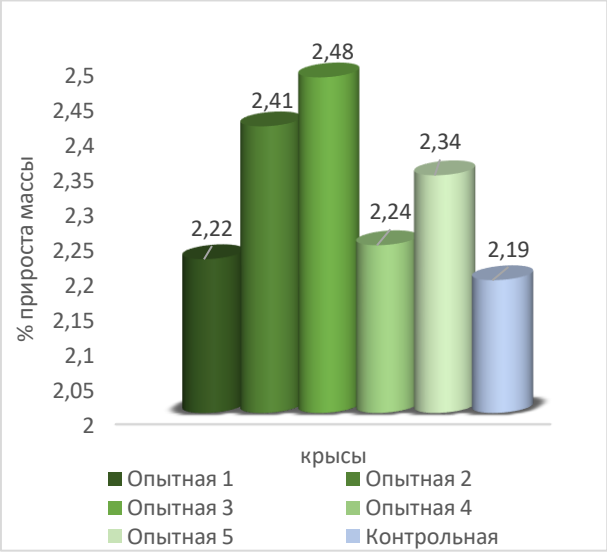


Рисунок 33 – Прирост массы тела опытных и контрольных крыс за 14 дней острого токсикологического эксперимента (n =8)

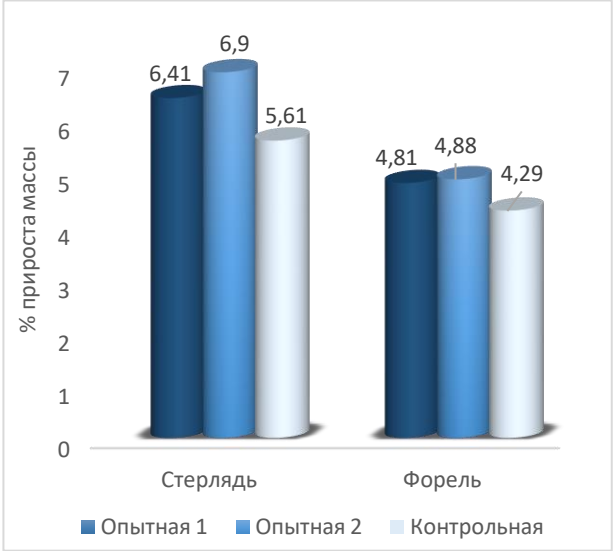


Рисунок 34 – Прирост массы тела опытных и контрольных гидробионтов за 14 дней острого токсикологического эксперимента (n =5)

Для данного препарата не установлены абсолютная летальная доза LD_{100} и средняя летальная доза LD_{50}, что позволяет по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» отнести гепрасан-НЕО к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

2.3.4.3.2 Хроническая токсичность

В рамках настоящего исследования было проведено изучение хронического токсического воздействия препарата гепрасан-НЕО на организм белых нелинейных лабораторных крыс. Эксперимент осуществлялся в условиях продолжительного перорального введения препарата на протяжении 90 дней без перерывов. Дозировка препарата была дифференцирована на два уровня, что основывалось на данных, полученных в результате предварительного изучения острой токсичности данного лекарственного средства.

Для проведения эксперимента было сформировано 3 группы крыс-аналогов обоего пола по 10 в каждой (2 опытные и контрольная группы) с начальной массой тела животных в диапазоне 88,0–120,0 г при общей про-

должительности экспериментального периода, составившего 100 суток, включая 90 суток введения фармакологического средства плюс 10 суток периода восстановления после его отмены (для оценки обратимости возможных токсических эффектов) (Хабриев Р. У., 2005, Миронов А. Н., 2012).

Поскольку среднесмертельные дозы (LD_{50}) в эксперименте по определению острой токсичности установлены не были, животные опытных групп индивидуально натощак получали образец гепрасана-НЕО в форме злаковых болюсов в двух исследуемых дозах. Так, крысы первой опытной группы получали образец препарата в дозе, составляющей 1/5 от максимально введенной в остром эксперименте (1560 мг/кг массы тела), вторая опытная группа получала образец гепрасана-НЕО в дозе 1/10 (780 мг/кг массы тела), третья группа крыс служила контролем и получала болюсы без действующего вещества в эквиобъеме и в том же режиме дозирования. Дизайн исследования представлен в таблице 34.

Таблица 34 – Дизайн исследования хронической пероральной токсичности гепрасана-НЕО на лабораторных крысах (n=10)

Группы	Доза
1 опытная	1560 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
2 опытная	780 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
3 контрольная	злаковые болюсы без препарата

В рамках исследования проводился комплексный анализ клинического состояния грызунов, включающий оценку их поведенческих реакций, параметров двигательной активности, дыхательных функций, состояния шерстного и кожного покровов, окраски слизистых оболочек, консистенции фекальных масс, а также показателей выживаемости, динамики массы тела, потребления корма и воды. Дополнительно осуществлялся мониторинг гематологических и биохимических параметров крови, а также анализ результатов пато-

логоанатомического вскрытия, гистологической картины основных органов, и в первую очередь, печени (Пархоменко С. А. 2025).

Установлено, что к концу исследований сохранность подопытных крыс во всех группах, независимо от применяемой дозы, составила 100 %. При этом, использование животным максимальной дозы гепрасана-НЕО в течение первых 25–30 дней опыта приводило к незначительному снижению потребления корма на фоне повышенного потребления воды после скармливания болюсов. Во 2 опытной группе, где изучаемая доза была в 2 раза меньше, за весь период наблюдений (90+10 дней) изменений в пищевом поведении выявлено не было.

В течение периода наблюдений при клиническом осмотре животных всех опытных групп в сравнении с контрольной группой значимых различий в показателях ритма дыхания и температуры тела не выявлено: дыхание смешанного типа, без хрипов и крепитации, частота соответствует физиологической норме (65–85 дыхательных движений в минуту), чихание отсутствует. Температура в пределах диапазона видовой нормы (37–38 °С). Признаков выпадения шерсти, алопеций, изменения цвета и структуры не установлено, слизистые оболочки розового цвета без повреждений.

Длительное скармливание препарата в изучаемых дозах не оказало негативного влияния на рост и развитие крыс. В течение всего эксперимента показатели массы тела животных всех групп не выходили за пределы диапазона физиологической нормы вида.

Установлено, что к 90 дню введения гепрасана-НЕО различия в приросте массы тела подопытных крыс находились на уровне значений контрольных аналогов или в некоторых случаях превышали их. Среднесуточный прирост за весь период эксперимента в 1 опытной группе был ниже аналогичных значений контроля на 1,9 %, а во 2 опытной группе – выше на 6,7 %.

Таким образом, физиологически нормальная динамика массы тела крыс опытных групп и минимальные расхождения данного показателя с контроль-

ными аналогами свидетельствует об отсутствии токсического влияния исследуемых фармакологического средства на рост и развитие грызунов.

Гематологические исследования не выявили негативных изменений со стороны количественного состава и основных характеристик клеток крови опытных и контрольных крыс в течение всего экспериментального периода. В опытных группах установлено повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина в сравнении с контрольной группой на 2,3–2,9 % и 3,1–4,7 %. В остальных гематологических показателях диагностически значимых различий с контрольными аналогами установлено не было.

Применение препарата оказало положительное влияние на ряд биохимических показателей сыворотки крови грызунов, в частности, на протеинсинтетическую функцию печени, что проявилось увеличением концентрации общего белка в сравнении с контрольной группой в среднем на 3,9 % (таблица 35). Уровень мочевины коррелировал с показателями общего белка во всех группах. Концентрация холестерина в пробах крови опытных групп не имела значимых различий со значениями контрольных аналогов. Диагностически значимых различий в уровне глюкозы между группами не выявлено. Уровень аланинаминотрансферазы был выше контроля во всех опытных группах в разной степени (в 1 опытной группе – на 6,9 %, во 2 опытной группе – на 3,1 %) (Абрамов А. А., 2024).

Значения аспартатаминотрансферазы опытных групп не имели значимых различий от показателей контроля. Зафиксировано увеличение в рамках референсных значений содержания щелочной фосфатазы в крови крыс 1 опытной группы на 6,5 %. Других диагностически значимых различий в биохимических показателях крови между опытными и контрольной группами не установлено.

Анализ данных таблиц показал отсутствие существенных различий в углеводном, пигментном и минеральном обменах между опытными и контрольной группами, что подтверждает нормальное функционирование органов и си-

стем крыс, получавших исследуемый гепатопротектор в рамках хронического токсикологического эксперимента в течение 90 дней.

Таблица 35 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс при изучении хронической токсичности гепрасана-НЕО (M±m; n=5)

Показатели	Группы		
	1 опытная (1560 мг/кг)	2 опытная (780 мг/кг)	Контрольная
Общий белок, г/л	75,7±0,98*	75,2±1,01	72,6±0,87
Мочевина, ммоль/л	4,5±0,10	4,4±0,12	4,1±0,15
Креатинин, ммоль/л	48,5±1,53	48,0±1,41	46,7±1,79
Холестерин, ммоль/л	2,1±0,12	1,9±0,09	2,0±0,12
Глюкоза, ммоль/л	6,6±0,21	6,9±0,20	6,7±0,14
Триглицериды, ммоль/л	0,84±0,11	0,82±0,09	0,88±0,12
АлАТ, Ед/л	34,2±1,74	33,0±2,03	32,0±2,21
АсАТ, Ед/л	55,8±1,93	53,0±1,58	52,2±1,93
ЩФ, Ед/л	616,6±15,47*	580,4±12,30	579,0±10,50
Общий билирубин, мкмоль/л	7,7±0,18	7,6±0,13	7,3±0,16
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,4±0,15	2,5±0,14	2,2±0,18
Кальций общий, ммоль/л	2,7±0,13	2,8±0,12	2,6±0,07
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,1±0,14	2,4±0,10	2,3±0,13

Примечание: степень достоверности * $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

На 90 день опыта из каждой группы было выведено по 5 крыс (эвтаназия с соблюдением правил биоэтики) для проведения патологоанатомического исследования. В ходе проведения вскрытия выраженных патологических изменений во всех опытных и контрольной группах не регистрировалось (рис. 35–36).

При осмотре головы патологий не выявлено, целостность глаз, век, ушных раковин, носа не нарушена, истечения из естественных отверстий отсутствуют, видимые слизистые оболочки без повреждений, нос без патологических выделений. Железы Зимбала и Гарнера не увеличены, без патологий.



Рисунок 35 – Патологоанатомическое вскрытие крысы 1 опытной группы



Рисунок 36 – Патологоанатомическое вскрытие крысы 2 опытной группы

Верхние дыхательные пути, включая носоглотку, трахею и бронхи – в нормальном состоянии. Целостность их не нарушена, экссудата нет. Слизистая трахеи и глотки имели розовато-серый оттенок, без язв или эрозий. Легкие имели обычный светло-розовый цвет и не увеличены в размерах. Патологические изменения в легких не обнаружены (рис. 37 А).

При осмотре грудной клетки органы расположены правильно. В области средостения нет новообразований или абсцессов, жидкость в грудной полости отсутствовала. Патологий сердца и грудной полости не выявлено. Сердце не увеличено, коронарные сосуды в норме (рис. 37 Б).

Желудочно-кишечный тракт без патологий: органы расположены анатомически верно, выпота в брюшной полости нет. Желудок не увеличен, его слизистая оболочка складчатая и розоватая, без повреждений (рис. 37 В). Поджелудочная железа не изменена, нормального размера, розоватая и умеренно плотной консистенции. Печень нормального размера, с плотной капсулой и нежной паренхимой, цвет варьировал от темно-коричневого до светло-коричневого (рис. 37 Г). Селезенка без патологий, не увеличена и без кровоизлияний (рис. 37 Д). Почки в норме, не увеличены, лоханка не расширена и без

повреждений (рис. 37 Е). При разрезе мочевого пузыря кровоизлияний нет, моча светло-желтая. Органы репродуктивной системы без отклонений.

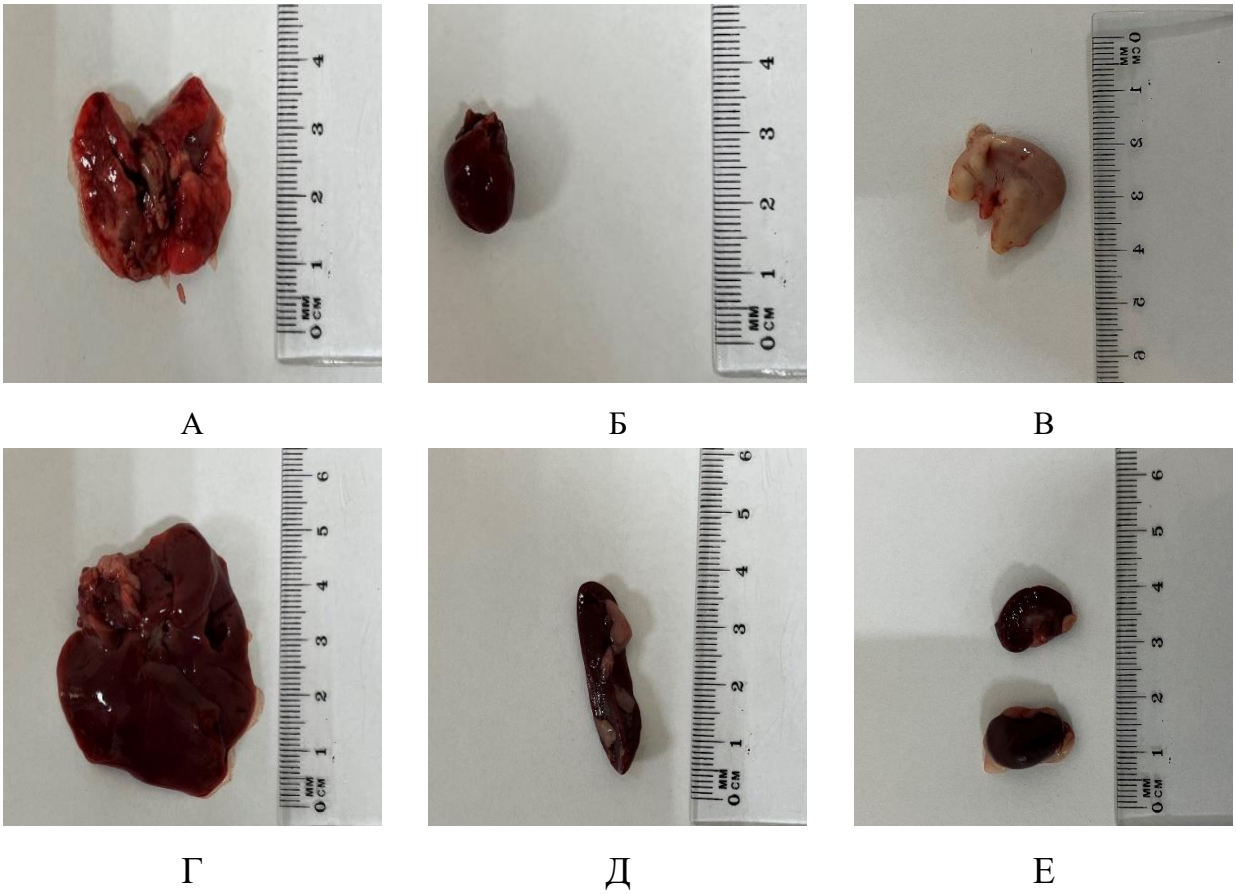


Рисунок 37 – Макроскопическая картина внутренних органов крыс, получавших гепрасан-НЕО: А – легкие; Б – сердце; В – желудок; Г – печень; Д – селезенка; Е – почки

Таким образом, по результатам некропсии установлено, что ежедневное длительное применение крысами гепрасана-НЕО в субтоксических дозах, не сопровождается развитием патологических изменений во внутренних органах лабораторных животных.

Результаты гистологических исследований тканей органов крыс (по 3 пробы от каждой группы), получавших гепрасан-НЕО, показали отсутствие значительной токсической нагрузки на ткани сердца, легких, желудка, кишечника, селезенки и почек.

В печени в ряде гистологических срезов фиксировались следующие изменения. У всех групп архитектоника органа была сохранена в большинстве срезов (рис. 38 А 1–3).

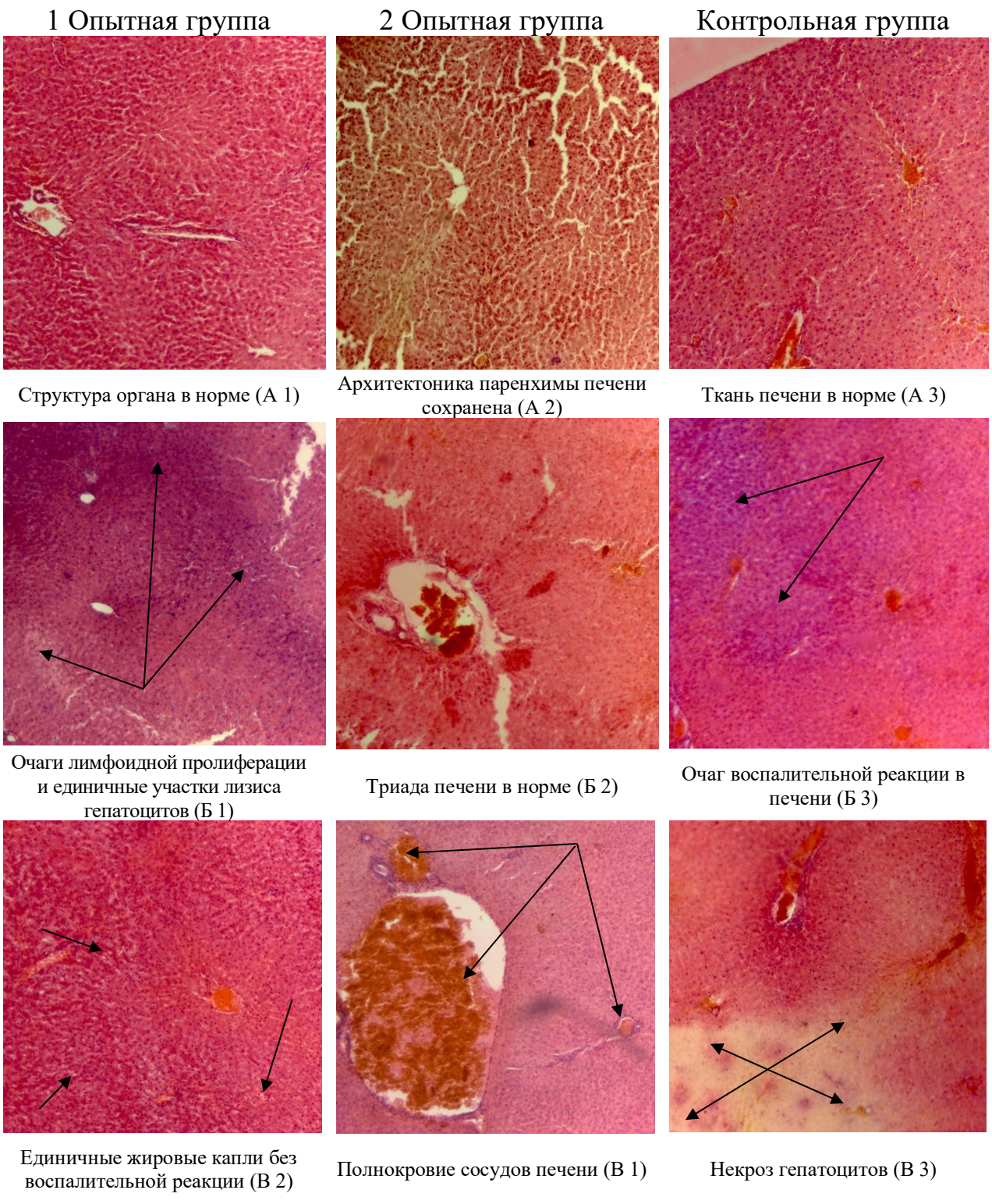


Рисунок 38 – Гистоструктура ткани печени крыс после длительного применения гепрасана-НЕО в субтоксических дозах

В двух пробах крыс из 1 опытной группы и в 1 пробе – из второй опытной группы наблюдалось полнокровие кровеносных сосудов печени (так как патологий ССС выявлено не было, данные изменения могли развиться индивидуально в ходе взятия крови из сердца и последующей ингаляционной эвтаназии и не являются патологическими) (рис. 38 В 1), у крыс 1 опытной группы в 1 пробе в некоторых срезах были зафиксированы единичные участки лимфоидной пролиферации и лизиса гепатоцитов (рис. 38 Б 1).

В ряде срезов паренхимы органа одной пробы у крыс 1 опытной группы в ткани печени фиксировались немногочисленные жировые капли (рис. 38 В 2). Триады печени были в норме в большинстве проб крыс как опытных, так и контрольной группы (рис. 38 Б 2). У крыс контрольной группы (в 2 пробах из 3) в некоторых срезах регистрировались единичные участки пролиферации лимфоцитов (очаги воспалительной реакции) (рис. 38 Б 3), в одной пробе – зоны некроза гепатоцитов (рис. 38 В 3).

Полученная гистологическая картина свидетельствует о том, что нормальная структура органа и целостность паренхиматозных структур была сохранена в большинстве срезов проб ткани печени опытных и контрольных крыс. Выявленные точечные или очаговые изменения допустимы в процессе жизнедеятельности взрослых животных, тем более в масштабах хронического токсикологического эксперимента. Учитывая тот факт, что состояние паренхимы органа крыс опытных групп соответствовало контрольным аналогам в большинстве проб, а в ряде срезов было даже ближе к норме, можно сделать вывод, что длительное применение гепрасана-НЕО в субтоксических дозах не выявило существенной токсической нагрузки на паренхиму печени живых объектов.

2.3.4.3.3 Раздражающее действие гепрасана-НЕО

Изучение раздражающего действия гепрасана-НЕО проводилось методом конъюнктивальной пробы, выполнение которой необходимо для определения потенциальной возможности субстанции оказывать раздражающий эффект на ткани глаза, как универсальной модели многослойного внешнего защитного барьера организма.

Для постановки пробы 2 подопытным кроликам в верхний отдел конъюнктивального мешка глаза закапывалось по 0,1 мл гепрасана-НЕО в виде 20 % суспензии, приготовленной на 1 % водной взвеси крахмала. Во второй (контрольный) глаз вводилось по 0,1 мл дистиллированной воды. После инстилляции веки соединяли и держали в таком положении в течение 1 секунды (рис. 39) (Абрамов А. А., 2025).

Глаза кроликов осматривались в двух контрольных точках: через 30 минут и 24 часа после воздействия. При офтальмологическом обследовании учитывалось общее состояние слизистой оболочки глаза и век, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, секрецию слезы по специальной шкале в баллах.



Рисунок 39 – Закапывание кроликам 0,1 мл 20 %-ной суспензии гепрасана-НЕО в верхний отдел конъюнктивального мешка глаза кролика

По окончании эксперимента результаты обследования каждого животного суммировались, делились на количество контрольных точек, после чего выносилось заключение о степени и характере поражения глаз при действии на него изучаемого средства (таблица 36).

Таблица 36 – Классификация по выраженности раздражающих свойств изучаемых средств на глаза

Выраженность раздражающего действия	Средний суммарный балл
Резко выраженное	более 11
Выраженное	7 – 10
Умеренное	4 – 6
Слабое	1 – 3
Отсутствие	0

Сразу после закапывания образца гепрасана-НЕО у животных фиксировалось частое моргание, кролики терли лапой глаз (в течение первых 5–10 секунд), что, вероятно, связано с попаданием мелких нерастворимых частиц суспензии на слизистую глаза (Абрамов А. А., 2025). При визуальном осмотре через 30 минут наблюдалось незначительное покраснение конъюнктивы и роговицы глаза, вызванное механической травматизацией слизистых нерастворимыми частицами кормовой добавки. Через 24 часа изменений раздражающего характера (зуда, сужения зрачка, гиперемии слизистой, сосудистой реакции, изъязвлений конъюнктивы, рубцовых изменений век, помутнения роговицы) выявлено не было (рис. 40) (Абрамов А. А., 2025).

Средний суммарный балл влияния исследуемого образца гепрасана-НЕО на слизистые оболочки глаз у обоих кроликов по двум контрольным точкам составил 0,5 балла, что согласно классификатору по выраженности раздражающих свойств изучаемых средств на глаза соответствует значению отсутствия раздражающего действия у исследуемых средств.



Рисунок 40 – Незначительная гиперемия конъюнктивы и роговицы глаза опытного кролика через 30 минут после закапывания гепрасана-НЕО (слева); отсутствие видимых изменений слизистой оболочки и роговицы глаза опытного кролика через 24 часа после закапывания гепрасана-НЕО (справа)

В результате проведения конъюнктивальной пробы установлено, что препарат гепрасан-НЕО не проявляет признаков потенциального раздражающего воздействия.

2.3.5 Фармакология гепатопротекторных препаратов

2.3.5.1 Фармакологические свойства бетатиосола-L

Фармакологические исследования являются неотъемлемой составляющей доклинической оценки лекарственных препаратов, направленной на детальное изучение их фармакологической безопасности и биологического воздействия на организм. Эти исследования проводятся на подопытных животных с целью воспроизведения ожидаемого терапевтического эффекта, что позволяет оценить потенциальные фармакодинамические эффекты препарата в терапевтическом диапазоне и за его пределами.

В рамках данного исследования фармакологическая активность препарата бетатиосол-L была изучена в ООО «Агрофирма «Хуторок» Тимашевского района Краснодарского края на дойных коровах 4–5 лет. Перед началом эксперимента был проведен скрининг клинического состояния животных для оценки их общего физиологического статуса и выявления возможных нарушений в работе печени. В исследовании приняли участие 43 коровы.

Результатами клинических исследований установлено, что в стаде присутствуют животные с различными отклонениями в состоянии здоровья. Среди них выявлены коровы со сниженным аппетитом, признаками слабости опорно-двигательного аппарата и мышечного тонуса, общим угнетением и нарушениями в работе пищеварительной системы (атония и гипотония преджелудков, хроническая диарея, болезненность или повышенная чувствительность области печени при пальпации).

Проведенные биохимические исследования сыворотки крови таких животных выявили ряд гомеостатических нарушений, характеризующихся изменениями всех обменных процессов. При этом со стороны белкового обмена установлено снижение уровня общего белка до 72–74 г/л и альбуминов – до 30,2–34,1 % (при нижних значениях видовой нормы 79 г/л и 40 % соответственно). Подобную картину можно охарактеризовать как гипопротеинеми-

ческое состояние, обусловленное нарушением протеинсинтетической функции печени в результате синтеза и ресинтеза протеинов корма. Уровень γ-глобулинов при этом оставался в пределах физиологических границ, либо был незначительно повышен. Относительно α- и β-глобулинов у некоторых животных отмечались определенные колебания в сторону увеличения этих фракций (Абрамов А. А., 2020).

Снижение функциональной активности гепатоцитов печени привело к ослаблению в них и других синтезобразующих процессов. Со стороны углеводного обмена установлено снижение концентрации глюкозы до 1,68±0,12 ммоль/л. Уровень триалглицеридов и холестерина находился за пределами нижних значений нормы. При этом активность гепатоиндикаторных ферментов – трансаминаз и щелочной фосфатазы была в некоторой степени повышена (АсАТ – до 117,5±4,3 ЕД, АлАТ – до 39,8±2,3 ЕД, ЩФ – до 228,5±8,6 ЕД соответственно). У клинически здоровых коров подобных изменений в показателях обмена веществ установлено не было.

Результаты клинической оценки коров в сочетании с данными лабораторных исследований позволили нам разделить подопытных животных на условно-здоровых и коров с признаками нарушения обмена веществ и функций печени.

Далее, в соответствии со схемой эксперимента, было отобрано 30 коров, разделенных, в свою очередь, на три группы (n=10): первая группа – опыт, животные с нарушениями обмена веществ и патологией печени, вторая – здоровые животные (опыт) и третья – здоровые животные (контроль).

Подобная схема исследований с наличием двух опытных групп была продиктована требованиями по изучению фармакодинамических эффектов лекарственных средств, при которых фармакология препаратов изучается, как правило, на здоровых животных. Однако бетатиосол-L относится к средствам со специфическим действием на клетки печени, и, в данном случае, применение препарата больным животным не только методически оправда-

но, но и позволяет более точно выявить его специфическую активность и возможные нежелательные последствия (Абрамов А. А., 2020).

Коровам первой опытной группы в заднебедренную группу мышц внутримышечно вводился бетатиосол-L в дозе 20 мл один раз в сутки в течение трехнедельного периода. Коровам второй опытной группы изучаемый препарат применялся по аналогичной схеме. Третьей группе животных на протяжении 3 недель в тех же дозах вводили физиологический раствор.

В течение всего периода исследований за состоянием животных осуществлялся клинический контроль, оценивалась местная реакция кожных покровов и мышечной ткани в местах инъекций. Кровь для биохимических исследований в динамике отбиралась у коров трижды, через каждые семь дней экспериментального периода для оценки гомеостаза животных. Оценку системы антиоксидантной защиты организма и уровня эндогенной интоксикации изучали в сравнительном аспекте по изменениям показателей на 7 и 21 дни эксперимента.

Биохимической картиной сыворотки крови опытных животных установлено, что применение препарата коровам 1 опытной группы способствовало восстановлению белоксинтезирующей функции печени и фракционного состава сыворотки крови (рис. 41). Если ещё на 7 день эксперимента уровень общего белка был в пределах фоновых исследований больных животных – 72,8 г/л, то к концу эксперимента данный показатель возрос на 10,4 % и составил в среднем 80,4 г/л.

Изучение фракционного состава сыворотки крови животных 1 группы дало следующие результаты: произошло восстановление уровня альбуминовой фракции с 33,8 % до 41,5 %, некоторое снижения уровня γ-глобулинов (на 5 %), что свидетельствует о стабилизирующем влиянии препарата на уровень белковых фракций. Значения α-глобулинов и β-глобулинов в течение опытного периода выходили за пределы видовой нормы лишь у нескольких

животных по всем группам, что оставляло средние показатели групп в пределах референсных значений (Абрамов А. А., 2020).

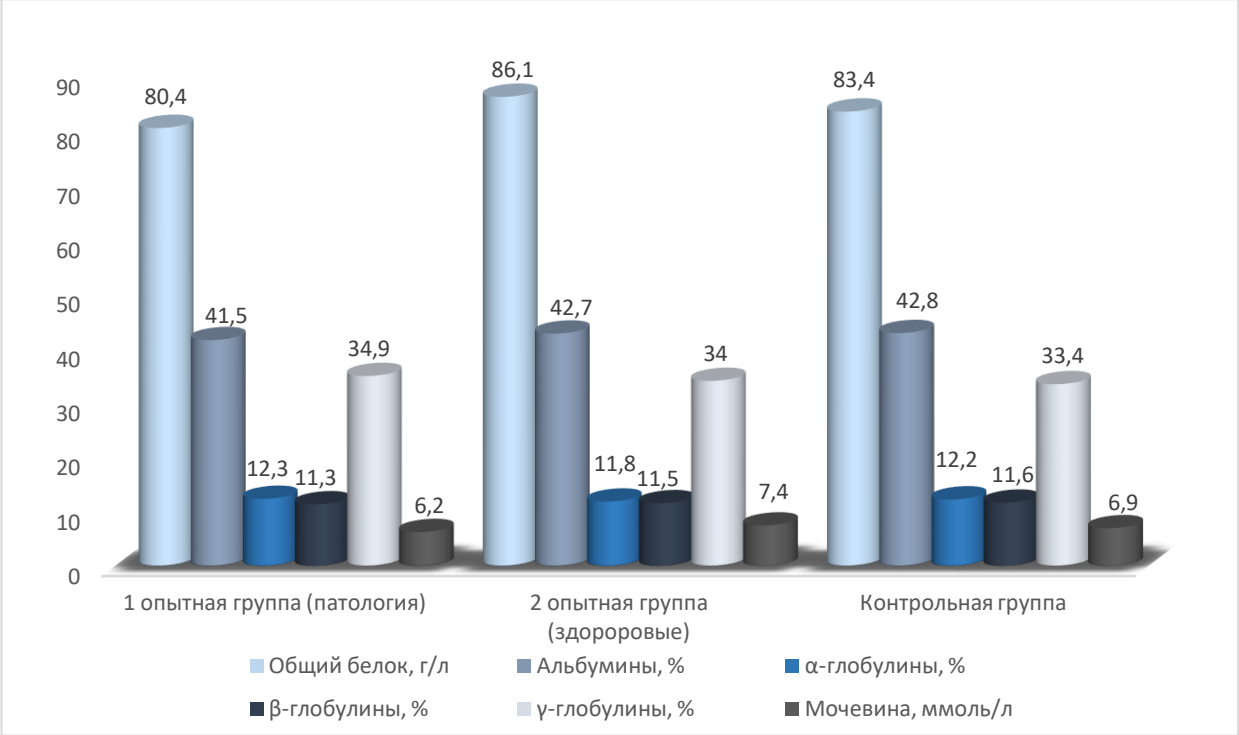


Рисунок 41 – Показатели белкового обмена опытных и контрольных коров на 21 день эксперимента

Во 2 опытной группе также отмечено повышение протеинсентетической функции организма. С 7 дня эксперимента до его окончания уровень общего белка вырос на 7,2 %. Уровень альбуминов, который в начале эксперимента не дотягивал до нижней границы видовой нормы, вырос на 3 %.

Действие бетатиосола-L на организм животных характеризовалось увеличением мочевины в первой опытной группе на 34,8 % в сравнении с результатами 1 недели эксперимента. Подобная картина наблюдалась и во второй опытной группе, однако здесь рост показателя был менее выраженным, составляя 15,6 %, однако эти значения не являются статистически достоверными, поскольку в контрольной группе повышение мочевины было близким (15,0 %).

Уровень триглицеридов у коров первой опытной группы на протяжении всего эксперимента был ниже референсных значений. И хотя прослежи-

валась динамика к его возрастанию, данный показатель к концу эксперимента так и не достиг нижней границы видовой нормы.

При оценке показателей глюкозы в сыворотке крови следует отметить достоверное повышение ее концентрации в первой опытной группе на 41,2 %. Во второй опытной группе уровень глюкозы к концу опыта увеличился на 21,7 % (рис. 42) (Абрамов А. А., 2020).

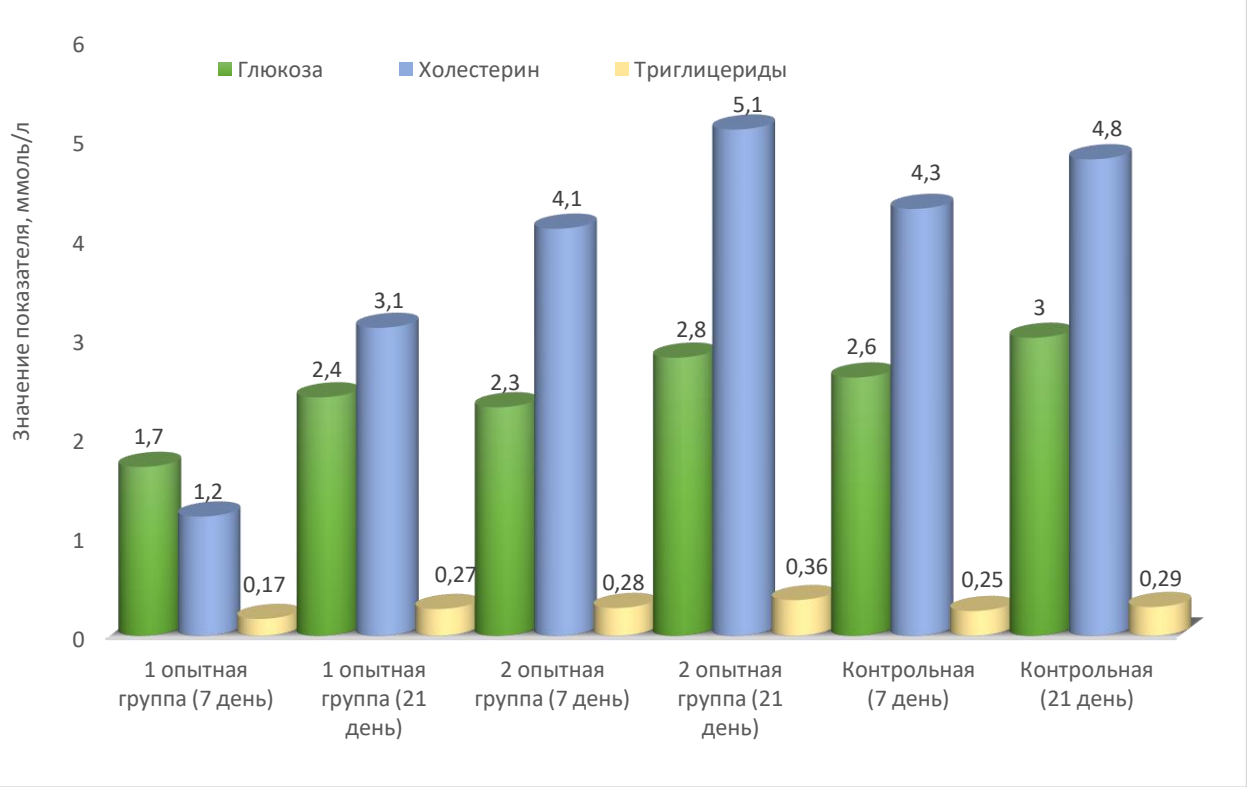


Рисунок 42 – Динамика показателей углеводного и липидного обмена коров

Введение препарата вызвало похожие изменения и в содержании холестерина. В первой опытной группе его концентрация возросла в 2,6 раза, во второй опытной группе – на 24,3 % соответственно. В контрольной группе колебания уровня холестерина находились в диапазоне видовой нормы в течение всего периода эксперимента.

Отмечено положительное влияние бетатиосола-L на активность гепатоиндикаторных ферментов в группе животных с обменными нарушениями (рис. 43) (Абрамов А. А., 2020).

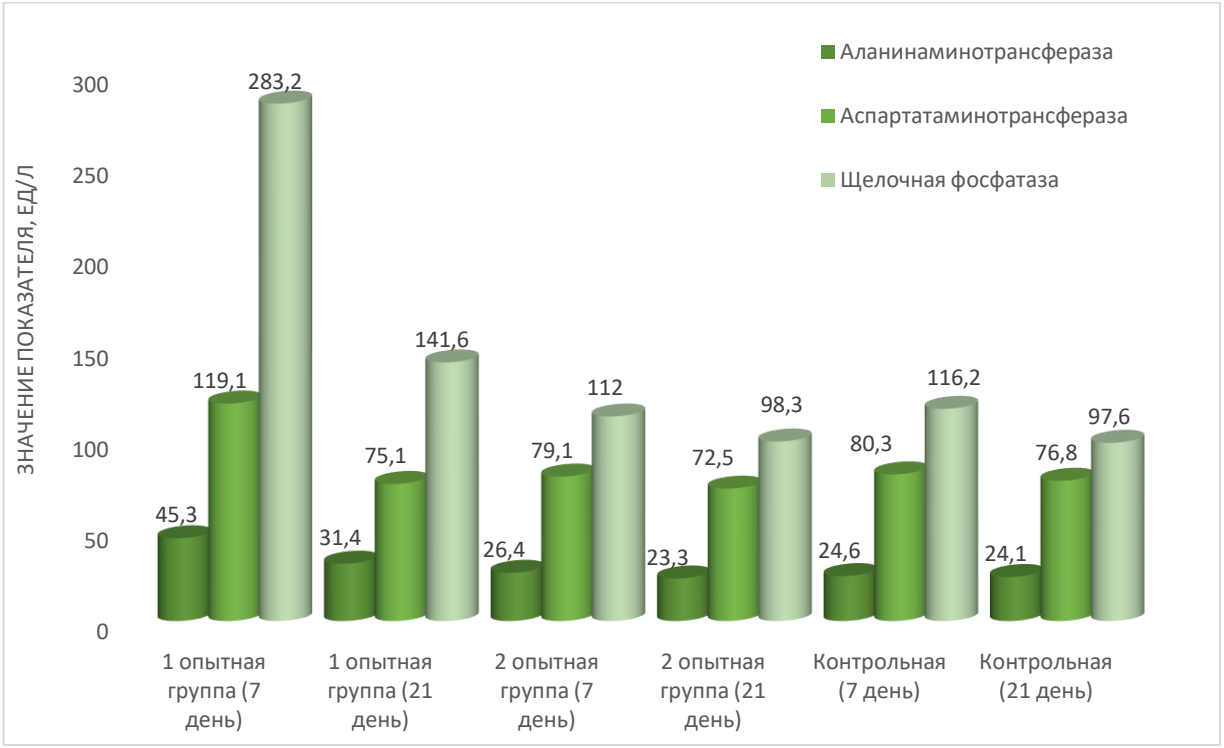


Рисунок 43 – Динамика показателей ферментного обмена коров

Так, в первой опытной группе уровень АлАТ снизился на 30,7 %, АсАТ – на 36,9 %. Снижение щелочной фосфатазы было наиболее значимым (в 2 раза) относительно начальных показаний.

У клинически здоровых коров подобного фармакодинамического эффекта от применения бетатиосола-L не установлено. По гепатоиндикаторным ферментам к концу опыта прослеживалась динамика их снижения в рамках референсных значений на 11,7 % (АлАТ), 8,3 % (АсАТ) и 12,2 % (ЩФ).

Применение бетатиосола-L оказало положительное влияние на уровень каротина в обеих опытных группах. В первой опытной группе, где в начале эксперимента фиксировалась гипокаротинемия, через три недели введения препарата уровень данного показателя увеличился в 1,48 раза. В группе, где бетатиосол-L вводили здоровым животным, препарат проявил более выраженное действие – уровень каротина достоверно увеличился в 1,72 раза (Абрамов А. А., 2020).

Значения кальция по всем группам были на уровне тенденции повышения. Показатели фосфора в 1 опытной группе к концу эксперимента увеличились в 1,3 раза (рис. 44).

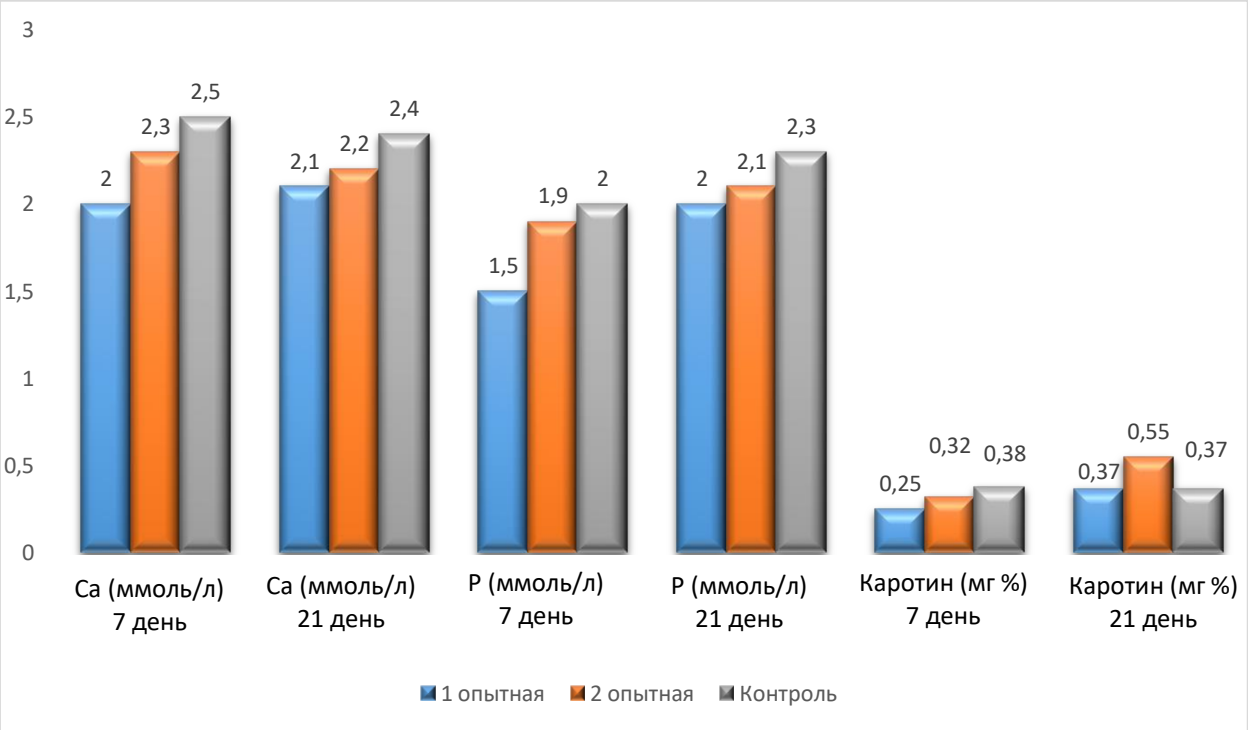


Рисунок 44 – Влияние бетатиосола-L на витаминно-минеральный обмен коров

Следовательно, можно сделать вывод, что применение бетатиосола-L благоприятно влияет на биохимические показатели крови как коров с нарушениями работы печени, так и здоровых животных.

Степень эндогенного токсикоза в организме коров изучалась по концентрации молекул средней массы (МСМ) в начале экспериментального периода и на момент завершения опыта (на 21 день исследования).

Отмечено, что к концу исследований в группе с нарушениями работы печени (рис. 45) этот показатель снизился в 1,33 раза, в сравнении с показателями 1 недели опыта, в группе здоровых коров, где также применялся препарат, разница составила 6,0 % (на уровне тенденции) (Абрамов А. А., 2020).

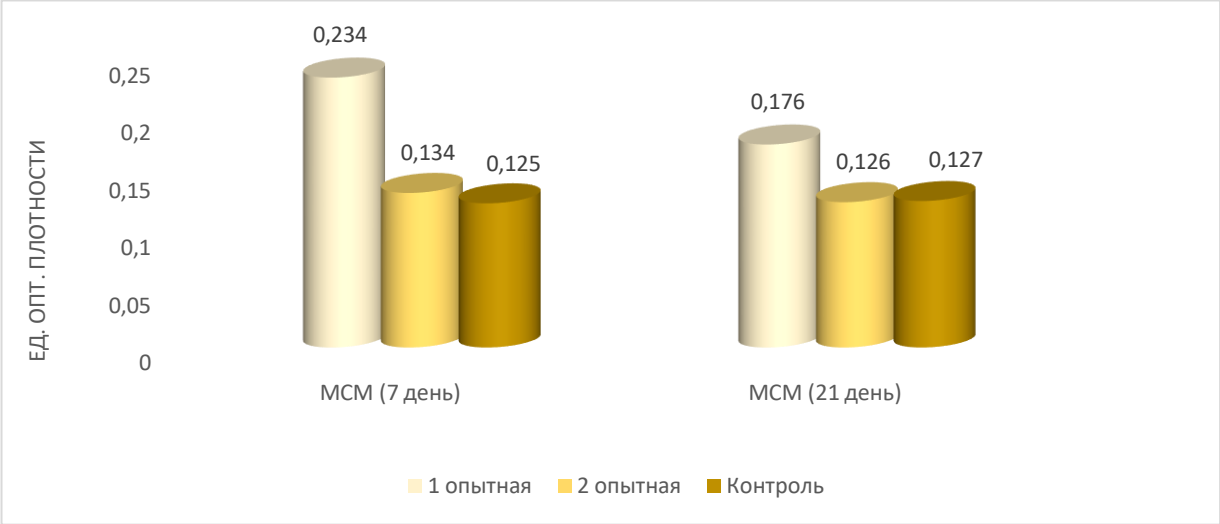


Рисунок 45 – Влияние бетатиосола-L на уровень эндогенной интоксикации в организме коров

Таким образом, бетатиосол-L ослабляет уровень эндогенной интоксикации в организме коров с нарушениями работы печени, снижая содержание среднемолекулярных пептидов в крови животных.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) происходят постоянно, имея важное значение для организма. Влияние ПОЛ проявляется в обновлении состава и поддержании функциональных свойств биомембран, участии в энергетических процессах, клеточном делении, синтезе биологически активных веществ. Однако избыточная активация процессов цепного свободнорадикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях множества различных видов свободных радикалов, как первичных, так и вторичных, возникающих в результате окислительной деградации липидов.

К первичным продуктам липопероксидации относятся диеновые конъюгаты (ДК) и кетодиены (КД), которые, являясь нестойкими соединениями, подвергаются дальнейшей окислительной дегенерации с образованием вторичных продуктов окисления – ненасыщенных альдегидов (малонового диальдегида – МДА). В этом случае, положительный эффект антиоксидантных соединений заключается в их способности вступать в реакцию со свободными радикалами и нейтрализовать их вредное воздействие на клеточные структу-

ры. Кроме того, антиоксиданты могут действовать опосредованно, снижая скорость окислительных реакций и уменьшая их вредные последствия.

Антиоксидантная активность бетатиосола-L изучалась по динамике изменения первичных и вторичных продуктов липопероксидации в крови опытных коров.

Установлено, что в начале исследования у животных первой опытной группы уровень всех продуктов ПОЛ был увеличен в сравнении со значениями здоровых коров в следующих пределах: ДК – на 41,9 % относительно второй опытной группы и на 39,0 % относительно контрольных аналогов; КД – на 32,6% и 31,3 % и МДА – на 25,7 % и 31,0 % соответственно. Тогда как использование бетатиосола-L способствовало снижению первичных продуктов липопероксидации на 17,9 % (ДК) и 13,5 % (КД) (рис. 46). Уровень малонового диальдегида в первой опытной группе снизился к концу экспериментального периода на 15,8 % (Абрамов А. А., 2019).

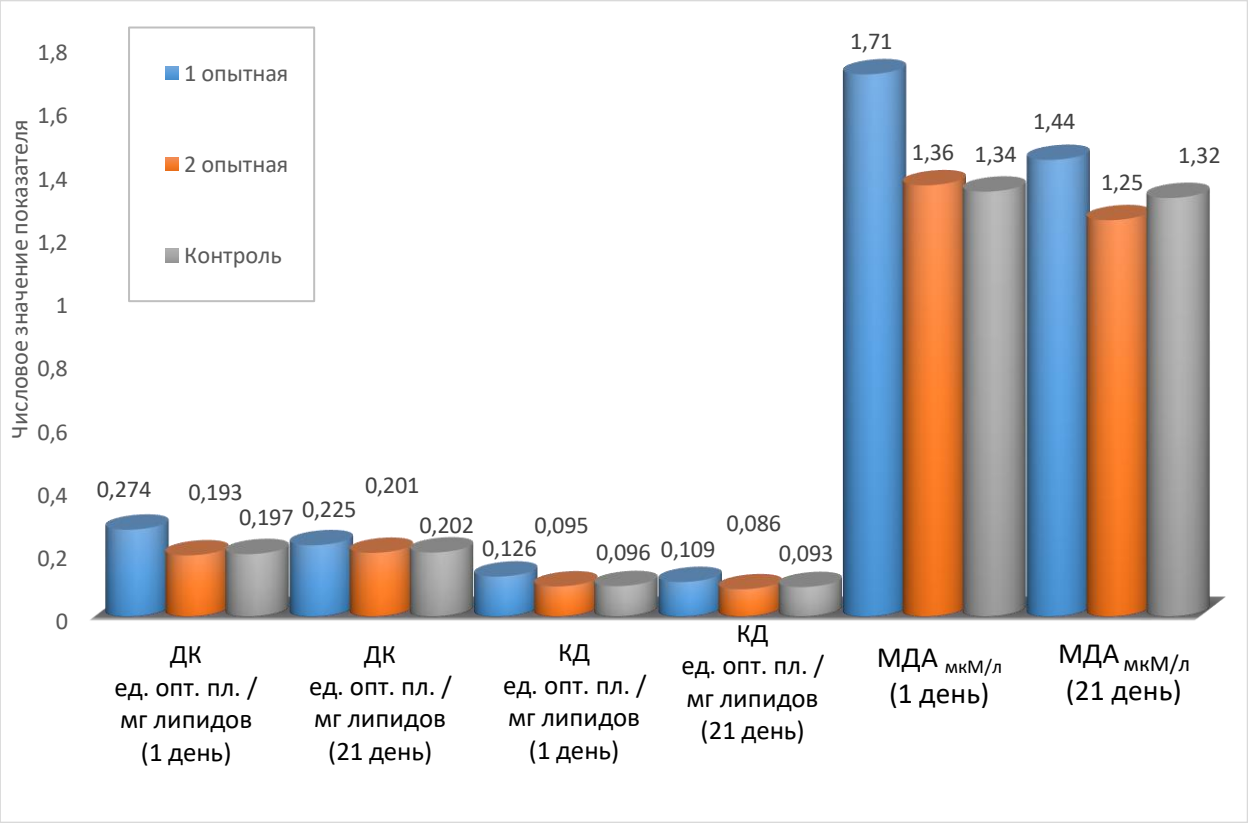


Рисунок 46 – Влияние бетатиосола-L на антиоксидантную защиту организма коров

Бетатиосол-L практически не оказал влияния на содержание диеновых конъюгатов у здоровых животных. Уровень этих показателей был сопоставим с аналогичными значениями в крови контрольных животных. Однако, при анализе кетодиенов и малонового диальдегида были выявлены диагностически значимые различия между второй опытной и контрольной группами коров, где уровень указанных маркеров окислительного стресса был ниже в группе, получавшей бетатиосол-L на 7,5 % и 5,3 % соответственно.

Эти результаты позволяют предположить, что антиоксидантное действие бетатиосола-L обусловлено его способностью восстанавливать функциональную активность ферментативной антиоксидантной системы, что приводит к снижению концентрации активных метаболитов перекисного окисления липидов в крови.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что бетатиосол-L проявляет комплексный спектр положительных эффектов, включая улучшение клинического состояния животных, нормализацию биохимического гомеостаза, а также высокую антитоксическую и антиоксидантную активность. Эти свойства делают его перспективным препаратом для применения в ветеринарной практике.

2.3.5.2 Фармакологические свойства филоквертина

2.3.5.2.1 Влияние филоквертина на молочную продуктивность, ветеринарно-санитарные и технологические показатели молока

Целью настоящего исследования явилась оценка качества молока коров по ряду показателей ВСЭ (органолептические и физико-химические характеристики, количество молочных шариков), после применения филоквертина, а также его влияние на уровень лактации коров в условиях МТФ.

В ходе диспанцеризационных мероприятий на МТФ у 38 коров дойного стада был диагностирован жировой гепатоз, из которых у 30 животных пато-

логия проявлялась в субклинической форме (Мерзленко Р. А., 2012). Анализ контрольных проб молока от этих животных показал снижение уровня молочного жира в среднем на 9–12 %, молочного белка – на 10–13 % относительно здоровых животных, отмечалось снижение молочной продуктивности (Абрамов А. А., 2022).

Для достижения поставленных целей животные с субклинической формой гепатоза были разделены на две равные группы (n=15): 1 группа получала гепатопротектор филоквертин (10 мл на животное ежедневно) в течение 21 дня, в другой группе фармакотерапия не применялась. Третья группа (n=15) была сформирована из здоровых коров для контроля изучаемых показателей.

По окончанию эксперимента при лабораторном анализе проб молока были получены следующие результаты:

При органолептической оценке молока значимой разницы между группами не выявлено. Молоко от коров всех групп соответствовало критериям качества: было белого цвета с желтоватым оттенком, однородной консистенции, без посторонних включений, с запахом, свойственным натуральному свежему молоку, сладковатое на вкус. В абсолютной плотности молока значимых изменений между группами не установлено (Абрамов А. А., 2022).

После применения филоквертина в молоке коров установлено увеличение содержания белка на 17,5 % и жира на 16,1 % относительно группы, где филоквертин не применялся. Наблюдалось увеличение количества жировых шариков на 12,2 % (таблица 37).

Принято считать, что молочный жир в молоке представляет собой устойчивую субстанцию в виде жировых шариков разных размеров, заключенных в оболочку.

Таблица 37 – Органолептические и физико-химические параметры молока коров по завершению эксперимента (M±m; n=15)

Показатель	Группы		
	1 – без терапии	2 – с терапией	3 – здоровые коровы
Цвет	Белый, с желтоватым оттенком		
Консистенция	Однородная жидкость, без включений		
Вкус и запах	Запах, свойственный свежему молоку, сладковатого вкуса		
Плотность, кг/м^3	1029±1,52	1031±2,31	1031±1,87
МДБ, %	2,68±0,16	3,15±0,21	3,19±0,21
МДЖ, %	3,05±0,11*	3,54±0,15	3,41±0,23
Количество молочных жировых шариков, млрд/мл	2,809±0,141*	3,153±0,119	3,181±0,127
Доля мелких шариков (до 2 мкм), %	4,53	3,18	3,11
Доля средних шариков (2-3 мкм), %	9,10	9,97	10,87
Доля крупных шариков (> 3 мкм), %	86,37	86,85	86,02

Примечание: степень достоверности *p≤0,05 по отношению к группе здоровых животных

Кинетическая устойчивость такой субстанции (по консистенции напоминающей эмульсию), то есть длительность равномерного распределения жировых шариков в плазме молока, будет зависеть от их размеров, что напрямую отражается на производственном назначении молока (Благовещенская Т. И., 1982).

При некоторых патологических состояниях организма происходит разрушение оболочки жировых шариков и в молоке появляется дестабилизированный жир, что пагубно влияет на его технологические свойства. В первую очередь, величина и размер жировых шариков оказывают влияние на технологические свойства масла, изготовляемого из молока (Абрамов А. А., 2022).

Масло наилучшего качества получается из молока, в котором преобладают шарики крупного и среднего диаметра. Небольшой диаметр молочных жировых шариков приводит к большому количеству летучих жирных кислот в масле, в результате чего оно становится крошливым и невкусным (Благовещенская Т. И., 1982).

Развитие гепатопатологии у коров привело не только к снижению жирности молока, но и к измельчению молочных жировых шариков – при разнице в доле мелких шариков относительно аналогов с фармакотерапией на 42,5 %.

При этом, между группой коров с терапией филоквертином и группой здоровых животных исследуемые параметры молока существенных различий не имели (Абрамов А. А., 2022).

Параллельно с анализом качества молока были проведены исследования по влиянию филоквертина на продуктивность молочных коров в период терапии жирового гепатоза. Мониторинг удоев проводился в течение 21 дня, каждый день рассчитывался средний удой по каждой из групп, полученные результаты представлены на графике (рис. 47).

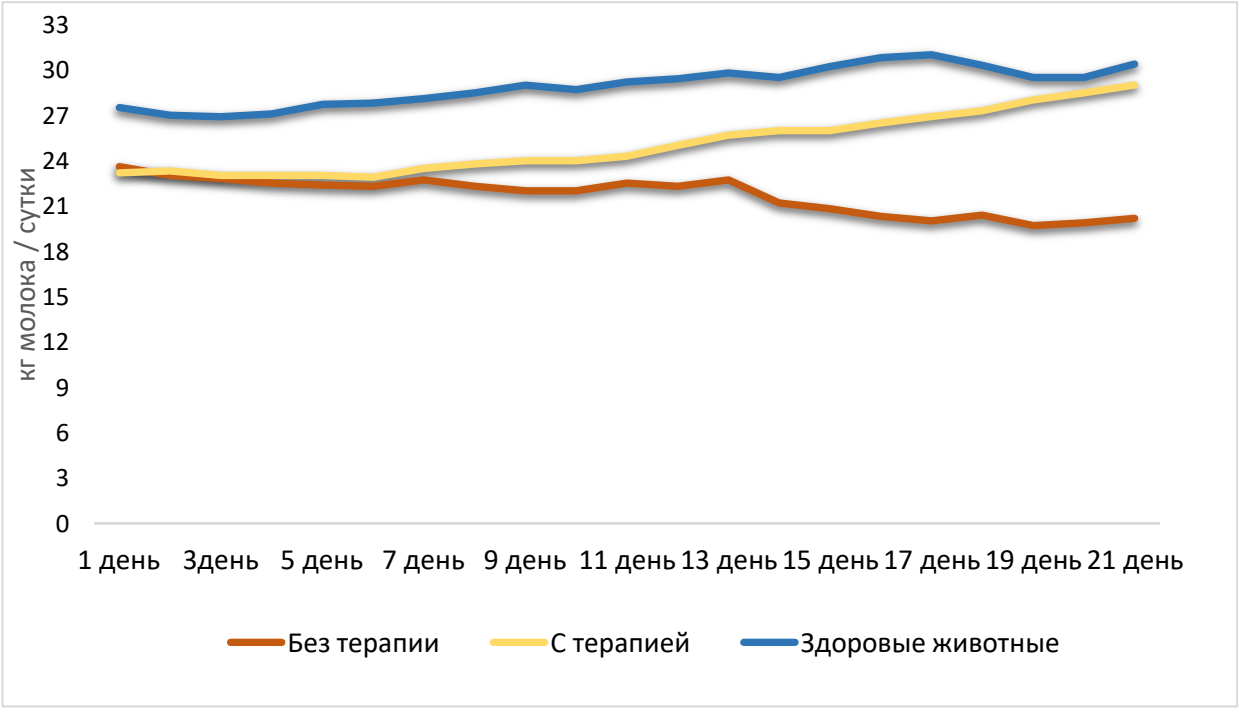


Рисунок 47 – Динамика удоев коров в течение периода исследования (n=15)

Среднесуточный удой за период исследований (21 день) по группе здоровых животных составил 28,9 кг молока, в группе коров с субклинической формой гепатоза и терапией филоквертином – 25,1 кг (на 13,1 % ниже здоровых аналогов и на 15,7 % выше, чем у коров без терапии), а в группе больных коров без применения гепатопротектора – 21,7 кг (на 24,9 % ниже показателей здоровых коров). Стоит отметить, что уже с 7 дня применения препарата в группе с фармакотерапией наметилась положительная динамика удоев.

Так, к 21 дню эксперимента среднесуточный удой по данной группе составил 29 кг, что всего на 4,6 % ниже соответствующего показателя группы здоровых коров. У больных коров без терапии динамика удоев в течение всего периода была отрицательной, и на последний день эксперимента разница среднесуточного показателя с группой контроля (здоровые животные) составила 33,6 % (Абрамов А. А., 2022).

Результаты исследования свидетельствуют о значительном положительном влиянии фармакотерапии гепатопротектором на качественные характеристики получаемого молока. По истечении 21 дня после начала курса лечения гепатопротектором, показатели ветеринарно-санитарной экспертизы (ВСЭ) молока коров с гепатозом существенно не отличались от параметров молока здоровых животных. Более того, содержание крупных жировых шариков в молоке коров, получавших филоквертин, оказалось незначительно выше, чем у контрольных животных, что свидетельствует о положительном воздействии препарата на физико-химические свойства молока.

Стабильность и эффективность действия филоквертина на уровень лактации коров подтверждается устойчивым ростом среднесуточных удоев, начиная с 7 дня применения препарата. Данный факт указывает на высокую степень корреляции между терапевтическим эффектом гепатопротектора и продуктивностью животных, что делает его использование перспективным направлением в ветеринарной медицине и животноводстве.

2.3.5.3 Фармакологические свойства гепрасана-НЕО

2.3.5.3.1 Влияние гепрасана-НЕО на рыбоводно-биологические, биохимические показатели крови и гистологическую структуру органов молоди стерляди

Выращивание особо ценных видов рыб в нашей стране активно развивается после масштабного истощения естественных рыбных ресурсов, в частности, осетровых рыб в Каспийском и Азово-Черноморском бассейнах в конце 20 начале 21 века. Однако до сих пор нет развитой общепринятой системы ветеринарного и зоотехнологического обеспечения данной отрасли. А резкое подорожание и снижение объема поставок качественных полнорационных импортных кормов привело к стихийному развитию отечественных производителей, качество продукции которых пока не достигло уровня зарубежных аналогов (Максим Е. А., 2022).

Качество кормов является критически важным фактором, оказывающим значительное влияние на все этапы онтогенеза рыб вне зависимости от специализации рыбоводного хозяйства (Чернышов Е. В., 2018). В условиях интенсивного кормления, где основная продукция формируется за счет использования полнорационных комбикормов (ПК), существует риск возникновения обменных заболеваний, обусловленных неполноценностью или недоброкачественностью кормовых компонентов, нарушениями технологии выращивания и физиологически неверным режимом кормления. Наиболее уязвимой системой организма рыб, подверженной негативному воздействию вышеуказанных факторов, является гепатобилиарная система, которая, под управлением печени как центрального органа метаболизма, обеспечивает гомеостаз, выполняя около 500 разнообразных функций, включая детоксикацию экзогенных и эндогенных токсинов. На сегодняшний день одной из наиболее распространенных патологий, поражающих поголовье рыбоводческих предприятий, является жировой гепатоз (Абрамов А. А., 2018).

Основной этиологический фактор данного заболевания в аквакультуре заключается в длительном использовании однообразного искусственного корма концентратного типа, а также, зачастую в его недоброкачественности и несбалансированности. Это приводит к чрезмерной нагрузке на гепатоциты печени, что вызывает жировое перерождение паренхимы органа и постепенную утрату его функциональных возможностей (Киряев И. В., 2019; Юрин Д.А., 2020). В результате наблюдается замедление роста и развития рыб, увеличение падежа, снижение репродуктивности, а также ухудшение вкусовых и питательных характеристик продукции. При длительном выращивании рыбы данное заболевание может привести к необратимым изменениям в гепатобилиарной системе и даже массовому падежу рыбопоголовья. (рис. 48–49).



Рисунок 48 – Печень осетра с обширными макроскопическими патологическими изменениями органа

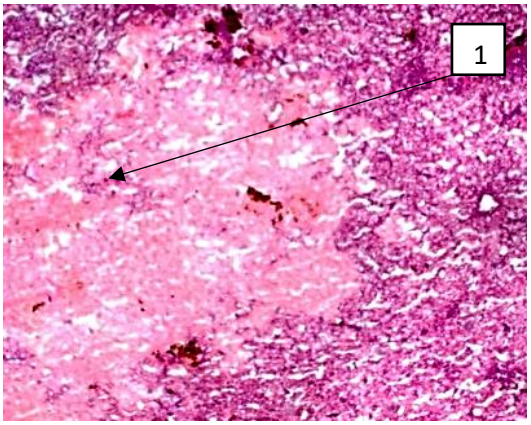


Рисунок 49 – Участок некроза паренхимы печени осетра, образовавшийся в результате прогрессирующего жирового гепатоза (1) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200

Поэтому для обеспечения населения качественной отечественной рыбной продукцией необходимо развитие методов и средств ветеринарного обеспечения рыбоводческих хозяйств, в частности, разработка и внедрение в практику рыбоводов эффективных гепатопротекторных средств, которые позволят сохранить функции печени на физиологически нормальном уровне в течение всего периода выращивания (Абрамов А. А., 2025).

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния нового гепатопротекторного препарата гепрасана-НЕО, включенного в состав полнорационного комбикорма, на рыбоводно-биологические, биохимические показатели крови, макроскопическую и гистологическую структуру органов молоди стерляди после 60-дневного курса применения. Для решения поставленных задач был проведен производственный эксперимент в условиях рыбоводческого хозяйства Республики Адыгеи (КФХ Дербе А. А., аул Панахез) на сеголетках стерляди. Клиническая часть исследования проводилась в специализированных бассейнах, водоснабжение которых осуществлялось из местного пруда. В случае необходимости температура воды корректировалась путем подмешивания воды из артезианской скважины.

Гидрохимические показатели воды в пруду, скважине и бассейнах соответствовали нормативным требованиям, установленным для рыбоводческих хозяйств. Условия содержания поголовья были оптимизированы в соответствии с передовыми технологиями аквакультуры, применяемыми на классических рыбоводных заводах, что обеспечивало высокую выживаемость и продуктивность рыбы. Кормление рыбопоголовья осуществлялось с использованием специализированных полнорационных кормов, производимых ООО «Практика» (пгт. Ильский, Северский район Краснодарского края) (рис. 50) (Абрамов А. А., 2023).



Рисунок 50 – Опытный участок для проведения эксперимента

С целью проведения эксперимента было сформировано 4 группы стерляди по 150 рыб в каждой (рис. 51).



Рисунок 51 – Опытная стерлядь на 45 день эксперимента

Контрольная группа получала только гранулированный корм, 1 опытная группа получала комбикорм с добавлением 0,5 % исследуемого гепатопротекторного препарата, 2 опытная группа – комбикорм с 1,5 % гепрасана-НЕО, а 3 опытная группа – комбикорм с 3,0 % гепрасана-НЕО на единицу массы корма (препарат вносили в корм методом перегрануляции). Кормление производилось вручную. Период клинической части эксперимента составил 60 суток (таблица 38) (Абрамов А. А., 2024).

Таблица 38 – Схема производственного опыта

Группа	Рыб, шт.	% гепрасана-НЕО	Кол-во корма, кг	Продолжительность опыта, суток
Контрольная	150	–	30	60
1 опытная	150	0,5	30	60
2 опытная	150	1,5	30	60
3 опытная	150	3,0	30	60

Для оценки результатов эксперимента в процессе его проведения и по его завершении были определены следующие ключевые показатели у рыб всех исследуемых групп: средняя масса тела, длина тела через 30 дней после

начала опыта, валовой прирост массы одной особи за 60 дней, среднесуточный прирост, выживаемость рыб, коэффициент упитанности, потребление корма на одну голову за период эксперимента, затраты кормов на 1 кг прироста массы рыбы и состав микрофлоры кишечника опытных и контрольных гидробионтов.

После завершения курса применения гепрасана-НЕО были установлены основные рыбоводно-биологические показатели, характеризующие рост и развитие стерляди в опытных и контрольной группах (таблица 39).

Таблица 39 – Основные рыбоводно-биологические показатели выращивания молоди стерляди с применением кормов с гепрасаном-НЕО

Показатели	Группа			
	Контрольная	1 опытная (0,5 %)	2 опытная (1,5 %)	3 опытная (3,0 %)
Средняя масса рыб, г: начальная	30,1±0,03	30,0±0,02	30,1±0,04	29,9±0,03
Средняя масса рыб, г: конечная	106,4±0,4	113,2±0,2	127,1±0,3*	111,0±0,2
В % к контролю	100	106,4	119,5	104,3
Длина тела спустя 30 дней выращивания, см	14,9±0,1	15,1±0,2	15,2±0,1	15,1±0,1
В % к контролю	100,0	101,1	102,2	101,1
Валовой прирост 1 рыбы за 60 дней, г	76,3	83,2	97,0	81,1
В % к контролю	100,0	109,0	127,1	106,3
Среднесуточный прирост, г	1,3	1,4	1,6	1,4
Выживаемость рыбы, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Коэффициент упитан.	3,22	3,31	3,60	3,25

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю $p \leq 0,05$

Анализ данных таблицы позволяет сделать вывод о том, что рыбы из опытных групп демонстрировали значительно более высокий темп роста по сравнению с контрольными аналогами. В частности, разница в средней массе тела стерляди к концу экспериментального периода составила 6,4, 19,5 и

4,3 % в 1, 2 и 3 опытных группах соответственно, по сравнению с контрольной группой.

Анализ динамики прироста массы тела в течение 60 дней эксперимента показал следующие результаты: в контрольной группе прирост составил 253,5 % (76,3 г), в 1 опытной группе – 277,3 % (83,2 г), во 2 опытной группе – 322,3 % (97 г), в 3 опытной группе – 271,2 % (81,1 г). Эти данные свидетельствуют о значительном повышении интенсивности обменных процессов и улучшении усвояемости питательных веществ из корма в опытных группах. Данный эффект, вероятно, обусловлен воздействием антиоксидантов, детоксикантов, мембранопротекторов биоактивного комплекса соединений, входящих в состав исследуемого гепатопротектора (Абрамов А. А., 2023).

Валовый прирост 1 рыбы за 60 дней в опытных группах был выше в среднем на 14,2 % относительно контрольной группы, что свидетельствует о положительном влиянии гепатопротектора на метаболические процессы рыбы. Коэффициент упитанности, являющийся интегральным показателем физиологического состояния животных, достиг максимальных значений во второй опытной группе, где концентрация гепрасана-НЕО в рационе составила 1,5 %. В опытных группах данный показатель превысил контрольные значения на 2,8 %, 11,8 % и 0,9 % соответственно (1–3 опытные группы). За весь период эксперимента летальных исходов не зарегистрировано ни в одной из исследуемых групп, что указывает на высокую адаптационную способность животных к введению в корма гепрасана-НЕО.

Как показывают полученные в ходе опыта данные, количество потребленного корма на 1 голову не всегда коррелирует с приростами массы тела по группе. В контрольной группе при среднем потреблении корма 137,4 г на голову валовой прирост массы за 60 дней составил 76,3 г, в то время как во второй опытной группе, несмотря на снижение потребления корма на 22,4 % относительно контроля, прирост массы превысил контрольные значения на 27,1 %. Наблюдаемая тенденция может быть обусловлена улучшением био-

доступности питательных веществ вследствие введения гепатопротектора (Абрамов А. А., 2023).

Экономические показатели использования кормов с гепатопротектором также были выше в опытных группах. Снижение кормового коэффициента (затрат кормов на 1 кг прироста массы) относительно контрольной группы составило 11,1 % в первой опытной группе, 38,9 % во второй и 27,8 % в третьей, что свидетельствует о высокой рентабельности применения гепатопротекторных добавок в кормлении осетровых (таблица 40).

Таблица 40 – Потребление и затраты кормов для сеголеток стерляди за период эксперимента

Показатели	Группа			
	Контрольная	1 опытная (0,5 %)	2 опытная (1,5 %)	3 опытная (3,0 %)
Потреблено корма на 1 голову, г	137,4	129,3	106,6	105,6
Затраты кормов, кг/кг прироста	1,8	1,6	1,1	1,3
В % к контролю	100,0	88,9	61,1	72,2

Результатами микробиологического анализа установлено, что уровни исследуемых микроорганизмов в пробах толстого отдела кишечника опытных и контрольной групп стерляди находились в пределах физиологической нормы, характерной для данного вида (таблица 41).

Таблица 41 – Состав кишечной микрофлоры сеголетков стерляди по завершению опыта

Показатели	Группа			
	Контрольная	1 опытная (0,5 %)	2 опытная (1,5 %)	3 опытная (3,0 %)
Кишечная палочка, КОЕ/мл	$6{,}0\times10^{7}$	$3{,}1\times10^{6}$	$3{,}4\times10^{5}$	$3{,}0\times10^{4}$
Сенная палочка, КОЕ/мл	$2{,}2\times10^{5}$	$2{,}5\times10^{4}$	$2{,}0\times10^{4}$	$1{,}8\times10^{4}$
Стафилококк, КОЕ/мл	$1{,}0\times10^{6}$	$1{,}0\times10^{4}$	$1{,}0\times10^{3}$	$1{,}3\times10^{2}$
Энтерококк, КОЕ/мл	$5{,}0\times10^{1}$	$4{,}2\times10^{1}$	$1{,}5\times10^{1}$	$3{,}0\times10^{1}$

60-дневный курс применения гепрасана-НЕО в составе полнорационных кормов привел к существенной разнице в биохимических показателях крови между опытными и контрольной группами (таблица 42).

Таблица 42 – Биохимические показатели сыворотки крови молоди стерляди после курса применения гепрасана-НЕО (M±m; n=10)

Показатель	Группа			
	Контрольная	1 опытная	2 опытная	3 опытная
Общий белок, г/л	40,7±2,41	44,1±3,54	51,7±2,15*	53,0±3,21*
Мочевина, ммоль/л	4,5±0,17	4,5±0,22	4,7±1,25	4,1±0,44
Глюкоза, ммоль/л	3,4±0,17	3,5±0,23	3,9±0,41	4,0±0,33
АсАТ, Ед/л	193,8±2,23	177,2±3,75	162,8±3,90*	169,3±4,79
АлАТ, Ед/л	41,7±2,95	38,5±1,83	33,7±3,07	35,1±2,31
Билирубин общий, мкмоль/л	7,8±0,23	7,6±0,31	7,1±0,27	7,5±0,13
Са, ммоль/л	2,5±0,11	2,8±0,34	3,1±0,25	2,9±0,12
Р, ммоль/	3,0±0,29	3,5±0,19	4,2±0,15*	3,8±0,23

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю $p \leq 0,05$

Установлено, что в сыворотке крови молоди стерляди уровень общего белка во 2 и 3 опытных группах был на 27,0 и 30,2 % выше аналогичного показателя контрольной группы, что может свидетельствовать об улучшении протеинсинтетической функции печени у рыб, получавших гепатопротектор. Уровень глюкозы во 2 и 3 опытных группах превышал показатели контроля на 14,7 и 17,6 % соответственно. Повышение концентрации глюкозы, являющейся ключевым энергетическим маркером, может быть обусловлено улучшением ассимиляции кормов и нормализацией углеводного метаболизма у стерлядей экспериментальных групп. Уровень аминотрансфераз, отражающий степень повреждения паренхимы печени при гепатопатиях, в экспериментальных группах был значительно ниже по сравнению с контрольными аналогами. Наибольшая разница была зафиксирована во 2 опытной группе (по АлАТ –19,2 %, по АсАТ – 16,0 %), что указывает на высокую гепатозащитную активность исследуемого препарата. Уровень таких жизненно важных микроэлементов, как Са и Р был устойчиво выше по опытным группам

относительно контроля (в 1 опытной группе – Са на 12 %, Р на 16,7 %; во 2 опытной группе – на 24 и 40 %; а в 3 опытной группе – на 16 и 26,7 % соответственно).

В результате гистологического исследования в группе с 3 %-ным содержанием гепатопротектора в гистосрезах печени фиксировались следующие изменения: архитектоника органа на большей части исследуемых препаратов не нарушена, наблюдаются немногочисленные очаги жирового перерождения паренхимы органа (жировая дистрофия печени), на некоторых срезах гепатоциты заполнены жировыми включениями, присутствуют немногочисленные очаги пролиферации (рис. 52).

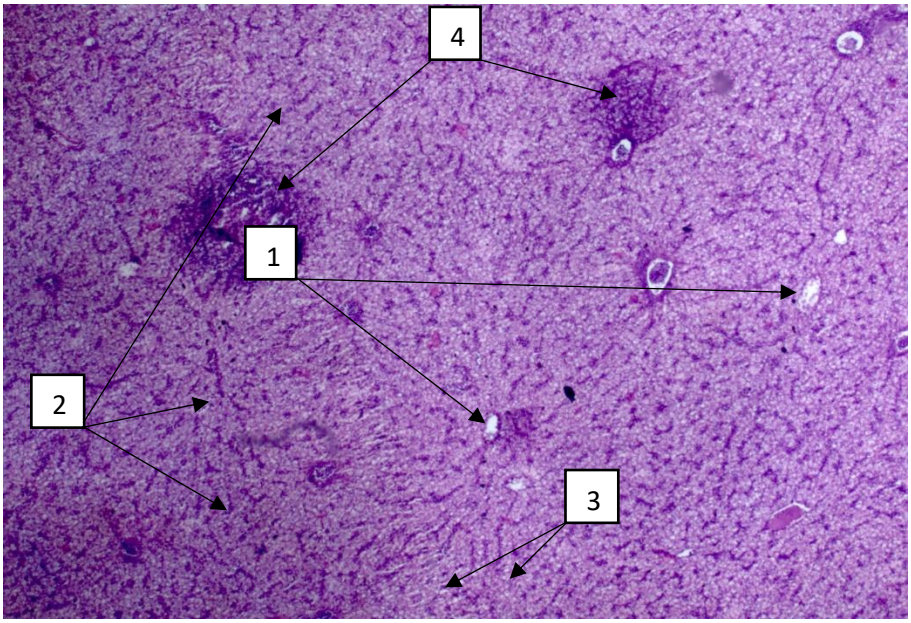


Рисунок 52 – 3 опытная группа (3,0 % гепатопроотектора) – печеночный проток в норме (1); паренхима печени без патологий (2); немногочисленные участки жировой дистрофии (3), очаги пролиферации (4) Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

В группе с 1,5 %-ным содержанием гепрасана-НЕО были зафиксированы гистологические изменения, аналогичные результатам, полученным в предыдущей группе. Наблюдалось чередование немногочисленных очагов липоматоза с обширными участками нормальной ткани печени (рис. 53).

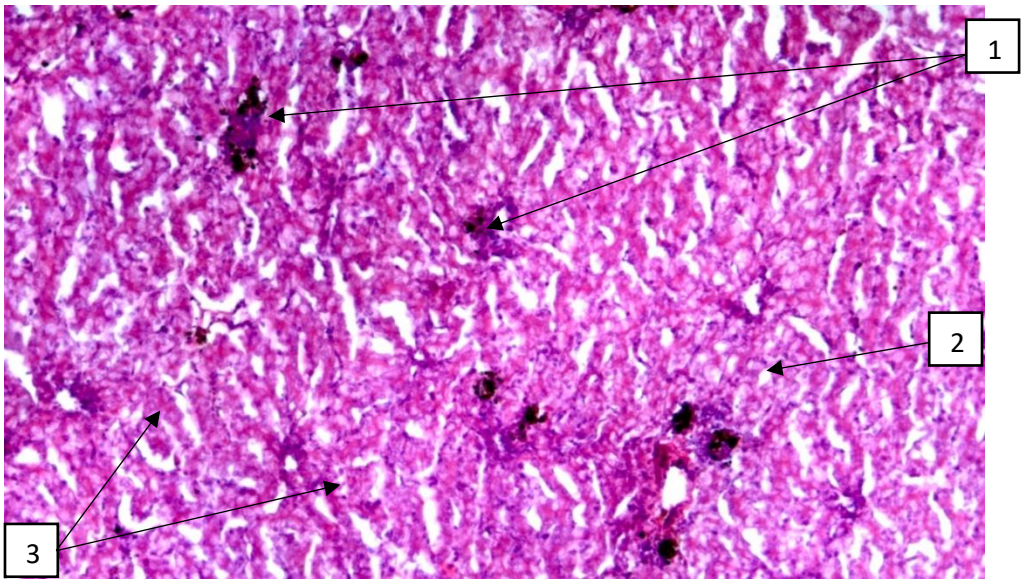


Рисунок 53 – 2 опытная группа (1,5 % гепатопротектора) – Включения гемосидерина в печеночной ткани (1); жировые капли в гепатоцитах (2); сохранение балочной структуры органа (3)
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400

В препаратах паренхимы печени стерляди группы с применением 0,5 % гепрасана-НЕО, а также у контрольных аналогов были выявлены более выраженные патогистологические изменения по сравнению с другими группами. Архитектоника печени была нарушена, что сопровождалось значительным жировым перерождением паренхимы. Гепатоциты были заполнены множественными жировыми включениями, а в ткани паренхимы наблюдались единичные гранулы гемосидерина черного и бурого цвета. В ткани печени присутствовали очаги воспалительной реакции, лимфоидная пролиферация и мелкие некротические фокусы. В пробах были зафиксированы выраженные признаки гемосидероза и жировой дистрофии, что свидетельствует о значительном повреждении гепатоцитов и нарушении метаболических процессов в органе (рис. 54–56).

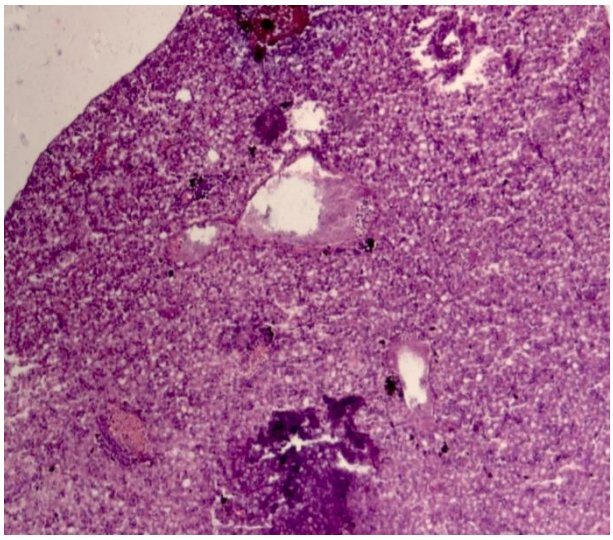


Рисунок 54 – Контрольная группа – жировая дистрофия печени, гемосидерин в печеночной ткани, участки некроза
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

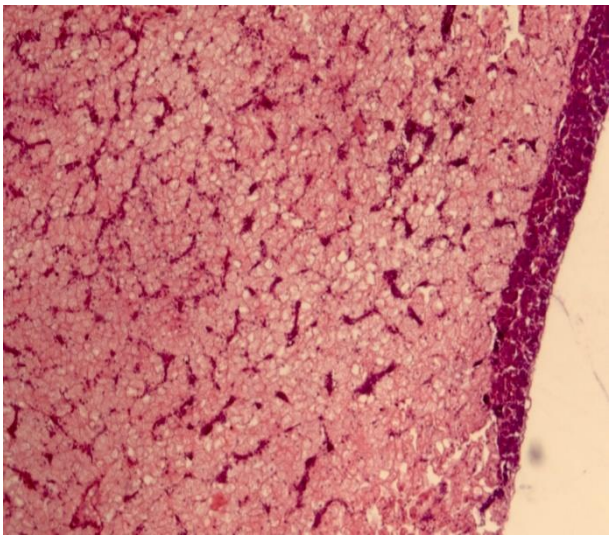


Рисунок 55 – 1 опытная группа (0,5 % гепатопротектора) – жировая дистрофия печени стерляди
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200

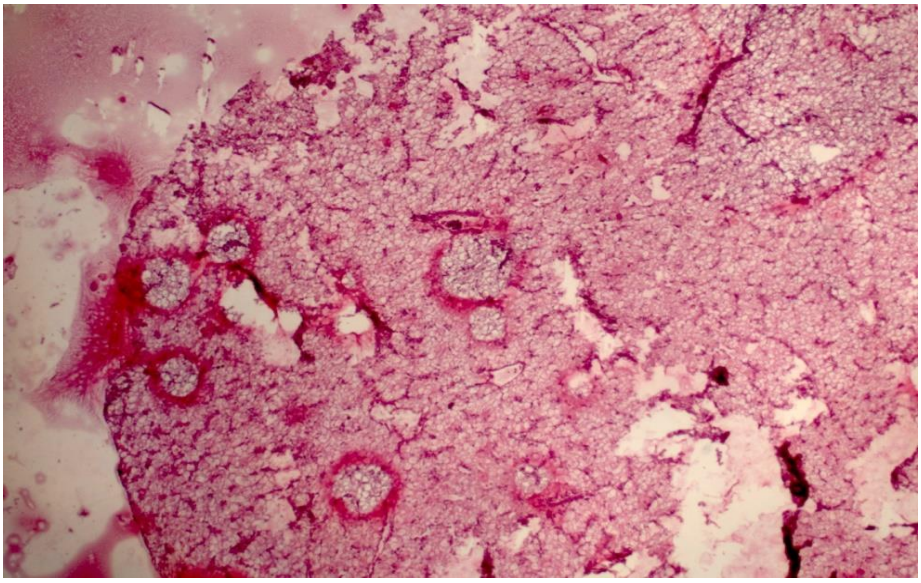


Рисунок 56 – Контрольная группа – обширные нарушения балочной структуры печени
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

Из полученных результатов подробного исследования гистологических срезов ткани печени молоди стерляди различных опытных групп, а также контрольных аналогов можно сделать вывод, что интенсивный режим кормления, огрехи в качестве и соотношении компонентов концентрированного

полнорационного корма приводят, на ряду с улучшением ростовых характеристик рыбы на ранних этапах выращивания, к выраженным патологическим изменениям ткани основного обменного органа – печени. Тем самым, в будущем прогрессирование выявленных патологий (жировой гепатоз, гепатит, некротические поражения) приведет к отставанию в росте, ухудшению качества получаемой рыбной продукции, а также усиленному падежу, как молоди, так и товарной рыбы.

Однако, внесение в комбикорм гепатопротекторного средства в концентрации 3,0 и 1,5 % на единицу массы корма позволило замедлить развитие основных фиксируемых гепатопатологий. Так, в опытной группе даже с 1,5 % содержанием гепрасана-НЕО достоверно выявлялись только немногочисленные очаги липоматоза, тогда как в группе с 0,5 % препарата и у контрольных аналогов регистрировались обширные участки жирового гепатоза, воспаление паренхимы, гемосидероз, лимфоидную пролиферацию и некротические очаги.

На основании результатов эксперимента можно сделать следующие выводы. Введение в полнорационный корм гепрасана-НЕО в выбранных концентрациях оказывает положительное влияние на рыбоводно-биологические показатели молоди стерляди, что подтверждается такими параметрами, как увеличение валового прироста массы тела до 27,1 %, коэффициента упитанности – до 11,5 %, снижение кормового коэффициента до 38,5 % и потребления корма до 22,4 %. Применение гепрасана-НЕО привело к значительным улучшениям гепатологического профиля рыбы. Наиболее значимые результаты были достигнуты во 2 опытной группе, где концентрация препарата составила 1,5 %.

Таким образом, можно заключить, что гепрасан-НЕО обладает выраженными гепатопротекторными, антиоксидантными и антитоксическими свойствами, снижая токсическую нагрузку на организм, возникающую в том числе из-за высокого содержания низкокачественного белка в концентриро-

ванных кормах. Препарат стимулирует защиту и ускоренное восстановление гепатоцитов, а также ингибирует процессы липопероксидации.

Введение гепрасана-НЕО в состав комбикорма для осетровых рыб оправдано с ветеринарной и зоотехнологической точки зрения, так как ведет к улучшению рыбоводно-биологических параметров рыбы и замедлению развития гепатопатий, что подтверждено исследованиями ткани печени молоди стерляди на гистологическом уровне.

2.3.6 Влияние препаратов на функции печени при моделировании гепатопатий у лабораторных животных

2.3.6.1 Гепатозащитная активность бетатиосола-L при моделировании острого токсического гепатита, индуцированного тетрахлорметаном

Целью изучения гепатозащитной активности лекарственных препаратов является проведение экспериментов на моделях развития острых и хронических гепатопатий под действием различного рода токсикантов (Butorova L. I., 2010). Гепатотоксины нарушают метаболизм, функции и структуру паренхимы печени, вызывают дестабилизацию и деструкцию субклеточных и клеточных мембран гепатоцитов, что ведет к нарушению метаболизма клеток и их последующей гибели.

Оценка гепатопротективного действия бетатиосола-L проводилась на 40 лабораторных белых крысах обоего пола с массой тела 190–210 г, разделенных на 4 группы.

Острый токсический гепатит у крыс был вызван однократным внутрижелудочным введением 1,0 мл 50 %-го масляного раствора CCl_4. При этом крысам 1 и 2 опытной группы за 1 час до введения четыреххлористого углерода внутримышечно вводился раствор бетатиосола-L в объеме 0,2 и 0,1 мл/кг массы тела соответственно по группам и далее 1 раз в сутки в течение 21 дня после применения токсиканта (Руководство по экспериментальному (докли-

ническому) изучению новых фармакологических веществ /под общ. ред. Р.У. Хабриева, 2005). Крысы контрольной группы (негативный контроль) после затравки получали эквиобъемное количество физиологического раствора по аналогичной схеме. Кроме того, в опыте использовалась группа интактных здоровых крыс, у которых на заключительном этапе эксперимента отбиралась кровь для биохимического исследования для сравнительной оценки показателей гомеостаза животных, подвергнутых интоксикации со значениями физиологической нормы (таблица 43).

Таблица 43 – Схема опыта по определению гепатозащитной активности бетатиосола-L

Группы (n=10)	Тип токсиканта	Доза препарата мл/кг
1 опытная	CCL_4	0,1
2 опытная	CCL_4	0,2
3 негативный контроль	CCL_4	–
Интактные крысы	–	–

Гепатопротективное действие препарата бетатиосол-L оценивалось по клиническому состоянию, динамике массы тела, сохранности лабораторных животных, морфогистологической структуре и показателям функциональной активности печени крыс. Для чего на 21 сутки после введения токсикантов производился забор крови для проведения биохимического исследования, при котором учитывалась динамика изменения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГГТ), содержания билирубина, холестерина, общего белка, показателей антиоксидантной системы (диеновых коньюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и малонового диальдегида (МДА), а также уровня эндогенной интоксикации (по содержанию МСМ) (Kuzminova E. V., 2018).

Острый токсический гепатит в группе негативного контроля вызвал у подопытных крыс снижение потребления воды, плохую поедаемость корма, угнетение, снижение двигательной активности, замедленную ответную реак-

цию на внешние раздражители, взъерошенность и тусклость шерстного покрова, иктеричность большинства видимых слизистых оболочек. Клинические признаки моделируемой патологии у животных возникли в течение 2 суток эксперимента и усиливались вплоть до 12–14 дня исследования. С начала 4 недели опыта симптомы гепатита и картина токсикоза стали постепенно ослабевать. При этом, на 4 и 6 дни исследований в группе негативного контроля был зафиксирован падеж 2 животных. Посмертное вскрытие павших крыс выявило признаки острого токсического поражения печени (рис. 57) (Абрамов А. А., 2020).

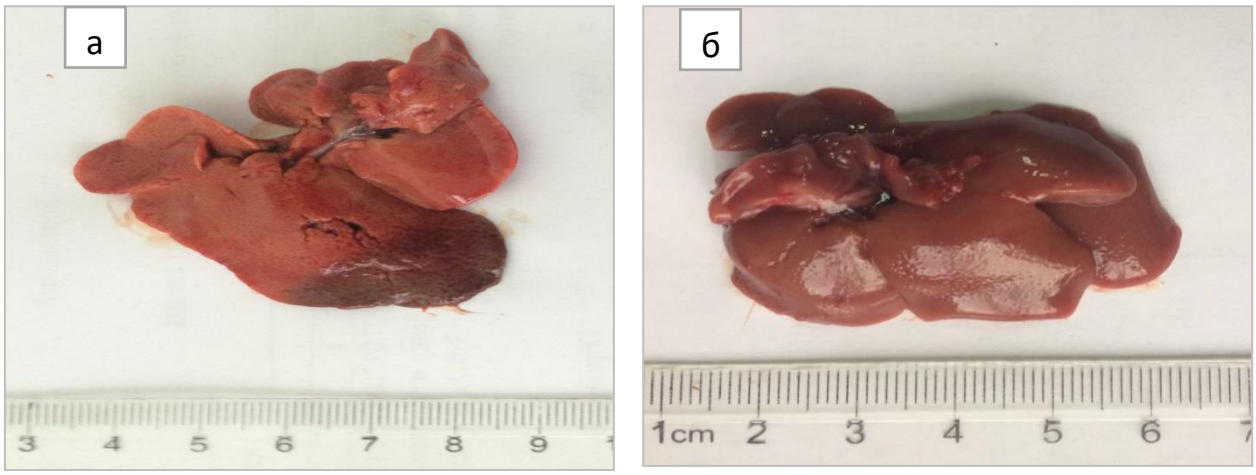


Рисунок 57 – Печень крыс с признаками острого токсического поражения (а), здоровая печень (б)

Тогда как уже на 7–8 сутки эксперимента стали прослеживаться процессы детоксикации организма крыс из опытных групп, проявляемые улучшением клинического состояния животных – увеличением двигательной активности, нормализацией аппетита и снижением желтушности слизистых оболочек.

Гравиметрические показатели тела крыс контрольной и опытных групп характеризовались следующими значениями: в течение первой недели после затравки масса тела всех животных снизилась на 5–8 % от начального уровня. Однако у крыс опытных групп уже с 9 дня отмечено замедление данного процесса. А к концу эксперимента масса тела подопытных животных увели-

чилась относительно фоновых показателей на 0,4 % (1 опытная) и 0,5 % (2 опытная) соответственно по группам. Тогда как животные негативного контроля теряли в весе в течение всего экспериментального периода. Потеря веса у данной группы относительно начальных показателей составила 8,4 %.

В интактной группе животных приросты массы тела за 21 день опыта выросли на 8,9 % от фоновых значений.

Исследованиями биохимического гомеостаза крови лабораторных животных установлено, что применение бетатиосола-L животным на фоне острого воспалительного процесса способствовало восстановлению нарушенной функциональной активности гепатоцитов и ускорению регенерации паренхимы органа (таблица 44) (Абрамов А. А., 2020).

Таблица 44 – Биохимические параметры крови крыс при экспериментальном остром гепатите с применением бетатиосола-L (M±m)

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Негативный контроль (CCl_4)	Опытная 1 (CCl_4 + бетатиосол-L)	Опытная 2 (CCl_4 + бетатиосол-L)
	(n=10)	(n=8)	(n=10)	
АсАТ, ЕД/л	160,4±5,53	194,3±9,8	165,6±6,8	178,8±9,53
АлАТ, Ед/л	63,8±5,62	148,8±6,38	85,4±8,92*	82,8±6,13*
ЩФ, Ед/л	560,4±29,6	1200,8±34,8	991,8±39,2	742,8±23,19*
γ-ГГТ, нмоль/л	5,47±0,13	8,21±0,92	6,01±0,88	5,54±0,27*
Общий белок, г/л	72,7±0,78	59,3±2,7	68,4±0,62	70,1±0,65
Холестерин, ммоль/л	1,2±0,06	3,6±0,07	1,9±0,05	1,2±0,09**
Общий Билирубин, мкмоль/л	6,4±0,13	7,4±0,33	6,5±0,17	6,9±0,11

Примечание: – различия достоверны * p ≤0,05; ** p ≤0,01; в сравнении с группой негативного контроля

К концу эксперимента по моделированию тетрахлорметанового гепатита по опытным группам отмечались изменения активности ферментов сыворотки крови белых крыс в сторону их снижения относительно группы нега-

тивного контроля: по АсАТ разница составила – 14,8 % (1 опытная группа) и 8,0 % (2 опытная группа), по АлАТ – 42,6 % и 44,4 % соответственно.

Значительное повышение уровня АлАТ к концу эксперимента у контрольных животных свидетельствует о воспалительном характере заболевания печени, что подтверждается гистологическими исследованиями печени подопытных крыс. В конкретном случае наблюдаемая картина связана с выходом цитоплазматического фермента аланинаминотрансферазы вследствие нарушения целостности цитоплазматической мембраны гепатоцитов на значительной площади ткани печени. У опытных животных данный признак не прослеживался, что говорит о том, что под воздействием препарата происходит более быстрое восстановление мембранных структур гепатоцитов, пораженных гепатотоксичным агентом.

Но следует отметить, что уровень гепатоиндикаторных ферментов в опытных группах к концу эксперимента не достиг значений видовой нормы интактных крыс, поскольку разница по АсАТ и АлАТ по группам составила: 1 опытная – 3,2 % и 33,9 %, 2 опытная – 11,5 % и 29,8 %, что указывает на то, что процесс восстановления паренхимы печени еще не завершился.

Острый воспалительный процесс, протекающий в ткани печени, почти всегда обусловлен развитием гепатомегалии, приводящей к нарушению секреции и оттока желчи из гепатоцитов, сдавливанию и разрушению эпителиальных клеток желчных протоков. Последующее развитие патологического процесса ведет к возрастанию гепатоиндикаторных ферментов, и, в первую очередь, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (гамма-глутамилтрансферазы), являющихся маркерами холестаза, а также холестерина и билирубина. Подобная картина наблюдалась у животных негативного контроля, подвергшихся острой интоксикации тетрахлометаном, уровни изучаемых показателей которой к концу опыта превышали значения интактных крыс в 2,1, 1,5, 3,0 и 1,16 раза соответственно. В отличие от контрольных крыс, в показателях ЩФ, γ-ГГТ, холестерина и общего билирубина опытных

групп животных произошло возрастание, в среднем по обеим опытным группам, на 54,8 %, 5,7 %, 29,2 % и 4,7 % относительно здоровых аналогов. То есть терапия бетатиосолом-L привела к ослаблению холестатического синдрома. Однако у животных 1 опытной группы уровень ЩФ и холестерина к концу опытного периода все еще был в 1,77 и 1,58 раза больше, чем у интактных аналогов. Подобный эффект может быть связан с тем, что препарат оказывает более выраженное влияние на структуру паренхимы печени, а желчевыводящая система после тетрахлорметановой интоксикации восстанавливается медленнее. Также определенную роль в замедлении восстановления желчевыделительной системы играет повышение аппетита животных опытных групп к концу эксперимента, что опосредованно усиливает секрецию желчи, но процесс ее выведения в просвет кишечника по желчевыводящим путям пока не нормализовался, из-за чего некоторые явления холестаза могут еще сохраняться некоторое время (Абрамов А. А., 2020).

О гепатозащитной активности препарата может свидетельствовать увеличение концентрации общего белка в крови опытных животных. К концу экспериментального периода этот показатель в среднем по опытным группам составил 69,3 г/л (различия с интактной группой всего 4,9 %). И хотя уровень общего белка еще не достиг значений интактной группы, он находился в диапазоне значений видовой нормы, что говорит о нормализации белоксинтезирующей функции печени.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) – это окислительная деградация липидов, происходящая, в основном, под действием свободных радикалов – высокоактивных химических соединений, вступающих в реакцию с ненасыщенными жирными кислотами биологических мембран клеток с последующим разрушением структур самой клетки. Печень – основной орган, ответственный за метаболизм токсичных соединений, а поскольку тетрахлорметан относится к гепатотоксичным ядам, биопревращение ксенобиотика сопряжено с образованием высоко реакционноспособных промежуточных продуктов

и инициацией свободнорадикальных процессов, приводящих к повреждению органа (Бакиров А. Б. с соавт., 2016).

В состав компонентов бетатиосола-L входит множество биоактивных соединений: сапонины, каротиноиды, высшие жирные кислоты, флавоноиды, алкалоиды, а также ряд минеральных соединений, включающих около 20 макро- и микроэлементов. Из них, главным образом, стерины и флаваноиды (бетаин, рутин, кверцетин, трицин, изорамнетин) обеспечивают антиоксидантные свойства препарата, проявляющиеся нейтрализацией активных форм кислорода (АФК) с обрывом цепных свободнорадикальных реакций.

Анализируя результаты исследований, можно отметить, что введение четыреххлористого углерода индуцировало окислительный стресс и способствовало усилению процессов окисления, смещая проантиоксидантное равновесие влево – в сторону активации свободнорадикального липидопереокисления с одновременным ослаблением резервов антиоксидантной системы защиты организма, что проявилось повышением содержания первичных и вторичных продуктов липопероксидации – диенов (ДК), кетодиенов (КД) и малонового диальдегида (МДА) в крови подопытных животных (таблица 45) (Абрамов А. А., 2020).

Липопероксидация, возникающая в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов гепатоцитов под действием четыреххлористого углерода, привела к увеличению уровня диеновых конъюгатов во всех опытных группах. Данный показатель по группам относительно здоровых животных увеличился в 3,7 (1 опытная), 3,4 (2 опытная) и 4,4 (контрольная) раза соответственно. Уровень кетодиенов вырос в 2,7, 2,1 и 2,4 раза, малонового диальдегида – МДА – в 1,33 и 1,4 и 1,52, раза.

Однако ингибирование окислительного стресса антиоксидантами, входящими в состав бетатиосола-L, способствовало ограничению выраженности повреждений печени и активизации механизмов антиоксидантной защиты,

что проявилось в достоверном снижении ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$) различных звеньев системы ПОЛ.

Таблица 45 – Влияние бетатиосола-L на параметры липопероксидации при интоксикации CCl_4 (M±m; n=5)

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Опытная 1 (CCl_4 + бетатиосол-L)	Опытная 2 (CCl_4 + бетатиосол-L)	Негативный контроль (CCl_4)
ДК(232) ,опт.ед				
Начало опыта	0,17±0,01	0,63±0,05	0,58±0,02	0,74 ± 0,01
Конец опыта	0,21±0,02	0,28±0,02*	0,22±0,01**	0,49±0,03
КД(273) ,опт.ед				
Начало опыта	0,13±0,01	0,35±0,03	0,27±0,05	0,31±0,04
Конец опыта	0,17±0,02	0,26±0,02	0,18±0,01	0,26±0,04
МДА(537), мкМ/л				
Начало опыта	1,59±0,11	2,11±0,05	2,23±0,03	2,41±0,07
Конец опыта	1,54±0,11	1,63±0,14*	1,73±0,14	2,29±0,1

Различия достоверны на конец опыта * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ в сравнении с животными из группы негативного контроля

Уровень ДК к 21 дню исследований в первой опытной группе лабораторных крыс снизился в 2,3 раза, во второй опытной группе – в 2,6 раза соответственно. В контрольной группе также отмечалось снижение данного метаболита в 1,5 раза, однако достоверности полученных результатов при этом выявлено не было (Абрамов А. А., 2020).

Следует учитывать, что диены или диеновые конъюгаты относятся к первичным продуктам липопероксидации и их снижение может указывать на выраженное антиоксидантное действие компонентов препарата уже на первой линии защиты клеток от процессов окисления свободными радикалами.

Концентрация кетодиенов в группах с применением бетатиосола-L снизилась в 1,35 и 1,2 раза. В группе негативного контроля к концу эксперимента процесс липопероксидации замедлялся с меньшей интенсивностью,

составляя 16,1 % от первоначальных показателей. Уровень малонового диальдегида по опытным группам снизился, в среднем, в 1,29 раза ($p \leq 0,05$), тогда как у контрольных аналогов заметных изменений по динамике МДА выявлено не было. Малондиальдегид отражает активность процессов ПОЛ и служит маркером перекисного окисления липидов и оксидативного стресса.

На активность детоксикационной функции печени, восстановление цитоплазматических мембран и улучшение активности гепатоцитов указывает изменение уровня среднемолекулярных пептидов или молекул средней массы (МСМ) – белковых токсинов различного характера, образующихся в организме при патологических состояниях и оказывающих повреждающее действие на клетки органов и систем, вызывая, так называемый, «синдром эндогенной интоксикации» (таблица 46) (Абрамов А. А., 2019; 2020).

Таблица 46 – Влияние бетатиосола-L на уровень эндотоксикоза организма крыс при применении CCl_4 (M±m; n=5)

Показатели	Группа интактных животных	Негативный контроль (CCl_4)	Опытная 1 (CCl_4 + бетатиосол-L)	Опытная 2 (CCl_4 + бетатиосол-L)
МСМ, ед.опт.пл. при 254 нм	0,13±0,002**	0,39±0,003	0,19±0,005	0,17±0,003*

Различия достоверны на конец опыта * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ в сравнении с животными из группы негативного контроля

Определение содержания молекул средней массы в ходе терапевтических мероприятий является признаком эффективности применения лекарственного препарата. Снижение уровня среднемолекулярных пептидов в опытных группах относительно группы негативного контроля (в 2,05 и 2,3 раза), указывает на то, что препарат бетатиосол-L проявляет высокое гепатозащитное действие, способствуя восстановление функциональной и метаболической активности печени. При этом значения МСМ в опытных группах были близки к показателям интактных животных. Их стойкое снижение в

опытных группах коррелирует с прочими показателями крови, подтверждая протективные и антиоксидантные свойства бетатиосола-L.

Гистологическими исследованиями печени крыс установлено, что применение бетатиосола-L оказало позитивное влияние на клеточную структуру гепатоцитов. Так, в тканях печени крыс, не подвергавшихся терапии гепатопротективным препаратом, к концу экспериментального периода обнаружены изменения, характеризующиеся развитием зернистой и жировой дистрофии с образованием очагов коагуляционного некроза разной величины. Выявлялись участки, обусловленные токсическим поражением клеток печени, что может свидетельствовать о тяжелой форме патологии даже через 21 день после введения токсиканта (рис. 58) (Абрамов А. А., 2020).

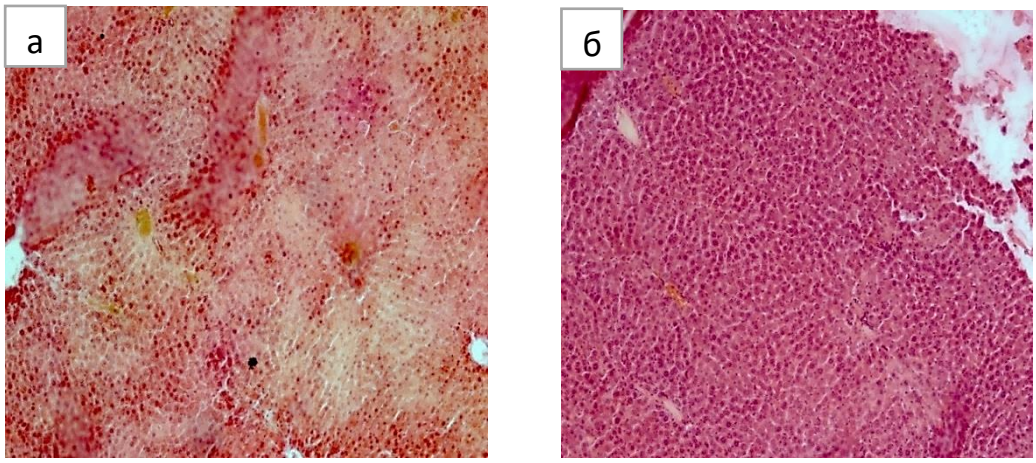


Рисунок 58 – Некроз в тканях печени (а) и зернистая дистрофия печени (б)
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

В печени крыс, которым вводился бетатиосол-L, поражения паренхиматозной ткани были выражены значительно меньше. В центре печеночных долек наблюдались небольшие участки очаговой зернистой дистрофии, а также очаги лизиса клеток, перемежающиеся с участками регенерации ткани печени, характеризуемые митозом гепатоцитов. Ткань была инфильтрирована единичными клетками воспаления, преимущественно лимфоцитами, что соответствует явлениям хронического гепатита минимальной степени актив-

ности. В центральных и периферических отделах органа гепатоциты были несколько увеличены в размерах.

Таким образом, использование бетатиосола-L при моделировании острого токсического гепатита позволило восстановить нарушенный гомеостаз организма лабораторных животных, структуру и целостность мембран гепатоцитов, ингибировать процессы перекисного окисления липидов как одного из звеньев патогенеза гепатитов, стимулировать антиоксидантную защиту и мощность эндогенной антиокислительной системы организма, желчеобразование и желчевыделение, а также активизировать репаративные процессы печеночной ткани на клеточном и внутриклеточном уровнях.

2.3.6.2 Гепатозащитная активность филоквертина на модели острого жирового гепатоза, вызванного гидразином

Гепатозащитная активность образца препарата филоквертин проводилась на экспериментальной модели развития жирового гепатоза, вызванного гидразином у белых лабораторных крыс (n=40), разделенных на 4 группы по 10 крыс в каждой. В данном эксперименте использовался гидразин солянокислый (чда) ГОСТ 22159-76.

Жировую дистрофию печени (жировой гепатоз) моделировали введением в желудок лабораторных крыс водного раствора гидразина из расчета разовой дозы токсикации 200 мг/кг массы тела. Параллельно крысы опытных групп получали ежедневную дозу филоквертина в течение всего периода эксперимента (28 дней). Крысам интактной группы ежедневно вводили воду для инъекций в расчете 0,2 мл на кг массы тела. Перед токсикацией гидразином крысам 2 опытных групп вводился филоквертин (животным 1 опытной группы в дозе 0,1 мл/кг, 2 опытной группы 0,2 мл/кг за 1 час до затравки гепатотоксичным средством) (Абрамов А. А., 2021). Схема эксперимента представлена в таблице 47.

Таблица 47 – Схема опыта по моделированию патологии печени у лабораторных крыс с параллельной терапией филоквертином

Группа (n=10)	Токсикант	Способ введения филоквертина	Доза препарата мл/кг
1 опытная	гидразин	внутримышечно	0,1
2 опытная	гидразин	внутримышечно	0,2
Контрольная	гидразин	–	–
Интактные крысы	–	–	–

Гепатозащитные свойства филоквертина оценивали по завершению эксперимента (на 28 день) по следующим критериям: клиническое состояние и сохранность опытных и контрольных животных, динамика массы тела, макроскопическое состояние печени крыс, подвергшихся патологоанатомическому вскрытию, гистологическое исследование ткани печени крыс всех групп, биохимический анализ крови животных, оценка состояния антиоксидантной системы печени (по продуктам перекисного окисления липидов (ПОЛ), определение степени эндотоксикоза (определение концентрации в крови животных молекул средней массы (МСМ).

Установлено, что терапия препаратом привела к нивелированию клинических признаков интоксикации у лабораторных животных уже на 7–8 сутки эксперимента, что проявлялось улучшением аппетита, увеличением подвижности, снижением иктеричности видимых слизистых оболочек и кожи.

Изменения ростовых характеристик опытных и контрольных крыс характеризовались снижением массы животных на 4,5–5,0 % от начального уровня на первой неделе эксперимента с последующим замедлением потери массы тела с 10 дня опытного периода. По завершению экспериментального периода показатели прироста массы тела крыс, получавших филоквертин, составили 5,7 и 6,4 % относительно значений 1 дня модельного опыта. У животных контрольной группы потеря веса отмечалась в течение всего экспериментального периода, составив 6,5 % относительно фоновых показателей к

28 дню. В течение всего опытного периода гибели опытных и контрольных крыс зафиксировано не было.

Биохимическая картина крови животных, получавших препарат, была следующей: введение филоквертина крысам на фоне острой интоксикации способствовало снижению уровня гепатоиндикаторных ферментов (аспартатаминотрансферазы на 8,0–12,5 %, аланинаминотрансферазы на 41,3–46,7 %, а щелочной фосфатазы, холестерина и общего билирубина на 49,1 %, 26,8 % и 5,2 % в среднем по опытным группам соответственно).

Гепатозащитная активность филоквертина подтверждалась результатами патоморфологического вскрытия опытных и контрольных животных (рис. 59), проведенного на 28 день эксперимента (Абрамов А. А., 2021).

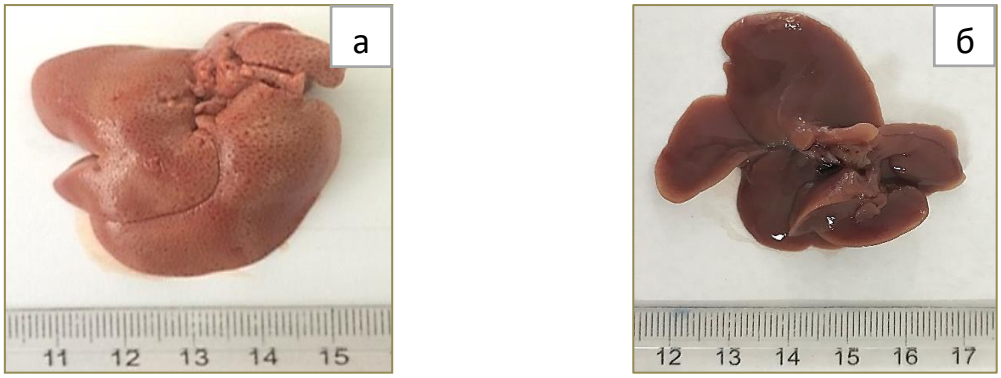


Рисунок 59 – Печень крыс: (а) с признаками гепатоза – контрольная группа, (б) макроскопически без видимых патологий – 1 опытная группа

Увеличение интенсивности свободнорадикальных реакций, в результате воздействия гидразина – активатора липопероксидации, привело к возрастанию концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в крови опытных и контрольных крыс. Однако ингибирование окислительного стресса антиоксидантами, входящими в состав филоквертина, способствовало ускоренному восстановлению паренхимы печени и активизации механизмов антиоксидантной защиты, что проявилось в достоверном снижении свободнорадикальных агентов в крови опытных крыс. К концу эксперимента уровень свободных радикалов в каждой из 2 опытных групп

был по диеновым конъюгатам (ДК) – на 46,5 и 41,8 %, по кетодиенам (КД) – на 39,3 и 28,6 %, по малоновому диальдегиду (МДА) – на 31,1 и 29,1 % меньше, чем в контрольной группе (рис. 60). Разница в среднем по опытным группам относительно интактной была минимальной: ДК – 26,3 %, КД – 23,3 %, МДА – 6,2%. Тогда как в контроле данные параметры были в 1,5–2,3 раза выше, чем у интактных животных. Концентрация МСМ в опытных группах снизилась относительно соответствующих значений первой недели эксперимента на 38,9 и 42,9 %, в контрольной группе снижение индикаторов эндотоксикоза произошло всего на 13,2 % (Абрамов А. А., 2021; 2022).

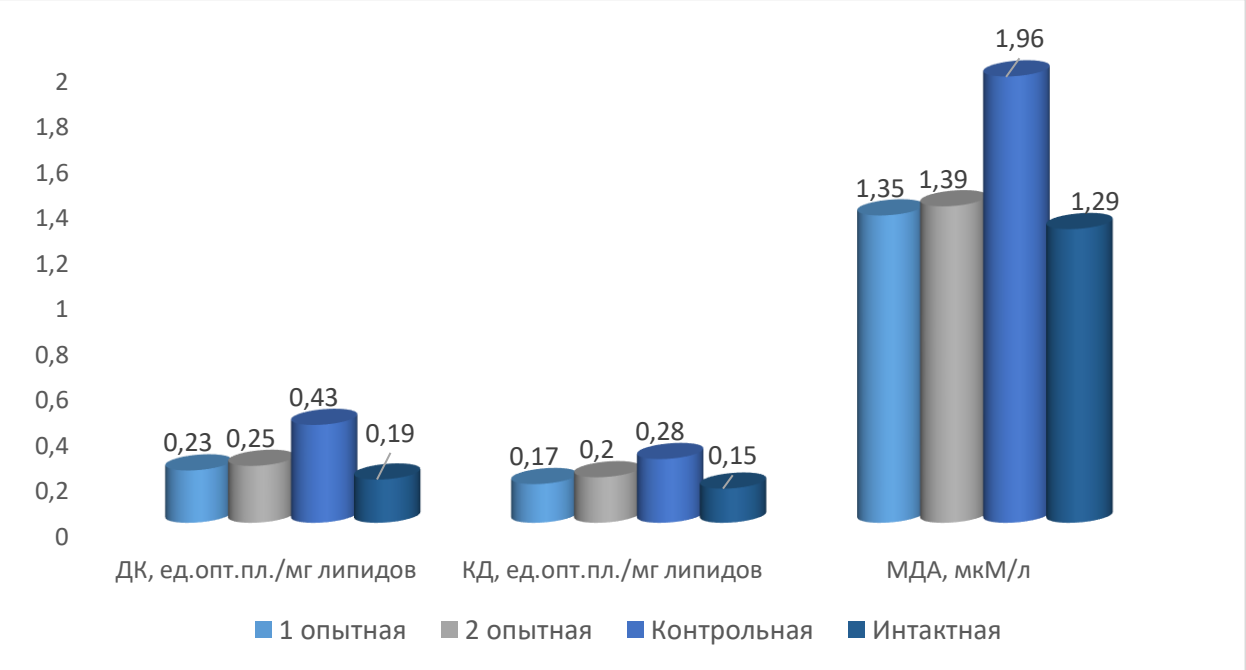


Рисунок 60 – Влияние филоквертина на концентрацию продуктов ПОЛ в крови крыс после завершения модельного опыта (n=10)

Концентрация среднемолекулярных пептидов в крови крыс опытных групп в конце эксперимента была в разы меньше, чем у контрольных аналогов (в 1 опытной группе в 1,5 раза, во 2 опытной группе в 1,65 раза) (рис. 61).

Стоит отметить, что обе дозы препарата (0,2 и 0,1 мл/кг массы тела), выбранные для опытных групп, способны оказывать выраженное гепатозащитное действие. Пользуясь принципом экономической целесообразности, для

клинических испытаний препарата установлена оптимальная терапевтическая разовая (суточная) доза 0,1 мл на кг массы тела.

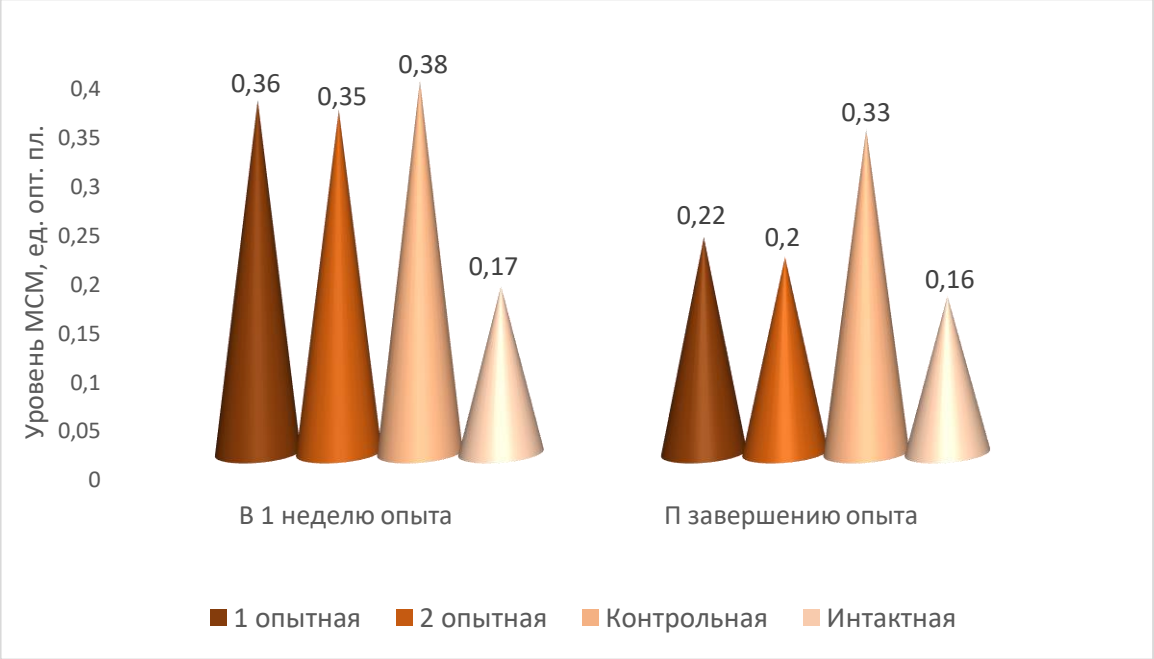
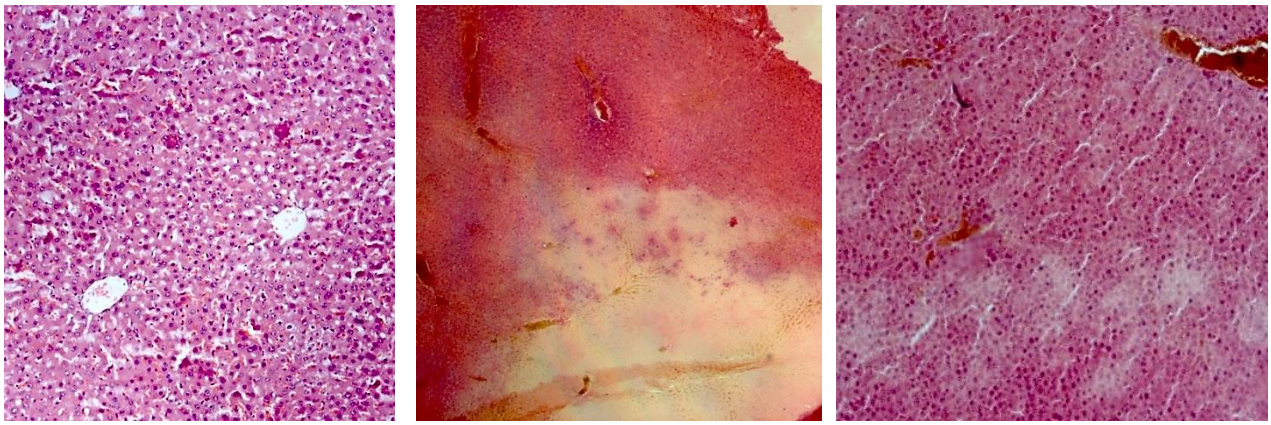


Рисунок 61 – Влияние филоквертина на уровень эндогенной интоксикации крыс (n=10)

Гистологическое исследование ткани печени крыс на 28 день эксперимента показало значительные различия в гистоструктуре органа между животными, получавшими филоквертин, и контрольными аналогами (рис. 62).



А Б В

Рисунок 62 – (А) очаг жирового перерождения в печени в контрольной группе,
(Б) обширный участок некроза гепатоцитов у контрольных крыс,
(В) незначительные зоны разрушения гепатоцитов у крысы из опытной группы
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение А–В: 400; 100; 200

У крыс, не получавших лечение филоквертином, на большей части паренхимы органа диагностировались участки жирового перерождения клеток различной величины, зернистая дистрофия, а также начальная стадия некроза гепатоцитов. Балочная структура паренхимы сохранена на 55–60 % ткани. В печени животных, индуцированных гидразином после терапии гепатопротектором, все еще наблюдались небольшие участки с разрушенными гепатоцитами, балочная структура печеночной ткани сохранена в среднем на 80–85 %.

Полученные данные указывают на выраженное гепатозащитное действие препарата филоквертин, подтверждая его протективные, антитоксические и антиоксидантные свойства.

2.3.6.3 Антитоксическая и гепатопротекторная активность гепрасана-НЕО на фоне кормового токсикоза, вызванного скармливанием кормов с повышенным содержанием микотоксинов

В рамках исследования, направленного на моделирование хронического микотоксикоза, был проведен эксперимент с использованием белых лабораторных крыс-самок. Для формирования репрезентативной выборки были отобраны 30 животных со средней массой тела 175,0 ± 4,56 г, которые были распределены на три экспериментальные группы по 10 особей в каждой. В опыте использовались здоровые половозрелые небеременные животные, прошедшие предварительное карантинирование.

В течение 28-дневного периода крысы первой и второй опытных групп получали корм, содержащий естественные контаминанты микотоксинов, полученные из зерновых культур, таких как пшеница, овес и ячмень (рис. 63). Крысы контрольной группы получали корм, не содержащий микотоксинов, при этом все группы получали дополнительную питательную подкормку, включая яблоки, морковь и тыкву, а также имели свободный доступ к специализированным поилкам (наполнение питьевых резервуаров – 1 раз в день).



Рисунок 63 – Корм, контаминированный плесневыми грибами

В рамках лабораторного анализа кормовой смеси с применением иммуноферментного анализа (ИФА) были получены данные о концентрации микотоксинов. Установлено, что содержание Т-2 токсина составило 0,154 мг/кг, афлатоксина В1 – 0,003 мг/кг, а зеараленона – 0,041 мг/кг (таблица 48).

Таблица 48 – Концентрация микотоксинов в контаминированном корме, используемом в модельном опыте

Разновидность микотоксина	МДУ микотоксинов в кормах для животных, мг/кг	Результат ИФА, мг/кг
Т-2 токсин, мг/кг	0,1	0,154
Афлатоксин В1, мг/кг	0,05	0,003
Зеараленон, мг/кг	1,0	0,041

В анализируемом кормовом продукте были выявлены три микотоксина, которые часто являются причиной развития кормовых токсикозов у сельскохозяйственных животных. Наибольшую концентрацию в пробе продемонстрировал Т-2 токсин, превысив максимально допустимый уровень (МДУ) в 1,54 раза.

Животным 1 опытной группы, получавшим корм, контаминированный микотоксинами, дополнительно ежедневно задавался гепрасан-НЕО в дозе 1,0 г/животное в форме злаковых болюсов на качественной овсяной муке (1/1 – 1,0 г препарата + 1,0 г формообразующего вещества). 2 опытной группе

кормовой гепатопротектор не применялся, крысы наряду с контаминированным кормом получали пустые овсяные болюсы массой 2 г ежедневно. Животные контрольной группы также получали пустые злаковые болюсы и содержались на доброкачественном корме.

Эффективность защитного действия гепрасана-НЕО оценивалась по сохранности опытных животных, динамике массы тела, клиническим признакам, изменениям показателей крови, результатам патологоанатомического и гистологического исследования.

Клинический мониторинг проводился ежедневно, включая физиологическое состояние животных, возможные отклонения поведенческих реакций, уровень моторной активности, состояние шерстного и кожного покровов, а также цвет видимых слизистых оболочек и реакции на внешние раздражители. Динамика массы тела животных фиксировалась в 5 контрольных точках (фоновое взвешивание, на 7, 14, 21 и 28 день эксперимента).

Эффективность применения препарата оценивалась по биохимическим гепатоиндикаторным маркерам крови: цитолиз – по активности аминотрансфераз в сыворотке крови, нарушение динамики желчевыделения – определением уровня щелочной фосфатазы, концентрации билирубина, холестерина и триглицеридов. Уровень глюкозы и общего белка определялся в качестве косвенного фактора усвояемости корма. У 5 животных из каждой группы в середине опыта и по его завершению определялась концентрация молекул средней массы (МСМ), как объективного критерия оценки уровня эндогенной интоксикации организма. Вскрытие и гистологическое исследование проводилось у 5 крыс из каждой группы по завершению клинической части опыта.

В результате проведенных исследований установлено, что под воздействием кормов, контаминированных микотоксинами, у подопытных крыс из второй группы с 7 дня эксперимента регистрировалось угнетение, значительное снижение двигательной активности, усиление жажды при снижении аппетита, разжижение фекалий, взъерошенность и тусклость шерстного покро-

ва. К концу опыта у животных из этой группы установлено прогрессирующее уменьшением массы тела, шерстный покров имел взъерошенный вид, слизистые оболочки приобрели анемичную окраску.

Тогда как у крыс 1 опытной группы, получавших гепрасан-НЕО, клинические признаки интоксикации были менее выражены и проявились лишь к 14 суткам эксперимента. Падежа зафиксировано не было ни в одной группе в течение всего периода опыта.

Кривые динамики масс тела крыс опытных и контрольных групп представлены на рисунке 64.

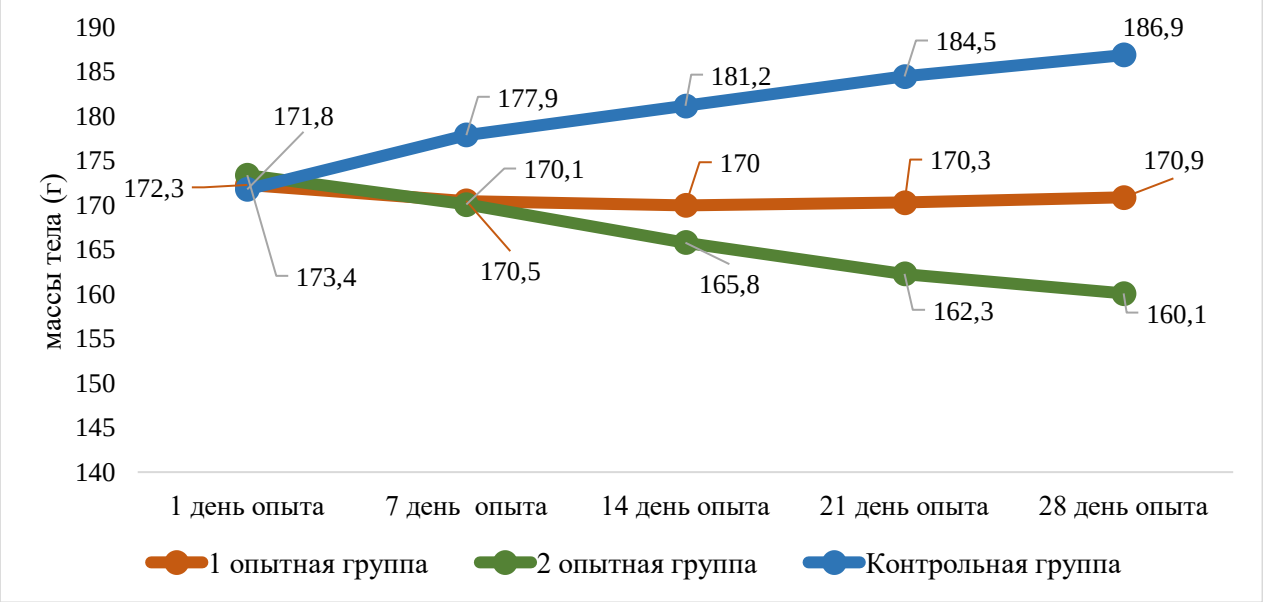


Рисунок 64 – Влияние гепрасана-НЕО на весовые показатели лабораторных животных в ходе модельного токсикологического эксперимента (n=10)

На основании анализа гравиметрических данных было установлено, что при интоксикации микотоксинами у животных, получавших превентивную терапию препаратом гепрасан-НЕО, наблюдается некоторое снижение массы тела. Так, с 1 по 7 день крысы 1 опытной группы потеряли в среднем 1,3 % массы тела, к 14 дню – ещё 0,06 % массы тела. С 14 по 28 день эксперимента усредненный показатель массы тела крысы в группе прибавил 0,5 % от массы 14 дня опыта.

Во 2 опытной группе (без применения гепрасана-НЕО) установлено постоянное снижение массы тела крыс на 14 день исследований – на 4,4 %, на 28 день – на 7,7 % относительно начальных показателей по группе.

За весь период эксперимента динамика массы тела животных в 1 опытной группе составила 0,8 % (↓), во 2 опытной группе 7,7 % (↓), в контрольной (интактной) группе – 8,8 % (↑). Разница между 1 и 2 опытными группами свидетельствует о положительном влиянии гепатопротектора на показатели массы крыс в ходе данного модельного эксперимента.

В результате проведения комплексного биохимического анализа крови было выявлено, что интоксикация организма микотоксинами вызывает существенные изменения в спектре биохимических маркеров (таблица 49).

Таблица 49 – Влияние гепрасана-НЕО на биохимический гомеостаз крови крыс в опыте по моделированию кормового микотоксикоза (M±m; n=5)

Показатели	1 опытная группа		2 опытная группа		Контрольная группа	
	Дни опыта					
	14	28	14	28	14	28
Общий белок, г/л	63,1±2,17	65,3±1,91	60,9±3,23*	57,8±2,73**	67,6±1,67	70,7±1,33
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,27*	6,3±0,19	5,5±0,29*	5,7±0,31*	6,6±0,25	6,4±0,17
ЩФ, Ед/л	712,4±11,67*	685,3±9,24	773,1±10,78*	731,6±9,48*	634,7±8,75	645,7±10,13
Общ. билирубин, мкмоль/л	6,6±0,09	6,5±0,11	7,5±0,07*	6,7±0,04	6,0±0,05	6,3±0,13
АлАТ, Ед/л	84,3±3,21*	85,2±3,72*	108,7±6,31**	135,4±4,73**	63,9±3,11	65,6±3,79
АсАТ, Ед/л	101,3±4,61*	90,1±3,23	110,3±4,22**	105,1±5,09*	71,7±3,23	77,4±2,51
Холестерин, ммоль/л	2,7±0,13*	2,3±0,05	3,9±0,15**	3,3±0,19*	1,8±0,09	2,1±0,11
Триглицериды, ммоль/л	1,25±0,21	1,33±0,16	1,45±0,18*	1,57±0,23*	0,98±0,15	1,04±0,18

Примечание: различия достоверны (*p≤0,05; **p≤0,01) относительно контрольной группы

Токсическое действие ксенобиотиков грибкового происхождения отразилось на уровне общего белка как косвенного индикатора протеинсинтетической функции печени. В первой опытной группе исследуемый показатель продемонстрировал снижение относительно контрольных значений на 14-й день эксперимента, составляющее 6,7 %, на 28-й день – 7,6 %. В группе, где не

применялся гепатопротектор, наблюдалась более выраженная разница с контролем: на 14-й день снижение составило 9,9 %, а на 28-й день – 18,2 %.

Изменения в углеводном обмене выражались в снижении уровня глюкозы относительно контроля: в 1 опытной группе – на 10,6 % (14 день) и всего на 1,6 % (на 28 день); во 2 опытной группе – на 16,7 и 10,9 % соответственно.

Отклонения в липидном обмене у опытных крыс отражались в увеличении таких показателей, как холестерин и триглицериды, в основном, в диапазоне видовой нормы. Во 2 опытной группе данные показатели выросли относительно контроля на 16,7 и 48,0 % (14 день), на 57,1 и 51,0 % (28 день). В 1 опытной группе значительные изменения наблюдались только на 14 день эксперимента: холестерин на 50,0 % выше контроля, триглицериды – на 27,6 %. К 28 дню опыта разница с контролем была 9,5 и 27,9 % соответственно.

Токсическое действие корма, пораженного микотоксинами, на организм животных проявилось изменениями уровней гепатоиндикаторных ферментов. Во 2 опытной группе в сравнении с интактными животными к середине опыта зарегистрировано достоверное увеличение активности АлАТ, АсАТ и ЩФ на 70,1, 53,8 и 21,8 % соответственно, а по завершению опытного периода достоверная разница с контролем составила 106,4 %, 35,8 % и 13,3 %.

Применение гепрасана-НЕО привело к существенному ослаблению влияния микотоксинов на печень. У крыс 1 опытной группы активность АлАТ к середине опыта была ниже значений этого же показателя во 2 опытной группе на 22,4 %, а к концу – на 37,1 %, но все же была выше значений контрольных аналогов. В уровне АсАТ прослеживалась схожая динамика: разница со 2 опытной группой на 14 день модельного эксперимента составила 8,2 %; на 28 день – 14,3 %. Уровень ЩФ после увеличения к 14 дню снизился к 28 дню на 3,8 % относительно первой контрольной точки. По завершению эксперимента уровень ЩФ крыс первой опытной группы был ниже показателей животных без терапии на 6,3 %. Во второй опытной группе наблюдалась схожая динамика, но абсолютные уровни ЩФ были все еще

выше значений 1 опытной группы. Уровень общего билирубина имел достоверную разницу с контролем в сторону увеличения показателя только во 2 опытной группе на 14 день эксперимента (25,0 %). Что указывает на развитие тяжелой степени печеночного холестаза у животных 2 опытной группы в середине эксперимента с постепенным ослабеванием к его завершению.

Концентрация индикаторов эндотоксикоза – МСМ по завершению модельного эксперимента показала значительную разницу между опытными группами и контролем в токсической фракции (254 нм) (рис. 65).



Рисунок 65 – Концентрация молекул средней массы в крови крыс опытных и контрольной групп по завершению модельного эксперимента (n=5)

Уровень среднемолекулярных пептидов в крови крыс 1 опытной группы был выше значений контрольной группы на 92,4 %, тогда как во 2 опытной группе количество МСМ было в 3,3 раза выше показателей интактных животных. Исследуемый показатель в 1 опытной группе был ниже значений 2 опытной группы на 41,9 %, что указывает на антитоксическое действие препарата на фоне длительной интоксикации организма ксенобиотиками.

По завершении экспериментального исследования было проведено макроскопическое исследование внутренних органов лабораторных крыс, что позволило выявить ряд патологических изменений. В частности, были зафик-

сированы признаки геморрагического воспаления слизистой оболочки желудка, сопровождающегося множественными кровоизлияниями и истончением стенок тонкого и толстого кишечника.

Наиболее выраженные патоморфологические изменения были отмечены во второй опытной группе, обусловленные увеличением размеров печени, снижением ее плотности, неоднородной окраской песочного цвета и выраженной зернистостью капсулярного рисунка. В первой опытной группе патологические изменения проявлялись очаговыми дегенеративными изменениями паренхимы с незначительными участками просветления. Печень в данной группе имела коричневый или светло-коричневый цвет (рис. 66).



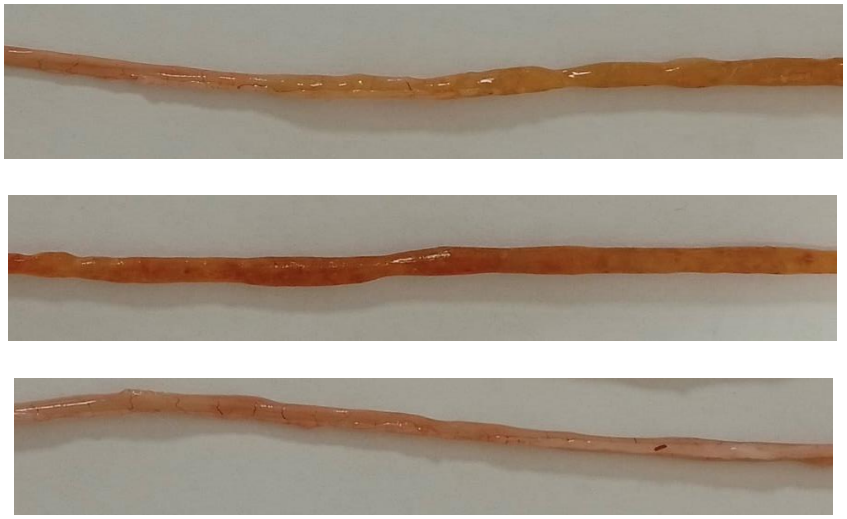
А – 1 опытная группа (применение препарата)

Б – 2 Опытная группа (отсутствие терапии)

В – Контрольная группа (здоровые животные)

Рисунок 66 – Печень опытных и контрольной крыс на момент завершения клинической части модельного эксперимента

В желудочно-кишечном тракте наиболее выраженные патологоанатомические изменения зафиксированы во второй опытной группе, что проявилось значительным истончением слизистой оболочки кишечника, наличием множественных очагов геморрагических кровоизлияний как в слизистой оболочке желудка, так и в тонком и толстом кишечнике. В просвете кишечника был обнаружен геморрагический экссудат, что указывает на наличие активного воспалительного процесса и нарушения микроциркуляции в тканях (рис. 67).



А – 1 опытная группа (применение препарата)

Б – 2 опытная группа (отсутствие терапии)

В – Контрольная группа (здоровые животные)

Рисунок 67 – Состояние тонкого отдела кишечника крыс различных экспериментальных групп после завершения модельного эксперимента

При патологоанатомическом исследовании внутренних органов крыс из 2 опытной группы установлено увеличение селезенки, целостность капсулы при этом не нарушена, кровоизлияния не установлены, у некоторых крыс из 1 опытной группы выявлена незначительная спленомегалия.

При осмотре органов грудной полости у крыс из 1 и 2 опытных групп патологических изменений не обнаружено, паренхима легких светло-розового цвета без участков кровоизлияний, сердце не увеличено, коронарные сосуды не расширены.

При изучении органов мочевыделительной системы у крыс из 2 опытной группы выявлено следующее: кровоизлияния в корковом слое почек, отечность паренхимы и капсулы почек, форма почек округлая, лоханка у некоторых крыс была расширена. У крыс из 1 опытной группы наблюдалась умеренная гиперплазия почек, на разрезе отечность мозгового слоя.

Применение Гепрасана-НЕО обеспечило выраженный протекторный эффект при микотоксикозе у лабораторных крыс. Частота выявления макроскопических патологий внутренних органов в первой группе составила 40 %, что существенно ниже показателя второй экспериментальной группы, где патологические изменения были зарегистрированы у всех (100 %) вскрытых животных.

Гистологический анализ тканей органов крыс из обеих опытных и контрольной групп выявил наличие негативных изменений, однако степень их выраженности и распространенность существенно различались. У животных, получавших гепрасан-НЕО, патологические изменения были зафиксированы лишь у 60 % вскрытых крыс, что свидетельствует о значительном ослаблении токсического воздействия на организм. В группе, которой скармливался корм, контаминированный микротоксинами без применения гепатопротектора, патологические изменения в тканях были обнаружены у всех исследованных особей. При гистологическом исследовании печени крыс из второй экспериментальной группы в большинстве случаев выявлен массивный прогрессирующий некроз тканей (рис. 68).

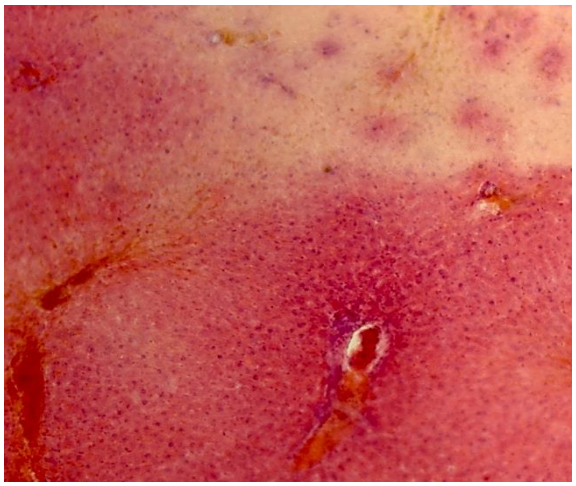


Рисунок 68 – Ткань печени крысы без лечения

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 100

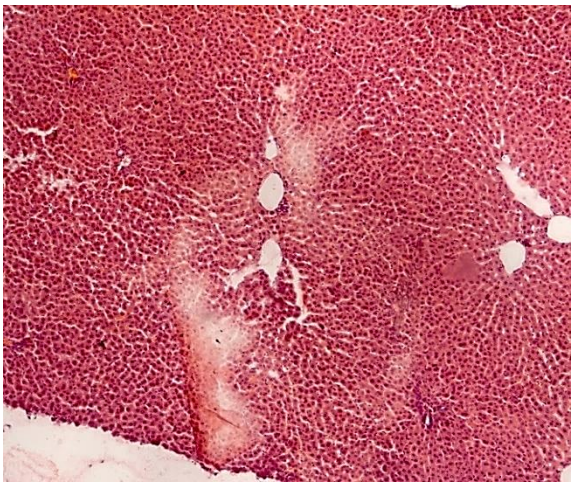


Рисунок 69 – Ткань печени крысы в группе с применением гепрасана-НЕО

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200

Почти в каждом поле зрения визуализировалось отсутствие ядер гепатоцитов, что указывает на некроз, на границе с пораженной тканью обнаруживались клетки с кариорексисом ядер, балочная структура печени нарушена, сосуды кровенаполнены и расширены. На отдельных полях зрения выявлены гепатоциты с жировыми вакуолями различного размера, что указывает на жировую дистрофию печени, вокруг сосудов печени в некоторых участках установлена лимфоидная пролиферация клеток.

У крыс из 1 опытной группы в печени выявлены участки с жировой дистрофией, лимфоидной пролиферацией вокруг крупных сосудов печени, балочная структура при этом сохранена, но также имеются небольшие участки гепатоцитов с кариорексисом. Гепатоциты на границе здоровой ткани также имели жировые вакуоли, но отличались меньшими размерами (рис. 69).

На основании анализа гистологических срезов можно констатировать, что в условиях токсического поражения печени применение гепрасана-НЕО оказало выраженное мембранопротекторное действие.

При исследовании гистологических препаратов желудка у крыс из 2 опытной группы выявлены признаки гастрита, которые характеризовались утолщением подслизистого слоя, нарушением целостности слизистого слоя, лимфоидной пролиферацией подслизистого слоя. Бокаловидные клетки на отдельных участках повреждены, а кровеносные сосуды подслизистого слоя кровенаполнены и расширены (рис. 70).

У крыс из 1 опытной группы наблюдалось утолщение подслизистого слоя желудка, лимфоидная пролиферация вокруг сосудов мышечного слоя желудка, площадь поражения была значительно меньше, при этом целостность клеток слизистого слоя желудка не нарушена (рис. 71).

Аналогичные изменения наблюдались в гистопрепаратах тонкой кишки. У крыс из 2 опытной группы выявлено утолщение подслизистого слоя, кровенаполненность сосудов мышечного слоя, слизистая оболочка истончена с множественными участками кровоизлияний и нарушением целостности ворсинок кишечника, а также лимфоидная пролиферация вокруг всех сосудов тощей кишки (рис. 72).

У крыс из 1 опытной группы выявлена лимфоидная пролиферация вокруг крупных сосудов подслизистого слоя тощей кишки с истончением слизистой оболочки, при этом имеются небольшие участки разрыва ворсинок, что также указывает на признаки энтерита (рис. 73).

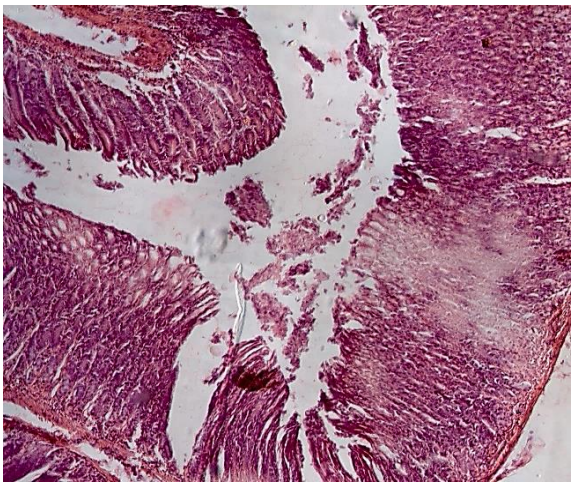


Рисунок 70 – Желудок крысы в группе без лечения

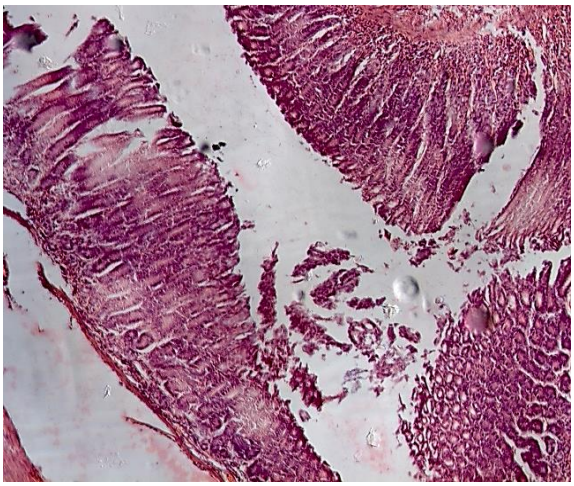


Рисунок 71 –Желудок крысы в группе с применением гепрасана-НЕО

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 100

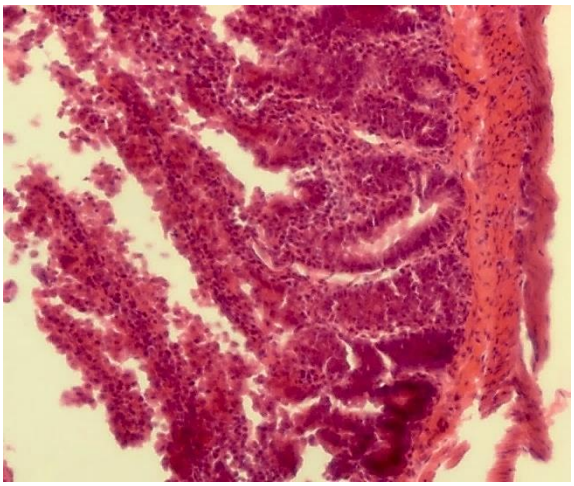


Рисунок 72 – Тощая кишка крысы в группе без применения препарата

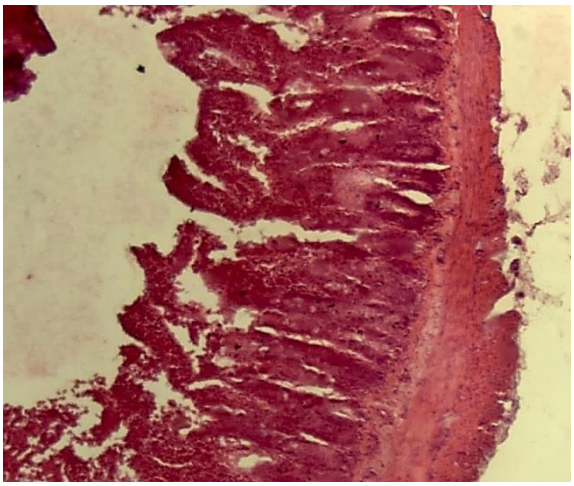


Рисунок 73 – Тощая кишка крысы в группе с применением гепрасана-НЕО

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200

В ткани селезенки у крыс из 2 опытной группы наблюдались признаки спленита. Вокруг сосудов селезенки выявлены множественные участки лимфоидной пролиферации, сосуды вокруг белой пульпы расширены и кровенаполнены (рис. 74).

В 1 опытной группе патологические участки выявлены в меньшей степени и характеризовались отечностью белой и красной пульп, расширением кровеносных сосудов селезенки, что указывает на признаки спленита (рис. 75).

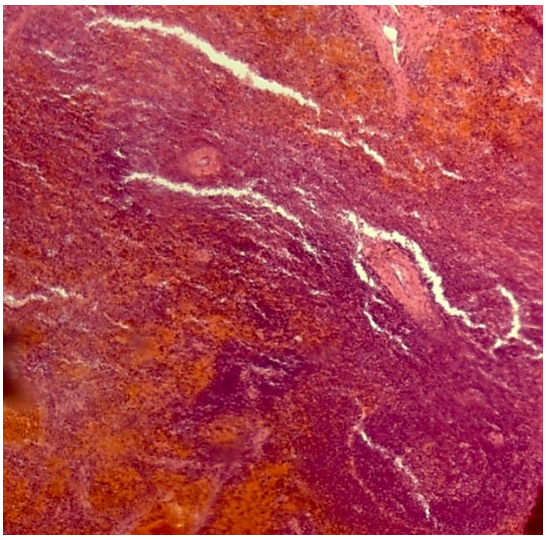


Рисунок 74 – Селезенка крысы 2 опытной группы

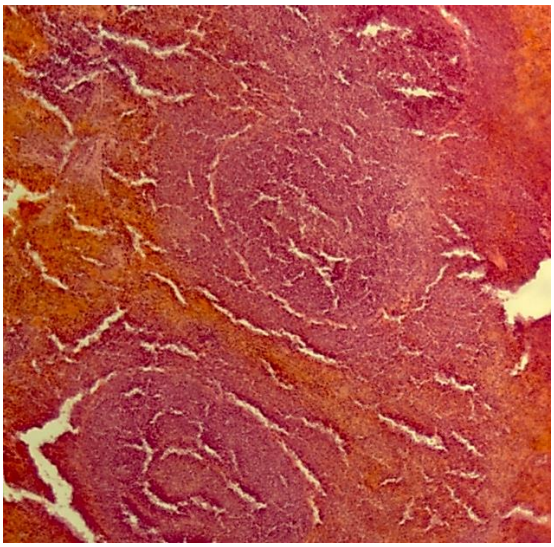


Рисунок 75 – Селезенка крысы 1 опытной группы

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 100

В ткани почек у крыс 1 и 2 опытных групп выявлены признаки гломерулонефрита. Однако степень поражения почек у крыс из 2 группы была больше, так как поражения выявлялись в каждом поле зрения и у всех крыс, в то время как у крыс из 1 группы патологические участки выявлены не у всех опытных животных и не в каждом поле зрения (рис. 76–77). Основные патологические изменения, которые наблюдались в паренхиме почек включали в себя: расширение кровеносных сосудов и лимфоидную пролиферацию вокруг нефронов, отечность нефронов, на отдельных участках почечных канальцев отмечались накопление белковых зерен в цитоплазме клеток, что является признаком белковой дистрофии почек.

При микроскопическом исследовании иных органов грудной и брюшной полостей у крыс 1 и 2 опытных групп явных патологических изменений не установлено.



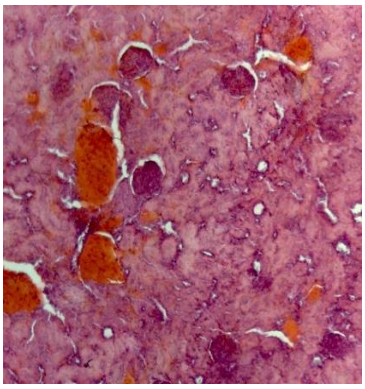


Рисунок 76 – Изменения в ткани почек крыс 2 опытной группы

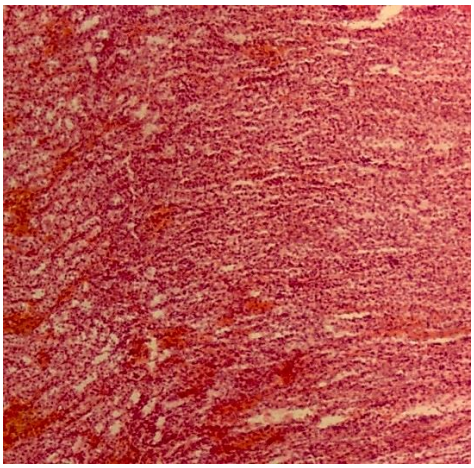


Рисунок 77 – Структурные элементы почечной ткани крысы 1 опытной группы

Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 100

В результате проведенного исследования установлено, что применение гепрасана-НЕО значительно снижает негативное воздействие микотоксинов на организм животных. Об этом свидетельствует ослабление клинических проявлений интоксикации и положительная динамика массы тела лабораторных крыс, получавших гепатопротектор. Кроме того, в опытных группах наблюдается улучшение биохимического гомеостаза и мобилизация детоксикационных резервов организма, что подтверждается данными биохимического анализа крови и результатами гистологических исследований.

Таким образом, результаты проведенного модельного эксперимента доказывают высокую эффективность применения гепрасана-НЕО в качестве гепатопротектора и антитоксического агента в животноводстве при лечении токсикозов, обусловленных воздействием метаболитов плесневых грибов, поступающих в организм животных через пищеварительный тракт.

2.3.7 Разработка показаний к применению и лечебно-профилактическая эффективность гепатопротекторных препаратов

2.3.7.1 Лечебная эффективность бетатиосола-L при жировом гепатозе коров

В настоящее время жировой гепатоз (стеатоз) у крупного рогатого скота представляет собой актуальную проблему практической ветеринарии и животноводства нашей страны. Этиологическая природа данного заболевания является многофакторной и включает в себя комплекс эндогенных и экзогенных составляющих, способствующих патогенезу. Среди них можно выделить метаболические нарушения, снижение естественной резистентности организма, а также воздействие теплового, кормового и технологического стрессов. Этиология данного патологического процесса тесно коррелирует с адаптационно-защитными механизмами организма животного. Наибольшей подверженностью к развитию жирового гепатоза отличаются высокопродуктивные животные, особенно молочные коровы в транзитный период, который охватывает постродовой этап и первые месяцы лактации. Это связано с интенсивными метаболическими нагрузками и физиологическими изменениями, происходящими в организме животного в данный период.

К возникновению жировой дистрофии печени предрасполагают различные факторы, ослабляющие общую резистентность организма. Среди них можно выделить гипо- и авитаминозы, дефицит минеральных элементов, гиподинамию и погрешности в рационе, особенно при длительном белковом перекорме. Синдром жировой дистрофии печени часто является сопутствующим состоянием при кетозах и родильном парезе, а также при нарушениях рубцового пищеварения, дистониях преджелудков, сычуга и кишечника.

Гормональная терапия, применяемая в период отела для отделения последа, при осеменении коров и/или покрытии телок в возрасте менее 18 месяцев, может способствовать развитию синдрома ожирения печени, особенно

в условиях низкого адаптационного потенциала животных. Интенсивный откорм ремонтного молодняка также может вызывать функциональные нарушения печени, что подтверждается исследованиями Уша В. Б. (1979).

Дегенеративное ожирение печени, приводящее к некрозу гепатоцитов и последующему аутолизу, может быть следствием хронических интоксикаций, вызванных употреблением испорченного силоса с высоким содержанием масляной кислоты. Кроме того, патологический процесс развивается под воздействием растительных и минеральных ядов, таких как алкалоиды, люпин, фосфор, мышьяк и ртуть. Скармливание животным остатков технической переработки кормов – картофельной барды, пивной дробины, свекольного жома и патоки, также может способствовать развитию данного патологического состояния.

Дефицит незаменимых аминокислот, таких как метионин, цистин и холин, а также витаминов (токоферола и каротина) в рационе, является значимым фактором, способствующим развитию жировой дистрофии печени. Таким образом, комплексное воздействие вышеуказанных факторов приводит к развитию данного патологического состояния, требующего комплексного подхода к диагностике, профилактике и лечению (Куевда Е. Н., 2015).

Поэтому целью данного эксперимента явилась оценка эффективности бетатиосола-L для лечения коров, больных жировым гепатозом. Производственные опыты проводились на базе МТФ ООО «Агрофирма Кубань» Северского района Краснодарского края на высокопродуктивных коровах голштинской породы в возрасте 3–4 лет в ранний послеотельный период и первые 1–2 месяцы лактации.

Патология диагностировалась на основании сбора анамнеза, клинического осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации, результатов морфологического и биохимического исследования крови, а также на основании ультрасонографии. Диагноз подтверждался результатами комплексного патолого-анатомического вскрытия павших и вынужденно забитых животных.

Анамнестические сведения при выявлении животных с признаками жировой дистрофии печени констатировали преобладающее выбытие коров в первый месяц после отела. Клиническое обследование коров с признаками гепатоза характеризовалось симптоматикой, проявляемой общим угнетением, мышечной слабостью, прогрессирующим исхуданием на фоне снижения аппетита. В ряде случаев отмечено снижение продуктивности и репродуктивности. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались расстройства преджелудков (гипотония и атония), застой кормовых масс в книжке, замедление перистальтики кишечника, а также поносы, сменяющиеся запорами. Температура тела была нормальной или сниженной до минимальных границ нормы (Абрамов А. А., 2020).

В некоторых случаях у животных на слизистых оболочках глаз и век регистрировалась анемичность, иктеричность, а также кровоизлияния разных масштабов – от точечных до диффузных. На поверхности кожного покрова наблюдалось шелушение эпидермиса.

При толчкообразной пальпации стенки живота область печени была болезненной, а в большинстве случаев отмечалось смещение перкуссионной границы печени. Границы области печеночного притупления локализовались в пределах от 13 по 9 ребро, при этом формы перкуторной границы прощупывались в виде полулепестка или вытянутого ромба.

При вынужденном забое и вскрытии больных животных печень имела желтый или серо-желтый (глинистый) оттенок с рыхлой консистенцией. При затяжном течении заболевания наблюдалась гепатомегалия, края печени были закруглены, капсула напряжена, рисунок дольчатого строения сглажен. У таких коров при разрезе капсулы печени паренхима органа была крайне рыхлой и распадалась при пальпации (рис. 78).

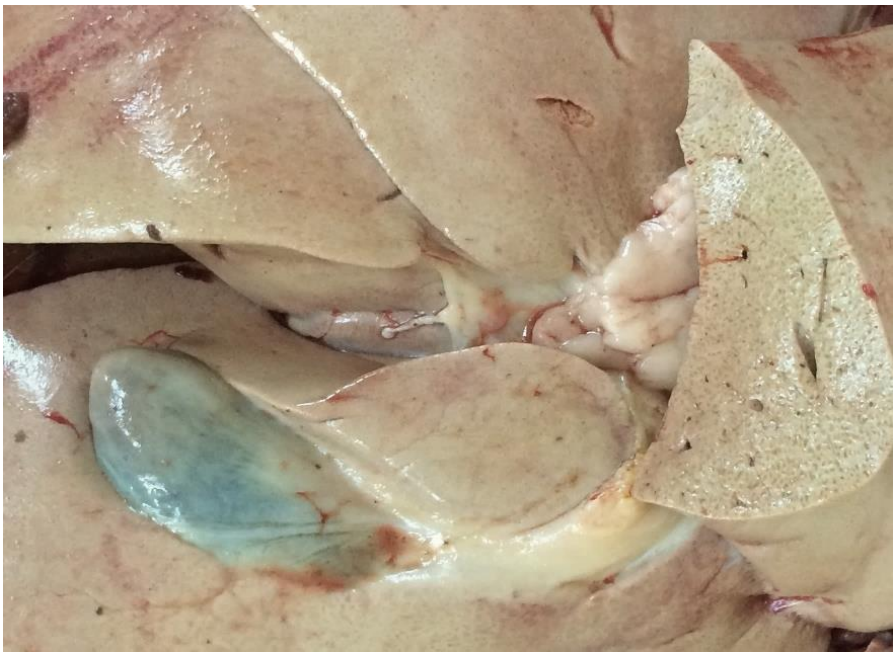


Рисунок 78 – Жировая дистрофия печени у коровы

Почки также имели глинистый цвет с мажущейся разрыхленной поверхностью коркового слоя. Слизистые оболочки тонкого кишечника воспалены, ярко-красного цвета, набухшие, с геморрагическими вкраплениями и мелкими язвенными поражениями. Стенки рубца истончены.

С целью уточнения диагноза у животных была отобрана кровь для проведения лабораторных тестов.

Общий анализ крови (таблица 50) установил, что наиболее существенные отличия больных коров от клинически здоровых были выявлены по уровню эритроцитов и гемоглобина, значения которых были ниже, чем у здоровых аналогов на 24,6 % и 23 % соответственно (Абрамов А. А., 2020).

Отмечены признаки лейкоцитоза (уровень лейкоцитов составил, в среднем, 11,03±0,32 х 10^9/л), сдвиг в сторону увеличения палочкоядерных нейтрофилов при одновременном снижении доли сегментоядерных нейтрофилов. Кроме того, у больных коров была установлена тромбоцитопения.

У коров с клиническими признаками гепатоза наблюдались отклонения в ряде биохимических показателей сыворотки крови, проявляемые гипопротеинемией и гипоальбунемией на фоне снижения белоксинтезирующей функции

печени (концентрация общего белка и альбуминовой фракции составляла 77 % и 81 % от соответствующих показателей здоровых коров). Уровень мочевины был снижен в 63 % проб, отмечалось низкое содержание глюкозы.

Таблица 50 – Морфологический состав крови больных и здоровых коров (M±m; n=10)

Показатель	Больные животные	Здоровые животные	Пределы референсных значений
Лейкоциты, 10^9/л	11,03±0,32	9,16±1,24	5,0-9,0
Эозинофилы, 10^9/л	0,3±0,01	0,4±0,02	0,2-1
Нейтрофилы, 10^9/л	2,4±0,47	2,0±0,39	1,0-4,8
Лимфоциты, 10^9/л	8,23±0,63	6,56±0,57	1,8-7,8
Моноциты, 10^9/л	0,1±0,02	0,2±0,04	0,1-0,5
Эозинофилы, %	2,7±0,03	4,4±0,02	5-8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,5±0,53*	2,3±0,67	2-5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	17,3±1,02	19,5±1,13	20-35
Лимфоциты, %	74,6±3,85	71,6±3,71	40-75
Моноциты, %	0,9±0,21	2,2±0,19	2-7
Эритроциты, 10^{12}/л	5,64±0,36	7,32±0,87	5-10
Гемоглобин, г/л	82,5±3,67*	109,4±5,18	90-140
Гематокрит, %	26,5±1,3	32,3±1,4	24-46
Тромбоциты, 10^9/л	232,7±11,6*	387,5±13,7	260-700
Цветной показатель, ед.	0,85±0,03	0,97±0,05	0,9-1,2
СОЭ, мм/ч.	1,95±0,4	1,5±-0,02	0,5-1,5

Примечание: степень достоверности по отношению к группе здоровых коров: * $p \leq 0,05$.

На фоне усиления деструктивных процессов в клетках печени происходит активизация липопероксидации, приводящая к разрушению мембран гепатоцитов, что обуславливает выход в кровяное русло ферментов переаминирования – трансаминаз. При этом наблюдается более выраженное повышение аспартатаминотрансферазы, в среднем, в 1,52 раза в сравнении с аналогичным показателем крови здоровых коров, что является диагностическим критерием хронического протекания патологического процесса в клетках печени, поскольку АсАТ относится к митохондриальным ферментам, концен-

трация которого резко повышается при полном разрушении и некрозе гепатоцитов. Снижение аланинаминотрансферазы было менее выражено – на 19,8–25,4 % от показателей видовой нормы.

Увеличение активности щелочной фосфатазы (в 2,14 раза) может указывать на наличие холестаза, сопровождающего гепатоз. Активизацией данного процесса объясняется и повышение в крови уровня билирубина (в 1,9–3,4 раза) в результате повреждения и сдавливания желчных капилляров.

Во всех образцах регистрировалось снижение уровня триглицеридов, что свидетельствует о гиполипопротеинемии, наблюдаемой при паренхиматозных заболеваниях печени. Значения каротина были низкими (в 1,68–4,2 раза от средних границ видовой нормы), что могло быть вызвано общими обменными нарушениями в организме коров, а также ухудшением работы каротиндепонирующей системы печени (Абрамов А. А., 2020).

УЗИ-диагностика показала следующие результаты: контуры органа ровные с закруглениями, визуализируются неотчетливо, размеры печени значительно увеличены. Эхогенность изменена, повышена, в паренхиме лоцируются немногочисленные гиперэхогенные включения (наиболее вероятно очаги липоматоза, что свидетельствует о поздней стадии жирового гепатоза). Сосудистый рисунок неизменен. Структура на большей части органа однородная зернистая (рис. 79).

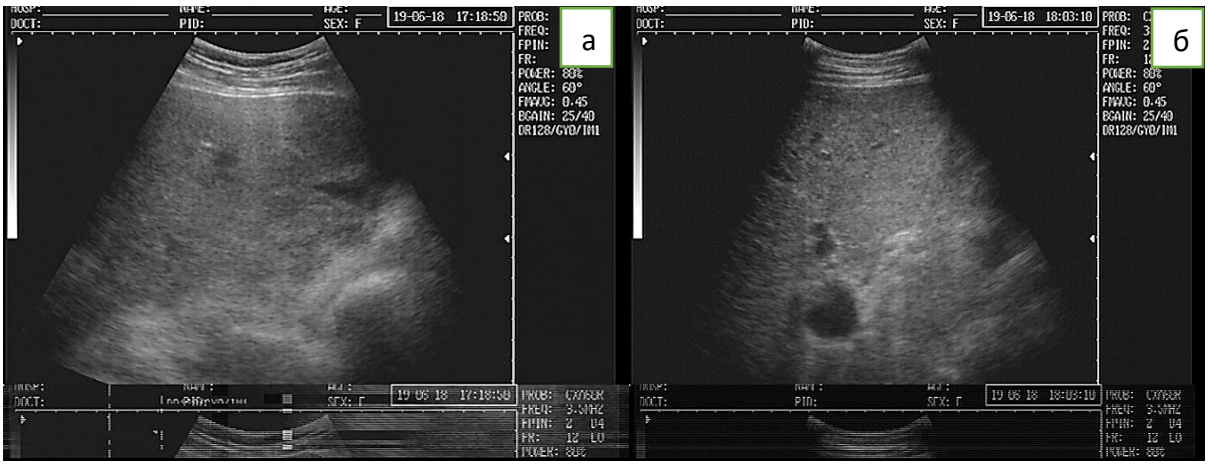


Рисунок 79 – (а) – повышенная эхогенность печени; (б) – дистрофические участки в паренхиме печени, очаги липоматоза

Таким образом, полученные в ходе комплексного исследования данные анамнеза, клинико-биохимических коррелятов, патологоанатомических и ультрасонографических изменений, позволили поставить диагноз «жировой гепатоз», основным проявлением которого служат глубокие физиологические и метаболические нарушения в организме коров.

Для постановки опыта из больных животных было сформировано 3 группы по 10 коров в каждой (2 опытные группы и 1 контрольная). Схема исследований представлена в таблице 51.

Таблица 51 – Схема опыта по определению терапевтической эффективности препарата бетатиосол-L

Группы	Количество животных	Структура опыта
контрольная	10	физиологический раствор – внутримышечно в дозе 20 мл 1 раз в день в течение 21 дня
1 опытная	10	бетатиосол-L – внутримышечно в дозе 20 мл 1 раз в день в течение 21 дня
2 опытная	10	бетатиосол-L – внутримышечно в дозе 30 мл 1 раз в 3 дня в течение 21 дня

Коровы, участвующие в эксперименте, находились на стойловом содержании. Кормление осуществлялось 2 раза в сутки с использованием типового рациона: силоса кукурузного, сенажа люцернового, жома, сена люцернового, патоки и комбикорма. Доступ к воде – свободный (Абрамов А. А., 2020).

Критериями лечебной эффективности бетатиосола-L являлись положительные изменения в клиническом состоянии коров, динамике показателей гомеостаза крови, а также результаты УЗИ-диагностики печени животных.

Оценка клинического состояния опытных животных проводилась ежедневно, биохимические исследования сыворотки крови, в том числе исследования на продукты ПОЛ – в середине эксперимента и на момент окончания опыта, морфологические исследования крови – по завершению курса терапии препаратом.

Установлено, что терапия бетатиосолом-L положительно сказалась на клиническом и метаболическом статусе коров. Клинически это проявлялось улучшением аппетита, активизацией процессов пищеварения, нормализацией двигательной функции рубца. Количество жвачных периодов возросло до 4–6 за сутки. Начиная с третьей недели терапии, у коров улучшилось состояние кожных покровов и слизистых оболочек тела. На этом фоне, у животных контрольной группы клиническая картина жировой дистрофии печени сохранялась (Абрамов А. А., 2020).

За экспериментальный период по опытным группам содержание гемоглобина увеличилось на 3,8 % и 3,5 %. По уровню эритроцитов отмечена тенденция к возрастанию их числа на 11,9 % (1 опытная группа) и 9,8 % (2 опытная группа). Значения цветового показателя выросли на 10,4 % и 11 % соответственно. Подобная картина может быть следствием регенеративных процессов в системе кроветворения и положительных изменений в работе кроведепонирующего органа – печени. Тогда как у животных, не получавших препарат, число красных кровяных телец снизилось на 15,1 % в сравнении с фоновыми показателями группы, а относительно коров, которым делали инъекции бетатиосола-L в 1 опытной группе различия составили 29,5 %.

Под воздействием препарата у коров обеих опытных групп произошло снижение уровня лейкоцитов на 24,3 % и 21,8 % относительно фона. У контрольных животных, напротив, в крови отмечались признаки лейкоцитоза (таблица 52) (Абрамов А. А., 2020).

Уровень тромбоцитов в опытных группах увеличился на 15,3 % и 13,8 % от начальных значений, оказавшись в диапазоне видовой нормы.

Лейкоцитарная формула показала, что терапия препаратом способствовала снижению в крови незрелых форм нейтрофилов и сдвигу ядра нейтрофилов в сторону увеличения количества сегментоядерных клеток при одновременном уменьшении количества лимфоцитов.

Таблица 52 – Морфологические показатели крови коров после применения бетатиосола-L (M±m; n=10)

Показатель	Опытная группа 1	Опытная группа 2	Контрольная группа
Лейкоциты, 10^9/л	7,6±0,15*	7,4±0,17	10,6±0,28
Эозинофилы, 10^9/л	0,3±0,01	0,4±0,03	0,5±0,01
Нейтрофилы, 10^9/л	2,0±0,13	1,8±0,19	1,8±0,21
Лимфоциты, 10^9/л	5,0±0,29	4,7±0,35	8,0±0,29
Моноциты, 10^9/л	0,3±0,02	0,5±0,01	0,3±0,04
Эозинофилы, %	3,9±0,05*	5,4±0,03	4,7±0,09
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,3±0,19	2,1±0,13	2,5±0,17
Сегментоядерные нейтрофилы, %	24,0±2,07	22,2±2,32	14,5±1,83
Лимфоциты, %	65,8±4,21	63,5±3,67	75,4±4,76
Моноциты, %	3,9±0,31*	6,8±0,44	2,8±0,29
Эритроциты, 10^{12}/л	7,33±0,41	6,85±0,32	5,17±0,37
Гемоглобин, г/л	110,6±5,28*	119,7±6,94*	95,6±4,43
Гематокрит, %	27,3±1,51	30,3±1,76	21,8±2,23
Средний объём эритроцита, фл	49,5±2,3	47,6±1,7	43,7±1,8
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	17,2±0,71	18,3±0,65	17,1±0,83
Цветной показатель, ед.	0,98±0,03	1,11±0,02	0,81±0,03
Тромбоциты, 10^9/л	312,5±27,3	325,4±29,8	234,0±31,6
Средний объём тромбоцита, фл	7,1±0,43	6,7±0,38	5,3±0,23
Тромбокрит, %	0,4±0,03	0,3±0,02	0,2±0,02
СОЭ, мм/ч.	1,0 ±0,05	2,0±1,0	1,5±0,05

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю: * $p \leq 0,05$.

Подобные изменения в составе крови наблюдаются при лимфоцитарной фазе завершения патологического процесса, ведущего к выздоровлению животного. Тогда как у животных контрольной группы наблюдалась устойчивая нейтропения. Колебания значений остальных гематологических показателей были незначительными и недостоверными.

Отклонения от нормы в ряде показателей периферической крови животных контрольной группы к концу опыта только увеличились, демонстрируя нарастающее течение патологического процесса в организме животных на фоне выраженных функциональных нарушений в паренхиме печени.

Под воздействием препарата в биохимическом гомеостазе коров произошли значительные изменения. Так, в начале экспериментального периода в обеих опытных группах наблюдалось относительная гипопротеинемия. При этом, тип протеинограмм отличался значительным снижением содержания альбумина из-за глубоких дистрофических изменений гепатоцитов, приводящих к нарушению биосинтеза белков этой фракции с тенденцией к увеличению γ-глобулинов (как результат компенсаторного перераспределения белкового спектра сыворотки крови). Но уже к 12 дню терапии наметилась постепенная нормализация фракционного состава сыворотки крови, обусловленная увеличением уровня альбуминов на фоне снижения гамма-глобулиновой фракции. Концентрация альбуминов в группах с применением бетатиосола-L к концу опыта возросла относительно показателей контрольных животных на 21,4 % и 17,6 % соответственно, а концентрация гамма-глобулиновой фракции снизилась на 38,5 % и 41,8 % (Абрамов А. А., 2020).

В опытных группах коров установлено восстановление уровня общего белка, концентрация которого к концу эксперимента приблизилась к верхним границам видовой нормы и составила в среднем 86,4 и 87,8 г/л соответственно, притом, что у контрольных животных гипопротеинемия сохранялась на протяжении всего экспериментального периода (рис. 80).

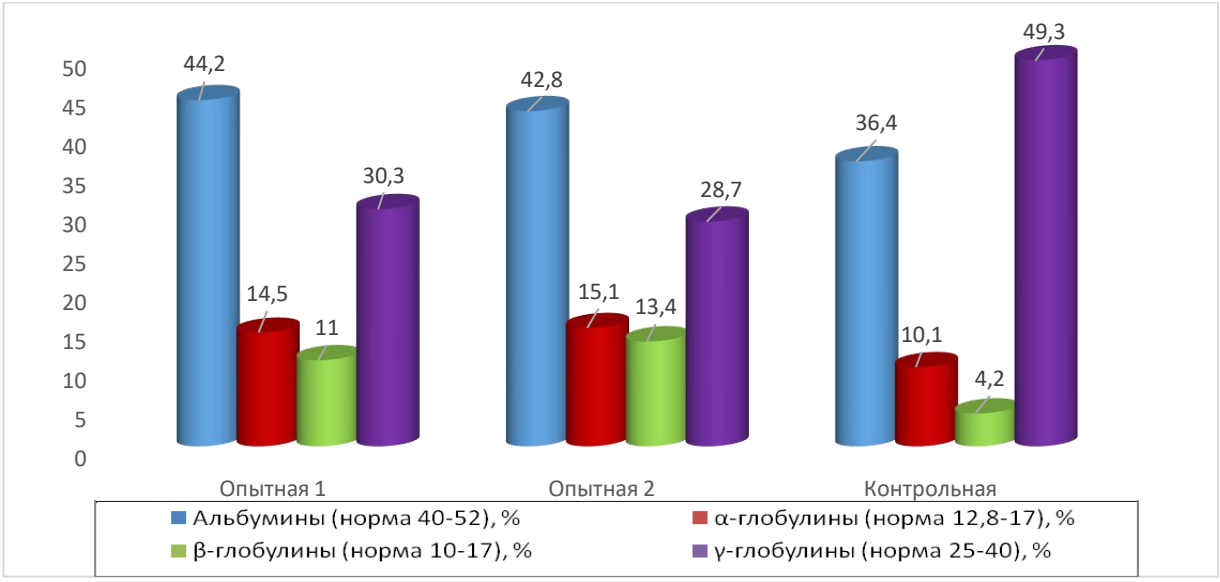


Рисунок 80 – Протеинограммы подопытных коров на 21 день эксперимента

Показатели аминотрансфераз и щелочной фосфатазы у опытных животных обеих групп уже к 10 дню эксперимента приближались к верхним границам видовой нормы, а к концу опытного периода уровни аланин- и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы полностью оптимизировались. Тогда как у контрольных животных данные показатели только росли. К концу эксперимента разница по АлАТ, АсАТ и ЩФ между контрольной и опытными группами составила – 54,9 % и 47,1 %; 46,9 % и 43,4 %; 50,5 % и 48,0 % соответственно, что говорит о значительном снижении синдрома цитолиза гепатоцитов и уменьшении холестаза в печени опытных животных (рис. 81).

Отмечаемое же в контрольной группе в течение длительного времени умеренное повышение ферментов переаминирования выше границ референсных значений свидетельствует о хронических процессах без видимого улучшения функционального состояния клеток печени.

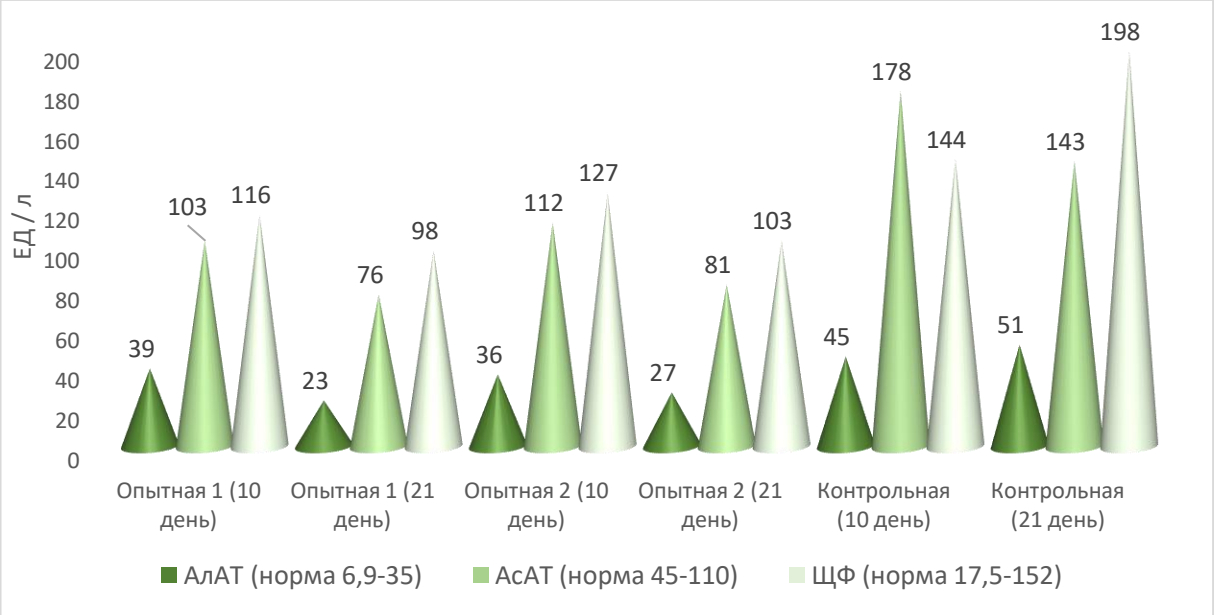


Рисунок 81 – Уровень гепатоиндикаторных ферментов крови опытных и контрольных коров

Изменения в углеводном обмене характеризовались плавным повышением концентрации глюкозы в течение эксперимента в опытных группах на 28,6 % и 28,4 % соответственно (таблица 53).

Таблица 53 – Динамика биохимических показателей сыворотки крови больных гепатозом коров при использовании бетатиосола-L (M±m; n=10)

Показатель	Группы/Дни исследования					
	Опытная 1		Опытная 2		Контрольная	
	10 день	21 день	10 день	21 день	10 день	21 день
Глюкоза, ммоль/л	2,13±0,11	2,74±0,23	2,25±0,17	2,89±0,21	2,34±0,15	1,87±0,09
Холестерин, ммоль/л	3,91±0,2	5,74±0,7*	4,11±0,4	5,63±0,5	3,1±0,2	3,7±0,3
Триглицериды, ммоль/л	0,16±0,03	0,19±0,02	0,18±0,01	0,19±0,04	0,15±0,02	0,12±0,01
Общий билирубин, мкмоль/л	11,6±0,5	6,09±0,2**	10,9±0,7	5,48±0,3	12,9±0,9	11,7±0,3
Кальций общий, ммоль/л	2,31±0,04	2,57±0,09	2,42±0,15	2,61±0,10	2,07±0,08	2,14±0,11
Фосфор неорганический ммоль/л	1,5±0,2	2,1±0,4	1,7±0,1	2,0±0,4	1,5±0,1	1,8±0,3
Каротин, мг %	0,41±0,02	0,62±0,03	0,39±0,01	0,71±0,4	0,27±0,01	0,21±0,02

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Сравнивая динамику данного метаболита у контрольных коров, можно отметить, что на фоне применения препарата происходит нормализация энергетического обеспечения организма животных, обусловленная обменными улучшениями в клетках печени. У аналогов контрольной группы с 10 по 21 день эксперимента уровень глюкозы снизился на 20 %, что отражает срыв адаптационных механизмов поддержания основных жизненно важных констант в крови коров, больных жировым гепатозом.

За счет действия бетаина, входящего в состав препарата, произошла нормализация липидного состава крови и увеличение таких показателей как холестерин и триглицериды у опытных групп – холестерина на 46,8 % и 37 %, а триглицеридов – на 18,8 % и 5,6 % соответственно (Абрамов А. А., 2020).

Межгрупповой анализ показал, что на этапе заключительной терапии бетатиосолом-L в опытных группах произошло снижение уровня общего билирубина (в среднем на 48,5 %), что может свидетельствовать о нормализации функций печени. У контрольной группы к концу опыта уровень общего билирубина снизился всего на 9,3 %, подтверждая, что поражения печени с призна-

ками жировой дистрофии, как правило, затрагивают пигментный обмен. Под влиянием препарата улучшилась и каротиндепонирующая функция печени коров, что проявилось его повышением в крови в среднем по опытным группам с 10 по 21 день эксперимента на 67,5 %. Различия между опытными группами животных и контролем к концу исследований составили 2,95 и 3,38 раза в пользу опытных коров.

В начале исследования у животных всех групп уровень продуктов ПОЛ был выше значений видовой нормы. Тогда как использование бетатиосола-L способствовало снижению уровня продуктов липопероксидации уже с 10 дня эксперимента. А к 21 дню опыта разница относительно контрольных животных по опытным группам составила – (ДК) 23,3 и 20,7 %, (КД) 38,1 и 42,9 %, (МДА) 22,5 и 24,3 % в сторону снижения показателей ПОЛ (Гринь В. А., 2019). У животных без терапии бетатиосолом-L данная тенденция не прослеживалась и уровень продуктов липопероксидации не достиг значений видовой нормы (таблица 54) (Абрамов А. А., 2020).

Таблица 54 – Влияние бетатиосола-L на систему ПОЛ в организме опытных коров (M±m; n=10)

Показатели	1 опытная	2 опытная	Контрольная
ДК ед.оп.пл./мг липидов (норма 0,12-0,25)			
На 10 день	0,285±0,011	0,296±0,007	0,321±0,015
На 21 день	0,233±0,014*	0,241±0,021	0,304±0,019
КД ед.оп.пл./мг липидов (норма 0,05-0,1)			
На 10 день	0,147±0,009	0,139±0,012	0,155±0,003
На 21 день	0,091±0,009*	0,084±0,005*	0,147±0,007
МДА, мкМ/л (норма 0,5-1,5)			
На 10 день	1,71±0,13	1,66±0,17	1,79±0,16
На 21 день	1,31±0,09	1,28±0,10	1,69±0,15

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю: * p≤0,05

Положительный момент был отмечен и по результатам контрольного удоя коров (таблица 55).

Таблица 55 – Молочная продуктивность коров после применения бетатиосола-L (M±m; n=10)

Группы	Удой, л	
	Начало опыта	Через 21 день
Опытная 1	19,4±0,51	30,1±0,41
Опытная 2	18,9±0,67	28,9±0,53
Контрольная	19,7±0,45	22,8±0,34

В опытных группах количество молока за дойку превысило показатель контрольных аналогов на 7,3 и 6,1 л соответственно.

На 21 день исследования ультрасонография печени опытных животных показала наличие регенеративных процессов в паренхиме печени коров. Края печени были ровными, с однородной структурой. Гиперэхогенность паренхимы отсутствовала. Структура органа – однородная зернистая. Визуализируется желчный пузырь – в размере не увеличен, эхогенность не изменена, стенка четкая, слегка утолщена, протоки умеренно расширены (рис. 82). У коров контрольной группы признаки жирового гепатоза отчетливо визуализировались при УЗИ-диагностическом исследовании, выражаясь, в первую очередь, во множественных гиперэхогенных включениях разного размера в паренхиме органа (рис. 83) (Абрамов А. А., 2020).

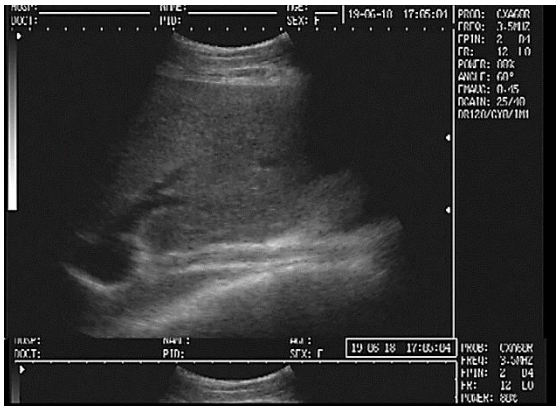


Рисунок 82 – Гомогенная структура паренхимы печени коров после терапии бетатиосолом-L

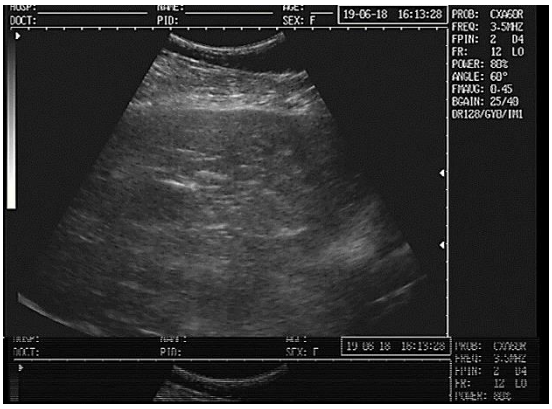


Рисунок 83 – Множественные участки жировой дистрофии у коров контрольной группы после завершения эксперимента

Результаты комплексной оценки, включавшей клиническое обследование, ультразвуковую диагностику печени и морфо-биохимический анализ крови, подтвердили высокую терапевтическую эффективность разработанных схем применения препарата бетатиосол-L при лечении жирового гепатоза у коров. Обе схемы показали положительное воздействие на метаболические процессы в печени, однако для практического применения в условиях производства наиболее целесообразным представляется использование второй схемы, предусматривающей введение препарата в дозе 30 мл один раз в три дня в течение трех недель, что обеспечивает оптимальное терапевтическое воздействие и минимизирует риск побочных эффектов.

2.3.7.2 Лечебная эффективность бетатиосола-L при остром паренхиматозном гепатите у коров

Острый паренхиматозный гепатит крупного рогатого скота не имеет широкого распространения, так как не является по своей этиологии обменной патологией. Возникновение данного заболевания на фермах сегодня может быть связано с критическим нарушением ветеринарно-зоотехнических мероприятий, а именно допущением скармливания животным в больших количествах заплесневелых и загнивших кормов, запредельно избыточным использованием в кормовом рационе белков растительного и животного происхождения. Заболевание может быть следствием хронических атоний преджелудков, гастритов и энтеритов у коров. Воспаление печени возникает при поражении ее простейшими и гельминтами. Немаловажной причиной могут быть отравления минеральными веществами (фосфор, мышьяк, поваренная соль, тяжелые металлы), завышенное добавление высокоактивных премиксов и кормовых добавок к основному рациону (Абрамов А. А., 2020).

Целью нашего исследования было выявление эффективности бетатиосола-L при острых поражениях печени, в частности, остром паренхима-

тозном гепатите коров. Опытной базой послужили больные животные из хозяйства ООО «Смоленское» Северского района Краснодарского края, кровь которых была направлена в отдел фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института с целью определения характера патологии, резко возникшей у группы молочных коров. Из 25 образцов сыворотки крови, отобранной от животных, двадцати двум коровам, исходя из результатов биохимического исследования, был предварительно поставлен диагноз «острый паренхиматозный гепатит» (таблица 56).

Таблица 56 – Биохимия крови коров (M±m; n=25)

Показатель	Значение	Пределы референсных границ
Белок, г/л	89,4±3,8	79-89г/л
Альбумины, %	26,5±1,71	40-52%
α-глобулины, %	15,5±0,70	12,8-17%
β-глобулины, %	7,2±0,23	10-17%
γ-глобулины, %	50,8±2,82	25-40%
Тимоловая проба	+++	Патология печени
Глюкоза, ммоль/л	1,6±0,2	2,2-3,9 ммоль/л
Мочевина, ммоль/л	7,9±0,23	3,3-8,8 ммоль/л
Холестерин, ммоль/л	6,3±0,07	4,7-6,2 ммоль/л
АсАТ, Ед	178,3±5,4	45-110 Ед/л
АлАТ, Ед	53,1±2,3	6,9-35 Ед/л
Щелочная фосфатаза, ЕД	243,5±8,4	17,5-152 Ед/л
Кальций общий, ммоль/л	2,16±0,7	2,48 -3,8 ммоль/л
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,73±0,06	1,4-2,3 ммоль/л
Триглицериды, ммоль/л	0,19±0,02	0,33-0,79 ммол/л
Общий билирубин, мкмоль/л	20,1±1,7	0,17-5,13 мкмоль/л
Креатинин, ммоль/л	92,2±3,3	55,8-162,4 мкмоль/л
Каротин, мг %	0,18±0,03	0,4-2,0 мг %

Клиническое исследование и результаты ультразвуковой диагностики, позволили подтвердить предварительный диагноз. Картина заболевания характеризовалась общим недомоганием, угнетением, повышением температуры тела, поверхностным дыханием, расстройством аппетита, резким сниже-

нием массы тела. Со стороны пищеварительной системы выявлялись симптомы гастроэнтерита, признаки гипотонии преджелудков, замедленное или полное отсутствие отрыжки и жвачки. Со стороны сердечно-сосудистой системы – аритмия, реже брадикардия. На слизистых оболочках ротовой полости регистрировались точечные кровоизлияния (Абрамов А. А., 2020).

Отмечалось нарушение дефекации (чередование поносов с запорами), фекалии имели зловонный запах, бледно-серый цвет с наличием слизи и непереваренных частиц корма. У 70 % больных животных выявлялась желтушность слизистых оболочек с выраженной иктеричностью. Моча имела темно-желтый цвет.

Область абсолютного печеночного притупления была болезненна при перкуссии. Задняя граница, в ряде случаев, заходила за 13 ребро.

При ультразвуковом исследовании печень была увеличена в размерах, паренхима – однородно-гипоэхогенная. Капсула дифференцируется, участками гиперэхогенна. Контуры нечеткие. Структура органа неоднородно-зернистая. Кровеносные сосуды расширены, их сеть охватывает всю печень (рис. 84) (Абрамов А. А., 2020).

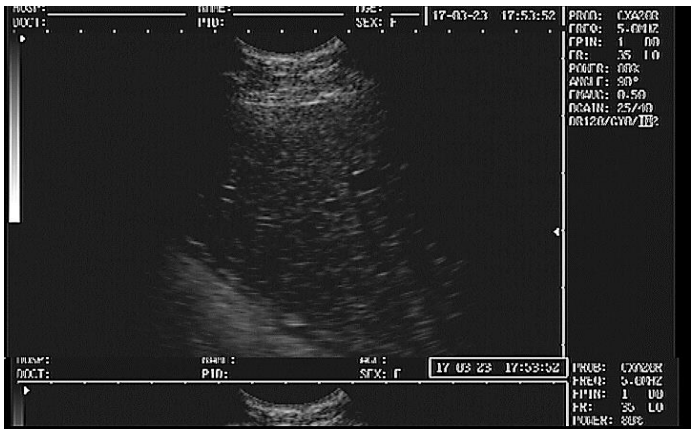


Рисунок 84 – Печень коровы с признаками острого гепатита

Больные животные были отделены от основного стада и переведены в лечебный корпус. Одновременно из рациона были исключены сочные корма

и концентраты, основное кормление осуществляли сеном. Доступ к свежей воде был неограничен.

Для проведения опыта из больных коров было сформировано 2 группы по 10 животных в каждой. Опытной группе помимо симптоматического лечения (инфузионная терапия – раствор Рингера-Локка / физиологический раствор + 5 % глюкозы и аскорбиновая кислота, кетопрофен или айнил, атропин), проведена патогенетическая терапия по схеме: внутримышечное введение бетатиосола-L в дозе 30 мл (по 15 мл с каждой стороны бедра) дважды в день в течение 14 дней. Во второй группе применялась только симптоматическая терапия (Абрамов А. А., 2020).

Эффективность терапии оценивали по изменениям клинической картины заболевания, результатам биохимического исследования крови, влиянию препарата на уровень эндогенной интоксикации и ультрасонографии печени коров.

В исследуемых группах животных был проведен анализ особенностей изменения биохимического гомеостаза у коров. Установлено, что определяющим критерием эффективности гепатопротекторной терапии явилось ее влияние на белковый обмен. В опытной группе отмечено достоверное снижение уровня общего белка на 13,5 % при одновременном увеличении концентрации альбуминов и α-глобулинов на фоне снижения γ-глобулиновой фракции до пределов физиологической нормы. При этом особенность протеинограмм коров, больных острым паренхиматозным гепатитом, которым не проводилась гепатопротекторная терапия, заключалась в снижении уровня альбумина и альбумин-глобулинового коэффициента (таблица 57) (Абрамов А. А., 2020).

Динамика уровня ферментов в группе с гепатопротекторной терапией показала наличие интенсивного снижения АсАТ (на 27,5 %), АлАТ (на 50,4 %) и ЩФ (в 1,51 раза). У контрольной группы снижение гепатоиндикаторных ферментов отмечено только по уровню щелочной фосфатазы – на

13,2 % без значений достоверности. Это, скорее всего, свидетельствует о переходе острой фазы воспалительного процесса в его хроническую форму.

Выявлена более эффективная коррекция нарушений углеводного обмена, которая проявилась в увеличении уровня глюкозы в группе опытных коров на 41,2 %.

Таблица 57 – Биохимические показатели крови опытных коров после завершения терапии бетатиосолом-L (M±m; n=10)

Показатель	Фоновые значения	Опытная группа	Контрольная группа	Изменения опытной группы относительно контроля, %
Белок, г/л	89,4±3,8	78,9±2,24	91,2±2,34	↓13,5
Альбумины, %	26,5±1,71	40,3±1,32	31,6±1,76	↑27,5
α-глобулины, %	15,5±0,70	12,3±0,58	11,4±0,79	↑7,9
β-глобулины, %	7,2±0,23	9,5±0,37	8,3±0,31	↑14,5
γ-глобулины, %	50,8±2,82	37,9±1,81	48,7±2,13	↓22,2
Глюкоза, ммоль/л	1,7±0,2	2,4±0,23*	1,8±0,14	↑33,3
Мочевина, ммоль/л	7,9±0,23	5,2±0,21	6,4±0,25	↓18,8
Холестерин, ммоль/л	6,3±0,07	5,8±0,09	6,7±0,13	↓13,4
АсАТ, Ед	178,3±5,4	129,3±4,7*	182,4±5,9	↓29,1
АлАТ, Ед	53,1±2,3	26,3±2,1**	50,8±2,9	↓ 48,2
ЩФ, ЕД	243,5±8,4	161,3±6,9	211,4±7,3	↓23,7
Триглицериды, ммоль/л	0,19±0,02	0,27±0,01	0,23±0,03	↑17,4
Общий билирубин, мкмоль/л	20,1±1,7	6,5±1,9*	14,9±2,1	↓56,4
Тимоловая проба	+++	+	++	
Каротин, мг %	0,18±0,03	0,43±0,05*	0,29±0,03	↑48,3

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю: * p≤0,05; ** p≤0,01.

Очевидно положительное влияние бетатиосола-L на липидный обмен, который отразился в увеличении уровня триглицеридов на 42,1 % при одновременном снижении концентрации холестерина на 7,9 % (без достоверных различий по группе). Уровень билирубина в сравнении с фоновыми значениями снизился в 3,1 раза, группой контроля – в 2,3 раза соответственно. Кли-

нически это проявилось ослаблением желтушности слизистых оболочек у опытных животных. Произошла нормализация работы желудочно-кишечного тракта, повысился аппетит, наладилась дефекация. Стала восстанавливаться молочная продуктивность (Абрамов А. А., 2020).

Ультразвуковое исследование установило нормализацию размеров печени у 75 % животных опытной группы. Края печени были ровными, с однородной структурой. Паренхима печени изоэхогенная, характерная для здоровой печеночной ткани. Структура органа однородная зернистая (рис. 85).

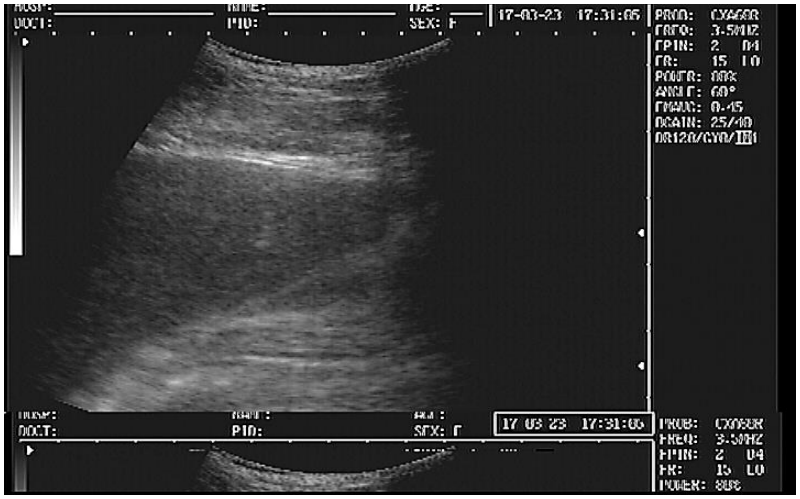


Рисунок 85 – Изоэхогенность и однородность структуры паренхимы печени

Для оценки эффективности гепатопротекторной терапии в коррекции накопления эндотоксических продуктов был проведен сравнительный анализ показателей среднемолекулярных пептидов (СМП) в группах больных коров в процессе лечения (рис. 86) (Semenenko M. P., 2017).

В начале эксперимента уровень МСМ у коров обеих групп был на высоком уровне. В группе коров, получавших базовую терапию, уровень СМП не отличался от исходных показателей, показывая сохранение высокой активности процессов эндотоксикоза, тогда как в группе с применением бетатиосола-L, концентрация молекул средней массы у опытных животных снизилась на 31,6 % по сравнению с фоном. Следовательно, препарат оказал ан-

титоксическое действие на организм больных коров за счет таких компонентов, как бетаин и L-орнитин (Абрамов А. А., 2020).

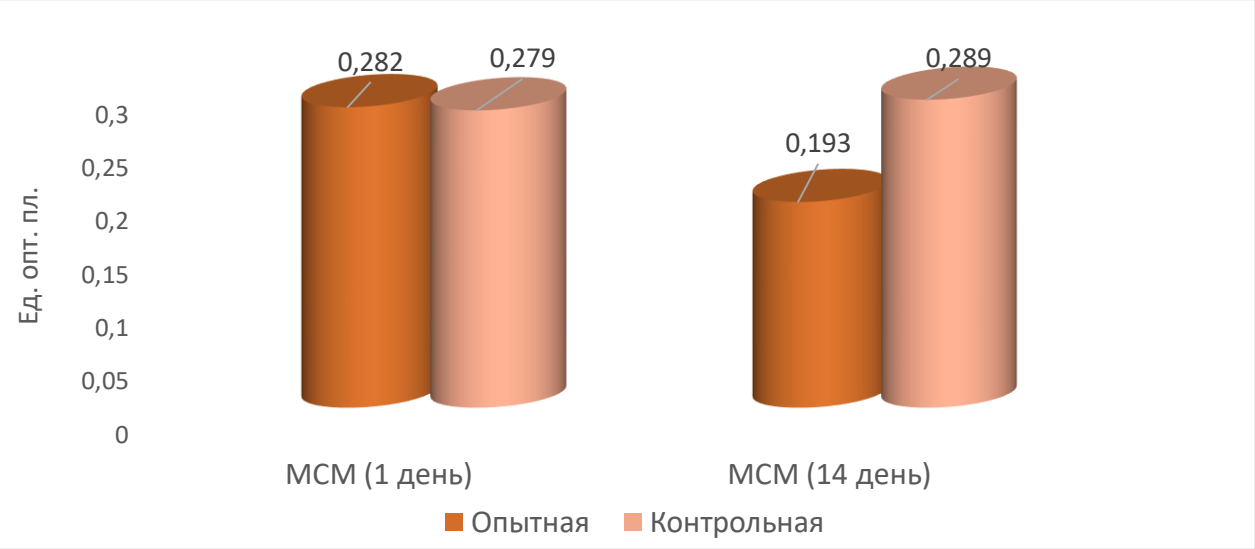


Рисунок 86 – Влияние бетатиосола-L на уровень эндогенной интоксикации коров, больных острым паренхиматозным гепатитом (n=10)

В результате проведенного эксперимента установлено, что бетатиосол-L в максимальной терапевтической дозе обладает способностью эффективно купировать развитие острого паренхиматозного гепатита у коров при условии ежедневного применения в течение двухнедельного курса.

2.3.7.3 Эффективность филоквертина при терапии жирового гепатоза у молочных коров

Целью производственного эксперимента, проведённого на молочно-товарной ферме ЗАО «Приазовское», явилось комплексное исследование влияния нового гепатопротектора филоквертина на ключевые биохимические маркеры, отражающие физиологическое состояние печени, при терапии жирового гепатоза у высокопродуктивных молочных коров.

Для реализации поставленной цели на ферме, где регулярно регистрировались случаи кетоза и патологий печени незаразной этиологии, была

сформирована экспериментальная выборка из 30 коров. Животные были отобраны в ранний послеотельный период (7–14 дней после отела), основываясь на клинических признаках нарушения функции печени (Кузьминова Е. В., 2006). У всех коров были проведены предварительные биохимические исследования, подтверждающие диагноз «жировой гепатоз». В дальнейшем животные были распределены на три группы по 10 голов в каждой: первая группа (опытная 1) получала филоквертин внутримышечно в дозе 20 мл ежедневно в течение 14 дней; вторая группа (опытная 2) получала филоквертин в дозе 30 мл с интервалом в три дня на протяжении 24 дней; третья группа (контрольная) состояла из животных с субклинической формой жирового гепатоза, которым филоквертин не вводили, а применялась только симптоматическая терапия. Для объективной оценки терапевтического эффекта филоквертина на 15 день после начала терапии в первой опытной группе, на 25 день во второй опытной и контрольной группах проводился повторный отбор крови, который включал комплекс лабораторных тестов, направленных на анализ биохимических маркеров состояния печени. Оценка результатов эксперимента проводилась по динамике изменений биохимических показателей крови, влиянию препарата на антиоксидантную систему организма – снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов, изменению детоксикационной функции печени животных по уровню МСМ в крови опытных и контрольных животных (Мищенко В. А., 2014).

После завершения курса терапии филоквертином были получены следующие результаты. Применение филоквертина способствовало восстановлению протеинсинтетической функции печени, что подтверждалось увеличением уровня общего белка в 1 и 2 опытной группе в сравнении с фоном на 16,6 и 20,1 % соответственно и снижением данного показателя на 4,0 % у контрольных аналогов. Изменения в показателях трансаминаз и щелочной фосфатазы характеризовались существенным снижением в опытных группах относительно контрольных аналогов: по АлАТ – 47,8 и 58,3 %, АсАТ – 35,4 и

40,2 %, ЩФ – 41,0 и 46,3 %, что говорит о значительном снижении синдрома цитолиза гепатоцитов и уменьшении холестаза в печени опытных животных. За счет действия компонентов препарата произошла нормализация липидного состава крови и адекватное увеличение таких показателей как холестерин – на 31,0–35,7 %, триглицеридов – на 5,4–9,6 % относительно фона по опытным группам соответственно (таблица 58) (Абрамов А. А., 2022).

Таблица 58 – Биохимические показатели опытных и контрольных коров в опыте по определению терапевтической эффективности филоквертина (M±m)

Показатели	Группы			
	Фон (n=30)	1опытная (n=10)	2 опытная (n=10)	Контрольная (n=10)
Общий белок, г/л	72,3±1,75	84,3±2,72*	86,8±2,13*	69,4±1,97
Щелочная фосфатаза, Ед/л	176,3±18,81	126,9±19,94	115,5±25,51*	215,0±15,81
АсАТ, Ед/л	78,2±1,1	61,5±4,07	57,0±5,61*	95,3±9,23*
АлАТ, Ед/л	49,3±1,36	32,0±1,81*	25,6±2,45**	61,3±3,45
Мочевина, ммоль/л	6,7±0,43	5,5±0,39	6,2±0,64	7,6±0,31
Холестерин, ммоль/л	3,5±0,17	4,6±0,11	4,7±0,17*	6,5±0,11*
Триглицериды, ммоль/л	0,35±0,07	0,37±0,05	0,38±0,09	0,63±0,09
Глюкоза, ммоль/л	2,3±0,21	3,1±0,11*	3,3±0,09*	2,2±0,13

Примечание: * – p≤0,05; ** – p≤0,01 – степень достоверности по отношению к фону

В контрольной группе напротив за экспериментальный период существенно увеличился уровень трансаминаз (АлАТ – на 24,3, АсАТ – на 21,9 % относительно фона) и щелочной фосфатазы (на 22 %), значительно усилились нарушения в липидном обмене, о чем свидетельствует резкое повышение холестерина и триглицеридов на 85,7 и 80 % относительно фона, тогда как во время предварительного обследования животных существенные нарушения в липидном обмене, а также явления холестаза не фиксировались.

При корреляции с другими биохимическими маркерами данный факт подтверждает прогрессирование жировой болезни печени у контрольных животных к концу эксперимента (Абрамов А. А., 2022).

Увеличение интенсивности свободнорадикальных реакций в результате прогрессирующей патологии печени и жировой инфильтрации органа привело к возрастанию концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов в крови опытных и контрольных коров.

Однако ингибирование окислительного стресса антиоксидантами, входящими в состав препарата, способствовало ускоренному восстановлению паренхимы печени и активизации механизмов антиоксидантной защиты, что проявилось в достоверном снижении свободнорадикальных агентов в крови опытных животных. К концу эксперимента уровень свободных радикалов в опытных группах по диеновым конъюгатам (ДК) был ниже показателей контрольной группы на 30,7 и 35,7 %, а разница с фоновыми показателями составила 20,9 и 26,7 % в сторону снижения интенсивности ПОЛ. Значения кетодиенов (КД) животных опытных групп к концу эксперимента были на 30,8 и 35,5 % ниже показателей коров, не получавших гепатопротектор и на 15,9 и 21,6 % ниже фоновых значений. По малоновому диальдегиду (МДА) различия тоже были существенными. Концентрация данного активатора свободнорадикального окисления в крови коров опытных групп после терапии филоквертином была на 39,2 и 49 % ниже значений контрольной группы и на 22,3 и 34,8 % ниже фоновых значений, тогда как у коров, не получавших гепатопротектор, уровень МДА к концу опыта вырос на 27,7 % (рис. 87).

Эндогенная интоксикация (ЭИ) является типовым системным динамически развивающимся патологическим процессом, склонным к прогрессированию. Уровень индикаторов эндотоксикоза – молекул средней массы (МСМ) по 1 и 2 опытным группам в течение экспериментального периода снизился по пептидам (длина волны 237 нм) на 2,9 и 3,9 %, при длине волны 254 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением промежу-

точных продуктов интенсивного протеолиза) на 2,6 и 5,2 %, а при длине волны в 280 нм (определение фракции МСМ, обусловленной накоплением биологически активных веществ) данный показатель снизился на 4,5 и 11,6 % (Абрамов А. А., 2022).

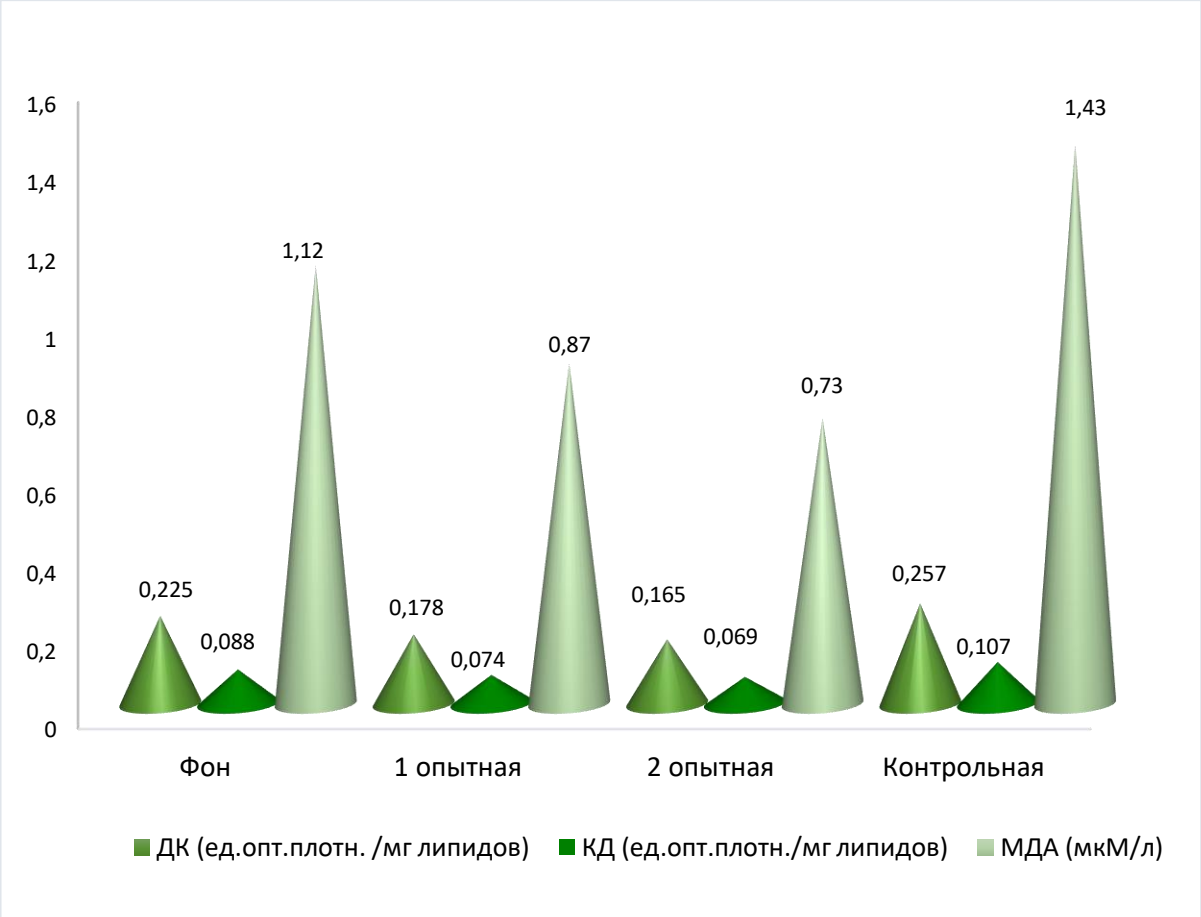


Рисунок 87 – Показатели системы ПОЛ опытных и контрольных коров по завершению клинического эксперимента (n=5)

Следовательно, в опытных группах наблюдается определенная степень детоксикации организма животных. Тогда как в группе контрольных животных соответствующие показатели возросли на 1,7, 8,2 и 15,2 %, что свидетельствует о возросшей степени эндогенной интоксикации у коров, не получавших филоквертин (рис. 88).

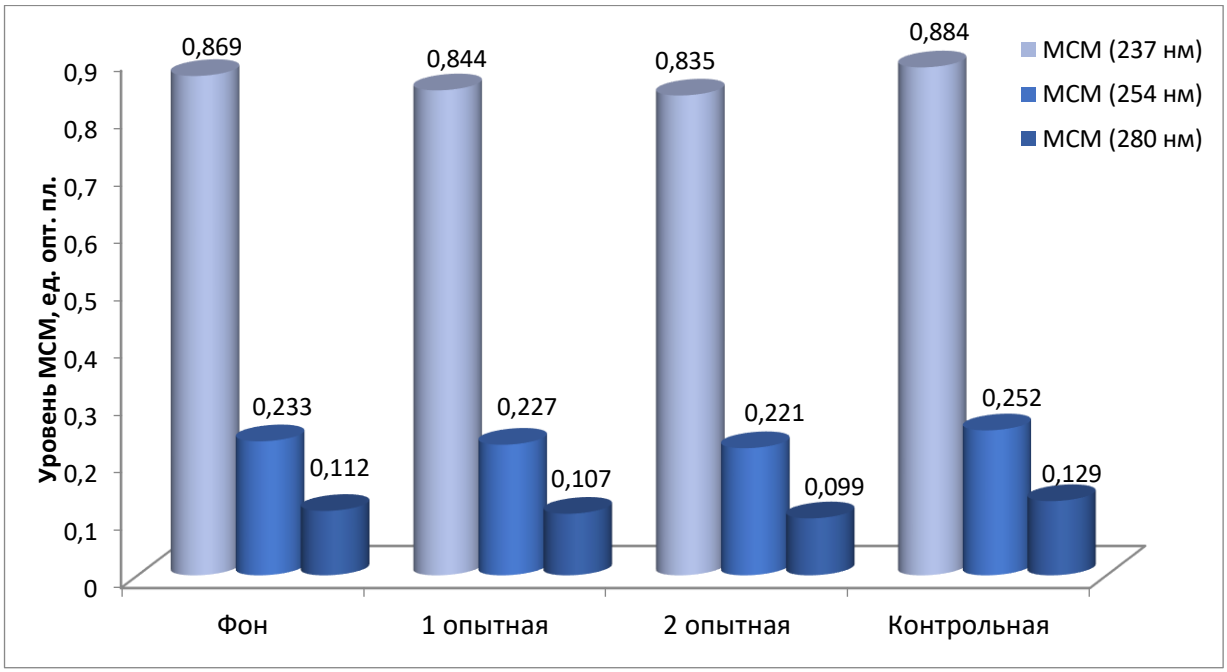


Рисунок 88 – Концентрация молекул средней массы (МСМ) в крови опытных и контрольных коров (n=5)

В результате проведенного исследования установлено, что филоквертин оказывает выраженное положительное действие на систему антиоксидантной защиты организма молочных коров в послеотельный период, что подтверждается данными о снижении уровня продуктов липопероксидации. Кроме того, наблюдался выраженный детоксикационный эффект. Обе примененные схемы лечения гепатопатологии показали эффективность при терапии обменных заболеваний печени дистрофического характера у молочного скота. Однако анализ результатов показал, что порядок введения гепатопротектора во второй опытной группе является менее трудоемким, а режим введения и дозировка способствуют достижению более выраженного терапевтического эффекта по сравнению с первой опытной группой.

2.3.7.4 Профилактическое действие препарата филоквертин при патологиях печени крупного рогатого скота

Для определения эффективности действия филоквертина при профилактике обменных гепатопатий преимущественно дистрофического генеза был проведен опыт на клинически здоровых коровах молочного направления продуктивности в возрасте 3–4 лет в начале сухостойного периода (1,5–2 месяца до отела). Животные отбирались по принципу парных аналогов в 3 группы (n=10) – контрольная и две опытные. Первой опытной группе коров внутримышечно вводился филоквертин по 15 мл 1 раз в сутки в течение 14 дней. Второй опытной группе вводился инъекционный аналог – препарат гепатоджект (представляющий собой смесь аминокислот с бетаином) в рекомендованной дозе 50 мл на животное в течение 7 дней (согласно инструкции по применению). Контрольным коровам гепатопротекторные средства не применялись.

Эффективность ветеринарных мероприятий по профилактике заболеваний печени у молочных коров в предотельный период оценивалась на основании изменения клинического статуса животных и динамики биохимических маркеров, отражающих состояние гепатобилиарной системы. Для более детальной оценки структурных изменений печени через 1 месяц после введения филоквертина и его аналога применялась ультразвуковая диагностика.

В таблице 59 представлены результаты, характеризующие эффективность применения филоквертина в рамках профилактики заболеваний печени у молочных коров в предотельный период.

Применение филоквертина способствовало улучшению клинического состояния животных, что подтверждается стабилизацией уровня гепатоиндикаторных ферментов, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ). Кроме того, наблюдалась нормализация морфологических параметров печени, включая её размеры и структуру, что свидетель-

ствует о положительном влиянии филоквертина на функциональное состояние гепатобилиарной системы животных.

Таблица 59 – Показатели оценки проведенного эксперимента (M±m, n=10)

Наименование показателя		Группы		
		Контрольная	1 опытная	2 опытная
Сохранность, % / число животных		100/10	100/10	100/10
Профилактическая эффективность, % / число здоровых животных		70/7	100/10	100/10
Клинические признаки	Угнетение	+	–	–
	Болезненность печени при пальпации	–	–	–
	Гепатомегалия	+	–	–
	Сокращения рубца редкие и слабые	+	–	–
	Шерстный покров ломкий, тусклый	–	–	–
Биохимические показатели	АлАТ, Ед/л	42,6±2,58	29,2±1,69	34,3±1,43
	АсАТ, Ед/л	92,4±2,6	48,7±3,1	56,5±2,7
	ЩФ, Ед/л	191,4±5,4	133,5±9,1	138,7±10,2
Ультразвуковое исследование		У 2-х животных зафиксировано увеличение размеров печени, края закруглены, контур нечеткий, структура паренхимы мелкоочаговая, печень диффузно и равномерно уплотнена	Размеры и структура печени соответствуют норме	Размеры и структура печени соответствуют норме

Однако уровень гепатоиндикаторных ферментов в первой опытной группе был более физиологичным (по АлАТ – на 14,9 %, по АсАТ – на 13,8 % ниже показателей второй опытной группы). Тогда как в группе с при-

менением препарата-аналога содержание аланинаминотрансферазы было на верхней границе видовой нормы.

В контрольной группе спустя 30 дней после завершения эксперимента (за 2–3 недели до предполагаемого отела) у 30 % процентов коров наблюдались признаки нарушения работы печени. Уровень АлАТ у коров этой группы на 21,7 % превышал верхнюю границу физиологической нормы, а значения АсАТ были в 1,9 раза выше значений 1 опытной группы и в 1,6 раза выше показателей 2 опытной группы. Уровень ЩФ был на 25,9 % выше значений видовой нормы. Результаты биохимических исследований были подтверждены результатами УЗИ-диагностики. Наблюдаемая картина подтверждает целесообразность проведение фармакопрофилактики развития гепатопатий в предотельный период во время сухостоя.

В опытных группах спустя 30 дней после применения препаратов нарушений в работе печени у коров не выявлено, что подтверждает эффективность применения филоквертина для профилактики гепатопатий в предотельный период.

Отел у всех коров опытных групп происходил без осложнений, от животных были получены здоровые телята. Послеродовой период был короче, чем у животных из контрольной группы. Две коровы контрольной группы родили слабых телят. У 3 животных наблюдались послеродовые осложнения (у одной коровы – задержание последа, у 2 животных – длительное лежание после родов, признаки интоксикации).

Таким образом, экспериментально доказано, что филоквертин обладает положительным эффектом при профилактике нарушений работы печени у глубокостельных молочных коров и способствует развитию физиологически нормального родового процесса и быстрому восстановлению животных после родов.

2.3.7.5 Эффективность препарата гепрасан-НЕО при терапии стеатоза у овец

Овцеводство – древнейшая отрасль животноводства. Овца – одно из первых продуктивных животных, которое было одомашнено, и именно с ней человек связывал свое существование и благополучие на протяжении многих тысячелетий (Asadi-Fozi M., 2020).

С целью определения эффективности действия нового гепатопротекторного препарата гепрасан-НЕО и для оздоровления овцеводческого хозяйства, где присутствует выраженная проблема кетоза и патологий печени незаразного генеза, был проведен курс патогенетической терапии поголовья овец южной мясной породы. Гепрасан-НЕО задавался групповым методом непрерывно в течение 21 дня в дозе 3 % на тонну корма.

Предварительно из овец была отобрана экспериментальная группа в количестве 20 животных, у которых была взята кровь для фоновых биохимических исследований. Далее овцы были разделены на 2 группы по 10 животных: 1 группа (опытная) в течение 21 дня получала гепрасан-НЕО, 2 группа (контрольная) гепатопротекторную терапию не получала.

Содержание животных стойловое, кормление осуществлялось сеном (около 50 % от общей питательности), остальное – силос, барда, концентраты. Через 21 день терапии препаратом у животных, отобранных в группы, производился повторный отбор крови для лабораторных тестов.

Оценка результатов эксперимента проводилась по динамике изменений биохимических показателей крови, влиянию препарата на антиоксидантную систему организма – по продуктам перекисного окисления липидов, изменению детоксикационной функции печени животных – по уровню МСМ в крови овец.

По завершении курса фармакотерапии (21 день) препаратом гепрасан-НЕО были зафиксированы следующие значимые результаты.

В период использования гепатопротектора наблюдалось значительное снижение падежа животных на овцеводческой ферме. За 21 день курса терапии было зарегистрировано всего 2 случая гибели животных. В контрольной группе, предназначенной для сравнительного анализа, на 10 день эксперимента зафиксирована гибель одной особи.

При макроскопическом исследовании печени павшего животного были выявлены признаки жирового гепатоза: орган увеличен в размерах, консистенция рыхлая, на разрезе тусклая, желчный пузырь растянут желчью, цвет буровато-глинистый (de Araújo V. O., 2017).

Биохимическая картина крови животных, получавших препарат, была следующей: применение гепрасана-НЕО способствовало восстановлению протеинсинтетической функции печени, что подтверждалось увеличением уровня общего белка в опытной группе на 7,7 % и снижением данного показателя на 7,3 % у контрольных аналогов. На последней неделе эксперимента у нескольких овец из опытной группы произошел окот, что отразилось в увеличении по опытной группе гепатоиндикаторных ферментов (АсАТ, АлАТ) на 10,8 % и 14,8 %. У контрольных овец увеличение показателей было значительнее: АсАТ – на 23,6 %, АлАТ – на 41,2 % по отношению к фоновому значению, что свидетельствует о продолжении процесса разрушения гепатоцитов, а возрастание уровня щелочной фосфатазы на 6,4 % и холестерина на 26,7 % указывает на наличие холестатического синдрома у овец, не подвергавшихся терапии.

У опытных овец произошло объективное снижение концентрации триглицеридов на 22,9 % от фона, что свидетельствует о нормализации липидного обмена в организме. В контрольной группе, напротив, концентрация триглицеридов в крови возросла на 17,1 %. При корреляции с другими биохимическими маркерами данный факт подтверждает прогрессирование жировой болезни печени у контрольных животных. Показатели пигментного

обмена находились в пределах видовой нормы у животных обеих групп (Rashid A., 2017; Ceciliani F., 2014; Ersdal C., 2015).

К концу эксперимента наблюдалось восстановления углеводного обмена в крови опытных животных, что выражалось увеличением концентрации глюкозы в крови на 13,8 % от фона и на 50 % от показателей контрольных аналогов (таблица 60).

Таблица 60 – Биохимические показатели крови овец южной мясной породы в опыте по терапии жирового гепатоза препаратом гепрасан-НЕО (M±m)

Показатели	Группы		
	Фон (n=20)	Опытная (n=10)	Контрольная (n=10)
Общий белок, г/л	74,9±1,75	80,7±1,72*	69,4±0,97
АсАТ, Ед/л	126,3±8,8	140,3±12,94	156,1±10,81*
АлАТ, Ед/л	18,2±1,1	20,9±2,07	25,7±2,23*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	198,4±21,33	190,1±29,96	211,0±25,44
Мочевина, ммоль/л	9,36±0,53	9,26±0,41	9,85±0,31
Холестерин, ммоль/л	1,5±0,07	1,5±0,08	1,9±0,11
Триглицериды, ммоль/л	0,35±0,02	0,27±0,05	0,41±0,09
Общий билирубин, мкмоль/л	8,2±0,49	7,8±0,3	8,5±0,54
Глюкоза, ммоль/л	2,9±0,2	3,3±0,11	2,2±0,27*

Примечание: степень достоверности * $p \leq 0,05$ по отношению к фону

В результате прогрессирующей патологии печени и жировой инфильтрации органа наблюдалось значительное увеличение интенсивности свободнорадикальных реакций, что привело к повышению концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови как опытных, так и контрольных овец (рис. 89).

Тем не менее, ингибирование окислительного стресса с помощью антиоксидантов, входящих в состав исследуемого препарата, способствовало ускоренному восстановлению паренхимы печени и активизации эндогенных антиоксидантных защитных механизмов. Это проявилось в достоверном снижении уровня свободнорадикальных агентов в крови опытных животных (Alhidary I. A., 2015).

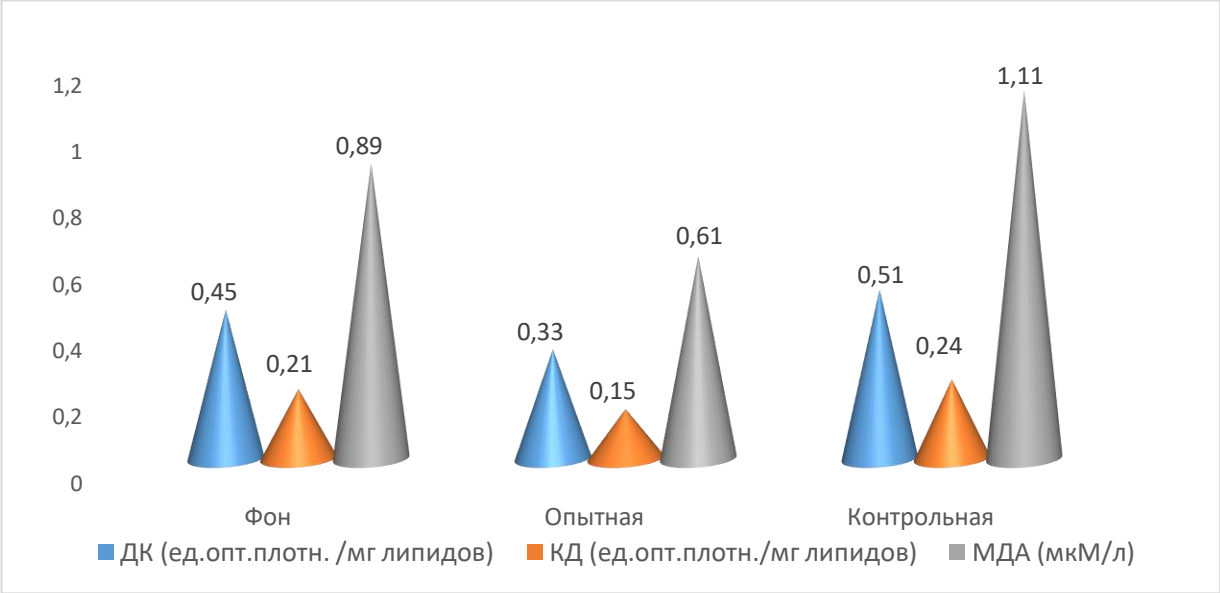


Рисунок 89 – Показатели системы ПОЛ опытных и контрольных овец на 21 день терапии гепрасаном-НЕО (n=10)

К завершению эксперимента уровень диеновых конъюгатов (ДК) в опытной группе был ниже на 35,3 % по сравнению с контрольной группой, а разница с фоновыми показателями составила 26,7 %, что свидетельствует о существенном снижении свободнорадикального окисления в организме опытных овец.

По окончании клинической части эксперимента были зарегистрированы значимые изменения в показателях кетодиенов (КД) у животных, получавших гепатопротектор гепрасан-НЕО. Наблюдалось снижение уровня КД на 37,5 % относительно контрольной группы и на 28,6 % по сравнению с исходными значениями опытной группы. Аналогичные различия были выявлены и в отношении малонового диальдегида (МДА), являющегося ключевым активатором свободнорадикального окисления. В опытной группе концентрация МДА снизилась в 1,8 раза по сравнению с контрольной и на 31,5 % относительно фоновых значений. В то же время, у животных контрольной группы уровень МДА к окончанию эксперимента увеличился на 24,7 %.

Анализ уровня молекул средней массы (МСМ) в опытной группе установил снижение по пептидам (λ=237 нм) на 3,7 %, по фракции МСМ, связан-

ной с накоплением промежуточных продуктов протеолиза (λ=254 нм) – на 10,6 %, и по фракции МСМ, обусловленной накоплением биологически активных соединений (λ=280 нм) – на 4,3 % (Pessoa CR, 2012). Полученные данные указывают на наличие выраженного детоксикационного эффекта от применения гепрасана-НЕО. В контрольной группе, напротив, наблюдалось увеличение уровня МСМ по всем исследуемым фракциям: на 2,4 %, 8,2 % и 8,7 % соответственно. Эти результаты свидетельствуют о прогрессировании эндогенной интоксикации у овец, не подвергавшихся гепатопротекторной терапии (рис. 90).

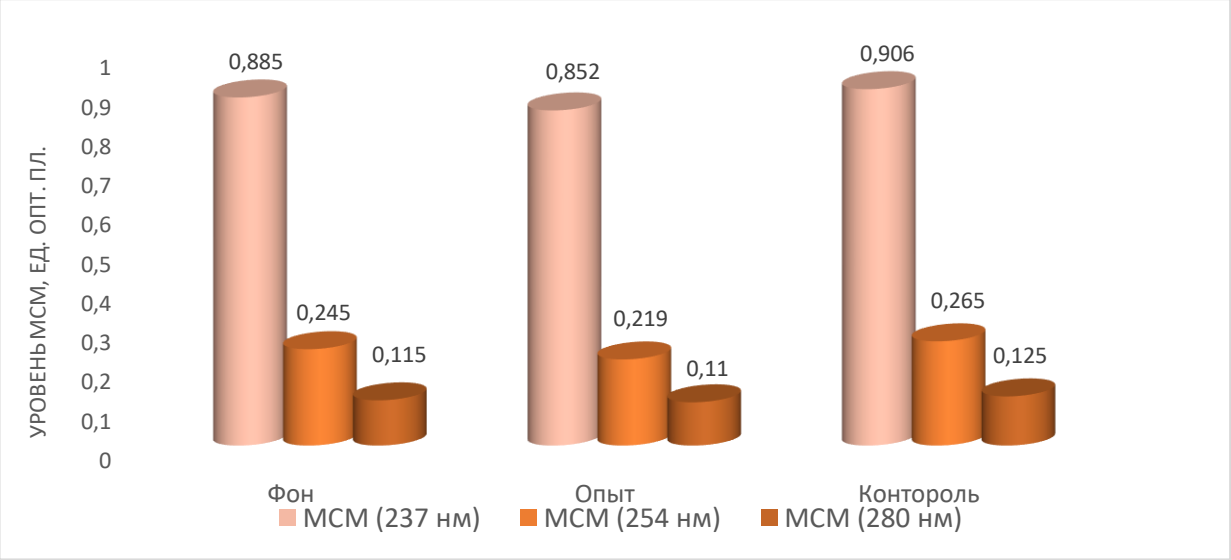


Рисунок 90 – Концентрация молекул средней массы (МСМ) в крови опытных и контрольных овец до и после терапии гепрасаном-НЕО (n=10)

Исходя из результатов проведенного исследования установлено, что гепрасан-НЕО обладает выраженным гепатопротекторным эффектом, а также обеспечивает стабилизацию системы антиоксидантной защиты организма, что подтверждается значительным снижением уровня продуктов липопероксидации и молекул средней массы в сыворотке крови овец.

Таким образом, гепрасан-НЕО является эффективным средством патогенетической терапии обменных патологий печени у мелкого рогатого скота, характеризующихся дистрофическими изменениями паренхимы органа.

2.3.7.6 Профилактическая эффективность гепрасана-НЕО при гепатозе молоди янтарной форели

Современное форелеводство представляет собой высокорентабельную и динамично развивающуюся отрасль аквакультуры, ключевым аспектом которой является полный переход на полноценные гранулированные корма, обеспечивающие оптимальное питание и физиологическое развитие рыб.

Уровень интенсификации форелеводства определяется рядом факторов, среди которых можно выделить кратность обмена воды в производственных сооружениях, конструктивные особенности бассейнов и садков, современные методы выращивания, качество кормов, механизацию трудоемких процессов, а также способы оптимизации среды обитания и контроля за технологическими операциями. Особое внимание уделяется качеству кормов, которые должны соответствовать физиологическим потребностям форели на всех этапах жизненного цикла. Контроль за технологическими операциями, включая мониторинг параметров среды, кормление и профилактика инфекционных заболеваний, позволяет своевременно выявлять и устранять возможные проблемы, что способствует стабильному развитию форелеводства (Ахмерова Е. А., 2012). К сожалению, в нашей стране стандартизированное ветеринарное сопровождение данной отрасли практически не проводится, нет утвержденных протоколов диспансеризации и прочего ветеринарного мониторинга в частных форелевых хозяйствах. В то же время выращивание форели, особенно специализация на товарной рыбе, требует интенсивного комбикормового кормления, перегружающего организм рыбы на пути к достижению максимальных показателей прироста массы (Зыкина Е. А., 2021). В результате наблюдается рост числа неизвестных для производителей ранее патологий обменного типа, возникающих в результате применения несбалансированных или низкокачественных комбикормов и интенсивного концентратного кормления. Наиболее часто встречающимися патологиями являются метаболиче-

ские заболевания печени: хронические гепатиты, дистрофии печени, наиболее распространенной из которых считают жировой гепатоз.

Подобные патологии, как правило, протекают скрыто и клинически могут выражаться лишь в некотором отставании в росте у молоди, однако в процессе выращивания, особенно до товарного состояния, после разделки рыбы и осмотра внутренних органов фиксируются выраженные признаки гепатопатий (рис. 91).



Рисунок 91 – Печень радужной форели (масса тела 3100 г)
с макроскопическими признаками поражения печени

Печень, как центральный орган метаболизма и основной инструмент инактивации токсинов, работая на пределе своих возможностей и постепенно разрушаясь, уже не способна поддерживать обменные процессы на физиологически нормальном уровне. Это приводит к накоплению вредных веществ в тканях рыбы, что в последствии может негативно сказаться на качестве рыбоводческой продукции (Абрамов А. А., 2024).

Производственный опыт проведен в частном рыбоводческом хозяйстве ст. Староминской Краснодарского края на сеголетках гибрида (подвида) радужной форели – янтарная форель (золотая форель). Порода вывода «Адлер-

ская янтарная», получена на племенном форелеводческом заводе «Адлер» (Краснодарский край, г. Адлер, ул. Форелевая 45а) (рис. 92).



Рисунок 92 – Акционерное общество «Племенной форелеводческий завод «Адлер»

В рыбоводческом хозяйстве, на базе которого был проведен данный производственный эксперимент, рыба содержится в круглых полипропиленовых бассейнах диаметром 4,5 м, высотой 1,25 м. Объем бассейна 17 м^3, водообмен 5-кратный, расход воды 3 м^3 в час. Кормление автоматическое. Температура воды 15 °С, вода постоянной температуры из скважины.

Гидрохимические показатели, скважины и бассейнов соответствовали норме для ведения рыбоводческих хозяйств. Условия содержания поголовья соответствовали технологии рыборазведения на классических рыбоводных заводах. Кормление рыбы опытной и контрольной групп осуществлялось кормами ООО «Практика».

С целью проведения эксперимента было сформировано 2 группы молоди янтарной форели по 3350 рыб в каждой (рис. 93). Каждая группа содержалась в типовом полипропиленовом бассейне. Контрольная группа получала только полнорационный гранулированный корм, опытная группа получала комбикорм с добавлением 1,0 % исследуемого гепатопротекторного препарата на единицу массы корма (препарат вносили в корм методом перегрануля-

ции). Кормление проводилось с помощью автоматических кормораздатчиков (Абрамов А. А., 2024).



Рисунок 93 – Типовой полипропиленовый бассейн с навеской форели 28 г, плотность посадки 3350 шт. на бассейн

Период клинической части эксперимента составил 90 суток (таблица 61).

Таблица 61 – Схема производственного опыта

Группа	Рыб, шт.	% гепрасана-НЕО	Продолжительность опыта, суток
Опытная	3350	1,0	90
Контрольная	3350	–	90

Для комплексной оценки результатов эксперимента, у рыб опытной и контрольной групп систематически определялись ключевые биологические и физиологические показатели, такие как средняя масса тела рыбы, длина тела по завершении экспериментального периода, валовой прирост массы одной особи за 90 дней, среднесуточный прирост, индекс упитанности, потребление корма на одну голову в течение эксперимента и затраты кормов на единицу прироста массы рыбы.

По завершении клинической фазы эксперимента у пяти рыб из каждой группы была взята кровь для проведения биохимических анализов, а также проведены патоморфологические и гистологические исследования печени.

Уровень эндогенной интоксикации организма форели определялась по концентрации молекул средней массы (МСМ) в крови при длинах волн λ = 238 нм (МСМ 238), λ = 254 нм (МСМ 254) и λ = 280 нм (МСМ 280) у 5 рыб из каждой группы по завершению клинической части эксперимента.

Для установления степени гепатопротекторной активности препарата гепрасан-НЕО в конце эксперимента было проведено патоморфологическое вскрытие пяти особей форели из каждой исследуемой группы с последующим макроскопическим анализом внутренних органов (рис. 94). Кроме того, у шести рыб (по три из каждой группы) был зафиксирован биологический материал (печень с желчным пузырем) для проведения гистологического исследования, что позволило детально изучить структурные изменения в печени и оценить эффективность гепатопротекторного действия препарата.



Рисунок 94 – Опытная форель на последний день клинической части эксперимента

Основные рыбоводно-биологические параметры выращивания молоди янтарной форели при использовании кормов, обогащенных гепатопротектором, представлены в таблице 62. Установлено, что начальная средняя масса рыбы в обеих группах была практически идентичной, варьируясь в диапазоне 28,4–28,5 граммов. Однако по завершении эксперимента масса форели, полу-

чавшей корм с добавлением гепрасана-НЕО, превысила показатели контрольной группы на 6,2 % (Абрамов А. А., 2025).

Таблица 62 – Основные рыбоводно-биологические показатели выращивания молоди янтарной форели с применением гепрасана-НЕО

Показатели	Группа	
	Контрольная	Опытная
Средняя масса рыб, г: начальная	28,4±0,2	28,5±0,2
Средняя масса рыб, г: конечная (90 день опыта)	201,6±3,2	214,0±2,5*
В % к контролю	100,0	106,2
Длина тела спустя 90 дней выращивания, см	21,8±0,1	21,5±0,1
В % к контролю	100,0	98,6
Валовой прирост 1 рыбы за 90 дней, г	173,2±2,8	185,5±3,2*
Среднесуточный прирост, г	1,9	2,1
В % к контролю	100,0	107,1
Коэффициент упитанности	1,40±0,02	1,58±0,03
Выживаемость рыбы, %	86	88

Примечание: * – различия с контролем при $p \leq 0,05$

Потребление и затраты кормов для молоди янтарной форели за период эксперимента приведено в таблице 63.

Таблица 63 – Потребление и затраты кормов для молоди янтарной форели за период эксперимента

Показатели	Группа	
	Контрольная	Опытная
Потреблено корма на 1 голову, г	207,84	207,84
Затраты кормов, кг/кг прироста массы	1,20	1,12
В % к контролю	100,0	93,4

Включение препарата гепрасан-НЕО в рацион рыб способствовало установлению прямой корреляционной зависимости между снижением кормовых затрат и повышением коэффициента усвояемости питательных веществ. Ме-

ханизм данного действия обусловлен оптимизацией метаболических процессов в тканях печени и стимуляцией желчевыделительной функции.

По итогам 90-дневного эксперимента по включению гепатопротектора в состав комбикормов были выявлены статистически значимые различия в биохимических показателях крови особей экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой, что подтверждает положительное влияние гепрасана-НЕО на физиологический статус рыб и нормализацию их метаболического профиля (таблица 64).

Таблица 64 – Биохимические показатели сыворотки крови молоди янтарной форели после курса применения гепрасана-НЕО (M±m; n=5)

Показатели	Группы	
	Опытная	Контрольная
Общий белок, г/л	53,3±7,39	45,9±4,86
Мочевина, ммоль/л	4,4±0,13	4,2±0,25
Холестерин, ммоль/л	7,1±0,31	7,5±0,58
Глюкоза, ммоль/л	3,0±0,32	3,1±0,12
АлАТ, Ед/л	21,5±4,9	20,8±4,59
ЩФ, Ед/л	464,5±74,78*	620,3±67,66
Креатинин, ммоль/л	35,3±5,89*	53,5±8,86
Кальций общий, ммоль/л	2,3±0,06	2,4±0,12
Фосфор неорганический, мМ/л	17,0±0,93*	13,9±0,77
Триглицериды, мМ/л	14,1±0,93*	18,7±1,70

Примечание: степень достоверности по отношению к контролю * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

В крови опытной форели установлено увеличение уровня общего белка на 16,1 % в сравнении с показателями контрольных аналогов, что может свидетельствовать об улучшении протеинсинтетической функции печени у рыбы, получавшей гепатопротектор. Уровень мочевины коррелировал с показателями общего белка в обеих группах. Концентрация холестерина в пробах крови опытной группы была на 5,3 % ниже показателей контрольных аналогов. Существенных различий в уровне глюкозы между группами не выявлено.

Уровень аланинаминотрансферазы в контрольной группе был ниже на 3,4 %. Тем не менее, значения показателя в обеих группах были в пределах диапазона видовой нормы. Зафиксировано значительное увеличение содержания щелочной фосфатазы в крови контрольной форели (на 33,5 % выше значений опытной группы), высокий уровень холестерина, а также повышение уровня триглицеридов на 32,6 % относительно форели опытной группы, свидетельствующее о нарушениях в липидном обмене, повреждении паренхимы органа, холестазе и холецистите. Уровень креатинина в крови форели контрольной группы был выше значений опытной рыбы на 51,5 %, что может быть признаком патологических изменений выделительной системы у форели, не получавшей гепатопротектор (Абрамов А. А., 2024).

Стоит также отметить различия в уровне такого значимого для гомеостаза организма элемента, как фосфор. В крови форели, получавшей гепрасан-НЕО, концентрация данного макроэлемента была на 22,3 % выше соответствующих показателей рыбы контрольной группы.

По завершении эксперимента у опытных и контрольных особей форели был произведен забор крови для определения уровня молекул средней массы (МСМ). У опытной форели концентрация $МСМ_{254}$ была на 6,8 % ниже значений контрольных аналогов. Коэффициент распределения составил 0,42 в опытной группе и 0,35 в контрольной, что свидетельствует о более высокой эффективности элиминации токсических метаболитов в организме рыб, подвергшихся воздействию исследуемого препарата. Полученные результаты указывают на снижение уровня ЭИ у рыб опытной группы, что может быть следствием антитоксических, гепатопротекторных и мембраностабилизирующих свойств гепрасана-НЕО (рис. 95).

Визуальный осмотр печени янтарной форели опытной и контрольной групп определил наличие макроскопических признаков развития гепатопатий преимущественно у рыбы из контрольной группы, где форель получала полнорационный комбикорм без внесения в него гепатопротектора.

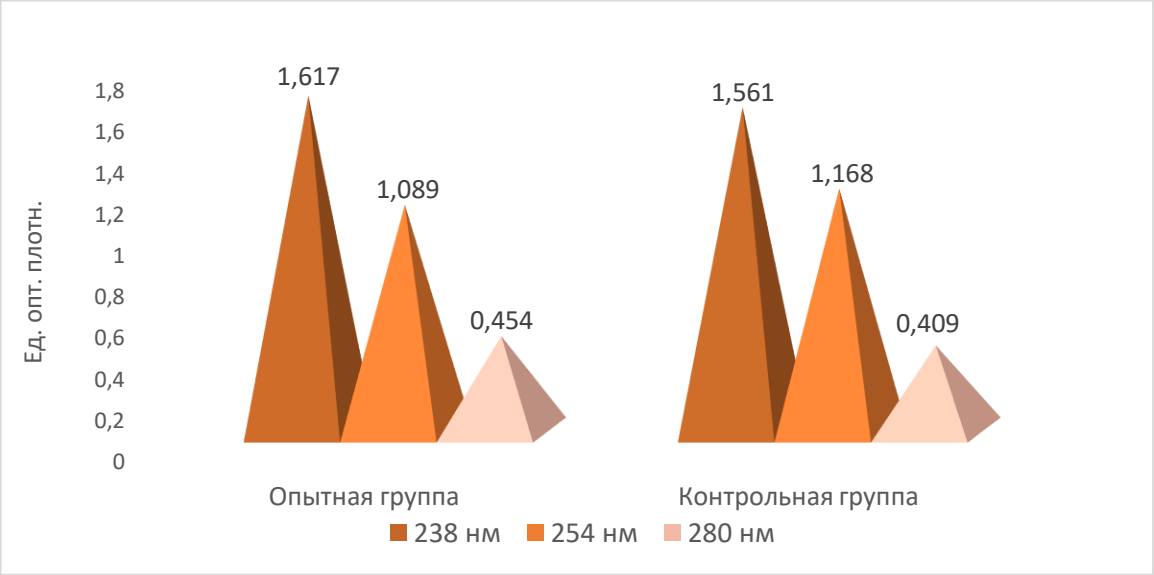


Рисунок 95 – Показатели уровня эндогенной интоксикации форели опытной и контрольной групп (n=5)

Во время вскрытия контрольной форели у большинства отобранных особей на поверхности и в толще органа регистрировались множественные кровоизлияния, визуально отмечались диффузные и точечные участки патологического изменения цвета ткани печени, капсула была напряжена, при разрезе капсулы на некоторых участках визуально отмечалась дряблая консистенция содержимого. При макроскопическом исследовании желчного пузыря обнаружены признаки застоя желчи: орган переполнен, сосуды желчного пузыря расширены, стенка замутнена (рис. 96) (Абрамов А. А., 2024).

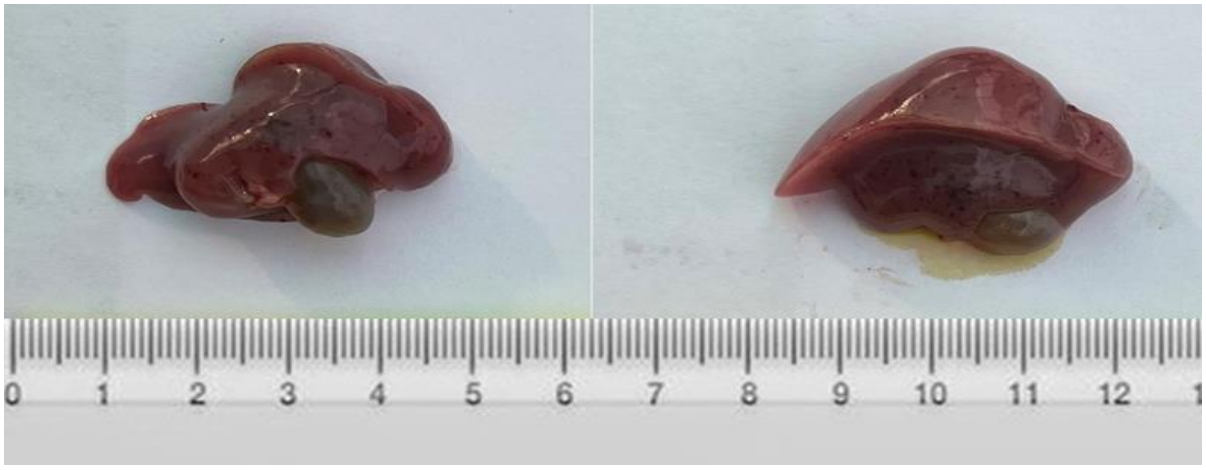


Рисунок 96 – Печень форели контрольной группы на 90 день эксперимента

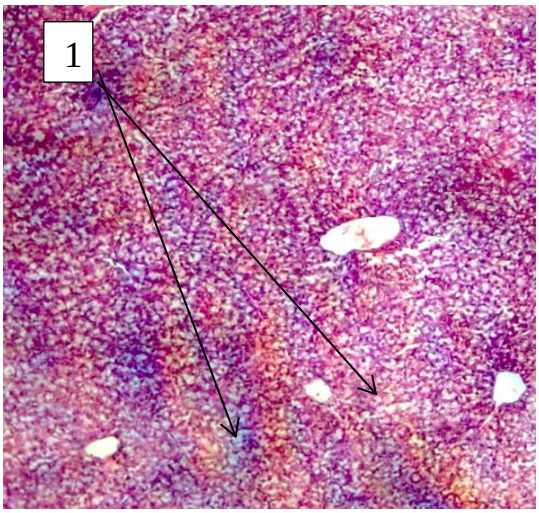
У форели опытной группы печень не увеличена, умеренно плотная капсула, на разрезе паренхима нежная. Печень коричнево-розового цвета, равномерно окрашена, без видимых патологических изменений. Кровоизлияния и изменения цвета на разрезе и на поверхности органа не выявлены. Желчные сосуды не расширены, желчный пузырь средне наполнен, стенка прозрачная, застойных явлений не установлено (рис. 97).



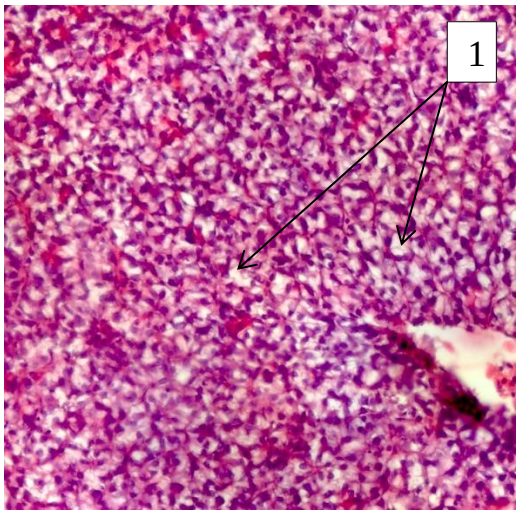
Рисунок 97 – Печень форели опытной группы на 90 день эксперимента

Данные, полученные при макроскопическом осмотре печени опытной и контрольной рыбы, позволяют сделать вывод, что у форели, получавшей гепатопротектор в составе комбикорма, не выявлены признаки нарушений работы печени, тогда как у рыб из контрольной группы отклонения от нормы регистрируются даже при макроскопическом осмотре органа.

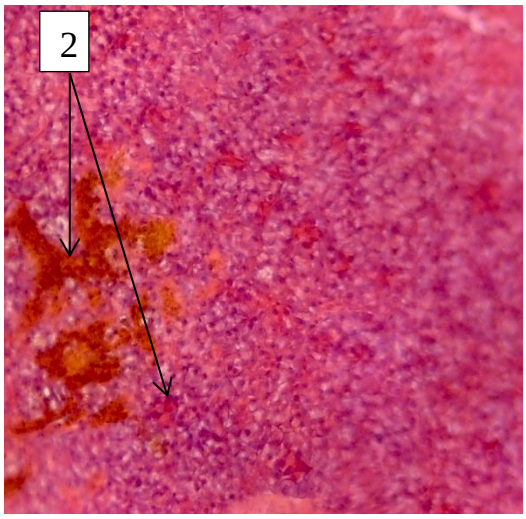
При микроскопическом исследовании гистологических срезов тканей печени форели контрольной группы обнаружены следующие патологические изменения: в большинстве срезов архитектоника органа не сохранена, фиксируются многочисленные участки перерождения паренхимы органа – гепатоциты заполнены жировыми каплями, в ткани печени отчетливо видны кровоизлияния и участки лимфоидной пролиферации, лизис клеток фиксируется на значительных участках органа (рис. 98).



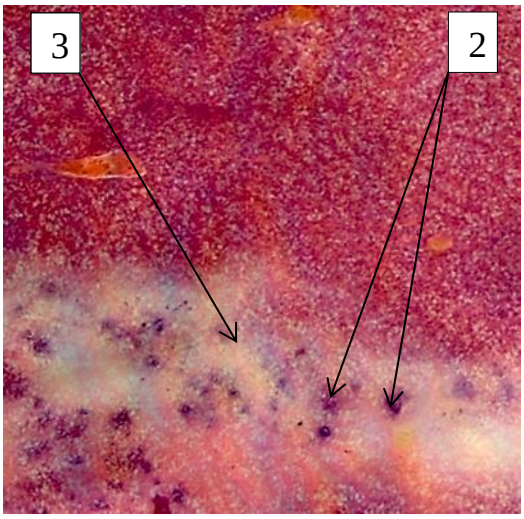
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100



Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400



Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200



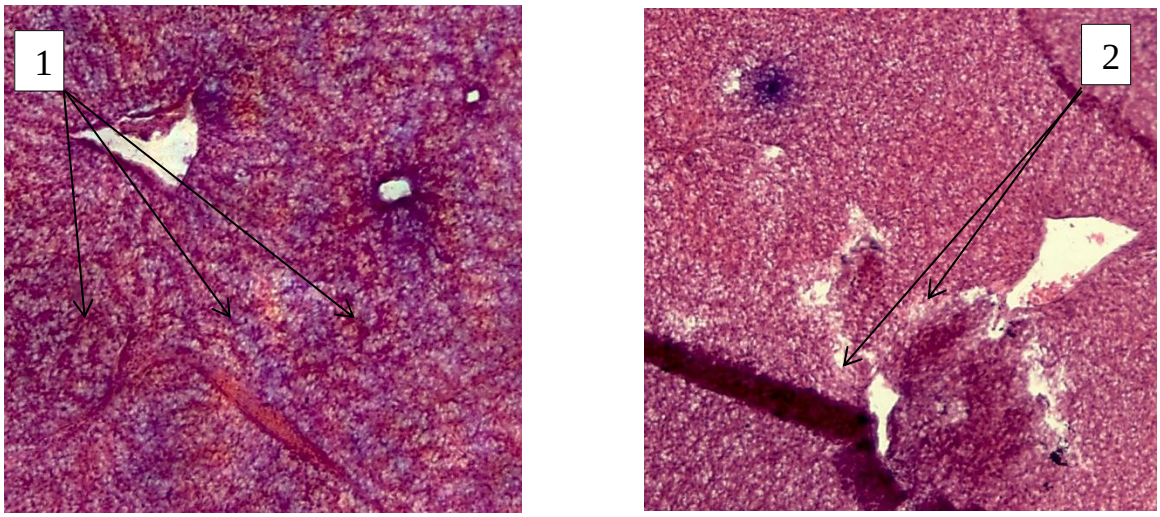
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

Рисунок 98 – Микрофотографии ткани печени форели контрольной группы (1 – участки паренхимы органа с признаками жирового гепатоза; 2 – очаги кровоизлияния и лимфоидной пролиферации; 3 – некроз паренхимы органа, лизис печеночных клеток)

Путем гистологического исследования подтвержден диагноз – стеатоз (жировая дистрофия печени). При микроскопическом исследовании срезов тканей печени форели опытной группы установлена следующая гистологическая картина: ткань органа лишена дольчатой структуры, что соответствует норме. Паренхима органа губчатая, состоит из многогранных гепатоцитов.

Архитектоника органа сохранена, в большинстве срезов патологий не выявлено (Абрамов А. А., 2024).

На некоторых участках паренхимы печени пробы от одной опытной форели архитектоника органа изменена, лоцируются небольшие участки некроза и лизиса клеток (рис. 99).



Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

Рисунок 99 – Гистосрезы паренхимы печени форели опытной группы (1 – структура ткани печени без патологических изменений, архитектоника органа сохранена; 2 – единичные небольшие очаги лизиса гепатоцитов)

В рамках производственного эксперимента установлено, что введение гепрасана-НЕО в состав продукционных рационов для молоди форели значительно снижает нагрузку на пищеварительную систему, способствует более эффективному метаболизму питательных веществ, стимулирует защиту и восстановление гепатоцитов, а также минимизирует токсическое воздействие на организм гидробионтов.

Введение препарата в состав комбикорма достоверно улучшает ростовые показатели, биохимический статус и гистоморфологию органов, что подтверждает его ветеринарно-зоотехническую ценность.

2.3.7.7 Терапевтическая эффективность гепрасана-НЕО при гепатозе стерляди товарной массы

Для подтверждения полученных результатов на молоди осетровых был проведен эксперимент на взрослой рыбе, с подтвержденным диагнозом – жировой гепатоз. Согласно схеме опыта, в условиях рыбоводческого хозяйства ИП Сармосян О. И. (Краснодарский край, Новокубанский район, п. Прикубанский) были сформированы 2 группы по 150 рыб из 3-леток стерляди, живой массой от 1600–1603 г. Рыбы содержались в бассейнах ИЦА по 30 шт., в условиях аквариальной – в круглых полимерных бассейнах – диаметр 2 м. Корм был изготовлен на предприятии ООО «Практика», п. Ильский.

Опыт на стерляди проводился по схеме, представленной в таблице 65.

Таблица 65– Схема изучения кормового гепатопротектора Гепрасан-НЕО на стерляди

Группа	Условия кормления
Контрольная	ПК (полнорационный комбикорм)
Опытная	ПК + 1,5 % гепрасана-НЕО

Контрольная группа получала полнорационный гранулированный корм (ПК), в то время как опытной группе задавался аналогичный комбикорм с добавлением гепрасана-НЕО в концентрации 1,5 % на единицу массы корма. Данная дозировка была предварительно установлена, как оптимальная терапевтическая в ходе эксперимента, проведенного на молоди стерляди. Препарат был введен в состав комбикорма посредством метода перегрануляции, что обеспечило его равномерное распределение и максимальную биодоступность активных компонентов.

В связи с развитием патологии у стерляди рыба опытной и контрольной группы была предварительно переведена с интенсивного режима на режим поддержания, в связи с которым температура в бассейнах была снижена

до 14–16 °С, норма суточного кормления составила 0,3 % от массы тела 1 раз в день. Условия содержания во всех группах рыбы были одинаковыми, и соответствовали технологии рыборазведения в установках замкнутого водоснабжения. Фиксацию результатов эксперимента провели через 60 дней фармакотерапии, затем началась реализация рыбы данных групп и учет результатов стал невыполним.

Ежедекадно осуществлялось взятие проб воды и мониторинг динамики массы опытной и контрольной рыбы. Гидрохимические показатели, скважины и бассейнов соответствовали норме для ведения рыбоводческих хозяйств. Качество воды соответствовало стандартам для разведения осетровых.

Для оценки гепатопротекторной эффективности препарата по завершении клинической фазы эксперимента из каждой группы было отобрано по пять особей, максимально схожих по рыбоводно-биологическим параметрам. У этих рыб были взяты образцы крови для детального биохимического анализа, а также проведено патологоанатомическое вскрытие с подробным описанием фиксируемых изменений в гепатобилиарной системе.

Учитывая, что методы взятия крови зависят от размера рыбы и необходимого объема для анализа, а для проведения специализированных биохимических тестов требовалось значительное количество биологического материала, забор крови осуществлялся из хвостовой артерии рыбы (рис. 100).

Уровень эндогенной интоксикации (ЭИ), определяемый как концентрация среднемолекулярных пептидов или молекул средней массы, исследовался методом осаждения белков сыворотки крови раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ). После осаждения проводилась спектрофотометрия супернатанта на двух длинах волн, наиболее информативных для данного показателя в ультрафиолетовой области спектра.



Рисунок 100 – Взятие крови из хвостовой артерии стерляди

Основные рыбоводно-биологические показатели выращивания стерляди представлены в таблице 66.

Таблица 66 – Основные рыбоводно-биологические показатели выращивания стерляди за 60-дневный период эксперимента (n=20; M±m)

Показатели	Группа	
	Контрольная	Опытная
Средняя масса рыб, г: начальная	1600,05±5,3	1602,25±4,8
конечная	1680,10±7,4	1689,00±6,5
В % к контролю	100,00	100,53
Валовой прирост 1 рыбы за период, г	80,05±1,0	86,75±0,7
Среднесуточный прирост, г	1,33	1,45
В % к контролю	100,0	109,0
Длина тела, см	46,05±0,4	45,03±0,6
В % к контролю	100,00	97,78
Коэффициент упитанности	1,72	1,85
Выживаемость рыбы, %	98,7	99,3

В ходе выращивания стерляди, проведенного с целью оценки влияния экспериментальных факторов на рост и развитие гидробионтов, были полу-

чены значимые результаты для рыбы, уже достигшей товарных показателей. Масса рыбы в конце эксперимента в опытной группе превысила контрольные показатели на 0,53 %, что свидетельствует о положительном влиянии исследуемых условий на рост особей. Среднесуточный прирост массы тела в опытной группе увеличился на 9,0 % по сравнению с контрольной, что указывает на более высокую эффективность метаболических процессов у рыб, подвергшихся воздействию гепрасана-НЕО.

Однако, несмотря на увеличение массы тела, длина тела особей в опытной группе оказалась меньше контрольных значений на 2,22 %. Это может свидетельствовать о перераспределении ресурсов организма в пользу роста массы тела в ущерб линейным параметрам.

Коэффициент упитанности, являющийся важным показателем физиологического состояния рыбы, в опытной группе незначительно возрос и составил 1,85, что на 7,6 % превышает контрольные показатели и указывает на улучшение метаболического статуса и общее физиологическое благополучие особей в опытной группе.

Выживаемость рыб в обеих группах была высокой: в контрольной группе погибло 2 особи, в опытной – 1 рыба. Это свидетельствует о хорошей адаптивности и устойчивости рыб к условиям эксперимента.

Детальные данные о потреблении и затратах кормов представлены в таблице 67.

Таблица 67 – Потребление и затраты кормов стерлядью

Показатели	Группа	
	Контрольная	Опытная
Потреблено корма на 1 голову, г	288	288
Затраты кормов, кг/кг прироста массы	3,60	3,32
В % к контролю	100,00	92,22

В ходе экспериментального исследования было установлено, что в опытной группе, получавшей гепатопротекторное средство, наблюдалось

снижение затрат кормов на единицу прироста массы по сравнению с контрольной группой на 7,78 %, что свидетельствует о положительном влиянии кормового рациона, обогащенного гепрасаном-НЕО на метаболические процессы и эффективность усвоения питательных веществ.

Анализ биохимических параметров крови стерляди после 60-дневного курса применения гепрасана-НЕО в составе полнорационного корма выявил статистически значимые различия между опытной и контрольной группами (таблица 68).

Таблица 68 – Биохимические показатели сыворотки крови стерляди после курса применения гепатопротектора гепрасан-НЕО (n=5; M±m)

Показатель	Группа	
	Контрольная	Опытная
Общий белок, г/л	39,8±2,41	46,1±2,15
Мочевина, ммоль/л	5,0±0,17	5,3±0,09
Глюкоза, ммоль/л	3,6±0,17	4,5±0,15*
ЩФ, Ед/л	278,1±11,41	173,4±13,23**
АсАТ, Ед/л	504,3±21,26	381,5±19,95*
АлАТ, Ед/л	85,7±3,95	54,2±5,11*
Холестерин, ммоль/л	4,1±0,11	3,5±0,17
Билирубин общий, мкмоль/л	9,9±0,63	10,3±0,57
Кальций общий, ммоль/л	4,3±0,11	4,6±0,12
Фосфор неорганический, ммоль/л	6,3±0,23	6,2±0,11

Примечание: степень достоверности по отношению к контрольной группе: *$p \leq 0,05$, **$p \leq 0,01$

Так, уровень общего белка в сыворотке крови стерляди, получавшей гепрасан-НЕО, был на 15,8 % выше по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

Уровень мочевины выявил положительную корреляцию с показателями общего белка, однако статистически значимой разницы между группами не наблюдалось. Значение глюкозы в опытной группе было на 25,0 % выше по сравнению с контрольной, что указывает на повышение метаболической ак-

тивности и улучшение углеводного обмена у рыб, получавших исследуемый препарат.

Активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), являющихся ключевыми биохимическими маркерами повреждения паренхимы печени, в опытной группе оказались значительно ниже, чем в контрольной. Концентрация АлАТ снизилась на 36,8 %, АсАТ — на 24,4 %, а ЩФ – на 37,6 %, что указывает на существенную гепатозащитную активность препарата. Уровень холестерина и общего билирубина существенных различий между группами не имел.

Концентрация кальция в сыворотке крови рыб опытной группы была выше на 7,0 % по сравнению с контрольной группой, тогда как уровень фосфора оказался несколько ниже (на 1,6 %). Соотношение кальция и фосфора в обеих группах соответствовало показателям для большинства представителей ихтиофауны, что подтверждает физиологическую адекватность метаболических изменений (Казарникова А. В., 2005).

Скрининг основных гематологических показателей стерляди выявил определенные различия между контрольной и опытной группами. Так, уровень гемоглобина и эритроцитов в опытной группе был выше показателей контроля на 12,9 и 21,8 %. Количество лейкоцитов было в пределах видовой нормы во всех группах (рис. 101).

Учитывая полученные результаты и то, что во всех группах применялась одинаковая система аэрации и водоснабжения, можно сделать вывод, что исследуемый препарат оказывает стимулирующее влияние на гемопоэз красной крови.

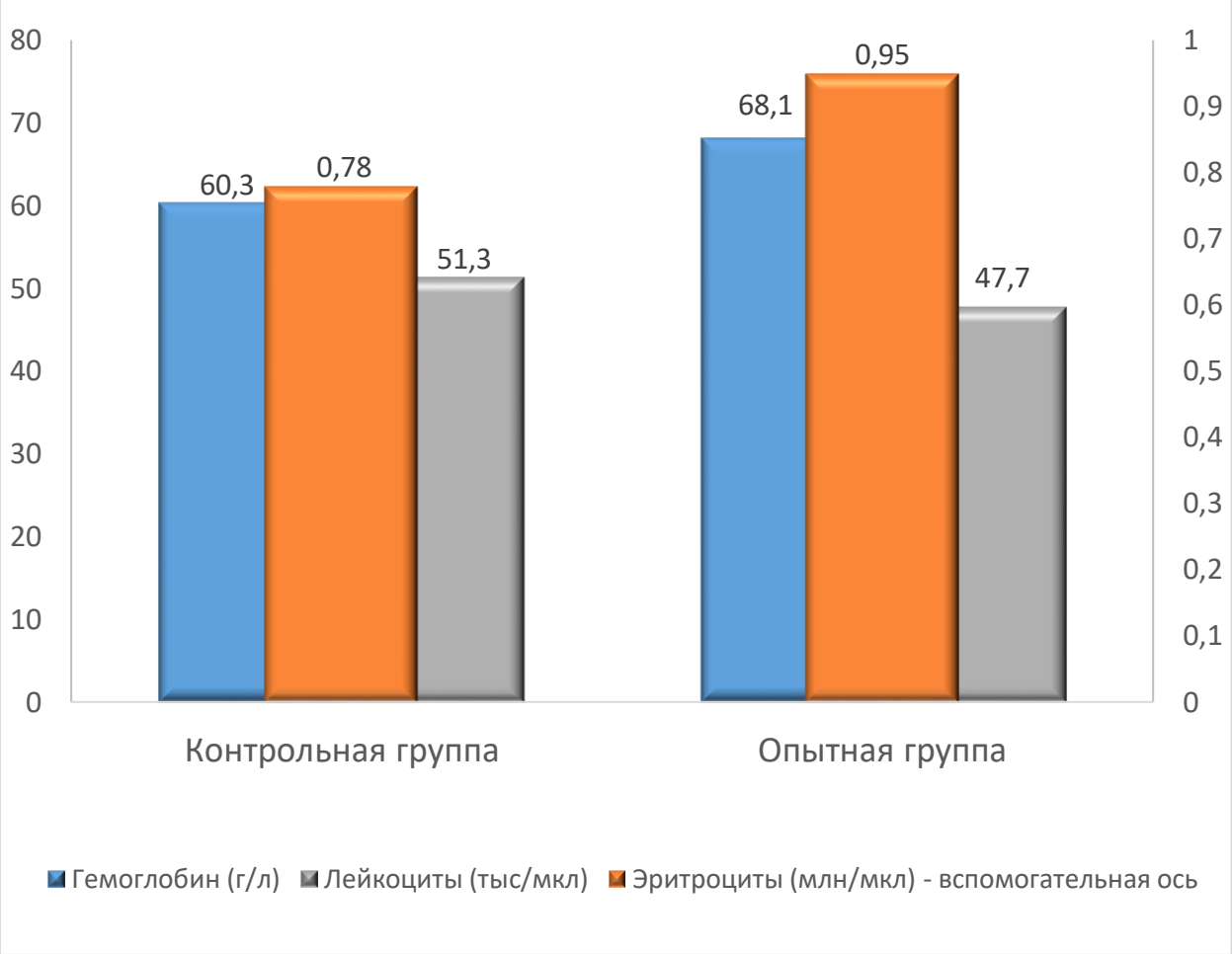


Рисунок 101 – Основные показатели красной и белой крови в организме опытной и контрольной стерляди после курса применения гепрасана-НЕО (n=5)

Анализ содержания молекул средней массы (МСМ) в двух наиболее информационных фракциях сыворотки крови выявил статистически значимое снижение данных показателей у рыбы опытной группы по сравнению с контрольной группой стерляди. Так, при длине волны 254 нм концентрация МСМ снизилась на 36,3 %, а при длине волны 280 нм – на 32,3 %. Полученные данные свидетельствуют о выраженной эффективности исследуемого препарата в отношении коррекции эндотоксикоза и подтверждают его высокие детоксикационные свойства (рис. 102).

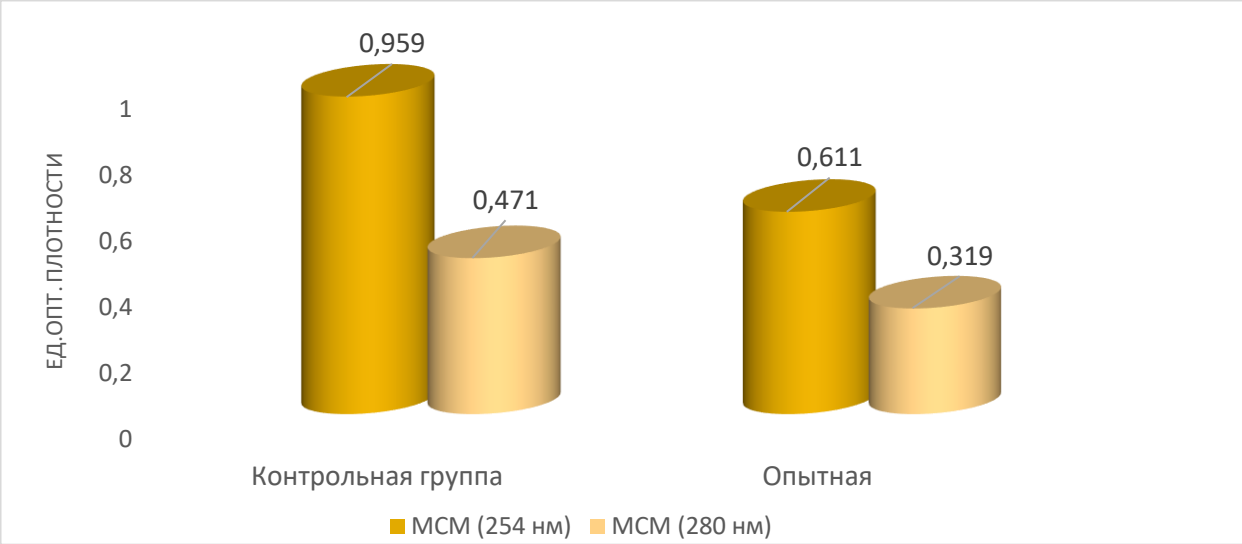


Рисунок 102 – Показатели уровня эндогенной интоксикации (МСМ) в организме опытной и контрольной стерляди после курса применения гепрасана-НЕО (n=5)

Для оценки воздействия гепрасана-НЕО на состояние паренхимы печени осетровых рыб в постэкспериментальный период было проведено патологоанатомическое исследование 5 экземпляров стерляди из опытной и контрольной групп (рисунок 103).



Рисунок 103 – Патологоанатомическое вскрытие опытной стерляди

В ходе макроскопического исследования внутренних органов экспериментальной и контрольной рыбы отклонения от нормы были зафиксированы исключительно в печени.

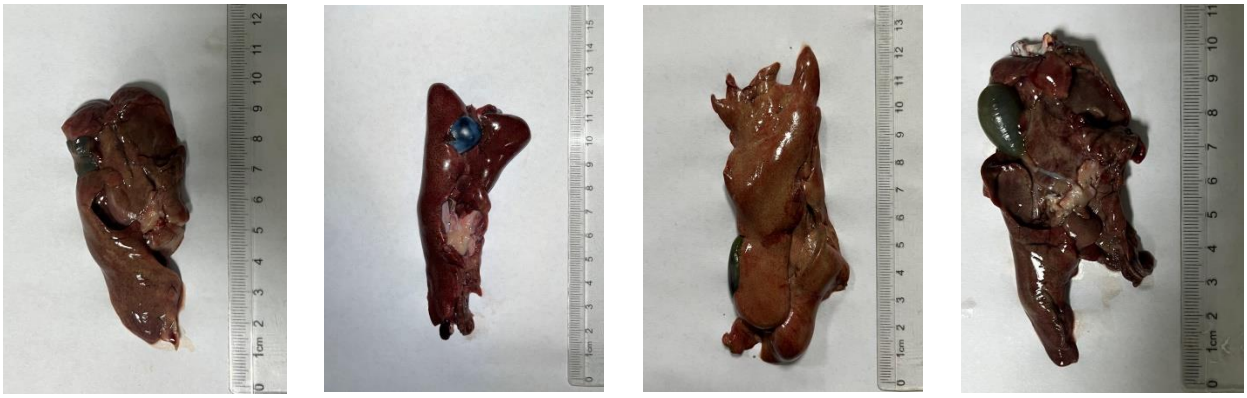
При макроскопическом анализе целевого органа у стерляди, получавшей гепрасан-НЕО, не выявлено значимого увеличения размеров печени. Капсула характеризовалась физиологически нормальной плотностью, а паренхима на разрезе демонстрировала мягкость и эластичность. Наблюдалась печень с равномерной окраской, имеющей блекло-коричневый оттенок, с незначительно выраженной зернистостью на поверхности. Патологические изменения отсутствовали, а желчный пузырь имел среднюю степень наполненности (рис. 104 А).

У стерляди из контрольной группы также была зафиксирована печень нормального размера для данного возрастного периода. Орган имел равномерную окраску, коричневый цвет с бордовым оттенком. Зернистость на поверхности печени визуализировалась более отчетливо, чем в случае с опытной группой. Желчный пузырь также имел среднюю степень наполненности (рис. 104 Б).

Печень рыб контрольной группы демонстрировала нормальный размер и характерный коричневый цвет с медным оттенком. Зернистость поверхности органа была ярко выражена, а на капсуле наблюдались участки красного цвета, что может указывать на наличие воспалительных процессов. При разрезе печени не было выявлено кровоизлияний или изменений цвета, что свидетельствует об отсутствии серьезных патологий. Желчные протоки оставались в пределах нормы, желчный пузырь был умеренно наполнен без признаков застойных явлений (рис. 104 В).

Однако у двух особей из контрольной группы на поверхности и при разрезе печени были обнаружены многочисленные кровоизлияния. Паренхима печени имела неравномерно окрашенную текстуру землисто-коричневого цвета (возможный признак гемосидероза). Капсула печени избыточно напряжена, а на ее поверхности визуализировалось переполнение кровеносных сосудов. Паренхима при разрезе дряблая.

Макроскопическое исследование желчного пузыря выявило признаки застоя желчи: орган был переполнен, сосуды желчного пузыря расширены, стенка имела мутный оттенок (рис. 104 Г).



А Б В Г

Рисунок 104 – Печень стерляди опытной и контрольной групп после курса применения гепрасана-НЕО

Результаты исследования доказывают выраженную гепатопротекторную активность гепрасана-НЕО в схемах терапии и профилактики гепатопатий у осетровых рыб в условиях индустриальной аквакультуры. Терапевтический эффект характеризуется статистически значимым увеличением показателей живой массы, нормализацией биохимических параметров гепатологического профиля крови, активацией процессов гемопоэза, а также снижением концентрации молекул средней массы в сыворотке крови. Макроскопическая оценка состояния печени коррелирует с полученными биохимическими показателями, подтверждая структурно-функциональное улучшение органа.

Полученные данные позволяют сделать вывод о высокой эффективности гепрасана-НЕО для терапии и профилактики гепатопатий у осетровых рыб. Применение препарата способствует существенному снижению интенсивности распространения обменных патологий печени на объектах промышленного рыбоводства, что обосновывает его целесообразность для внедрения в производственную практику.

2.3.8 Экономическая эффективность гепатопротекторных препаратов

2.3.8.1 Экономическая эффективность бетатиосола-L при лечении гепатоза у коров

Расчет экономической эффективности был проведен по результатам использования бетатиосола-L для лечения клинической формы гепатоза у коров на базе ООО «Агрофирма Кубань» Северского района Краснодарского края. Для экономических расчетов была выбрана менее затратная, из применяемых в опыте схем терапии препаратом: бетатиосол-L – внутримышечно в дозе 30 мл 1 раз в 3 дня в течение 21 дня (всего 8 инъекций на животное за весь курс терапии).

Экономическая эффективность рассчитывалась по «Методическим рекомендациям по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в Агропромышленном комплексе» (2007), материалам: «Организация и экономика ветеринарного дела» и «Экономической эффективности применения современных лекарственных средств в животноводстве, птицеводстве и звероводстве» (Никитин Н. И., 2014; 2022).

Экономическая эффективность (Эр) применения препарата коровам представляет собой отношение экономического эффекта (Ээ) к ветеринарным затратам (Зв). Для определение экономических показателей сравнение проводилось между 2 группами животных, больных жировым гепатозом. Первая группа помимо стандартного симптоматического лечения получала бетатиосол-L, второй (контрольной) группе новый гепатопротектор не применялся (Абрамов А. А., 2020).

Экономический эффект от проведения ветеринарных мероприятий отражает разность между стоимостью продукции – молока, новорождённых телят в результате применения коровам бетатиосола-L, и затратами на их осуществление. Этот показатель рассчитывается по формуле:

Ээ = Дс – Зв, где:

Дс – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения бетатиосола-L, руб.;

Зв – ветеринарные затраты, руб.

Стоимость продукции, полученной дополнительно, рассчитывают по формуле:

Дс = А х Ц х (Впо – Впб), где:

Впо – количество продукции, полученной от животных опытной группы (в расчете на одно животное), руб.;

Впб – количество продукции, полученной от животных контрольной группы (в расчете на одно животное), руб.;

А – количество животных в группе, голов;

Ц – цена реализации единицы продукции, руб.

Ветеринарные затраты (Зв) представляют собой совокупность всех расходов, связанных с проведением ветеринарных мероприятий, и определяются по формуле:

Зв = Зм + Зот + Оот, где:

Зм – материальные затраты (стоимость применяемых препаратов), руб.;

Зот – затраты на оплату труда, руб.;

Оот – отчисления от оплаты труда, руб.

За период исследований в опытной группе было израсходовано 2,4 л бетатиосола-L (30 мл на животное х 8 инъекций х 10 коров).

Стоимость 1 литра препарата составила 795,0 рублей.

Итого: 795,0 х 2,4 л = 1908,0 рублей.

Таким образом, материальные затраты с учетом затрат на оплату труда и отчисления от оплаты труда составили:

Зв = 1908,0 + 1356,0 = 3264,0 руб.; где 1356 = Зот + Оот;

Закупочная стоимость 1 кг молока на период эксперимента в хозяйстве составила 21 рубль. Молочная продуктивность животных в группах учитывалась пролонгировано, чтобы оценить долгосрочный эффект от фармакоте-

рапии препаратом (выводилась среднее арифметическое по каждой группе в следующих контрольных точках: 1 день эксперимента, 21 день эксперимента + 2 следующие контрольные дойки в хозяйстве, всего оценивалась средняя молочная продуктивность за 67 дней лактации). Стоимость молока, полученного дополнительно за счет применения бетатиосола-L, составила:

Дс = 10 х 21,0 х (1675,0 – 1513,0) = 34020,0 руб.;

Экономический эффект от применения препарата составил:

Ээ = 34020,0 – 3264,0 = 30756,0.

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат равна:

Эр = 30756,0 : 3264,0 = 9,4 руб.;

Экономический эффект от применения препарата при лечении гепатоза у коров составил 9,4 руб. на один рубль затрат.

2.3.8.2 Экономическая эффективность филоквертина при субклинической форме жирового гепатоза у лактирующих коров

Экономическая эффективность инъекционного гепатопротектора оценивалась по результатам эксперимента по определению уровня молочной продуктивности, ветеринарно-санитарных и технологических показателей качества молока лактирующих коров с субклинической формой жирового гепатоза в период применения филоквертина. Для достижения поставленных целей эксперимента 30 животных с субклинической формой гепатоза были разделены на две равные группы: 1 группа получала инъекционный гепатопротектор филоквертин (10 мл на животное ежедневно) в течение 21 дня, к другой фармакотерапия не применялась. В течение периода исследования фиксировалась динамика удоев каждой коровы в группах и выводился средний показатель молочной продуктивности в каждой группе за период эксперимента.

Экономическая эффективность (Эр) применения препарата коровам представляет собой отношение экономического эффекта (Ээ) к ветеринарным

затратам (Зв). Для определения экономических показателей сравнивались показатели 2 групп лактирующих коров: опытная (субклинический жировой гепатоз с применением филоквертина) и контрольная (субклинический жировой гепатоз без фармакотерапии).

Экономический эффект от проведения ветеринарных мероприятий отражает разность между стоимостью полученного молока в результате применения коровам филоквертина, и затратами на их осуществление.

Формула для определения данного показателя: Ээ = Дс – Зв, где:

Дс – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения филоквертина, руб.;

Зв – издержки на выполнение ветеринарных мероприятий, руб.

В таблице 69 содержатся исходные данные, необходимые для проведения анализа экономической эффективности.

Таблица 69 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения филоквертина при субклинической форме жирового гепатоза у лактирующих коров в условиях молочно-товарной фермы (n=15)

Показатель	Опытная	Контрольная
Ср. молочная продуктивность, л	25,1	21,7
Ср. стоимость 1 кг молока, руб.	27,6	
Оценочная стоимость 1 мл, препарата, руб.	0,91	–
Затраты на проведение доп. вет. мероприятий (Зот, Оот), руб.	4450	–

Формула для расчета дополнительно полученной продукции:

$$Дс = А \times Ц \times (Впо – Впб),$$ где:

Впо – количество молока, полученное от животных опытной группы (в расчете на одно животное), руб.;

Впб – количество молока, полученное от животных контрольной группы (в расчете на одно животное), руб.;

А – количество животных в группе, голов;

Ц – цена реализации 1 кг молока, руб.

Ветеринарные затратами (Зв) является сумма всех издержек, связанных с проведением дополнительных ветеринарных мероприятий. Данный показатель определяют по формуле:

Зв = Зм + Зот + Оот, где:

Зм – материальные затраты (стоимость применяемых препаратов), руб.;

Зот – затраты на оплату труда, руб.;

Оот – отчисления от оплаты труда, руб.

За время эксперимента коровам опытной группы было инъецировано 3150 мл филоквертина (10 мл на животное х 21 инъекция х 15 коров). В контрольной группе препарат не применялся.

Итого: По опытной группе: 0,91 руб. х 3150 мл = 2866,5 рублей.

Таким образом, материальные затраты с учетом затрат на оплату труда и отчисления от оплаты труда составили:

Зв = 2866,5 + 4450 = 7316,5 руб.;

где 4450 = Зот + Оот;

Стоимость молока, полученного дополнительно за счет применения средств, составила:

Дс = 15 х 27,6 х (527,1 – 455,7) = 29559,6 руб.;

Экономический эффект от применения средств составил:

Ээ = 29559,6 – 7316,5 = 22243,1 руб.;

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат равна:

Эр = 22243,1 : 7316,5 = 3,04 руб.;

Из приведенных расчетов следует, что экономическая эффективность от введения филоквертина лактирующим коровам с субклинической формой жирового гепатоза (клинически проявляется только снижением продуктивности) по выбранной довольно трудозатратой схеме применения составила 3,04 руб. на один рубль затрат.

2.3.8.3 Экономическая эффективность гепрасана-НЕО при терапии гепатоза у стерляди в условиях рыбоводческого хозяйства

Экономическая эффективность фармакотерапии поголовья товарной стерляди с признаками жирового гепатоза оценивалась в условиях производственного эксперимента на предприятии ИП Сармосян О.И. в Новокубанском районе Краснодарского края. В рамках данного исследования было сформировано две группы по 150 особей стерляди трехлетнего возраста со средней живой массой в диапазоне от 1600 до 1603 граммов. Рыба содержалась в специализированных бассейнах (ИЦА), где плотность посадки составляла 30 особей на бассейн. Кормовой рацион для всех групп был изготовлен на предприятии ООО «Практика» (п. Ильский), и соответствовал требованиям к полноценному питанию данного вида рыб. Опытная группа получала корм с содержанием гепрасана-НЕО в 1,5 % на ед. массы корма, контрольная рыба получала корм без гепатопротектора. Период терапии препаратом составил 60 дней.

Экономический эффект от проведения ветеринарных мероприятий отражает разность между стоимостью продукции – прироста товарной массы рыбы в результате применения стерляди гепрасана-НЕО, сохранности в группе и затратами на их осуществление.

Исходные данные для расчета представлены в таблице 70.

Таблица 70 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения гепрасана-НЕО при терапии жирового гепатоза у 3-леток стерляди

Показатель	Опытная	Контрольная
Ср. масса стерляди по группе на 60 день опыта, кг	1689,0	1680,1
Кол-во рыб в группе на момент завершения эксперимента (условной реализации), шт.	149	148
Ср. закупочная стоимость 1 кг живого веса товарной стерляди, руб.	1300	
Оценочная стоимость 1 г препарата, руб.	0,96	–
Затраты на проведение доп. вет. мероприятий (Зот, Оот), руб.	–	–

Экономическая эффективность (Эр) применения гепрасана-НЕО взрослой стерляди представляет собой отношение экономического эффекта (Ээ) к ветеринарным затратам (Зв). Для определения экономических показателей опытная группа сравнивалась с контрольной. Методика вычисления необходимых показателей была изложена в предыдущих разделах.

Итого: на весь период эксперимента было израсходовано 643,68 г гепрасана-НЕО. Его стоимость составила 0,96 х 643,68 = 617,93 рублей.

Таким образом, материальные затраты с учетом затрат на оплату труда и отчисления от оплаты труда составили (дополнительные мероприятия, связанные с терапией препаратом, не проводились, так как препарат входил в состав ПК и задавался по общей схеме кормления хозяйства): Зв = 617,93 + 0 = 617,93 руб., где 0 = Зот + Оот;

Стоимость живой массы стерляди, полученной дополнительно за счет применения гепрасана-НЕО, составила:

Дс = (149 х 1300 х 1,689) – (148 х 1300 х 1,680) = 3927,3 руб.;

Экономический эффект от применения средства составил:

Ээ = 3927,3 – 617,93 = 3309,37 руб.;

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат равна:

Эр = 3309,37: 617,93 = 5,36 руб.

Таким образом, экономический эффект от применения гепрасана-НЕО при терапии жирового гепатоза 3-леток стерляди с последующей ее реализацией после завершения эксперимента с учетом прироста живой массы рыбы и падежа в группах составил 5,36 руб. на один рубль затрат.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевыми вызовами, стоящими перед современным животноводческим сектором нашей страны, являются оптимизация продолжительности продуктивного использования животных, снижение уровня заболеваемости, повышение воспроизводства и показателей продуктивности поголовья, а также обеспечение высокого качества и безопасности животноводческой продукции (Терновых К. С., 2022; Сазонова Е. А., 2022; Артеменко Д. Д., 2025; Yuldashbaev Y. A., 2025).

В структуре незаразных патологий лидирующее положение занимают дисфункции гепатобилиарной системы, особенно у высокопродуктивных видов животных. В условиях интенсивного животноводства, характеризующегося высокими кормовыми и технологическими нагрузками, организм животных не успевает адекватно восстанавливать свои резервные возможности и обеспечивать нормализацию работы перегруженных функциональных систем и органов (Klimenko A. I., 2015; Semenenko M. P., 2017, 2020; Kuzminova E. V., 2018).

С развитием промышленного рыбоводства в нашей стране, основной уклон в котором также направлен на интенсификацию процессов выращивания рыбы, проблема заболеваний печени неинфекционной этиологии распространилась повсеместно. Немаловажную роль в вопросе распространения гепатопатий на рыбоводческих предприятиях сыграло стихийное замещение качественных импортных комбикормов отечественными аналогами более низкого качества (Волошин Г. А., 2022). В результате гистологическая картина, характерная для дистрофий печени, массово регистрируется в хозяйствах даже у молоди осетровых и лососевых рыб (Абрамов А. А., 2024).

Наиболее частая форма подобных нарушений у высокопродуктивных животных и особо ценных видов рыб, выращиваемых в аквакультуре, – жировой гепатоз (жировая дистрофия печени или стеатоз). Данное заболевание

характеризуется значительным накоплением жира в гепатоцитах, что приводит к устойчивым нарушениям функций органа и возникновению воспалительных процессов и иных состояний, которые угрожают не только здоровью, но и жизни животного. В печени в норме содержится около 5 % жировой ткани. При стеатозе процент жировых клеток увеличивается до 10 % и более (Кузьминова Е. В., 2022; Semenenko M. P., 2022; Рогалева Е. В., 2025).

Однако в большинстве случаев ветеринарные специалисты имеют дело с субклинической формой патологии. Заболевание, о котором идет речь, обусловлено, прежде всего, дисфункциями в системе кормления и эксплуатации животных. Прогрессирование симптоматики носит постепенный характер, что приводит к длительному периоду, в течение которого патология манифестирует исключительно через устойчивое и прогрессирующее снижение продуктивности. Это затрудняет своевременную диагностику гепатопатий и приводит к дальнейшему развитию заболевания (Kuzminova E. V., 2020; Kovalyuk N. V., 2021; Smolentsev S., 2024).

Помимо проблем с диагностикой гепатозов, эффективные методы и средства лечения и профилактики данного типа патологий практически не разработаны. При терапии мелких домашних животных ветеринарными специалистами используются дорогостоящие средства: гепатоджект, гепатовет, гепатолюкс, а также препараты медицинского назначения: эссенциале, гептрал и др. (Сенчук И. В., 2020; Репко Е. В., 2020; Читая В. Б., 2021). В сельском хозяйстве, где принцип экономической целесообразности первостепенен, эффективных и в тоже время доступных по цене для применения на большом поголовье препаратов нет (Гринь В. А., 2019; Abramov A. A., 2020; Gertman A., 2023).

Поэтому лечение нарушений работы печени неинфекционного генеза (по типу гепатоз) пока не получило широкого распространения. Потери отрасли из-за отсутствия эффективных схем терапии нарушений работы печени растут год от года (Kalyuzhny I. I., 2019). По данным ветеринарной отчетно-

сти, в последние годы в Краснодарском крае в общем объеме выбытия животных болезни органов пищеварения занимают первое место, и в ряде хозяйств достигают 40 % (Тяпкина Е. В., 2018). При этом основными причинами падежа являются именно неинфекционные заболевания печени, которые по факту диагностируются только на вскрытии (Кузьминова Е. В., 2022).

На основании вышеизложенного, основной целью настоящего исследования явилась экспериментальная фармакология и клиническое обоснование применения гепатопротекторных препаратов в животноводстве и аквакультуре. Исследования проведены в период с 2016 по 2025 годы в условиях отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (с 2017 года – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии») в соответствии с Государственными планами научных исследований Федерального агентства научных организаций и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Клинические опыты и производственные испытания осуществлялись в животноводческих и рыбоводческих хозяйствах Краснодарского рая и республики Адыгея.

В рамках проекта, поддержанного грантом РФФИ и администрацией Краснодарского края, на тему: «Изучение роли полиморфизма гена лептина в развитии жирового гепатоза у крупного рогатого скота для выявления предикторов профилактики», в нескольких хозяйствах Краснодарского края на 6 молочно-товарных фермах с общей численностью 2320 голов было отобрано 400 коров голштинской породы для проведения комплексной оценки их физиологического состояния для выявления возможных аспектов развития гепатопатологии и их сопряженности с уровнем продуктивности и жирномолочности.

У коров с признаками поражения печени отмечалось общее угнетение, снижение аппетита, дистония преджелудков с нарушением ритмичности и

силы руминаций, тусклость и ломкость шерстного покрова. У 40 % коров выявлялась бледность слизистых, у 60 % – зарегистрирована их иктеричность. В большинстве случаев (70 %) регистрировалось увеличение зоны печеночного притупления и повышение болевой чувствительности.

Диагноз «гепатоз» был подтвержден данными общего и биохимического исследования крови коров. У 80 % больных животных выявлялся умеренный лейкоцитоз (в среднем, 9,6±0,13 х 10^9/л), нейтрофилия с дегенеративным сдвигом, характеризующаяся увеличением палочкоядерных форм при уменьшении сегментоядерных нейтрофилов на фоне относительного лимфоцитоза.

Нарушение протеинсинтетической функции печени проявилось гипопротеинемией (снижением уровня общего белка до 68,7±2,48 г/л) и гипоуремией (средняя концентрация мочевины составила 2,8±0,11 ммоль/л), а также низким уровнем альбуминовой фракции (35,6±1,32 %). Наличие цитолитического синдрома характеризовалось увеличением активности гепатоиндикаторных ферментов: количественное содержание АсАТ в крови больных коров составило 112,6±6,54 Ед/л, АлАТ – 38,4±2,44 Ед/л. Уровень общего билирубина увеличен до 9,6±2,37 мкМ/л, ЩФ – в 2,14 раза, концентрации триглицеридов, холестерина и глюкозы регистрировались за нижней границей нормы. В минеральном обмене выявлялось нарушение кальциево-фосфорного соотношения за счет низкого уровня кальция на 16,4–18,7 %. По каротину у коров с патологией печени различия со здоровыми животными составили 28,2 % ($p \leq 0,01$), витамину С – 23,0 % ($p \leq 0,05$), глутатионпероксидазе – на 10,7 %.

Патология печени у коров проявилась активацией процессов перекисного окисления липидов, что подтвердилось увеличением всех определяемых продуктов липопероксидации. Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы в концентрации МДА, который у больных животных достоверно превышал аналогичный показатель клинически здоровых коров на 52,8 % ($p \leq 0,01$). Разница в других продуктах липопероксидации между боль-

ными и здоровыми коровами составила – по ДК – 29,2 % и по КД – 40,4 % ($p \leq 0,05$). Средняя концентрация МСМ в крови коров с гепатопатологиями была повышена в 2,33 раза относительно значений здоровых животных.

Ультразвуковой диагностикой гепатобилиарной системы коров установлено увеличение печени. При этом края ее долей закруглены, неровные, смазаны; эхоструктура неоднородная, мелкозернистого типа, повышенной эхогенности; отмечены очаги жировой дистрофии гепатоцитов.

Развитие гепатопатологии у коров привело к снижению удоев (на 14,9–26,0 %) и жирности молока (на 13,2 % ($p \leq 0,05$), измельчению молочных жировых шариков – при разнице в доле мелких шариков относительно здоровых аналогов на 35,9 %.

Следующим этапом исследований явилось определение у здоровых коров (n=100) и коров с установленным диагнозом «жировой гепатоз» (n=100) процентного соотношения различных полиморфизмов в гене лептина (LEP) и влияния данных полиморфизмов на частоту развития жировой дистрофии печени.

Результатами генотипирования гена лептина по локусам R25C, Y7F и A80V установлено отсутствие полиморфизма по локусу Y7F, отмечен дефицит гомозигот VV по локусу A80V при значительном количестве гетерозигот, что свидетельствует о сниженной продуктивной ценности для субпопуляций животных с генотипом VV. В группе здоровых животных по сравнению с группой животных с патологиями печени, достоверно ($x^2=8,3$) чаще встречались генотипы RC и RR (полиморфизм R25C), тогда как частота встречаемости генотипа CC (полиморфизм R25C), напротив, оказалась выше в группе животных с патологиями.

Схожие тенденции отмечены для другого полиморфизма (A80V). Генотипы VV и AV у здоровых животных встречались реже ($x^2=11,3$). При этом, генотип CC (локус R25C) встречался чаще, как у быков-производителей, чьи

дочери оценены как предрасположенные к кетозу, так и в группе коров с диагностированным жировым гепатозом.

При анализе частоты встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в исследуемом гене у крупного рогатого скота по генотипу лептина установлено, что частота его встречаемости как у коров, так и быков-производителей с генотипом RRAA, не сказывается негативно на хозяйственно-полезных качествах следующего поколения животных, в связи с чем, производителей с этим генотипом можно рекомендовать хозяйствам с высоким уровнем распространения патологий печени. Тогда как генотип CC (SNP R25C) является одним из генетических факторов риска развития кетоза и жирового гепатоза. При этом корреляционные зависимости параметров липидного обмена, удоев и жирномолочности у коров с генотипом CC очень низкие, что свидетельствует о предпочтительности выбора для молочных хозяйств животных с генотипом RR и RC.

Таким образом, экспериментально доказано, что гепатопатии наносят существенный ущерб продуктивному здоровью молочного поголовья региона, определена генетическая предрасположенность носителей некоторых SNP-полиморфизмов гена лептина к развитию жирового гепатоза у коров.

С целью установления степени пораженности рыбоводческих хозяйств Краснодарского края и Республики Адыгея гепатозами при кормлении современными отечественными кормами, диагностическое обследование ценных видов рыб было проведено в двух рыбоводческих хозяйствах: на стерляди в условиях ООО «Спецрыбзавод» и радужной форели, выращиваемой в частном форелевом хозяйстве республики Адыгеи (г. Майкоп).

Для исследования из водоемов Спецрыбзавода было рандомизированно отобрано 2 группы стерляди (10 особей молоди и 10 взрослых рыб товарной массы). Аналогичная процедура была проведена и в форелевом хозяйстве.

Патологоанатомическое вскрытие молоди стерляди и взрослой товарной рыбы выявило макроскопические признаки гепатопатий дистрофическо-

го генеза уже на этапе визуального осмотра. Нарушения проявлялись характерной для гепатоза песочной окраской печени, дряблостью паренхимы органа при разрезе, мутностью содержимого желчного пузыря. Данные изменения фиксировались у 4 из 10 особей молоди и у 7 из 10 особей товарной рыбы. При гистологическом исследовании печени выявлялись некротические участки и многочисленные жировые капли.

При патологоанатомическом вскрытии молоди радужной форели (у 3 особей из 10) в отличие от осетровых наблюдались размытые визуальные признаки гепатопатий (помутнение стенки желчного пузыря, единичные кровоизлияния на капсуле печени). У взрослой рыбы (у 5 из 10 особей) фиксировалось переполнение желчного пузыря, неравномерная окраска печени, рыхлость паренхимы органа, кровоизлияния на капсуле. Гистологическое исследование паренхимы органа выявило признаки гепатопатологий различного генеза у взрослой форели (у 7 из 10 особей) и участки жировой дистрофии и лизиса клеток печени у 4 из 10 особей молоди.

Проведенные исследования установили, что патологические изменения в печени рыбы регистрируются уже на начальных этапах выращивания, а к завершению откорма интенсивность гепатопатий может достигать 70–80 %, что негативно сказывается на динамике роста рыбы и на качестве рыбоводческой продукции.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что гепатопатии неинфекционной этиологии широко распространены как, в молочном животноводстве, так и в товарном рыбоводстве.

Поэтому для обеспечения населения качественной отечественной животноводческой и рыбоводческой продукцией необходима разработка и внедрение в практику отрасли эффективных препаратов и кормовых добавок с гепатопротекторными свойствами на основе преимущественно природных компонентов, которые позволят сохранить функции печени животных и рыбы на физиологически нормальном уровне в течение всего периода выращивания.

Основными объектами исследования явились гепатопротекторные препараты: бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО, дополнительными – лабораторные и продуктивные животные, ценные виды рыб, выращиваемые в отечественной аквакультуре.

Бетатиосол-L (*Betatiosolum-l*) – инъекционный препарат, представляющий собой апирогенный раствор светло-коричневого цвета, обладающий специфическим запахом и вкусом, содержащий в 1 мл: экстракт солянки холмовой – 25 мг; бетаин гидрохлорид – 20 мг; L-орнитин – 20 мг; диметилсульфоксид (ДМСО) – 0,15 мл; вода для инъекций – остальное.

Компоненты бетатиосола-L помимо гепатопротекторного действия обладают антиоксидантными, антитоксическими, холекинетическими и холеретическими свойствами, оказывают противовоспалительное и анестезирующее действие, что позволяет ускорить процессы восстановления поврежденной печени и значительно повысить эффективность терапии гепатопатий.

Препарат выпускается в стеклянных флаконах из темного стекла объемом 100 мл. Хранится в закрытой упаковке в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте, при температуре от 2 до 25 °С. Срок годности при соблюдении условий хранения составляет 2 года со дня производства.

Филоквертин (*Filokvertin*) – инъекционный препарат, представляет собой раствор, содержащий в 1 мл: диметилсульфоксид – 0,13 мл, макрогол – 51 мг, сухой экстракт травы солянки холмовой – 25 мг, l-орнитин – 20 мг, альфа-липоевая кислота в форме растворимой соли меглюмина тиоктата – 15 мг, дигидрокверцетин – 10 мг, вода для инъекций – остальное.

Является сложным фармацевтическим средством для парентерального введения, основу которого составляют преимущественно растительные компоненты, избирательно действующие на гепатоциты.

По внешнему виду представляет собой раствор коричневого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом. Технология приготовления и особенности некоторых компонентов допускают образование

осадка при хранении (до 4 мм на дне флакона в 100 мл). Препарат хранится в закрытой упаковке в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте при температуре от 2 до 25°С. Срок годности при соблюдении условий хранения – 2 года со дня производства.

Гепрасан-НЕО (*Geprasan-NEO*) – фармакологическое средство для профилактики и терапии заболеваний печени у сельскохозяйственных животных и рыбы, содержащее (в 100 г средства): тиосульфат натрия (натрий серноватистокислый) – 10 г; измельченную траву репешка обыкновенного – 10 г; измельченную наземную часть солянки холмовой – 8 г; измельчённые семена расторопши пятнистой – 5 г; муку семян тыквы – 5 г; дегидрокверцетин – 0,5 г, бентонит – остальное.

По внешнему виду представляет собой сыпучий мелкодисперсный порошок с растительными включениями зеленовато-серого цвета, гигроскопичный, нейтрального вкуса и легкого специфического запаха. Фармакотерапевтическая группа – гепатопротектор с антитоксическими свойствами. Хранится в закрытой упаковке в сухом, без доступа прямых солнечных лучей месте, при температуре от 0 до 25°С, при влажности воздуха 50–85 %. Срок хранения гепрасана-НЕО составляет 24 месяца со дня производства.

Эксперименты по изучению токсикологических характеристик гепатопротекторных препаратов были проведены на здоровых половозрелых белых беспородных крысах, кроликах породы Белый великан, Калифорнийский и Бельгийский фландр, морских свинках, целевых гидробионтах – стерляди и радужной форели. Токсичность изучаемых препаратов оценивалась по их влиянию на организм животных в острых, субхронических и хронических экспериментах, а также наличию возможных аллергенных и местнораздражающих свойств.

Комплексом проведенных исследований установлено, что препараты бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества»), не вызывая

токсических эффектов на органы и органокомплексы организма животных как при однократном, так и при длительном энтеральном и парентеральном применении, что позволяет сделать вывод о их безопасности как для гомойотермных, так и пойкилотермных животных.

Длительное применение препаратов не оказывает отрицательного влияния на показатели выживаемости, общей сохранности и ростовые характеристики животных, стимулируя при этом метаболические процессы в организме, что проявляется увеличением ряда морфологических и биохимических параметров крови (эритроцитов – на 2,9–8,8 %, гемоглобина – на 6,5–8,5 %, общего белка – на 3,9–6,7 %, глюкозы – на 7,9–12,0 %) при одновременном снижении ферментной активности печени (АлАТ – на 3,6–16,0 % ($p \leq 0,05$), АсАТ – на 2,7–18,3 % ($p \leq 0,05$).

Гравиметрические тесты, проведенные в начале и по окончанию субхронических и хронических токсикологических опытов, установили положительную динамику в массе тела лабораторных животных, при этом разница между опытными и контрольными группами составила от 1,9 до 9,8 % в зависимости от препарата. Препараты не оказывают побочного влияния на желудочно-кишечный тракт, качество и особенности мяса кроликов.

Результатами проведенных патологоанатомических и гистологических исследований не установлено развития дистрофических, очаговых склеротических изменений в органах и тканях подопытных животных, что указывает на отсутствие дополнительной нагрузки гепатопротекторных препаратов на организм лабораторных животных в ходе их длительного применения.

Комплексные токсиколого-аллергологические исследования установили отсутствие аллергенности, раздражающего действия и кожно-резорбтивных свойств препаратов бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО как при сенсибилизации, так и при прямом контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками лабораторных животных, что может свидетельствовать о их низком аллергическом потенциале.

Фармакологические исследования гепатопротекторных препаратов проводились в ходе комплексной оценки их воздействия на организм животных на основе влияния на клиническое состояние, молочную продуктивность, ветеринарно-санитарные и технологические показатели молока, морфо-биохимический гомеостаз крови, антиоксидантную активность и нормализацию физиологических функций органов и систем, а также специфическую гепатозащитную активность на модельных системах *in vivo*.

Фармакологическая активность препарата бетатиосол-L была изучена в условиях ООО «Агрофирма «Хуторок» Тимашевского района Краснодарского края на дойных коровах 4–5 лет. Перед началом эксперимента проведен скрининг клинического состояния животных для оценки их физиологического статуса и выявления возможных нарушений в работе печени. Результаты клинических исследований показали, что в стаде присутствуют животные с различными отклонениями в состоянии здоровья. Среди них выявлялись коровы со сниженным аппетитом, признаками слабости опорно-двигательного аппарата и мышечного тонуса, общим угнетением и нарушениями в работе пищеварительной системы (атония и гипотония преджелудков, хроническая диарея, а также болезненность в области печени при пальпации).

В соответствии со схемой эксперимента было отобрано 30 коров, разделенных на три группы (n=10): первая группа – опыт, животные с нарушениями обмена веществ и патологией печени, вторая – здоровые животные (опыт) и третья – здоровые животные (контроль). Коровам первой опытной группы в заднебедренную группу мышц внутримышечно вводился бетатиосол-L в дозе 20 мл один раз в сутки в течение трехнедельного периода. Коровам второй опытной группы препарат применялся по аналогичной схеме. Третьей группе животных на протяжении 3 недель в тех же дозах вводился физиологический раствор. Применение препарата бетатиосол-L коровам с различным физиологическим состоянием – здоровые и с нарушениями функциональной активности печени, обеспечило улучшение биохимических показателей сыворотки

крови, что проявилось достоверным увеличением уровня общего белка на 7,2–10,4 %, мочевины – на 15,6–34,8 %, глюкозы – на 21,7–41,2 % ($p \leq 0,05$), холестерина – на 24,3 % – в 2,6 раза ($p \leq 0,01$) по сравнению с начальными значениями, а также уменьшением ферментной активности: АлАТ – на 11,7–30,7 %, АсАТ – на 8,3–36,9 % ($p \leq 0,05$), щелочной фосфатазы – на 12,2 % – в 2 раза ($p \leq 0,01$). Препарат способствовал снижению продуктов липопероксидации: ДК – на 17,9 %, КД – на 13,5 %, МДА – на 15,8 %, а также концентрации среднемолекулярных пептидов (МСМ) – в 1,33 ($p \leq 0,05$) раза относительно фоновых значений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что бетатиосол-L обладает суммой положительных эффектов, проявляемых улучшением клинического состояния, нормализацией биохимического гомеостаза, а также высокой эндотоксической и антиоксидантной активностью.

Фармакологические свойства филоквертина оценивались по влиянию препарата на уровень лактации и качество молока коров по ряду показателей ВСЭ в условиях молочно-товарной фермы. В ходе диспансеризационных мероприятий было отобрано 30 коров дойного стада, у которых патология печени проявлялась в субклинической форме. Анализ контрольных проб молока от этих животных показал снижение молочной продуктивности – на 8–14 %, уровня молочного жира – на 9–12 %, молочного белка – на 10–13 %.

Далее, коровы были разделены на две группы (n=15): первой группе внутримышечно вводился филоквертин (10 мл на животное ежедневно) в течение 21 дня, вторая группа – контрольная, без применения препаратов. Дополнительно из здоровых коров была сформирована третья группа (n=15) для сравнительной оценки изучаемых показателей.

Установлено, что ежедневное внутримышечное введение филоквертина дойным коровам с субклинической формой гепатоза способствовало увеличению в молоке белка на 17,5 %, жира – на 16,1 % относительно группы, где филоквертин не применялся. Наблюдалось увеличение количества жировых

шариков на 12,2 %. При этом между группой коров с терапией филоквертином и группой здоровых животных исследуемые параметры молока существенных различий не имели, а по доле крупных жировых шариков даже незначительно превышали их.

Среднесуточный удой за период исследований по группе коров с применением препарата увеличился на 15,7 % относительно животных, не получавших гепатопротектор. При этом положительная динамика удоев по опытной группе наметилась уже с 7 дня применения препарата. Так, к 21 дню эксперимента среднесуточный удой по данной группе составил 29 кг, что всего на 4,6 % ниже соответствующего показателя группы здоровых коров. У больных коров без терапии динамика удоев в течение всего периода была отрицательной, и на последний день эксперимента разница среднесуточного показателя с группой контроля (здоровые животные) составила 33,6 %.

Данный факт указывает на высокую степень корреляции между терапевтическим эффектом гепатопротектора и продуктивностью животных, что делает его использование перспективным направлением в ветеринарной медицине и животноводстве.

Результаты фармакологических исследований гепрасана-НЕО, проведенные в ходе курса применения разных доз препарата (0,5; 1,5 и 3,0 % соответственно) в составе продукционных кормов молоди стерляди (в условиях рыбоводческого хозяйства Республики Адыгеи – КФХ Дербе А. А., аул Панахез), показали, что препарат способствует улучшению ростовых показателей рыбы. За 60 дней эксперимента прирост массы тела стерляди превысил показатели контрольных аналогов на 4,3–19,5 % ($p \leq 0,05$) в зависимости от дозы гепатопротектора. Гепрасан-НЕО обеспечил снижение затрат кормов на 1 кг прироста массы (кормовой коэффициент) на 11,1–38,9 %, в зависимости от применяемой дозы, что может свидетельствовать о более высокой биодоступности компонентов корма после введения гепатопротектора.

Препарат оказал положительное влияние на гомеостаз крови опытной рыбы. К концу клинической части эксперимента уровень общего белка в экспериментальных группах увеличился на 27,0–30,2 % ($p \leq 0,05$) относительно группы контроля, что может свидетельствовать об улучшении протеинсентетической функции гепатоцитов. Уровень глюкозы возрос на 4,7–17,6 %, кальция – на 12,0–24,1 %, фосфора – на 16,7–40,0 % ($p \leq 0,05$). При этом гепрасан-НЕО оказал влияние на ферментную активность печени рыбы, способствуя снижению уровня аспартатаминотрансферазы на 16,0 % ($p \leq 0,05$), аланинаминотрансферазы – на 19,2 %, что указывает на высокую гепатозащитную активность препарата.

Гистологическими исследованиями подтверждено положительное влияние гепрасана-НЕО на гепатоциты, проявляемое снижением участков жирового гепатоза и некротических очагов, уменьшением воспалительных процессов в паренхиме органа, а также ослаблением лимфоидных пролифератических нарушений в тканях печени.

Таким образом, динамические эффекты гепрасана-НЕО характеризуются улучшением рыбоводно-биологических параметров рыбы, активизацией основных видов обмена веществ и замедлением развития гепатопатий.

Исследование специфической активности препаратов проводилось посредством модельного воспроизведения острых и хронических гепатопатий на лабораторных животных.

Гепатопротективное действие бетатиосола-L было оценено в рамках эксперимента на 40 белых крысах обоего пола, разделенных на 4 группы ($n=10$) на фоне острого токсического гепатита, вызванного однократным внутрижелудочным введением 1,0 мл 50 %-го масляного раствора CCl_4.

Установлено, что превентивное внутримышечное введение препарата в объеме 0,2 и 0,1 мл/кг массы тела по группам за час до применения токсиканта и далее 1 раз в сутки в течение 21 дня, способствовало коррекции нарушенного гомеостаза, восстановлению функциональной активности гепатоци-

тов печени и ускорению регенерации паренхимы органа. К концу эксперимента наблюдалась нормализация протеинсинтетической функции печени, уровень АсАТ снизился на 8,0–14,8 %, АлАТ – 42,6–44,4 % ($p \leq 0,05$), щелочной фосфатазы – на 17,4–38,1 % ($p \leq 0,05$), γ-ГГТ – на 26,8–32,5 % ($p \leq 0,05$), холестерина – на 33,3–47,2 % ($p \leq 0,01$), что обеспечило купирование холестатического синдрома.

Ингибирование окислительного стресса антиоксидантами, входящими в состав бетатиосола-L, способствовало уменьшению степени повреждений печени и активизации механизмов антиоксидантной защиты, что проявилось в достоверном снижении ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$) различных звеньев системы ПОЛ. Уровень диеновых конъюгатов к окончанию исследований снизился в 2,3–2,6 раза, кетодиенов – в 1,2–1,35 раза, малонового диальдегида – в 1,29 раза, тогда как у контрольных аналогов заметных изменений по динамике МДА выявлено не было.

Применение гепатопротектора оказало позитивное влияние на клеточную структуру гепатоцитов, что проявилось значительным снижением степени их поражения за счет уменьшения участков зернистой дистрофии и лизиса гепатоцитов, а также очагов коагуляционного некроза различной величины. В центральных и периферических зонах органа отмечалось умеренное увеличение размеров гепатоцитов и их митотическая активность.

Таким образом, применение бетатиосола-L в условиях острого токсического гепатита способствовало восстановлению гомеостаза организма лабораторных животных, ингибированию процессов перекисного окисления липидов, стимуляции антиоксидантной защиты, а также усилению репаративных процессов в ткани печени на клеточном и внутриклеточном уровнях.

Гепатозащитная активность препарата филоквертин проводилась на экспериментальной модели развития жирового гепатоза, вызванного водным раствором гидразина, введенным в желудок лабораторных крыс из расчета разовой дозы токсикации 200 мг/кг массы тела. Параллельно крысам опыт-

ных групп (n=10) за 1 час до затравки и далее ежедневно на протяжении 28 дней внутримышечно вводился филоквертин в дозах 0,1 мл/кг (1 опытная) и 0,2 мл/кг (2 опытная). Крысам третьей группы (n=10) – негативный контроль, ежедневно вводилась вода для инъекций в расчете 0,2 мл на кг массы тела. Четвертая группа грызунов была интактным контролем, не получая токсикант.

Введение филоквертина лабораторным крысам на фоне экспериментально индуцированного острого жирового гепатоза обеспечило нивелирование клинических симптомов интоксикации уже на 7–8 сутки экспериментального периода, что проявилось улучшением аппетита, цвета и состояния кожи и слизистых оболочек, повышением двигательной активности, а также сохранением гравиметрических параметров подопытных животных (увеличение среднесуточных приростов массы тела на 5,7–6,4 %).

Влияние филоквертина на биохимический профиль крови проявилось снижением уровня АсАТ на 8,0–12,5 %, АлАТ – на 41,3–46,7 %, ЩФ – на 49,1 % в среднем по опытным группам. Филоквертин обеспечил подавление окислительного стресса в организме животных, активизируя механизмы антиоксидантной защиты, что проявилось в достоверном снижении свободнорадикальных агентов в крови опытных крыс – диеновых конъюгатов – на 41,8–46,5 % ($p \leq 0,01$), кетодиенов – на 28,6–39,3 % ($p \leq 0,05$), малонового диальдегида – на 29,1–31,1 %.

Концентрация МСМ в опытных группах снизилась на 38,9–42,9 %, тогда как в группе негативного контроля отмечено снижение индикаторов эндотоксикоза всего на 13,2 %.

При этом гепатозащитная активность филоквертина подтверждалась результатами патоморфологического вскрытия. У крыс, не получавших фармакотерапию, на большей части паренхимы органа диагностировались участки жирового перерождения клеток различной величины, зернистая дистрофия, а также начальная стадия некроза гепатоцитов. В печени животных после применения гепатопротектора, наблюдались небольшие участки с разру-

шенными гепатоцитами, балочная структура печеночной ткани была сохранена в среднем на 80–85 %. Полученные данные указывают на выраженное гепатозащитное действие препарата филоквертин, подтверждая его протективные, антитоксические и антиоксидантные свойства.

В рамках исследования по оценке антитоксической и гепатопротекторной активности гепрасана-НЕО на фоне кормового токсикоза, вызванного скармливанием кормов с повышенным содержанием микотоксинов, проведен эксперимент на 30 белых лабораторных крысах, распределенных на три группы по 10 особей в каждой. В течение 28-дневного периода крысы первой и второй опытных групп получали корм, содержащий контаминанты микотоксинов, выделенные из зерновых культур (пшеница, овес и ячмень). Крысы третьей (контрольной) группы получали корм, не содержащий микотоксинов. Животным 1 опытной группы дополнительно ежедневно задавался гепрасан-НЕО в дозе 1,0 г/гол в форме злаковых болюсов. Второй опытной группе гепатопротектор не применялся, крысы наряду с контаминированным кормом получали пустые овсяные болюсы ежедневно. Животные контрольной группы содержались на доброкачественном корме.

Установлено, что скармливание кормов, контаминированных микотоксинами, приводит к развитию клинического синдрома интоксикации уже на седьмой день эксперимента, что проявляется угнетением общего состояния животных, значительным снижением двигательной активности, полидипсией при отсутствии аппетита, прогрессирующим уменьшением массы тела и изменениями шерстного покрова. При биохимическом анализе крови выявлено снижение концентрации общего белка и глюкозы на фоне одновременного увеличения холестерина, триглицеридов и ферментной активности энзимов печени – АсАТ – на 70,1 %, АлАТ – на 53,8 % и ЩФ – на 21,8 %.

Препарат способствовал нормализации протеинсинтетической функции печени за счет увеличения уровня общего белка в опытной группе на 10,6 % относительно животных, не получавших фармакотерапию. Межгрупповые

различия по глюкозе составили 9,3 %, по холестерину и триглицеридам – 9,5 и 27,9 % в пользу группы, получавшей гепрасан-НЕО. Активность АлАТ к концу исследований снизилась на 37,1 %, АсАТ – на 14,3 %, но все же была выше значений контрольных аналогов. Уровень ЩФ снизился к 28 дню на 3,8 %. Применение гепатопротектора обеспечило снижение концентрации МСМ в крови крыс 1 опытной группы на 41,9 %, что указывает на его антитоксическое действие на фоне длительной интоксикации организма.

При макроскопическом исследовании печени опытных грызунов, не получавших препарат, установлено ее увеличение в размерах, дряблость, неоднородность окраски с выраженной зернистостью рисунка капсулы органа, песочного света. В опытной группе наблюдались незначительные участки дегенеративных изменений в виде ограниченного просветления паренхимы. Цвет печени имел светло-коричневый оттенок.

Таким образом, применение гепрасана-НЕО приводит к ослаблению действия микотоксинов на организм животных, что подтверждается снижением клинических проявлений интоксикации, положительной динамикой массы тела крыс и улучшением биохимического гомеостаза крови.

Клиническими испытаниями подтверждена высокая лечебно-профилактическая эффективность препаратов бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО при заболеваниях печени различного генеза.

Исследования лечебной эффективности бетатиосола-L при жировом гепатозе коров проведены на базе МТФ ООО «Агрофирма Кубань» Северского района Краснодарского края на высокопродуктивных коровах голштинской породы в возрасте 3–4 лет в ранний послеотельный период и 1–2 месяцы лактации. Для постановки эксперимента из животных было сформировано 3 группы, n=10 (2 опытные группы и 1 контрольная). Коровы 1 опытной группы получали бетатиосол-L внутримышечно в дозе 20 мл 1 раз в день в течение 21 дня, 2 опытной группы – бетатиосол-L внутримышечно в дозе 30 мл 1 раз в 3

дня в течение 21 дня, контрольные аналоги получали физиологический раствор внутримышечно в дозе 20 мл 1 раз в день в течение 21 дня.

Терапевтическая эффективность бетатиосола-L, проведенная по различным схемам, проявилась улучшением аппетита, активизацией процессов пищеварения, нормализацией двигательной функции рубца. Число жвачных периодов увеличилось до 3–4 раз, жевательных движений – до 45–55. Начиная с третьей недели терапии, у коров улучшилось состояние кожных покровов и слизистых оболочек тела. Под влиянием препарата у коров произошло увеличение уровня гемоглобина на 3,5–3,8 %, цветового показателя – на 10,4–11,0 %, была отмечена тенденция к возрастанию эритроцитов на 9,8–11,9 % при одновременном снижении числа лейкоцитов на 21,8–24,3 % относительно начальных показателей.

К 12 дню терапии у опытных животных произошла нормализация общего белка и фракционного состава сыворотки крови, обусловленная увеличением уровня альбуминов на 17,6–21,4 % на фоне снижения уровня гамма-глобулиновой фракции на 38,5–41,8 %. Изменения в показателях трансаминаз и щелочной фосфатазы характеризовались существенными различиями между опытными и контрольной группами: по АлАТ – на 47,1–54,9 %, АсАТ – на 43,4–46,9 %, ЩФ – на 48,0–50,5 %, что может указывать на снижение синдрома цитолиза гепатоцитов и уменьшение холестаза в печени опытных животных. Произошла нормализация липидного состава крови – уровень холестерина возрос на 37,0–46,8 %, триглицеридов – на 5,6–18,8 % на фоне снижения концентрации билирубина на 48,5 %. Содержание каротина увеличилось на 67,5 %.

Использование бетатиосола-L способствовало снижению уровня продуктов липопероксидации уже с 10 дня эксперимента. А к 21 дню разница относительно контрольных животных по опытным группам составила – (ДК) 23,3 и 20,7 %, (КД) 38,1 и 42,9 %, (МДА) 22,5 и 24,3 % в сторону снижения

показателей ПОЛ. Препарат способствовал увеличению молочной продуктивности у коров на 6,1–7,3 л.

Ультрасонография печени опытных животных показала наличие регенеративных процессов в паренхиме печени коров. Края органа были ровными, с однородной структурой, гиперэхогенность отсутствовала, в отличии от коров контрольной группы, где признаки жирового гепатоза отчетливо визуализировались, выражаясь во множественных гиперэхогенных включениях разного размера.

Исследования лечебной эффективности бетатиосола-L при остром паренхиматозном гепатите у коров проведены на базе хозяйства ООО «Смоленское» Северского района Краснодарского края на молочных коровах, которым по результатам клинического состояния и биохимического анализа крови был диагностирован острый паренхиматозный гепатит. Опытной группе животных (n=10) помимо симптоматического лечения (инфузионная терапия – раствор Рингера-Локка / физиологический раствор +5 % глюкозы и аскорбиновая кислота, кетопрофен или айнил, атропин), внутримышечно вводился бетатиосол-L в дозе 30 мл (по 15 мл с каждой стороны бедра) дважды в день в течение 14 дней. В контрольной группе коров (n=10) применялась только симптоматическая терапия.

Результатами эксперимента установлено, что введение бетатиосола-L в схему лечения обеспечило достоверное снижение уровня общего белка на 13,5 % при одновременном увеличении концентрации альбуминов и α-глобулинов на фоне снижения γ-глобулиновой фракции до пределов физиологической нормы. Уровень АсАТ снизился на 27,5 %, АлАТ – на 50,4 %, ЩФ – в 1,51 раза, холестерина – на 7,9 %, билирубина – в 3,1 раза при одновременном увеличении глюкозы на 41,2 %. Произошла нормализация работы желудочно-кишечного тракта, повысился аппетит, наладилась дефекация. Концентрация МСМ снизилась на 31,6 % в сравнении с фоновыми значениями, подтверждая эффективность терапевтических мероприятий.

Ультразвуковое исследование установило нормализацию размеров печени у 75 % животных опытной группы. Таким образом, установлено, что бетатиосол-L в максимальной терапевтической дозе способен купировать развитие острого паренхиматозного гепатита у коров в течение 2-недельного ежедневного курса применения.

Эксперимент по оценке терапевтической эффективности филоквертина проведён на молочно-товарной ферме ЗАО «Приазовское» на коровах раннего послеотельного периода (7–14 дней после отёла) с подтвержденным диагнозом «жировой гепатоз». Животные были рандомизированы на три группы: первая опытная получала филоквертин внутримышечно в дозе 20 мл ежедневно в течение 14 дней; вторая опытная получала филоквертин в дозе 30 мл с интервалом в три дня на протяжении 24 дней; в третьей (группа контроля) применялась только симптоматическая терапия.

Фармакотерапия филоквертином больных жировым гепатозом коров способствовала восстановлению протеинсинтетической функции печени, что подтверждалось увеличением уровня общего белка в опытных группах в сравнении с фоном на 16,6–20,1 % ($p \leq 0,05$) и снижением данного показателя на 4,0 % у контрольных аналогов. Изменения в показателях трансаминаз и щелочной фосфатазы характеризовались существенным ослаблением их активности в опытных группах относительно контрольных аналогов: по АлАТ – на 47,8–58,3 %, АсАТ – на 35,4–40,2 %, ЩФ – на 41,0–46,3 % в зависимости от схемы и дозы применения препарата. Произошла нормализация липидного состава крови, обусловленная увеличением уровня холестерина на 31,0–35,7 % ($p \leq 0,05$), триглицеридов – на 5,4–9,6 %, глюкозы – на 34,8–43,5 % ($p \leq 0,05$).

Концентрация диеновых конъюгатов в опытных группах была ниже контроля на 30,7–35,7 %, кетодиенов – на 30,8–35,5 %, малонового диальдегида – на 39,2–49 % соответственно. Уровень молекул средней массы (МСМ) по опытным группам снизился на 2,6–11,6 % в зависимости от длины волны. Тогда как в группе контрольных животных соответствующие показатели

возросли на 1,7–15,2 %, что свидетельствует об усилении степени эндогенной интоксикации у коров, не получавших филоквертин.

На основании полученных данных можно сделать вывод о высокой эффективности нового гепатопротектора филоквертин в рамках патогенетической терапии обменных патологий печени дистрофического характера, регистрируемых у высокопродуктивного молочного скота.

Эксперимент по оценке эффективности препарата гепрасан-НЕО проведен в овцеводческом хозяйстве, где присутствовала выраженная проблема кетоза и патологий печени незаразного генеза (стеатоз), на овцах южной мясной породы, разделенных на две группы – опытную и контрольную. Опытные животные групповым методом получали гепрасан-НЕО в течение 21 дня в дозе 3 % на тонну корма, контрольная группа находилась только на кормах основного рациона.

Применение препарата животным способствовало восстановлению функциональной активности печени, что проявилось увеличением уровня общего белка на 7,7 %, глюкозы – на 13,8 %, снижением концентрации триглицеридов – на 22,9 % ($p \leq 0,05$) относительно фона, уменьшением АсАТ – на 10,1 %, АлАТ – на 18,7 %, ЩФ – на 9,9 % относительно контрольной группы.

Ингибирование окислительного стресса с помощью антиоксидантов, входящих в состав гепрасана-НЕО, обеспечило ускоренное восстановление паренхимы печени и активизацию антиоксидантных защитных механизмов, что проявилось в достоверном снижении уровня свободнорадикальных агентов в крови опытных животных: уровень ДК снизился на 35,3 %, КД – на 37,5 %, МД – в 2,17 раза. Маркеры эндотоксикоза (МСМ) уменьшились на 3,7 –10,6 % в зависимости от длины волны.

Таким образом, гепрасан-НЕО является эффективным средством патогенетической терапии обменных патологий печени у мелкого рогатого скота, характеризующихся дистрофическими изменениями паренхимы органа, обеспечивающим. купирование процессов липопероксидации, повышение

антиоксидантной защиты, способствуя эффективной фармакотерапии заболевания.

Профилактическая эффективность гепрасана-НЕО при гепатозе изучена на сеголетках гибрида радужной форели (золотая форель). С целью проведения эксперимента было сформировано 2 группы молоди янтарной форели по 3350 рыб в каждой. Контрольная группа получала только полнорационный гранулированный корм, опытная группа получала комбикорм с добавлением 1,0 % препарата гепрасан-НЕО на единицу массы корма (препарат вносился в корм методом перегрануляции). Период клинической части эксперимента составил 90 суток.

Установлено, что скармливание препарата опытной рыбе обеспечило увеличение массы тела янтарной форели на 6,2 % при одновременном снижении затрат на 6,6 % за счет оптимизации функционирования печени и улучшения оттока желчи.

Эффективность фармакопрофилактики гепрасаном-НЕО проявилась нормализацией гомеостаза крови. Препарат способствовал увеличению уровня общего белка на 16,1 %, фосфора – на 22,3 % ($p \leq 0,05$), снижению холестерина на 5,3 %, щелочной фосфатазы – на 25,1 % ($p \leq 0,05$), креатинина – на 34,0 % ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателями контрольных аналогов, а также препятствовал накоплению продуктов эндотоксикоза в крови, снижая концентрацию $МСМ_{254}$ на 6,8 %.

Макроскопическое исследование печени опытной рыбы не выявило признаков ее нарушения, тогда как у рыб из контрольной группы на поверхности и в толще органа регистрировались множественные кровоизлияния, визуально отмечались диффузные и точечные участки патологического изменения цвета ткани печени, капсула была напряжена, при разрезе капсулы на некоторых участках отмечалась дряблая консистенция содержимого, стенка желчного пузыря замутнена.

Результаты макроскопического обследования были подтверждены гистологией печени опытной и контрольной форели. При микроскопическом исследовании гистологических срезов тканей печени форели контрольной группы в большинстве срезов архитектоника органа не сохранена, фиксировались многочисленные участки перерождения паренхимы органа – гепатоциты, заполненные жировыми каплями, в ткани печени отчетливо проявлялись кровоизлияния и участки лимфоидной пролиферации, лизис клеток фиксировался на значительных участках органа. При микроскопическом исследовании срезов тканей печени форели опытной группы в большинстве срезов патологий не выявлено, паренхима органа губчатая, состоит из многогранных гепатоцитов, архитектоника органа сохранена.

Изучение терапевтической эффективности гепрасана-НЕО при гепатозе трехлеток стерляди с массой тела 1600–1603 г показало, что его введение в комбикорма в дозе 1,5 % на единицу массы корма обеспечивает улучшение основных рыбоводно-биологических показателей выращивания рыбы, проявляемое увеличением среднесуточных приростов на 9,0 %, коэффициента упитанности – на 7,6 %, выживаемости – на 0,6 %, снижения затрат кормов – на 7,8 %. Уровень гемоглобина и эритроцитов в опытной группе был выше показателей контроля на 12,9 и 21,8 %. Количество лейкоцитов было в пределах видовой нормы во всех группах. Под действием препарата произошло увеличение концентрации общего белка на 15,8 %, глюкозы – на 25,0 % ($p \leq 0,05$), снижение ферментной активности АлАТ на 36,8 % ($p \leq 0,05$), АсАТ – на 24,4 % ($p \leq 0,05$), ЩФ – 37,6 % ($p \leq 0,01$). Исследование уровня МСМ в сыворотке крови стерляди с применением гепрасана-НЕО и контрольной рыбы показало снижение данного показателя в опытной группе на 32,3–36,4 %.

В результате проведенных исследований установлено, что применение гепрасана-НЕО ценным породам рыбы (лососевым и осетровым) в течение 90 суток в составе гранулированных кормов способствует увеличению товарной массы, нормализации гепатологического профиля крови, стимуляции гемо-

поэза, снижению уровня молекул средней массы, позволяя сделать вывод о высокой эффективности гепрасана-НЕО для терапии и профилактики гепатопатий у рыб, выращиваемых в условиях аквакультуры, а также о его способности снижать интенсивность распространения обменных патологий печени на объектах промышленного рыбоводства.

Экономическая эффективность использования разработанных гепатопротекторов в животноводстве и рыбоводстве составляет от 3,04 до 9,4 рублей на 1 рубль затрат.

Проведенные исследования показали высокую терапевтическую и профилактическую эффективность гепатопротекторных препаратов бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО при патологиях печени неинфекционной этиологии у крупного рогатого скота, овец, осетровых и лососевых рыб, что позволяет сделать следующие **выводы** и рекомендации по практическому использованию результатов:

1. У коров с гепатодистрофиями на фоне снижения показателей антиоксидантной защиты происходит активация процессов перекисного окисления липидов, что ведет к значительным нарушениям физиологического и клинического состояния животных, проявляемого эритропенией, анемией, лейкоцитозом, тромбоцитопенией. В биохимическом гомеостазе отмечается гипопротеинемия и гипоальбуминемия, которые коррелируют с уменьшением белоксинтезирующей функции печени. Данные изменения сопровождаются умеренной гиперферментемией трансаминаз, при этом наблюдается доминирование активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – в 1,52 раза. Наличие холестатического синдрома у коров, выявленного при УЗИ-диагностике печени, подтверждается значительным повышением ЩФ (2,14 раза) уровня билирубина (в 1,9–3,4 раза). Регистрируется снижение уровня триглицеридов, что свидетельствует о гиполипопротеинемии, наблюдаемой при паренхиматозных заболеваниях печени. Развитие гепатопатологии у коров приводит к снижению удоя молока (на 14,9–26,0 %), жирности молока

(на 13,2 % ($p \leq 0,05$) относительно здоровых животных), измельчению молочных жировых шариков – при разнице в доле мелких шариков относительно здоровых аналогов на 35,9 %.

В ходе изучения роли полиморфизма гена лептина (LEP) в механизмах развития жирового гепатоза у крупного рогатого скота, установлено, что частота его встречаемости как у коров, так и быков-производителей с генотипом RRAA, не сказывается негативно на хозяйственно-полезных качествах следующего поколения животных, в связи с чем, производителей с этим генотипом можно рекомендовать хозяйствам с высоким уровнем распространения патологий печени. Тогда как генотип CC (SNP R25C), встречаемый в субпопуляциях крупного рогатого скота, является одним из генетических факторов риска развития кетоза и жирового гепатоза. При этом корреляционные зависимости параметров липидного обмена, удоев и жирномолочности у коров с генотипом CC очень низкие, что свидетельствует о предпочтительности выбора для молочных хозяйств животных с генотипом RR и RC.

2. В рамках комплексных мониторинговых исследований, проведенных на рыбоводческих предприятиях Краснодарского края и Республики Адыгея, установлено, что дистрофические поражения печени у осетровых и лососевых рыб начинают проявляться уже на ранних стадиях выращивания. К моменту завершения откорма, интенсивность гепатопатий может достигать критического уровня, составляя 70–80 % от общего числа особей в рыбоводческом хозяйстве. Это явление оказывает существенное негативное влияние на динамику роста гидробионтов и качество конечной рыбоводческой продукции.

3. Разработаны новые гепатопротекторные препараты: бетатиосол-L (*Betatiosolum-L*) – инъекционный препарат в виде прозрачного раствора коричневого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом, содержащий экстракт солянки холмовой, бетаина гидрохлорид, L-орнитин, диметилсульфоксид, воду для инъекций; филоквертин (*Filokvertin*) – инъекци-

онный препарат в виде раствора коричневого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом, содержащий диметилсульфоксид, макрогол, сухой экстракт травы солянки холмовой, L-орнитин, альфа-липоевую кислоту в форме растворимой соли меглюмина тиоктата, дигидрокверцетин, воду для инъекций; гепрасан-НЕО (*Geprasan-NEO*) – фармакологическое средство для профилактики и терапии заболеваний печени у сельскохозяйственных животных и рыбы, сыпучий мелкодисперсный порошок с растительными включениями зеленовато-серого цвета, гигроскопичный, нейтрального вкуса и легкого специфического запаха, содержащий бентонит Кантемировского месторождения Воронежской области, натрий серноватистокислый, измельченную траву репешка обыкновенного, наземную часть солянки холмовой, семена расторопши пятнистой, муку семян тыквы и дигидрокверцетин.

4. Комплексом проведенных токсикологических исследований установлено, что бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества»), не вызывая токсических эффектов на органы и органокомплексы живого организма как при однократном, так и при длительном энтеральном и парентеральном применении, что позволяет сделать вывод об их безопасности как для гомойотермных, так и пойкилотермных животных. Их длительное применение не оказывает негативного влияния на показатели выживаемости, сохранности и ростовые характеристики животных, обеспечивая одновременно стимуляцию метаболических процессов в организме, что проявляется увеличением ряда морфологических и биохимических параметров крови при одновременном снижении ферментной активности печени. Препараты не обладают потенциальными аллергенными, раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами, не оказывают побочного влияния на желудочно-кишечный тракт, качество и вкусовые особенности мяса кроликов.

5. Бетатиосол-L, филоквертин и гепрасан-НЕО обладают выраженной фармакологической активностью, оказывая положительное действие на гомео-

стаз крови животных и рыбы, проявляемое увеличением общего белка на 7,2–30,2 % ($p \leq 0,05$), мочевины – на 15,6–34,8 %, глюкозы – на 4,7–41,2 % ($p \leq 0,05$), холестерина – на 24,3–в 2,6 раза ($p \leq 0,01$), кальция – на 12,0–24,1 %, фосфора – на 16,7–40,0 % ($p \leq 0,05$) в сравнении с фоном и показателями контрольных групп, а также уменьшением ферментной активности: АлАТ – на 11,7–30,7 %, АсАТ – на 8,3–36,9 % ($p < 0,05$), щелочной фосфатазы – на 12,2 %–в 2 раза ($p \leq 0,01$), обуславливая уменьшение цитолиза гепатоцитов. Препараты способствуют снижению в крови продуктов липопероксидации: ДК – на 17,9 %, КД – на 13,5 %, МДА – на 15,8 %, а также концентрации среднемолекулярных пептидов (МСМ) – в 1,33 раза ($p \leq 0,05$). Их использование обеспечивает увеличение среднесуточных удоев у коров на 15,7 %, содержание белка в молоке – на 17,5 %, жира – на 16,1 %, количества жировых шариков – на 12,2 %. Гепрасан-НЕО в составе продукционных кормов увеличивает приросты молоди стерляди на 4,3–19,5 % ($p \leq 0,05$), оптимизируя при этом затраты корма на 11,1–38,9 %.

6. Экспериментальные исследования *in vivo* с использованием лабораторных животных при моделировании острых и хронических патологий печени (острый гепатит, жировой гепатоз, хронический токсический гепатит на фоне кормового микотоксикоза) установили выраженное гепатопротекторное и антиоксидантное действие изучаемых препаратов, характеризуемое восстановлением процессов репаративной регенерации гепатоцитов печени и активизацией в ней процессов биологического синтеза за счет снижения уровня АлАТ на 37,1–46,7 % ($p \leq 0,05$), АсАТ – на 8,0–14,8 %, ЩФ – на 3,8–49,1 % ($p \leq 0,05$), ингибирования окислительного стресса на фоне снижения интенсивности процессов свободнорадикального окисления: ДК – на 41,8 % – в 2,6 раза, КД – на 28,6 % – в 1,35 раза , МДА – на 29,1 % – в 1,29 раза ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$), а также уменьшение степени эндотоксикоза, выражаемое снижением патологических фракций МСМ на 38,9 – 42,9 %.

7. Инъекционные гепатопротекторы бетатиосол-L и филоквертин проявляют высокую терапевтическую и профилактическую эффективность в ле-

чении и предотвращении гепатопатий у молочного скота. Их парентеральное введение при жировом гепатозе коров способствует оптимизации морфологических и биохимических показателей крови, что проявляется увеличением содержания гемоглобина на 3,5–3,8 %, эритроцитов – на 9,8–11,9 % при одновременном снижении числа лейкоцитов на 21,8–24,3 %, повышением уровня общего белка на 16,6–20,1 % ($p \leq 0,05$), холестерина – на 7,9–46,8 % ($p \leq 0,05$), триглицеридов – на 5,4–18,8 %, каротина – на 67,5 %, снижением активности гепатоиндикаторных ферментов на 35,4–58,3 %, ДК – на 20,7–35,7 %, КД – на 30,8–42,9 %, МДА – на 22,5–49,0 %, фракций молекул средней массы (МСМ) на 2,6–31,6 %, нормализацией структуры печени, а также повышением молочной продуктивности на 6,1–7,3 литров. Бетатиосол-L в дозе 30 мл обеспечивает купирование острого паренхиматозного гепатита у коров, восстанавливая морфофункциональную активность печени, подтверждаемую ультрасонографическими исследованиями ее структуры и эхогенности. Профилактическое действие филоквертина проявляется улучшением клинического состояния животных, стабилизацией уровня гепатоиндикаторных ферментов, нормализацией размеров и структуры печени, отсутствием осложнений при отеле и сокращением послеродового периода.

8. Применение препарата гепрасан-НЕО при стеатозе печени овец в дозе 3 % на тонну корма в течение 21 дня способствует регенерации гепатоцитов печени и восстановлению в ней синтезобразующих процессов, обеспечивая повышение уровня общего белка на 7,7 %, глюкозы – на 13,8 %, снижение концентрации триглицеридов – на 22,9 % ($p \leq 0,05$), АсАТ – на 10,1 %, АлАТ – на 18,7 %, ЩФ – на 9,9 %. Под действием препарата уровень ДК снижается на 35,3 %, КД – на 37,5 %, МД – в 2,17 раза. Маркерные показатели эндотоксикоза (МСМ) понижаются на 3,7 –10,6 % в зависимости от длины волны.

9. Профилактическое применение гепрасана-НЕО ценным видам рыбы (лососевым и осетровым) в течение 90 суток в составе гранулированных кормов обеспечивает увеличение товарной массы на 6,2–8,4 % при одновре-

менном снижении затрат на 6,6–7,5 % за счет оптимизации функционирования печени и улучшения оттока желчи. Препарат способствует увеличению уровня общего белка на 16,1 %, фосфора – на 22,3 % ($p \leq 0,05$), снижению холестерина на 5,3 %, щелочной фосфатазы – на 33,5 % ($p \leq 0,05$), креатинина – на 34,0 % ($p \leq 0,05$), а также препятствует накоплению продуктов эндотоксикоза в крови, снижая концентрацию среднемолекулярных пептидов на 6,8 %.

10. Терапия гепрасаном-НЕО гепатоза у стерляди товарной массы в дозе 1,5 % к корму обеспечивает улучшение основных рыбоводно-биологических показателей выращивания рыбы, проявляемое увеличением среднесуточных приростов на 9,0 %, коэффициента упитанности – на 7,6 %, выживаемости – на 0,6 %, снижения затрат кормов – на 7,8 %. В результате фармакотерапии происходит активизация эритро- и гемопоэза (на 21,8 и 12,9 %), уровень общего белка возрастает на 15,8 %, глюкозы – на 25 %, содержание АлАТ снижается на 36,8 % ($p \leq 0,05$), АсАТ – на 24,4 % ($p \leq 0,05$), ЩФ – на 37,6 % ($p \leq 0,01$), МСМ – на 32,3–36,3 %. Полученные результаты позволяют использовать препарат гепрасан-НЕО в качестве эффективного средства при гепатопатиях осетровых рыб, выращиваемых на объектах аквакультуры.

11. Производственными испытаниями подтверждена высокая экономическая эффективность применения гепатопротекторов в животноводстве и рыбоводстве. Экономический эффект от применения бетатиосола-L составляет 9,4 рубля при лечении жирового гепатоза у коров, филоквертина – 3,04 рубля при применении средства коровам с субклинической формой дистрофии печени, гепрасана-НЕО – 5,36 рубля при терапии гепатопатий стерляди товарной массы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

На основании проведенных исследований и полученных результатов разработаны показания к применению и схемы использования бетатиосола-L, филоквертина и гепрасана-НЕО в ветеринарии. Данные фармакологические

средства могут использоваться как в качестве монотерапии, так и в составе комплексных терапевтических схем в следующей кратности применения и дозах:

– *бетатиосол-L* крупному рогатому скоту по нескольким схемам:

1) внутримышечно в дозе 20 мл 1 раз в день ежедневно в течение 21 дня;

2) внутримышечно в дозе 30 мл 1 раз в 3 дня в течение 21 дня (8 инъекций);

3) внутримышечно в дозе 30 мл дважды в сутки в течении 14 дней (при острой форме заболевания).

– *филоквертин* крупному рогатому скоту внутримышечно по 20 мл 1 раз в сутки в течение 14–21 дня. Допускается применение препарата крупному рогатому скоту внутримышечно по 30 мл (по 15 мл с каждой стороны) один раз в сутки с интервалом 3 суток в течение 24 дней (всего 9 инъекций). При необходимости курс лечения повторяют через 3–4 недели. С профилактической целью филоквертин применяют внутримышечно по 15 мл 1 раз в сутки в течение 14 дней.

– *гепрасан-НЕО* – сельскохозяйственным животным в дозе 3 % на единицу массы корма (терапевтическая доза), для профилактики – 1 % на единицу массы корма (профилактическая доза). Курс применения при терапии и профилактике – ежедневно в течение 21 дня. Препарат рекомендован для лечения патологий печени и токсикозов у осетровых и лососевых рыб, выращиваемых на объектах рыбоводства, в дозе 1,5 % на единицу массы корма – терапевтическая доза, 1,0 % – профилактическая доза. Курс применения при терапии – 90–120 дней, профилактике – 60 дней. Допускается постоянное применение препарата в составе полнорационного комбикорма в дозе 0,5 % на единицу массы корма для борьбы с возникновением кормовых гепатозов и токсикозов в рыбоводческих хозяйствах. Препарат рекомендуется вносить при производстве гранулированного или экструдированного корма для рыбы или методом перегрануляции готового комбикорма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Н. Х., Каримов Х. Я. Печень при интоксикациях гепатотропными ядами. – Ташкент: Медицина, 1989 – 96 с.
2. Абидова Н. А. Динамика работы печени при патологиях в аспекте патофизиологии / Н. А. Абидова, Г. Д. Гулямова // Ученый XXI века. – 2023. – №. 2 (93). – С. 39–44.
3. Абрамов А. А. Биофлаваноиды растений как источник получения гепатопротекторных препаратов в ветеринарии / А.А. Абрамов // В сборнике: Научное обеспечение агропромышленного комплекса. Материалы XI Всероссийской конференции молодых ученых (29-30 ноября 2017 г.). – Краснодар: КубГАУ, 2017. – С. 94–95.
4. Абрамов А. А. Биохимические маркеры крови молоди янтарной форели в эксперименте по определению гепатозащитной активности нового гепатопротектора гепрасана-НЕО/ А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Д. В. Осепчук // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13. – №. 1. – С. 272–275.
5. Абрамов А. А. Влияние нового гепатопротекторного средства на метаболические функции печени / А. А. Абрамов, А. Н. Трошин, Е. П. Долгов // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2018. – №. 3. – С. 30–32.
6. Абрамов А. А. Гепатозащитные свойства гепрасана-НЕО в эксперименте по профилактике гепатопатий у молоди янтарной форели / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, К. А. Семененко // Вестник Марийского государственного университета. Серия: Сельскохозяйственные науки. Экономические науки. – 2024. – Т. 10. – № 2(38). – С. 117–125.
7. Абрамов А. А. Доклинические исследования гепатопротекторных кормовых добавок для особо ценных видов рыб, используемых в современной аквакультуре / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова,

Д. А. Юрин, К. А. Железнякова, И. М. Калошкина // Ветеринария Кубани. – 2025. – № 3. – С. 42–45.

8. Абрамов А. А. Изучение раздражающих и аллергизирующих свойств препарата бетатиосол-L /А. А. Абрамов, М. П. Семененко, С. И. Кононенко // Научное обеспечение устойчивого развития агропромышленного комплекса горных и предгорных территорий. Материалы международной научно-практической конференции посвященной 100-летию Горского ГАУ. 29-30 ноября, 2018. – Ч.1. – С. 208–210.
9. Абрамов А. А. Изучение токсических свойств нового инъекционного гепатопротектора в остром эксперименте /А.А. Абрамов, М.П. Семененко, В.В. Меньшенин // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии, 2018. – Т.7. – №1. – С. 160–164.
10. Абрамов А. А. Исследование параметров хронической токсичности нового гепатопротекторного средства для молочных коров / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева // Современная ветеринарная наука: теория и практика: Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 20-летию факультета ветеринарной медицины Ижевской ГСХА, Ижевск, 28–30 октября 2020 года. – Ижевск: Ижевская государственная сельскохозяйственная академия, 2020. – С. 9–13.
11. Абрамов А. А. Исследование эффективности филоквертина при терапии жирового гепатоза у молочных коров / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 99. – С. 181–186.
12. Абрамов А. А. Комплексный подход к решению проблемы гепатозов у коров как фактор обеспечения продовольственной безопасности страны / А. А. Абрамов, В. А. Гринь, Н. Д. Кузьминов [и др.] // Инновационные технологии в науке и образовании (Конференция «ИТНО 2021») : сборник научных трудов IX Международной научно-практической конференции, с применением дистанционных технологий, с. Дивноморское,

02–06 сентября 2021 года. – Ростов-на-Дону: Общество с ограниченной ответственностью «ДГТУ-ПРИНТ» – 2021. – С. 63-67.

13. Абрамов А. А. Опыт разработки инновационных препаратов для сельскохозяйственных животных / А. А. Абрамов, В. А. Гринь, О. В. Ланец [и др.] // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 6–10.
14. Абрамов А. А. Оценка влияния новой гепатопротекторной кормовой добавки на биохимические маркеры крови молоди стерляди / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2024. – Т. 260. – № 4. – С. 16–21.
15. Абрамов А. А. Перспективы использования солянки холмовой при заболеваниях печени у сельскохозяйственных животных / А. А. Абрамов, А. Н. Трошин, Е. В. Тяпкина // Теория и практика современной аграрной науки. – 2018. – С. 402–405.
16. Абрамов А. А. Профилактика метаболических нарушений работы печени инъекционным гепатопротектором бетатиосол-L / Абрамов А. А., Семененко К. А., Кузьминова Е. В., Рогалева Е. В. //Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 311–315.
17. Абрамов А. А. Рыбоводно-биологические показатели молоди осетровых рыб при применении профилактических кормов с гепатопротекторными свойствами / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. А. Максим и др. // Ветеринария Кубани. – 2023. – № 3. – С. 54–56.
18. Абрамов А. А. Фармакологическая регуляция метаболических функций печени новыми гепатопротекторными средствами / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова Е. П. Долгов // Новости науки в АПК. Выпуск материалов VI Международной конференции «Инновационные

разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса». Ставрополь, 2018. Т. 1. № 2(11). С. 226–230.

19. Абрамов А. А. Фармако-токсикологическая оценка и эффективность препарата Бетатиосол-L при патологиях печени у коров: дис.… канд. вет. наук: 06.02.03 / Абрамов Андрей Андреевич. – Краснодар, 2020. – 193 с.
20. Абрамов А. А. Физико-химические показатели качества молока при жировом гепатозе коров / А. А. Абрамов, Е. П. Долгов, Л. И. Якушева, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Н. В. Ковалюк // Материалы Международной научно-практической конференции: «Адыгейский сыр: история, традиции, инновации», Майкоп, 20 сентября 2019 года. – Майкоп: 2019. – С. 10–14.
21. Абрамов А. А. Влияние филоквертина на качество молока и молочную продуктивность коров / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, К. А. Семененко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 2-2(116). – С. 38–41.
22. Абрамов А. А. Экспериментальная оценка безопасности новых гепатопротекторных кормовых добавок для искусственно выращиваемых осетровых и лососевых рыб на этапе доклинических исследований / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова [и др.] // Вестник Западно-Казахстанского инновационно-технологического университета. – 2025. – Т. 35. – № 3. – С. 317–331.
23. Аверьянова Е. В. Влияние тритерпеноидов в составе жиросодержащих продуктов на состояние печени лабораторных животных с острым токсическим гепатитом / Е. В. Аверьянов, М. Н. Школьникова, О. В. Чугунова, О. Н. Мазко // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92. – №. 4 (548). – С. 81–91.
24. Адекенов С. М. Итоги фитохимического и фармакологического исследований растительного сырья и организация производства оригинальных лекарственных препаратов / С. М. Адекенов // Фармация Казахстана, 2005. – Спец. вып. – С. 4–9.

25. Алехин Ю. Н. Болезни печени у высокопродуктивных коров (диагностика, профилактика и терапия) / Ю. Н. Алехин // Ветеринария, 2011. – № 6. – С. 3–7.
26. Алехин Ю. Н. Становление функций преджелудков у телят с патологией печени / Ю. Н. Алехин // Ветеринария, 2012. – № 10. – С. 44–47.
27. Алтуфьев Ю. В. Печень каспийских осетровых в условиях антропогенного загрязнения среды / Ю. В. Алтуфьев // Экологические и морфофункциональные основы адаптации гидробионтов: Тез. докл. симпозиума, посвященного 90-летию со дня рождения проф. Н. Л. Гербильского. – Л., 1990. – С. 3–5.
28. Андрейцев М. З. Гепатоз у коров (патология, диагностика, лечение, профилактика): дисс.… канд. вет. наук: 16.00.02, 16.00.01 / Михаил Захарович Андрейцев. Барнаул, 2000. – 199 с.
29. Антипов В. А. Повышение сохранности и продуктивности здоровья импортного молочного скота / В. А. Антипов, М. П. Семененко, Н. Ю. Басова, А. Н. Турченко, А. Я. Сапунов, Е. В. Кузьминова и. др. // Краснодар, 2009. – С. 54.
30. Антипова Д. В. Применение в животноводстве препаратов на основе природного сырья / Д. В. Антипова, А. А. Абрамов, И. С. Жолобова // В сборнике: Инновации в повышении продуктивности сельскохозяйственных животных. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию Кубанского ГАУ. – 2017. – С. 13–19.
31. Артеменко Д. Д. Актуальные вызовы и перспективы развития животноводства в России / Д. Д. Артеменко, А. П. Буевич // Продовольственная политика и безопасность. – 2025. – Т. 12. – №. 2. – С. 495–510.
32. Ахмерова Е. А. Икра рыб Современные проблемы и перспективы рыбохозяйственного комплекса / Е. А. Ахмерова // Материалы I научно-практической конференции молодых ученых ФГУП «ВНИРО». М.: Издательство ВНИРО. – 2010. – С. 32–34.

33. Аюшиева С. Ц. Основные группы гепатопротекторных препаратов / С. Ц. Аюшиева // Сибирское медицинское обозрение, 2006. – №4. – С.10–16.
34. Багно О. А. Влияние экстракта расторопши пятнистой на продуктивные качества и сохранность цыплят-бройлеров / О. А. Багно, С. А. Шевченко, Ю. Н. Федоров, А. И. Шевченко, О. Н. Прохоров, А. В. Шенцева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2020. – №. 5 (187). – С. 84–91.
35. Базекин Г. В. Влияние глицциризиновой кислоты на показатели белкового обмена новорожденных телят с диарейным синдромом / Г. В. Базекин, И. Р. Гатиятуллин, И. Р. Долинин // Современное состояние, традиции и инновационные технологии в развитии АПК. – 2022. – С. 279–282.
36. Баринов Н. Д. Фармакологическая профилактика кетоза у молочных коров / Н. Д. Баринов, И. И. Калюжный // Ветеринарный врач, 2014. – № 4. – С. 34–40.
37. Батарова С. М. Поиск гепатопротекторных препаратов из арсенала Восточной медицины для лечения больных пожилого возраста / С. М. Батарова, Ж. Б. Дашинамжилов, С. М. Николаев // Вестник Бурятского Университета, Серия 11. – Улан-Удэ, 2003. – С. 123–128.
38. Батраков А. Я. Профилактика и лечение массовых незаразных болезней у крупного рогатого скота / А. Я. Батраков, Т. К. Донская, С. В. Винникова [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 2015. – № 4. – С. 118–121.
39. Баширова Э. М. Терапевтическая эффективность пробиотика Ветом 1.1 при гепатозе коров / Э. М. Баширова, И. Ф. Хазимухаметова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2010. – Т. 203. – С. 30–35.
40. Башкирова Е. В. Конструирование инъекционной формы на основе силимарина и изучение ее биодинамических и токсикологических свойств / Е. В. Башкирова, С. Н. Путина, А. А. Волков [и др.] // Вестник Саратов-

ского государственного аграрного университета им. Н. И. Вавилова, 2013. – № 8. – С. 4–6.

41. Белобородова Э. И. Лохеин – новый препарат при лечении заболеваний печени / Э. И. Белобородова, А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, А. А. Шаловай // Клиническая медицина, 2000. – Т. 78. –№ 6. – С. 56–59.
42. Белоусов А. И. Динамика и распространенность заболеваний печени у коров голштинской породы в Свердловской области / А. И. Белоусов, И. А. Шкуратова, А. С. Красноперов [и др.] // Ветеринария. – 2024. – № 9. – С. 43–47.
43. Белугин Н. В. Гепатозы у высокопродуктивных коров, их лечение и профилактика / Н. В. Белугин, Н. А. Писаренко, А. В. Конобейский [и др.] // Вестник АПК Ставрополья, 2014. – № 2 (14). – С. 112–116.
44. Бивалькевич Н. В. Характеристика плоидности гепатоцитов крыс в условиях высокожирового рациона / Н. В. Бивалькевич // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 2014. – № 2. – С. 23–28.
45. Благовещенская Т. И. Влияние количества и величины жировых шариков молока на качественный состав масла / Т. И. Благовещенская, А. В. Корнушкова // Методы повышения продуктивности сельскохозяйственных животных: сборник научных трудов. Саранск, 1982. – С. 13–17.
46. Блинов В. А. Глюконеогенная функция печени у коров, пораженных лейкозом [Текст] / В. А. Блинов, О. В. Пилипченко // Ветеринария, 2006. – № 8. – С. 27–29.
47. Блинов В. А. Особенности глюконеогенной функции печени у телят при гастроэнтерите [Текст] / В. А. Блинов, Е. Н. Кузнецова // Ветеринария, 2000. – №2. – С. 39–41.
48. Блинова К. Ф. Ботанико-фармакогностический словарь: Справочное пособие / Под ред. К. Ф. Блиновой, Г. П. Яковлева. – М.: Высш. шк., 1990. – С. 248.

49. Бондарь Т. В. Ветеринарно-санитарные показатели свинины при использовании белково-витаминно-минеральной добавки «Иммовит» и экстракта солянки холмовой для профилактики и лечения токсической гепатодистрофии у молодняка свиней / Т. В. Бондарь, М. М. Алексин, Л. Л. Руденко // Ученые записки учреждения образования «Витебская государственная академия ветеринарной медицины»: научно-практический журнал. – Витебск: УО ВГАВМ, 2010. – Т. 46, вып. 1, ч. 1. – С. 187–190.
50. Бондарь Т. В. Показатели качества и безопасности продуктов убоя свиней при использовании белково-витаминно-минеральной добавки и растительного гепатопротектора для профилактики и лечения у молодняка животных токсической гепатодистрофии / Т. В. Бондарь, М. М. Алексин, Л. Л. Руденко // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2011. – №14 (2). – С. 215–221.
51. Бузлама С. В. Результаты широкого применения нового ветеринарного препарата лигфола в промышленном животноводстве / С. В. Бузлама, А. М. Беркович // Ветеринарная практика, 2004. – № 3. – С. 22–34.
52. Вавилов Ю. Л. Гистологическая и гистохимическая характеристика жизненно важных органов европейского карпа в норме и патологии, разводимого в водоемах ТЭЦ / Ю. Л. Вавилов, В. П. Смирнов // Региональные проблемы экологи-ческой генетики и пути их решения: Тез. докл. науч.-практ. конф., Саранск, 17–18 окт., 1996. – Саранск, 1996. – С. 5.
53. Василиади О. И. Влияние препарата фитосомин на функцию печени и пищеварительного тракта птицы / О. И. Василиади, К. А. Семененко, Е. П. Долгов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 308–311.
54. Васильев А. А. Опыт использования гуминовых кислот в составе комбикорма при выращивании клариевого сома / А. А. Васильев, А. А. Коробов, Ю. Н. Зименс // Аграрный научный журнал. –2022. – № 4. С.57–60.

55. Васильев А. А. Эффективность использования гуминовых кислот в кормлении осетровых в условиях УЗВ / А. А. Васильев, П. С. Тарасов, О. Ю. Туренко // Рыбное хозяйство. – 2019. № 5. С. 89–92.
56. Васильченко М. Я. Проблемы устойчивого развития отраслей животноводства / М. Я. Васильченко // Региональные агросистемы: экономика и социология. – 2022. – №. 4. – С. 47–52.
57. Венгеровский А. И. Влияние гепатопротекторов растительного происхождения на эффекты преднизолона при экспериментальном токсическом гепатите / А. И. Венгеровский, М. Ю. Коваленко, А. Г. Арбузов и др. // Раст. рес, 1998. – Т. 34. – №3.– С. 91–96.
58. Венгеровский А. И. Гепатопротекторное и антиоксидантное действие экстракта солянки холмовой при парацетамоловом гепатите у крыс / А. И. Венгеровский, А. Н. Мелентьева, В. Н. Буркова // Химико-фармацевтический журнал, 2010. – Том 44. – № 3.
59. Венгеровский А. И. Эффективность легалона и лохеина при экспериментальном синдроме Рейе / А. И. Венгеровский, И. В. Суходоло, В. С. Чучалин и др. // Химико-фармацевитческий журнал, 2000. – Т. 34. – № 4. – С. 6–8.
60. Влизло В. В. Функциональное состояние печени у овец, больных первичной гепатодистрофией / В. В. Влизло, Л. Г. Сливинска, Б. О. Чернушкин, И. А. Максимович, М. И. Леньо, В. И. Русин // Науковий вісник Львівського національно-го університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. – 2014. – № 3-1.
61. Воинова А. А. Применение препаратов «Габивит Se» и «Гепатоджект» при дистрофии печени у высокопродуктивных коров / А. А. Воинова, С. П. Ковалев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 2015. – № 4. – С. 128–131.
62. Волошин Г. А. Состояние и перспективы развития рынка комбикормов для индустриальной аквакультуры в Российской Федерации / Г. А. Во-

лошин, Е. Б. Акимов, Р. В. Артемов, В. В. Гершунская //Труды ВНИРО. – 2022. – Т. 190. – С. 163–169.

63. Воронкова О. Ю. Формирование и развитие регионального АПК, ориентированного на производство органической (экологически чистой) продукции / Воронкова О. Ю., Ельчищев Е. А. // Вестник алтайской науки. – 2015. – №. 3-4. – С. 165–170.
64. Габитова Д. М. Особенности антиоксидантного действия растительных флавоноидов / Д. М. Габитова, М. А. Рыжикова //Башкирский химический журнал. – 2020. – Т. 27. – №. 4. – С. 19–21.
65. Габолаева А. Р. Морфологические особенности строения пищеварительных желез лососевых / А. Р. Габолаева //Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. – 2023. – С. 626–628.
66. Гадаев А. М. Печень: морфофункциональное строение и роль в организме человека / А. М. Гадаев, З. В. Кушакова, З. А. Жулдасбекова // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №. 17. – С. 149–152.
67. Гайнутдинов И. Г. Состояние и особенности развития животноводческих отраслей в России и за рубежом / И. Г. Гайнутдинов, Ф. Н. Мухаметгалиев, Ф. Н. Авхадиев // Вестник Казанского государственного аграрного университета. – 2021. – Т. 16. – №. 2. – С. 86–95.
68. Георгиевский В. Л. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: наука. сиб. отд., 1990. – 333 с.
69. Гильдиков Д. И. Окислительный стресс у животных: взгляд патофизиолога / Д. И. Гильдиков // Российский ветеринарный журнал. – 2020. – №. 4. – С. 10–18.
70. Гладков О. Производство гуминовых удобрений приобретает индустриальные масштабы /О. Гладков // Журнал химии, 2003. – С. 33–37.

71. Градинарова М. А. Анализ и прогозная оценка перспектив развития молочного животноводства в России / М. А. Градинарова, Е. Н. Смертина // Учет и статистика, 2017. – № 4(48). – С. 96.
72. Гринь В. А. Влияние селефлана на патоморфологию внутренних органов лабораторных животных / В. А. Гринь, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. П. Долгов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 43–47.
73. Гринь В. А. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов при жировом гепатозе коров / В. А. Гринь, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, А. А. Абрамов // Ветеринария Кубани. – 2019. – № 5. – С. 11–13.
74. Гринь В. А. Клиническая эффективность гепатотропной терапии острого паренхиматозного гепатита коров / В. А. Гринь, А. А. Абрамов, М. П. Семененко [и др.] // Ветеринария Кубани. – 2020. – № 2. – С. 6–8.
75. Гринь В. А. Экспериментальное исследование фармакодинамических свойств гепавитола на коровах / В. А. Гринь, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – № 2 (11). – С. 30–39.
76. Гусева И. И. Влияние расторопши пятнистой на гистоструктуру печени и гематологические показатели бройлеров / И. И. Гусева // Интеллектуальный потенциал молодых ученых как драйвер развития АПК: материалы международной научно-практической конференции молодых ученых и обучающихся. Часть I. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный аграрный университет, 2022. – С. 225–230.
77. Гутман В. Химия координационных соединений в неводных растворах / В. Гутман // – М.: Мир, 1971. – С. 197–202.
78. Данилевский В. М. Профилактика болезней печени при откорме животных / В. М. Данилевский // Ветеринария. 1989. – № 11. – С. 21–24.
79. Данилевский В. М. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению гепатоза в специализированных хозяйствах и промышленных ком-

плексах по откорму молодняка крупного рогатого скота / В. М. Данилевский, В. В. Влизло, В. Н. Морозов // М., 1987. – 14 с.

80. Денисенко В. Н. Переносимость и терапевтическая эффективность ветеринарного препарата «Адеметионин» при лечении гепатита у кошек / В. Н. Денисенко, Ю. С. Круглова, А. М. Алабед // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии : Сборник научных трудов Международной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня основания ФГБОУ ВО МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина, Москва, 2019. – С. 101–105.
81. Добрунов Р. А. Коррекция функционального состояния печени сухостойных коров при гепатозе с использованием гепатоника и экстракта сапропеля: дисс.… канд. вет. наук / Роман Александрович Добрунов – Белгород, 2017. – 154 с.
82. Долгов Е. П. Разработка и фармако-токсикологическая оценка препарата фибралин: дис.… канд. вет. наук / Е. П. Долгов. – Краснодар, 2021. – С. 58.
83. Домбровский В. О. Эффективность комплекса лекарственных препаратов при экспериментальной жировой дистрофии печени белых крыс / В. О. Домбровский // Ветеринарный врач. – 2022. – №. 3. – С. 41–45.
84. Дутиков Е. А. Фитобиотики в составе полностью экструдированного продукционного комбикорма для осетровых рыб: дис.… канд. с.-х. наук: 4.2.6. «Рыбное хозяйство, аквакультура и промышленное рыболовство» / Дутиков Евгений Александрович. – Астрахань, 2026. – 110 с.
85. Душкин Е. В. Анализ результатов лечения жировой дистрофии печени / Е. В. Душкин, А. В. Конобейский, Б. В. Пьянов // Эффективное животноводство, 2013. – № 12 (98). – С. 32–33.
86. Душкин Е. В. Лечение послеродовой гипертрофии печени и результаты восстановления продуктивных функций у коров / Е. В. Душкин, В. И. Еременко, А. П. Зеленков // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии, 2015. – № 7. – С. 154–157.

87. Душкин Е. В. Ожирение печени у коров после отела и проблемы сер-вис-периода / Е. В. Душкин, И. Г. Мудняк // Комбикорма, 2008. – № 7. – С. 76–77.
88. Душкин Е. В. Предродовая и послеродовая дистрофия печени у высокопродуктивных молочных коров / Е. В. Душкин, Т. Н. Дерезина, Н. Ф. Фирсов [и др.] // Ветеринарная патология, 2014. – № 3-4 (49-50). – С. 44–48.
89. Ермаков М. Д. Эффективность использования гуминовых кислот при кормлении ленского осетра комбинированными кормами в условиях УЗВ / М. Д. Ермаков // Материалы конференции профессорско-преподавательского состава и аспирантов по итогам научно-исследовательской, учебно-методической и воспитательной работы за 2020 год. Под общей редакцией Н. В. Неповинных, О. М. Поповой. Саратов: ООО «Центр социальных агроинноваций СГАУ». – 2021. – С. 90–93.
90. Есаулова Л. А. Источники бетаина на российском рынке и оценка эффективности их включения в рационы дойных коров / Л. А. Есаулова, Е. С. Артемов, Н. А. Кудинова // Стратегия развития инновационных систем в кормлении животных : Сборник трудов Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения доктора сельскохозяйственных наук, профессора Екатерины Александровны Петуховой , Москва, 19 ноября 2025 года. – Москва: ООО «Издательство «Сельскохозяйственные технологии», 2026. – С. 194–201.
91. Жаров А. В. Влияние белкового кормления на функцию печени у коров / А. В. Жаров, М. Шеффер // Ветеринария. 1970. – № 5. – С. 91-93.
92. Жаров А. В. Регенерация печени у коров в норме и при нарушении обмена веществ / А. В. Жаров // Научн.тр. МВА. – М., 1979. – Т. 105. – С. 51–57.
93. Жаров А. В. Роль морфологических исследований в изучении нарушений обмена веществ / А. В. Жаров // Ветеринария. – 1975. – № 1. – С. 70-74.
94. Жаров А. В. Функциональная морфология печени и некоторые вопросы патогенеза нарушений обмена веществ у высокопродуктивных коров /

А. В. Жаров // Профилактика незаразных болезней с.-х. животных. – М.: Колос, 1977. – С. 36–38.

95. Жилякова Т. П. Применение кормовой добавки Гумитон при выращивании карпа в аквакультуре / Т. П. Жилякова, С. Н. Удинцев // Достижения науки и техники АПК. 2017;31(12):50–52.
96. Жукова Н. Н. Бутофан ОР – новая кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы / Н. Н. Жукова, В. А. Сидоркин, А. А. Торопов // Эффективное животноводство, 2013. – № 9. – С. 53–54.
97. Зайков К. Л. Химическое исследование солянки холмовой: дис... канд. фарм. наук / К.Л. Зайков. Уфа, 1995. – 134 с.
98. Зайцев С. Ю. Биохимия животных. Фундаментальные и клинические аспекты / С. Ю. Зайцев, Ю. В. Конопатов // – СПб.: Издательство «Лань», 2005. – 384 с.
99. Зинабадинова С. С. Взаимосвязь особенностей пищеварительной системы и морфо-функциональных характеристик печени рыб / С. С. Зинабадинова, И. А. Корякин // Морские технологии: проблемы и решения – 2020. – 2020. – С. 186–188.
100. Зуева М. С. Современный опыт включения биологически активных кормовых добавок в рацион рыб / М. С. Зуева // Животноводство и кормопроизводство. – 2022. – Т. 105. – №. 4. – С. 146–164.
101. Зыкина Е. А. Опыт товарного выращивания радужной форели в Пензенской области / Е.А. Зыкина // Сурский вестник. – 2021. – № 2 (14). – С. 42–47.
102. Иванасова Е. В. Оценка эффективности премикса гепавет при профилактике гепатозов поросят-отъемышей / Е. В. Иванасова // Ветеринарный врач, 2014. – № 3. – С. 47–49.
103. Инишева Л. И. Характеристика гуминовых кислот представительных видов торфов / Л. И. Инишева [и др.] // Химия растительного сырья, 2013. – № 4. – С. 179–185.

104. Исакова М. Б. Гистологическая структура печени американской норки различных окрасочных генотипов в период постнатального онтогенеза / М. Б. Исакова, О. В. Распутина, И. В. Наумкин // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета, 2017. – № 1 (42). – С. 154–159.
105. Кадралиева Б. Т. Влияние генотипа коров на количество и размер жировых шариков молока / Б. Т. Кадралиева, Е. А. Никонова, Н. В. Старцева // Инновационные достижения в ветеринарии, зоотехнии, биотехнологии и экологии: Материалы национальной научно-практической конференции с международным участием, Оренбург, 2024.: ООО «Типография «Агенство Пресса». – С. 226–228.
106. Казарникова А. В. Основные заболевания осетровых рыб в аквакультуре / А. В. Казарникова, Е. В. Шестаковская // – М.: ВНИРО, 2005. – 104 с.
107. Калюжный И. И. Поражение печени у высокопродуктивных коров при нарушении обмена веществ / И. И. Калюжный, Н. Д. Баринов // Вестник Саратовского государственного аграрного университета им. Н. И. Вавилова, 2013. – № 8. – С. 7–11.
108. Калюжный И. И. Практические аспекты ранней диагностики гепатозов у лактирующих коров / И. И. Калюжный, И. С. Степанов, А. А. Солякина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана, 2016. – Т. 226. – № 2. – С. 72–76.
109. Кароматов И. Д. Репейничек обыкновенный, репешок / И. Д. Кароматов, Д. И. Кайимова // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 237–247.
110. Карпенко Л. Ю. Анализ возрастной динамики морфологических показателей крови форели радужной в условиях аквакультуры / Л. Ю. Карпенко, Н. А. Сидорова, П. А. Полистовская [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 4. – С. 236–243.
111. Карпенко Л. Ю. Исследование биохимических показателей радужной форели на фоне применения пробиотических препаратов / Л. Ю. Карпенко,

Н. А. Сидорова, А. А. Бахта [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2025. – № 1. – С. 287–293.

112. Карпенко Л. Ю. Оценка гематологических показателей радужной форели при введении в рацион пробиотических препаратов / Л. Ю. Карпенко, Н. А. Сидорова, А. А. Бахта [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2025. – № 1. – С. 271–277.
113. Карпенко Л. Ю. Сравнительный анализ биохимического состава сыворотки крови радужной форели при различных рационах кормления / Л. Ю. Карпенко, Н. А. Сидорова, П. А. Полистовская [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 3. – С. 301–312.
114. Карпова Е. А. Коэффициент окислительного стресса при патологии печени и применении нового нанокомпозитного препарата селена // Е. А. Карпова, О. П. Ильина. – Вестник Иркутской государственной сельскохозяйственной академии, 2014. – № 61. – С. 88–94.
115. Катальникова М. А. Использование растительных средств в составе кормовых добавок для снижения негативных последствий кетоза у высокопродуктивных коров / М. А. Катальникова, К. А. Лещуков // Вестник аграрной науки. – 2022. – № 5(98). – С. 28–32.
116. Кильметова И. Р. Эффективность нового гепатопротектора диронакс при экспериментальном поражении печени этанолом / И. Р. Кильметова, Б. П. Струнин, Н. С. Макара [и др.] // Ветеринария Кубани, 2013. – № 3. – С. 17–18.
117. Килякова Ю. В. Использование кормовых добавок с сорбционными свойствами в рыбоводстве: обзор научной литературы / Ю. В. Килякова, Е. П. Мирошникова, А. Е. Аринжанов, М. С. Мингазова // Ветеринарная патология. – 2024. – Т. 23. – № 4. – С. 52–66.
118. Киреев И. В. Применение антиоксидантов в профилактике и терапии заболеваний животных / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко // Методические рекомендации. Ставрополь, 2019. – 88 с.

119. Климентова Э. А. Комплексная оценка потенциала устойчивого развития сельского хозяйства / Э. А. Климентова, А. А. Дубовицкий // Вестник НГИЭИ. – 2025. – №. 1 (164). – С. 81–93.
120. Ковалюк Н. В. Связь полиморфизмов гена лептина с предрасположенностью крупного рогатого скота к кетозу / Н. В. Ковалюк, Л. И. Якушева, Е. В. Кузьминова [и др.] // Генетика и разведение животных. – 2020. – № 3. – С. 20–26.
121. Козлов В. И. Применение гумата «Плодородие» в животноводстве / В. И. Козлов //Агрохимический вестник, 2002. – №1. – С.28–30.
122. Козлов С. В. Гепатопротекторная активность препарата на основе орнитина, берберина, метилурацила, йодида калия и наночастиц селена / С. В. Козлов, А. А. Шелковая, М. П. Мариничева [и др.] // Аграрный научный журнал. – 2025. – № 12. – С. 100–105.
123. Козлов С. В. Конструирование и изучение свойств ветеринарного лечебного препарата на основе силимарина и наночастиц золота / С. В. Козлов, С. А. Староверов, Д. А. Солдатов [и др.] // Известия Международной академии аграрного образования. – 2023. – № 66. – С. 10–13.
124. Козырева Ю. Ю. Проблемы развития агропромышленного комплекса России в современных условиях / Ю. Ю. Козырева, Т. А. Власенкова // Островские чтения. – 2021. – №. 1. – С. 23–27.
125. Конакбаева Р. Д. Влияние «Салсоколлина» на желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени в норме и при хроническом экспериментальном гепатите / Р. Д. Конакбаева, Е. М. Епифанцева // Медицина и экология, 2002. – № 2. – С. 76–79.
126. Кондрахин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник. М.: КолосС, 2004. – 520 с.
127. Кононенко С. И. Пути снижения влияния неблагоприятных кормовых факторов на организм животных / С. И. Кононенко // Политематический

сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета, 2016. – № 119. – С. 293–312.

128. Коробов А. А. Продуктивность клариевого сома при скармливании гуминовых веществ / А. А. Коробов, Ю. Н. Зименс, А. А. Васильев, П. И. Тишенков, О. А. Скачкова // Зоотехния. – 2022. – № 7. С. 26–30.
129. Корякин И. А. Структурно-функциональные изменения в гистоархитектонике печени рыб в изменяющихся условиях водной среды / И. А. Корякин // Образование, наука и молодежь. – 2020. – С. 475–477.
130. Косинцев В. Л. Опыт использования Catozal 10% при нарушениях обмена веществ и заболеваниях печени / В. Л. Косинцев // Аграрный вестник Урала, 2010. – № 11–2 (77). – С. 26–27.
131. Котомцев В. В. Изменение состава крови у крупного рогатого скота после электронейростимуляции аппаратом «Зоодэнс» / В. В. Котомцев, С. В. Илларионова // Аграрный вестник Урала, 2008. – № 11 (53). – С. 53–54.
132. Кочанов С. О. Применение защищенного холина для устранения жировой дистрофии печени у коров транзитного периода // Молочное и мясное скотоводство, 2016. – № 4. – С. 39–40.
133. Кравченко А. С. Особенности гистологического строения печени осетровых в искусственно созданных условиях выращивания в установках замкнутого водоснабжения / А. С. Кравченко, И. А. Ладыш // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2025. – №. 3 (71). – С. 190–196.
134. Крепкова Л. В. Гепатопротекторное действие цикория обыкновенного (Cichorium intybus L.) при интоксикации крыс сулемой / Л. В. Крепкова, А. Н. Бабенко, С. В. Лемясева, О. С. Кузина, М. В. Боровкова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2024. – Т. 68. – №. 3. – С. 75–84.
135. Крючков В. Н. Особенности патологической морфологии печени рыб в современных условиях / В. Н. Крючков, А. В. Дубовская, И. В. Фомин //

Вестник Астраханского государственного технического университета. – 2006. – № 3(32). – С. 94–100.

136. Крючков В. Н. Эколого-морфологические особенности патологии и адаптации органов и тканей рыб при воздействии токсикантов: диссертация ... доктора биологических наук: 03.00.16. – Махачкала, 2004. – 265 с.
137. Куевда Е. Н. Этиология, диагностика и лечение гепатоза собак / Е. Н. Куевда, Н. Н. Куевда // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды, 2015. – № 3 (166). – С. 93–101.
138. Кузнецов В. М. Повышение устойчивости высокопродуктивных молочных коров к функциональным нарушениям печени / В. М. Кузнецов, Г. Б. Ревина, Л. И. Асташенкова // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук, 2017. – № 3. – С. 88–90.
139. Кузнецова Е. О. Изменения морфологического состава крови у крупного рогатого скота при патологиях печени / Е. О. Кузнецова, А. И. Белоусов, О. Ю. Опарина [и др.] // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2025. – № 4(33). – С. 147–163.
140. Кузнецова М. И. Тренды российской ветеринарной фарминдустрии: риски и развитие / М. И. Кузнецова, Е. А. Соловьева, Г. В. Спиридонова // Экономические и социально-гуманитарные исследования. – 2024. – №. 2 (42). – С. 52–61.
141. Кузьминова Е. В. Биотехнологические приемы повышения продуктивности и сохранности животных / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, О. Н. Тюпенькова, Т. А. Шахмеликьян // В сборнике: Актуальные вопросы ветеринарной медицины и животноводства. Материалы международной научно-практической конференции, 2011. – С. 72–73.
142. Кузьминова Е. В. Влияние гепатопротекторного фитокомплекса на выраженность эндогенной интоксикации у лабораторных крыс при экспериментальной патологии печени, вызванной гидразином / Е. В. Кузьми-

нова, А. Г. Кощаев, О. И. Василиади, М. П. Семененко, А. А. Абрамов // Аграрный вестник Урала. – 2023. – Т. 23, № 11. – С. 44–51.

143. Кузьминова Е. В. Диагностическая значимость молекул средней массы при заболеваниях печени крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов, А. Г. Кощаев, М. П. Семененко, П. В. Мирошниченко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 98. – С. 149–154.
144. Кузьминова Е. В. Диагностическое значение биохимических показателей крови при гепатопатологиях / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Е. А. Старикова [и др.] // Ветеринария Кубани, 2013. – № 5. – С. 11–13.
145. Кузьминова Е. В. Карсел и моренит для профилактики послеродовой патологии у коров/ Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, В. А. Антипов // Ветеринария. – 2006. – № 12. – С. 38–41.
146. Кузьминова Е. В. Новые подходы к лабораторной диагностике состояния печени у крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов, А. Г. Кощаев [и др.] // Аграрная наука. – 2023. – № 1. – С. 22–26.
147. Кузьминова Е. В. Патофизиологические особенности теплового стресса у коров с гепатобилиарными нарушениями / Е. В. Кузьминова, Е. Н. Рудь, М. П. Семененко, А. А. Абрамов, Е. В. Рогалева // Ветеринария Кубани. – 2022. – № 3. – С. 21–23.
148. Кузьминова Е. В. Показатели эндогенной интоксикации в оценке эффективности терапии гепатоза у крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, А. Г. Кощаев, А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. П. Долгов, Л. В. Курцевич //Аграрный научный журнал. – 2023. – №. 4. – С. 50–54.
149. Кузьминова Е. В. Применение биологически активных веществ для нормализации обменных процессов у животных / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Е. А. Старикова [и др.] / Вестник Алтайского государственного аграрного университета, 2013. – № 11 (109). – С. 80–83.

150. Кузьминова Е. В. Современные подходы к лечению гепатопатий крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Т. А. Шах-Меликьян // Вестник ветеринарии, 2011. – № 4 (59). – С. 135–137.
151. Кузьминова Е. В. Эффективность препарата «Флавобетин» для профилактики патологий родов и послеродового периода у крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, А. Г. Кощаев, М. П. Семененко, В. А. Наталенко, & Абрамов, А. А. (2024). Аграрный научный журнал. – 2024. – № 9. С. 97–102.
152. Кузьминова Е.В. Лечебно-профилактические премиксы /Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, А. Фонтанецкий // Животноводство России, 2008. – № 1. – С. 61–63.
153. Кузьминова Е.В. Применение биологически активных веществ для нормализации обменных процессов у животных /Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Е.А. Старикова, Е.В. Тяпкина / Вестник Алтайского государственного аграрного университета, 2013. – 11 (109). – С. 080–083.
154. Кульмагамбетова Э. А. Флавоноиды Artemisia, Populus, Salsola, их химическая модификация и биологическая активность: автореф. дис.... канд. хим. наук / Э. А. Кульмагамбетова. – Караганда, 2001. – 26 с.
155. Кунц Э. «Эссенциальные» фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) / Э. Кунц, К. Гундерманн, Э. Шнайдер // Терапевтический архив, 1994. − № 2. − С. 660–672.
156. Курманова Е. Н. Гепатозащитное действие экстракта репешка обыкновенного при экспериментальном тетрахлорметановом гепатите / Е. Н. Курманова, Л. Б. Стрелкова, Е. В. Ферубко, О. П. Шейченко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – №. 2. – С. 37–41.
157. Лебедева Н. В. Роль печени в белковом обмене у сельскохозяйственных животных / Н. В. Лебедева // Роль аграрной науки в устойчивом развитии АПК. – 2023. – С. 323–327.

158. Лекомцева К. Ф. Клинико-фармакологическая оценка эффективности соединений на основе водного раствора фуллерена С60 для телят: дис.... канд. вет. наук: 4.2.1. / Лекомцева Кира Федоровна. – Саратов, 2025. –121 с
159. Лекомцева К. Ф. Оценка влияния соединений фуллерена С60 на некоторые биохимические показатели крови телят / К. Ф. Лекомцева, Н. А. Пудовкин, С. Д. Клюкин [и др.] // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова. – 2024. – № 3(76). – С. 52–57.
160. Лисун Н. К. Гумивал для повышения продуктивности и резистентности цыплят / Н. К. Лисун // Ветеринария, 2007. – № 4. – С. 11–12.
161. Литвиненко Ю. А. Эффективность совместного применения гепа- топротекторов лохеина и эплира при экспериментальном токсическом гепатите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.А. Литвиненко. – Томск, 2003. – 24 с.
162. Лифанова С. П. Продуктивность, состав и сыропригодность молока коров при использовании в их рационах антиоксидантного препарата / С. П. Лифанова, В. Е. Улитько, С. В. Тойгильдин // Фундаментальные и прикладные проблемы повышения продуктивности животных и конкурентоспособности продукции животноводства в современных экономических условиях АПК РФ: Материалы Международной научно-практической конференции. Ульяновск: Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия им. П. А. Столыпина, 2015. С. 41–43.
163. Личук Н. Г. Функциональное состояние печени молочных коров при кетозе после применения кормовой добавки «Нормотел» / Н. Г. Личук, Л. Г. Сливинская, А. В. Березовский [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2016. – Т. 52. – № 3. – С. 57–62.
164. Лобачева О. И. Особенности строения пищеварительной системы акул / О. И. Лобачева, М. Е. Копчекчи, И. В. Зирук, А. В. Кудинов, И. Г. Дженжера //Современные научные тенденции в ветеринарии. – 2023. – С. 54-–57.

165. Лысов В. Ф. Физиология и этология животных [Текст] / В. Ф. Лысов, В. И. Максимов и др.: изд.: Москва, 2012. – 605 с.
166. Ляпунов Н. А. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Ляпунова Н. А., Загория В. А., Георгиевского В. П., Безуглой Е. П. – К.: Морион, 1999. – 896 с.
167. Ляпунов Н. А. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая // Фармацевтическая отрасль. – Февраль № 1 (36). – 2013.
168. Максим Е. А. Современные тренды развития аквакультуры на Юге России / Е. А. Максим, Д. А. Юрин, Н. Л. Мачнева, И. Р. Тлецерук // Наука XXI века: проблемы, перспективы и актуальные вопросы развития общества, образования и науки: международная межвузовская осенняя научно-практическая конференция: сборник материалов и докладов, Краснодар, 30 сентября 2022 года. Краснодар, 2022. С. 167–171.
169. Максименкова А. А. Эффективность выращивания радужной форели при использовании биологически активной добавки «Энзимспорин»: дисс.… канд. сельскохоз. наук: 06.02.10 / Максименкова Анастасия Александровна. – Москва, 2022. – 135 с.
170. Мансурова Ф. Х. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническим гепатитом С / Ф. Х. Мансурова, Х. Ш. Мутихова, С. О. Олимова // Клиническая медицина, 2005. – Т. 83 – № 5. – С. 33–42.
171. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. 14-е изд. – М.: Изд-во Новая Волна, 2002. – Т.1. – С. 506–510.
172. Мелентьева А. Н. Технология и фармакологические эффекты экстракта солянки холмовой (лохеина-Н): дисс... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Мелентьева Александра Николаевна; [Место защиты: ГОУВПО «Тюменская государственная медицинская академия»]. – Тюмень, 2007. – 164 с.

173. Мельникова Н. А. Роль питания в профилактике и лечении хронических заболеваний системы пищеварения (обзор литературы) / Н. А. Мельникова, Д. В. Пузакова, Т. И. Власова, Д. Г. Седова, А. М. Кудашкина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2025. – №. 1 (73). – С. 76–88.
174. Мерзленко Р. А. Влияние гепатоника и экстракта сапропеля на физиологическое состояние и акушерско-гинекологические показатели коров при гепатозе / Р. А. Мерзленко, Р. А. Добрунов, А. Н. Мусохранова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета, 2014. – № 4 (114). – С. 83–87.
175. Мерзленко Р. А. Гепатоз у лактирующих коров и его клинико-биохимическая корреляты / Р. А. Мерзленко, М. Н. Заздравных, В. В. Дронов, Г. И. Горшков // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2012. – № 6. – С. 78–80.
176. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма. ВНИВИПФиТ. – Воронеж, 2010. – 72 с.
177. Методические рекомендации по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в Агропромышленном комплексе. – М: РАСХН, 2007. – 12 с.
178. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии. – Воронеж, 1998. – 24 с.
179. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). Под ред. проф. И. В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – 340 с.
180. Митин С. Г. Национальный проект развития сельского хозяйства России / С. Г. Митин, Е. А. Усачев // Научные труды Вольного экономического общества России. – 2006. – Т. 65. – С. 9–24.

181. Мищенко В. А. Анализ причин заболеваний высокопродуктивных коров / В. А. Мищенко // Вестник Орловского государственного аграрного университета, 2008. – Т. 11. – № 2. – С. 20–24.
182. Мищенко В. А. Метаболические заболевания крупного рогатого скота / В. А. Мищенко, А. В. Мищенко, Р. В. Яшин, В. А. Евграфова, Т. Б Никешина // Ветеринария сегодня. – 2021. – Т. 10. – №. 3. – С. 184–189.
183. Мищенко В. А. Проблема патологии печени у высокопродуктивных коров / В. А. Мищенко, А. В. Мищенко, О. Ю. Черных // Ветеринария Кубани, 2014. – № 2. – С. 11–12.
184. Мищенко В. А. Проблема сохранности высокопродуктивных коров / В. А. Мищенко, Н. А. Яременко, Д. К. Павлов [и др.] // Ветеринарная патология, 2005. – № 3. – С. 95–99.
185. Молотов-Лучанский В. Б. Влияние «Салсоколлина» на состояние окислительного метаболизма и углеводный обмен у крыс с диабетической нефропатией / В. Б. Молотов-Лучанский, С. С. Кудрявцев, Л. Е. Муравлева, С. М. Адекенов // Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов : в 3 кн. / под ред. С.М. Адекенова. – Алматы: Гылым, 2004. – Кн. 3: Лекарственные формы фитопрепаратов и их фармакологическое изучение. Технология промышленного производства отечественных фитопрепаратов. – С .72–82.
186. Мусаева М. Н. Методы коррекции обмена веществ у крупного рогатого скота (обзорная статья) / М. Н. Мусаева, Г. А. Алиев, А. М. Мусаев //Аграрная наука. – 2020. – №. 7-8. – С. 69–72.
187. Наумова А. М. Оценка состояния здоровья рыб по клиническим признакам / А. М. Наумова, А. Ю. Наумова, Л. С. Логинов // Проблемы патологии, иммунологии и охраны здоровья рыб и других гидробионтов: расширенные материалы IV Международной конференции. Ярославль: Филигрань, 2015. – С. 80–83.

188. Нечаев А. В. Профилактика метаболических заболеваний высокопродуктивных коров / А. В. Нечаев, Л. А. Минюк, Д. Ю. Гришина // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии, 2017. – № 2 (38). – С. 143–147.
189. Никитин И. Н. Организация и экономика ветеринарного дела: учебник / И. Н. Никитин. – 6-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 368 с.
190. Никитин И. Н. Организация и экономика ветеринарного дела / Н. И. Никитин. – 6-е изд., перераб. и доп. – Лань, 2014. – 368 с.
191. Никитина А. А. Профилактика болезней печени у крупного рогатого скота / А. А. Никитина // «Инновационные решения для АПК» (14-15 марта 2023 года): в 7 томах. – 2023. – С. 67.
192. Никифоров С. Б. Влияние водного экстракта Salsola collina Pall, на течение экспериментального холелитиаза у кроликов / С. Б. Никифоров, А. А. Семенов, А. И. Сырчина // Хим.-фарм. журн., 2002. – Т. 36. – № 9. – С. 37–39.
193. Никифоров С. Б. Влияние водного экстракта надземной части Salsola collina Pall, на распределение холестерина между фракциями липопротеидов сыворотки крови кроликов при экспериментальном холелитиазе / С. Б. Никифоров, А. А. Семенов, А. И. Сырчина // Хим.-фарм. журн., 2002. – Т. 36. № 10. – С. 27–28.
194. Никулин И. А. Метаболические функции печени у крупного рогатого скота при силосно-концентратном типе кормления и её коррекция гепатотрофными препаратами: автореф. дисс.… д-ра. вет. наук: 16.00.01 / Иван Алексеевич Никулин. – Воронеж, 2002. – 46 с.
195. Новикова В. П. Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей / В. П. Новикова // Профилактическая и клиническая медицина, 2010. – № 3–4. – С. 33–41.

196. Носкова Т. В. Патологоанатомическая диагностика токсической дистрофии печени у крупного рогатого скота / Т. В. Носкова, А. М. Булатов // Молодежные разработки и инновации в решении приоритетных задач АПК. – 2020. – С. 349–351.
197. Оборин М. С. Повышение эффективности производства продукции в сельском хозяйстве на основе инноваций / М. С. Оборин // Вестник НГИэИ. – 2023. – №. 1 (140). – С. 57–67.
198. Омаров М. О. Изучить влияние биофлаваноидного комплекса (дигидрокверцетина и арабиногалактана) на рост и развитие молоди осетровых рыб в продукционных кормах / М. О. Омаров, О. А. Слесарева, С. О. Османова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2016. – Т. 5. – №. 3. – С. 166–171.
199. Остренко К. С. Использование сорбционной кормовой добавки в кормлении молоди рыб / К. С. Остренко, Н. А. Юрина, Е. В. Чернышов, А. Н. Овчарова // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2020. – № 3. – С. 98–105.
200. Остроумова И. Н. Биологические основы кормления рыб Текст / И. Н. Остроумова. – Санкт-Петербург, 2001. – 372 с.
201. Павлов М. Е. Клиническая оценка исследований функции печени у коров / М.Е. Павлов, Н.П. Зуев, В.В. Дронов и др. // Проблемы сельскохозяйственного производства на современном этапе и пути их решения: тез. докл. IV междунар. науч.- производ. конф. – Белгород: издат-во Белгородской ГСХА, 2000. – С. 109–110.
202. Пархоменко С. А. Параметры острой токсичности препарата, предназначенного для применения в аквакультуре / С. А. Пархоменко, А. А. Абрамов, Е. В. Кузьминова // Ветеринария Северного Кавказа. – 2025. – № 10. – С. 289–301.

203. Патиева Т. П. Эффективность применения кормовой добавки Бетагум в птицеводстве / Т. П. Патиева // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2023. – №. 104. – С. 202–207.
204. Перминова И. В. Гуминовые вещества – вызов химикам XXI века / И.В. Перминова // Химия и жизнь. – 2008. – № 1. – С. 50–55.
205. Петров В. В. Влияние препаратов «Клорсулон 10 %» и «Кальбазен» на некоторые гематологические и биохимические показатели крови крупного рогатого скота / В. В. Петров, Н. В. Баркалова // Ученые записки учреждения образования «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» : научно-практический журнал. – Витебск, 2012. – Т. 48, вып. 1. – С. 121–125.
206. Петров В. В. Использование гепатопротекторного и инсулиноподобного действия препаратов солянки холмовой в ветеринарной медицине / В.В. Петров, А.А. Чиркин // Международный вестник ветеринарии. – 2007. – № 1. – С. 76–79.
207. Понамарев В. С. Количественное изменение желчных кислот при гепатотропной терапии у овец / В. С. Понамарев, А. М. Лунегов // Ветеринарный врач. – 2022. – № 4. – С. 43–47.
208. Понамарев В. С. Перспектива использования гепатотропной LOLA-терапии в ветеринарной практике / В. С. Понамарев, А. М. Лунегов // Аграрная наука. – 2022. – № 7-8. – С. 36–39.
209. Понамарев В. С. Роль антагонистов CGPR-рецепторов в регенеративных процессах при гепатопатиях токсического генеза / В. С. Понамарев, О. С. Попова // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 1. – С. 4852.
210. Пономарев В. С. Корреляционные взаимозависимости между содержанием сорбитола и «классическими» биохимическими показателями, характеризующими функциональное состояние печени у крупного рогатого скота / В. С. Пономарев // Международный вестник ветеринарии. – 2025. – № 3. – С. 210–215.

211. Пономарев С. В. Эффективность применения некоторых БАВ в составе продукционных кормов для осетровых рыб / С. В. Пономарев, Ю. В. Федоровых, А. Б. Ахмеджанова, О. А. Левина, А. Л. Никифоров-Никишин, В. А. Климов // Рыбное хозяйство. – 2022. – № 4. – С.58–64.
212. Попов Л. К. Гепатозы – как одна из причин бесплодия коров / Л. К. Попов, В. В. Злобин // Вестник МичГАУ. – 2013. – № 4. – С. 41–43.
213. Попова О. С. Метаболические маркеры патологий печени у рыб / О. С. Попова, В. С. Понамарёв //Международный вестник ветеринарии. – 2022. – №. 3. – С. 91–95.
214. Попова О. С. Обзор современных методов диагностики заболеваний гептобилиарной системы / О. С. Попова, В. С. Понамарев, А. В. Кострова, Л. А. Агафонова // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – Р. 113–122.
215. Портной А. И. Дисперсный состав молочного жира в зависимости от уровня содержания соматических клеток в молоке коров / А. И. Портной, В. А. Другакова // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2012. – №4. – С. 18–23.
216. Прусаков А. В. Дисбаланс жёлчных кислот у рыб в условиях экологического стресса: от диагностического признака к разработке стратегий фармакокоррекции / А. В. Прусаков, В. С. Понамарёв // Международный научно-исследовательский журнал. – 2025. – Т. 160. – №. 10. – С. 1–5.
217. Прусаков А. В. Особенности метаболизма желчных кислот у рыб и их биологическое значение (обзор) / А. В. Прусаков, М. С. Голодяева, В. С. Понамарёв //Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2026. – Т. 27. – №. 1. – С. 41–52.
218. Расщектаев А. С. Методы диагностики жирового гепатоза, их эффективность / А. С. Расщектаев, П. Н. Щербаков // Вестник Алтайского государственного аграрного университета, 2013. – № 2 (100). – С. 90–92.

219. Ратных О. А. Лечебная эффективность гумата калия при гепатозе лактирующих коров и телят молочного периода: дисс.… канд. вет. наук: 06.02.01 / Ольга Александровна Ратных. – Воронеж, 2018. – 193 с.
220. Рахимов К. Д. Использование «Салсоколлина» в клинике / К. Д. Рахимов, С. М. Адекенов, К. Ж. Мусулманбеков и др. // Здравоохранение Казахстана, 1995. – № 11. – С. 20–21.
221. Рахматулин Э. К. Фармакологическое обоснование полиура при гепатодистрофии коров / Э. К. Рахматулин, Ф. Г. Гизатуллина, А. В. Базин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии, 2014. – № 3 (27). – С. 81–84.
222. Реестр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / гл. ред. Крылов Ю. Ф. – М.: «РЛС-2000», 7 изд., 2000. – 1520 с.
223. Резниченко А. А. Влияние антиоксидантов на естественную резистентность и гистологическую структуру печени цыплят-бройлеров / А. А. Резниченко, В. И. Дорожкин, Л. В. Резниченко, А. А. Нишанбаев // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2023. – № 1(45). – С. 95–100.
224. Резниченко Л. В. Эффективность применения каротинсодержащих препаратов при гепатозах цыплят-бройлеров / Л. В. Резниченко, А. А. Нишанбаев, С. Е. Аббат, С. В. Наумова // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. – 2024. – № 3(33). – С. 46–49.
225. Репко Е. В. Сравнительная эффективность применения гептрала и карсил форте в комплексной терапии при липидозе кошек / Е. В. Репко, Р. С. Павлов, В. В. Мельник // Известия сельскохозяйственной науки Тавриды. – 2020. – №. 21 (184). – С. 169–175.
226. Рогалева Е. В. Биофармацевтическая разработка и изучение токсикологического профиля новой кормовой добавки гепатопротекторной направленности / Е. В. Рогалева, М. П. Семененко, А. А. Абрамов, И. В. Жуганов

// Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2025. – № 1(79). – С. 301–309.

227. Рогалева Е. В. Перспективы применения нового комплексного гепатопротекторного препарата на основе растительного компонента, содержащего флавоноиды / Е. В. Рогалева, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов //Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – №. 1. – С. 99–102.
228. Рогожин В. В. Биохимия животных: Учебник [Текст] / В.В. Рогожин. – СПб.: ГИОРД, 2009. – 552 с.
229. Роменская Е. Р. Растения-гепатопротекторы для долголетия домашних животных / Роменская Е. Р., Моор М. В. // Инновационные решения для АПК» (14-15 марта 2023 года): в 7 томах. – 2023. – С. 53.
230. Роменский Р. В. Гепатопатии стельных коров и их влияние на состояние воспроизводительной функции / Р. В. Роменский, А. В. Хохлов, Н. В. Роменская [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 457.
231. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (часть первая) под редакцией А. Н. Миронова / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Том Часть 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.
232. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева – 2 изд. Переработанное и дополненное. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
233. Рябова Е. В. Адипозно-гепатический синдром у высокопродуктивных молочных коров [Текст] / Е.В. Рябова, А.Б. Рогова, И.И. Калюжный, Н.Д. Баринов // Ветеринарная медицина XXI века. Инновации, обмен опытом и перспективы развития: Материалы Международной научно-

практической конференции. Под редакцией А.А. Волкова. – Саратов, 2012. – С. 272–275.

234. Рядчиков В. Г. Питание и здоровье высокопродуктивных коров / Научный журнал КубГАУ, 2012. –№ 79 (05). – С. 1–19.
235. Саенко И. И. Оценка текущего состояния и перспективы повышения конкурентоспособности животноводства Краснодарского края / И. И. Саенко, М. С. Торохова // Вестник экономики и права. – 2024. – №. 94. – С. 34–56.
236. Сазонова Е. А. Проблемы молочного животноводства в современной России / Е. А. Сазонова // Инженерное обеспечение в реализации социально-экономических и экологических программ АПК. – 2022. – С. 407–411.
237. Саратиков А. С. Гепатопротективные свойства лохеина (экстракта Salsola collina Pall.) / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, В. Н. Буркова, В. С. Чучалин // Раст. рес., 2004. – Т. 40. – № 2. – С. 133–138.
238. Саратиков А. С. Доклиническое изучение безопасности лохеина / А. С. Саратиков, Т. П. Новожеева, Ф. И. Бурченкова и др. // Фармация, 2004. – № 3. – С. 39–41.
239. Саратиков А. С. Новые гепатопротекторы природного происхождения / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский // Эксперим. клин., фармакол., 1995.– Т. 63. – № 1. – С. 8–11.
240. Саратиков А. С. Экстракт солянки холмовой (лохеин) – эффективная защита печени / А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, В. С. Чучалин. – Томск: STT, 2000. – 114 с.
241. Свободная Е. Аквакультура – резерв продовольственной безопасности России / Е. Свободная // Эффективное животноводство. – 2022. – № 7(182). – С. 103–107.
242. Семененко М. П. Гепатозащитная активность ликверола / М. П. Семененко, О. А. Фомин, С. И. Кононенко, Е. В. Кузьминова // Вестник НГАУ (Ново-

сибирский государственный аграрный университет). – 2017. – № 4(45). – С. 116–123.

243. Семененко М. П. Доклиническое изучение гепатозащитного средства / М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Тяпкина [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 2015. – № 2. – С. 141–143.
244. Семененко М. П. Клиническая фармакология нового комплексного гепатопротекторного препарата / М. П. Семененко, М. Н. Соколов, Е. В. Кузьминова // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета, 2016. – № 119. – С. 1077–1088.
245. Семененко М. П. Оценка эффективности препарата гепрасан при профилактике микотоксикозов у цыплят-бройлеров / М. П. Семененко, М. Н. Соколов, Е. В. Кузьминова, П. В. Мирошниченко // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2018. – № 1(25). – С. 95–98.
246. Семененко М. П. Применение селефлана для повышения метаболического статуса и продуктивности птицы / Семенко М. П., Грин. В. А., Кузьминова Е. В. Абрамов А. А., Рогалева Е. В. //Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2023. – Т. 12. – №. 1. – С. 237–240.
247. Семененко М. П. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения инъекционных гепатопротекторов в профилактике заболеваний печени у коров / М.П. Семененко, Т.А. Зотова, Е.В. Кузьминова [и др.]// Научный журнал КубГАУ. – 2017. – № 132 (08). – С. 1–11.
248. Семененко М. П. Фармакологическое обоснование применения селефлана в птицеводстве и его влияние на продуктивные качества и обмен веществ кур несушек / М. П. Семененко, В. А. Гринь, Д. В. Осепчук, Е. В. Кузьминова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2020. – №2 (11). – С. 20–29.

249. Семененко М. П. Этиопатогенез и особенности гепатотропной терапии коров при гепатозах / Е. В. Кузьминова, Ф. Д. Онищук [и др.] // Ветеринария. – 2016. – № 4. – С. 42–46.
250. Семенов В. Г. Решение проблемы нарушения обмена веществ у высокопродуктивных коров / В. Г. Семенов, Е. П. Симурзина, Д. А. Никитин, С. Г. Кондручина, А. В. Альдяков //Ветеринарный врач. – 2022. – №. 4. – С. 54–61.
251. Семенова Е. В. Об актуальности исследования патогенеза и профилактики гепатозов в аквакультуре Воронежской области / Е. В. Семенова // Инновационные тенденции развития Российской науки: Материалы XVII международной научно-практической конференции молодых ученых, Красноярск, 04–06 марта 2024 года. – Красноярск: Красноярский государственный аграрный университет, 2024. – С. 198–201.
252. Сенченко Б. С. Ветеринарно-санитарная экспертиза продуктов животного и растительного происхождения / Б.С. Сенченко // Серия «Технологии пищевых производств» – Ростов-на-Дону: Изд. центр «МарТ». – 2001. – 704 с.
253. Сенчук И. В., Диагностика и терапия гепатодистрофии кошек / И. В. Сенчук, М. И. Юхимчук // Известия сельскохозяйственной науки Таврида. – 2020. – №. 21 (184). – С. 151–160.
254. Синдирева А. В. Функциональные особенности печени / А. В. Синдирева, С. А. Пашаян, М. В. Михайлов // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2024. – №. 9 (210). – С. 121–127.
255. Смирнова А. А. Перспективы развития молочного скотоводства в Российской Федерации и на отдельных ее территориях / А. А. Смирнова, Н. А. Смирнов, И. Г. Генералов // Балтийский гуманитарный журнал, 2014. – №4. – С. 164–166.

256. Соколов М. Н. Фармакотоксикологические свойства гепрасана и его применение в птицеводстве: дис.… канд. ветеринар. наук. – Краснодар, 2018. – 175 с.
257. Соколова К. В. Особенности оксидативного стресса в печени и селезенке крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа / К. В. Соколова, И. Ф. Гетте, Д. А. Туканов, И. Г. Данилова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2024. – Т. 21. – №. 5. – С. 565–573.
258. Спирина Е. В. Оценка антиоксидантных свойств поливалентной функциональной кормовой добавки «ПРАВАД» / Е. В. Спирина, Е. М. Романова, В. В. Романов // Вестник Ульяновской ГСХА. – 2022. – №2 (58). – С. 128–134.
259. Стельмах В. В. Патогенетическая терапия метаболического синдрома на стадии органных поражений / В. В. Стельмах, В. К. Козлов, В. Г. Радченко [и др.] // Клиническая медицина, 2012. – Т. 90. – № 6. – С. 61–65.
260. Степанов В. А. Холецистит у собак. Комплексная терапия / В. А. Степанов, В. Т. Лопатин, А. А. Михайлов, В. В. Степанова // Ветеринарно-санитарные аспекты качества и безопасности сельскохозяйственной продукции. – 2022. – С. 295–297.
261. Столбова О. А. Болезни печени собак в условиях города Тюмени / О. А. Столбова, Е. Б. Краснолобова, Н. А. Заикина [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016. – № 11-2. – С. 264–267.
262. Суфьянова Л. М. Анализ применения фитобиотиков для повышения продуктивности сельскохозяйственных животных / Л. М. Суфьянова, С. Ю. Смоленцев // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». – 2021. – Т. 7. – №. 4 (28). – С. 390–399.

263. Сыров В. Н. Антиоксидантная активность некоторых растительных фенольных соединений / В. Н. Сыров, В. А. Хусбактов, В. М. Гукасов и др. // Химико-фармацевт. журнал. – 1987. – №1. – С. 59–62.
264. Темирдашева К. А. Факторы повышения продовольственной безопасности в молочном животноводстве / К. А. Темирдашева, В. М. Гукежев // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2023. – №. 1 (99). – С. 317–323.
265. Терновых К. С. Состояние, проблемы и перспективы развития отрасли животноводства России / К. С. Терновых, О. И. Кучеренко, Е. В. Попкова, Е. В. Коробков (2022) // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2022. – Т. 15. – №. 4. – С. 75.
266. Тихомиров А. И. Проблемы технологического импортозамещения животноводства России: теоретико-методологические и практические аспекты реализации / А. И. Тихомиров // Вестник аграрной науки. – 2021. – №. 6 (93). – С. 139–146.
267. Ткачева И. В. Продуктивность и биологические особенности русского осетра при использовании в рационах пробиотиков: дис.… канд. с.-х. наук. – Персиановка, 2011. – 128 с.
268. Токпаев А. Х. Фармакологическая активность растительного препарата «Салсоколлин» в эксперименте: автореф. дис.... канд. мед. наук / А. Х. Токпаев. Караганда, 1997. – 16 с.
269. Тулеуова Г. Х. Фармакогностическое изучение Salsola collina Pall, и стандартизация нового гепатопротектора «Салсоколлин» по флавоноидам / Г. Х. Тулеуова // Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов: в 3 кн. / под. ред. С. М. Адекенова. – Алматы: Гылым, 2004 Кн. 2: Биологические активные вещества из растений, их химическая модификация и биоскрининг. – С. 321–340.

270. Туренко О. Ю. Эффективность использования гуминовых кислот в кормлении осетровых рыб: дисс.… канд. сельскохоз. наук: 06.02.08 / Туренко Оксана Юрьевна. – Саратов, 2022. – 114 с.
271. Тюкавкина Н. А. Количественное определение суммы флавоноидов с помощью метода УФ-спектрофотометрии / Н. А. Тюкавкина, Ю. А. Колесник, И. А. Селиванова и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы III Междунар. съезда, СПб., 1999. – С. 234–241.
272. Тюменцева Е. П. Нарушение метаболизма у высокопродуктивных коров / Е. П. Тюменцева, Е. Ф. Зарина, А. Н. Афанасьева, Е. А. Саженова // Модернизация аграрного образования: Сб. науч. тр. по материалам VIII Международ. научн. – практ. конф.(16 декабря 2022 г.) – Томск-Новосибирск: ИЦ Золотой колос, 2022.–362 с. – 2022. – С. 208.
273. Тяпкина Е. В. Фармакология препаратов на основе природных алюмосиликатов и их применение в ветеринарии: дис.… д-ра вет. наук / Е. В. Тяпкина. – Краснодар, 2018. – С. 87
274. Тяпкина Е. В. Основные принципы терапии животных при отравлениях / Е. В. Тяпкина, Л. А. Хахов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, В. А. Антипов, А. Н. Трошин, А. В. Ферсунин // Краснодар, 2014. – 29 с.
275. Тяпкина Е. В. Эффективность применения Тионontрита-S при профилактике метаболических нарушений функции печени у крупного рогатого скота / Е. В. Тяпкина, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов // Ветеринария сегодня. – 2018. – № 1 (24). – С. 33–36.
276. Удинцев С. Н. Использование порошка сухого чеснока в качестве фитобиотика для повышения эффективности выращивания молоди нельмы Stenodus leucichthys nelma (pallas) в аквакультуре / С. Н. Удинцев, Т. П. Жилякова, Г. В. Кинев // Рыбоводство и рыбное хозяйство. – 2021. – № 3(182). – С. 48–58.

277. Удинцев С. Н. Коррекция нарушений функции печени глубокостельных и лактирующих коров препаратом гутитон / С.Н. Удинцев, Т.П. Жилякова // Ветеринария, 2009. – № 12. – С. 67–73.
278. Умбеталина Н. С. Влияние «Салсоколлина» на течение экспериментального гепатита / Н. С. Умбеталина, Е. В. Варнавская, Е. М. Епифанцева и др. // Медицина и экология, 1998. – № 2. – С. 66–68.
279. Уша Б. В. Разработка методов и средств для лечения печеночной недостаточности у животных / Б. В. Уша, А. А. Концевова, А. М. Смирнов, В. В. Светличкин // «Веткорм». – 2011. – №5. – С. 25–26.
280. Уша В. Б. Ветеринарная гепатология. – Москва: Колос, 1979. – С. 3–4.
281. Фиалков Ю. Я. Растворитель как средство управления химическим процессом. Л.: Химия. – 1990.
282. Фомин О. А. Фармако-токсикологические свойства ликверола и его применение при гепатозе крупного рогатого скота: дис.… канд. вет. наук: 06.02.03 / Фомин Олег Анатольевич. – Краснодар, 2019. – 196 с.
283. Хадарцев А. А. Химический состав органического вещества травы репешка обыкновенного (приворот обыкновенный) (Argimonia eupatoria L., семейство розоцветных — Rosaceae) / А. А. Хадарцев, В. В. Платонов, Г. Т. Сухих, В. А. Дунаев, Д. А. Мелякова // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 127–136.
284. Хазимухаметова И. Ф. Динамика показателей метаболизма при лечении гепатоза у коров / И. Ф. Хазимухаметова, Э. М. Баширова // Аграрный вестник Урала, 2010. – № 6 (72). – С. 50–51.
285. Хоха А. М. Осмолиты как пищевые аттрактанты у рыб / А. М. Хоха, Л. Б. Заводник // Сельское хозяйство - проблемы и перспективы: сборник научных трудов / Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь, УО «Гродненский государственный аграрный университет». – Гродно: ГГАУ, 2018. – Т. 40: Ветеринария. – С. 240–247.

286. Хуцишвили М. Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М. Б. Хуцишвили, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина, 2002. – Т. 80. – № 10. – С. 10–16.
287. Чернышов Е. В. Использование кормовых добавок с сорбционными свойствами в комбикормах для осетровых рыб / Е. В. Чернышов, И. Р. Тлецерук // Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство. – 2018. – № 4. – С. 61–74.
288. Читая В. Б. Современные фармакологические препараты, используемые для устранения токсикозов различной этиологии у собак и кошек / В. Б. Читая, Е. А. Рассказова, И. И. Усачев // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2021. – №. 1 (83). – С. 49–54.
289. Чубарова А. А. Характеристика антиоксидантной активности субстанции силимарина в составе гепатопротекторных лекарственных препаратов / А. А. Чубарова, В. П. Курченко // Медицинские новости. – 2013. – № 3 (222). – С. 64–66.
290. Чучалин В. С. Фармакологические и технологические аспекты разработки новых гепатопротективных препаратов природного происхождения: дис.... д-ра фарм. наук / В. С. Чучалин. – Томск, 2003. –317 с.
291. Шабунин С. В. Перинатальная патология у крупного рогатого скота – актуальная проблема ветеринарной медицины / С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин, А. Г. Нежданов // Ветеринария. – 2015. – № 1. – С. 3–10.
292. Шаловай А. А. Эффективность лохеина при хронических гепатитах: автореф. дис.... канд. мед. наук / А.А. Шаловай. – Томск, 1997. – 21 с.
293. Шамсутдинова И. Р. Особенности биологического действия наночастиц серебра в организме животных / И. Р. Шамсутдинова, М. А. Дерхо // Известия ОГАУ. – 2016. – №1 (57). – С. 202–205.
294. Шарова Л. Г. Влияние гумата на рост, морфологический и физиолого-биохимический состав крови романовских ярок /Л. Г. Шарова //Овцы, козы, шерстяное дело. – 2002. – №2. – С.32–34.

295. Шатилов А. В. Роль антиоксидантов в организме в норме и при патологии / А. В. Шатилов, О. Г. Богданова, А. В. Коробов // Ветеринарная патология. – 2007. – №. 2 (21). – С. 207–211.
296. Шемуранова Н. А. Влияние разных доз биологически активной добавки из ламинарии японской и расторопши пятнистой на репродуктивную функцию коров / Н. А. Шемуранова, Н. А. Гарифуллина // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка: материалы Международной научно-практической конференции (г. Витебск, 4-6 ноября 2025 г.) / Витебская государственная академия ветеринарной медицины ; ред. О. С. Горлова [и др.]. – Витебск: ВГАВМ, 2025. – С. 432–436.
297. Шкуратова И. А. Морфофункциональные изменения печени у коров и их плодов при повышенном содержании в рационе свинца и кадмия / И. А. Шкуратова, Л. И. Дроздова, А. И. Белоусов // Вопросы норматив-но-правового регулирования в ветеринарии, 2016. – № 3. – С. 162–164.
298. Шувалова Е. П. Метаболическая дизадаптация в патогенезе вирусных гепатитов (обзор) [Текст] / Е. П. Шувалова, Т. В. Антонова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1995. – №5, 2. – С. 53–55.
299. Шульпекова Ю. О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени / Ю. О. Шульпекова // Русский медицинский журнал (РМЖ). – 2004. – № 5. – С. 248–250.
300. Щекатихина А. С. Получение биологически активных веществ из семян расторопши пятнистой (Silybum marianum (l.)) / А. С. Щекатихина, Т. М. Власова, В. П. Курченко // Труды БГУ. – 2008. – Том 3, часть 1. – С. 218–229.
301. Юрин Д. А. Использование фитодобавки в кормлении осетровых рыб / Д. А. Юрин, Д. В. Осепчук, Н. А. Юрина [и др.] // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 198–203.

302. Яковлева Е. Г. Гистологическая картина печени при фитотоксикозе у телят / Е. Г. Яковлева, В. В. Дронов // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. – 2022. – №. 1. – С. 23.
303. Ярован Н. И. Использование биологически активной добавки на основе рябины и лецитина подсолнечного для нормализации оксидантно-антиоксидантной системы у высокопродуктивных коров в условиях промышленного комплекса / Н. И. Ярован, Е. И. Гаврикова // Ветеринарная патология. – 2016. – №1 (55). С. 58–62.
304. Abdelmalek M. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steato-hepatitis: results of a pilot study / M. Abdelmalek, P. Angulo, R. Jorgensen et al. // Am. J. Gastroenterol, 2001.– Vol. 96. – № 2. – P. 2711–2777.
305. Abramov A. A. Efficiency of the Drug Heprasan-Neo in the Pathogenetic Therapy of Fatty Liver Disease in Sheep / A. Abramov, M. Semenenko, K. Semenenko, E. Kuzminova, D. Osepchuk, E. Rogaleva // Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East: Agricultural Innovation Systems, Volume 2, Ussuriysk, 21–22 июля 2021 года. Vol. 354. – Ussuriysk, 2022. – P. 26–34.
306. Abramov A. A. Features of free radical oxidation of lipids in cows with fat liver dystrophy / A. A. Abramov, E. P. Dolgov, L. I. Yakusheva, E. V. Kuzminova, M. P. Semenenko, N. V. Kovaluk and K. A. Semenenko // IOP Conference Series: Earth Environmental Sciences. 2020. – Vol. 421 (052037). – P. 1–5.
307. Adamiano A. Calcium Phosphate Particles Coated with Humic Substances: A Potential Plant Biostimulant from Circular Economy / A Adamiano, G Fellet, M Vuerich, D Scarpin, F Carella, C Piccirillo, et al. // Molecules. –2021. – 26(9):2810.
308. Ale A. Nanosilver and Silver Nitrate Toxicity in Ex Vivo-Exposed Gills of Fish and Mitigation by Humic Acids / A. Ale, J.M. Galdopórpora, M.F. Desimone, F.R. de la Torre, J. Cazenave // Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. – 2021;107. P.421–426.

309. Alhidary I. A. Effects of selenium and vitamin E on performance, physiological response, and selenium balance in heat-stressed sheep / I. A. Alhidary, S. Shini, R. A. Al Jassim, A. M. Abudabos, J. B. Gaughan // J Anim Sci. 2015 Feb;93(2):576-88.
310. Asadi-Fozi M. Direct and correlated responses to selection for autumn lambing in sheep / M. Asadi-Fozi, H. L. Bradford, D. R. Notter // Genet Sel Evol. 2020 Oct 2;52(1):56.
311. Aschenbach J. R. Gluconeogenesis in dairy cows: the secret of making sweet milk from sour dough / J. R. Aschenbach, N. B. Kristensen, S. S. Donkin [et al.] // IUBMB Life, 2010. – Vol. 62. – № 12. – P. 869–877.
312. Avram M. M. Subcutaneous fat in normal diseased states. Adipogenesis: from stem cell to fat cell /, A. S. Avram, W. D. James // Journal of the American Academy of Dermatology, 2007. – Vol. 56. – P. 472–492.
313. Barman D. Practice of traditional herbal medicine in animal husbandry of rural India / D. Barman, A. Das, M. K. Ahirwar, A. K. Singh, & R. Vikram // Ann. Phytomed. – 2021. – Т. 10. – №. 2. – P. 507-514.
314. Berkson B. M. A conservative triple antioxidant approach to treatment of hepatitis C. Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories / B. M. Berkson // Medizinische Klinik (Munich), 1999. – Vol. 94. – № 3. – P. 84-89.
315. Bobe G. Invited review: Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. / G. Bobe, J. W. Young, and D. C. Beitz // Journal of dairy science, 2004. – Vol. 87. – P. 3105-3124.
316. Bulfon C. Current research on the use of plant-derived products in farmed fish / C. Bulfon, D. Volpatti, M. Galeotti // Aquaculture research. – 2015. – Т. 46. – №. 3. – P. 513–551.
317. Burkov P. V. Use of Ovostim-CT in the prevention of hepatosis and retention of placenta in cows after calving / P. V. Burkov // E3S Web of Conferences. – EDP Sciences, 2021. – Т. 282. – P. 03014.

318. Ceciliani F. Proteomics in farm animal's models of human diseases / F. Ceciliani, L. Restelli, C. Lecchi // Proteomics Clin Appl. 2014 Oct;8(9-10):677-88.
319. Cichoż-Lach H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases / H. Cichoż-Lach, A. Michalak // World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – T. 20. – №. 25. – P. 8082.
320. Citek J. Gene polymorphisms influencing on yield, composition and technological properties of milk from Czech Simmental and Holstein cows / Citek J., M. Brzakova, L. Hanusova et al // Asian-Australas J Anim Sci. – 2020.
321. Da P. E. Sublethal responses to pesticides of several species of australian freshwater fish and crustaceans and rainbow trout / P. E. Da, S. J. Coox, D. Gona // Environ. Toxicol. And Chem. – 1994. – 13, N 8. – P. 1341–1354.
322. de Araújo V. O. Primary photosensitization and contact dermatitis caused by Malachra fasciata Jacq. N.V. (Malvaceae) in sheep / V. O. de Araújo, T. S. Oliveira Neto, S. V. D Simões, T. K. F. da Silva, F. Riet-Correa, R. B. Lucena // Toxicon. 2017 Nov; 138:184–187.
323. Dietz W. H. Overweight children and adolescents / W. H. Dietz, T. N. Robinson // The New England Journal of Medicine, 2005. – Vol. 352. – P. 2100–2109.
324. Eremeeva E. V. Oxygen activation of apo-obelin-coelenterazine complex / E. V. Eremeeva, P. V. Natashin, L. Song [et al.] // Chembiochem, 2013. – Vol. 14 (6). – P. 739-745.
325. Ersdal C. Acute and Chronic Erysipelothrix rhusiopathiae Infection in Lambs / C Ersdal, HJ Jørgensen, KI Lie // Vet Pathol. 2015 Jul;52(4):635-43.
326. Gertman A. Analysis of the Incidence of Hepatosis in Cows Under Conditions of Technogenesis / A. Gertman, T. Samsonova, O. Naumova, & D. Maksimovich // International Scientific Conference Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2023. – P. 49-57.

327. Gromov A. I. The role of ultrasound studies in the diagnosis of fatty hepatosis / A. I. Gromov, S. S. Rybchinski // Clinical Medicine, 2009. – Vol. 87 (8). – P. 64-66.
328. Gryshchenko V. Fatty acids of lipids of blood serum and liver of rats with tetracyclin-induced hepatosis and at correction / V. Gryshchenko, S. Sysoliatin, S. Midyk // Regulatory Mechanisms in Biosystems. – 2019. – Т. 10. – №. 4.
329. Hutsio N Phytochemical and Pharmacological Research in Agrimonia eupatoria L. Herb Extract with Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Properties / N Hutsio, A Gritsyk, A Raal et al. // Plants (Basel). 2022 Sep 11;11(18):2371.
330. Iqbal T. Utilizing Medicinal Plants for Disease Treatment in Aquaculture: An Approach to Improve Fish Health: Medicinal Plants in Aquaculture / T. Iqbal, U. Salma, M. Umair, H. Iqbal, T. Khalid, & S. Hyder //MARKHOR (The Journal of Zoology). – 2024. – P. 03-10.
331. Janbaz K. H. Protective effect of rutin on paracetamol- and CCI4- induced hepatotoxicity in rodents / K. H. Janbaz, S. A. Saeed, A. H. Gilani // Fitoterapia, 2002. – Vol. 73. – № 7-8. – P. 557-563.
332. Janbaz K. H. Studies on the protective effects of caffeic acid and quercetin on chemical-induced hepatotoxicity in rodents / K. H. Janbaz, S. A. Saeed, A. H. Gilani // Phytomedicine, 2004. – Vol. 11. – № 5. – P. 424-430.
333. Jansen van Rensburg C. In Vitro and in Vivo Assessment of Humic Acid as an Aflatoxin Binder in Broiler Chickens / C Jansen van Rensburg, CEJ van Rensburg, JBJ van Ryssen, NH Casey // Poultry Science. – 2006. – 85(9):1576–1583.
334. Jung Hyu Shin. Hepatoprotective effect of aged black garlic extract in rodents / Jung Hyu Shin, Chang Woo Lee, Soo Jin Oh, Jieun Yun, Moo Rim Kang, Sang-Bae Han, Heungsik Park, Jae Chul Jung, Yoon Hoo Chung & Jong Soon Kang // Toxicol Res, 2014. – 30(1). – P. 49–54.

335. Junnila M. Reduction of carbon tetrachloride-induced hepatotoxic effects by oral administration of betaine in male Han-Wistar rats: a morphometric histological study / M. Junnila, T. Rahko, A. Sukura, L. Lindberg // Am. J. Clin. Nutrition, 2004. – Vol. 80. – № 3. – P. 539–549.
336. Kahl A. Chronic wasting due to liver and rumen flukes in sheep / A. Kahl, G. von Samson-Himmelstjerna, J. Krücken, & M. Ganter //Animals. – 2021. – T. 11. – №. 2. – P. 549.
337. Kalinina L. Current state and problems of commercial fish-farming development in Russia / L. Kalinina, I. Zelenskaya // SHS Web of Conferences. – EDP Sciences, 2018. – T. 55. – P. 01008.
338. Kalugniy I. I. Diagnosis of hepatopathy in Holstein cattle with metabolic disorders / I. I. Kalugniy, D. S. Markova, A. V. Yashin, A. V. Prusakov, V. S. Ponamarev, & N. L. Andreeva // IOP conference series: earth and environmental science. – IOP Publishing, 2021. – T. 723. – №. 2. – P. 022029.
339. Kalyuzhny I. I. Hepatosis in high-yielding cows of the Holstein breed / I. I. Kalyuzhny, I. S. Stepanov, A. A. Shimanova, D. S. Markova, & M. B. Kenzhegaliyeva // Adv. Anim. Vet. Sci. – 2019. – T. 7. – №. s1. – P. 9–14.
340. Klimenko A. I. Hepatic steatosis of dairy cows / A. I. Klimenko, A. P. Zelenkov, G. A. Zelenkova, E. E. Ostrikova, & S. V. Shatalov // Научный альманах стран Причерноморья. – 2015. – №. 3 (3). – P. 10–19.
341. Kovalyuk N. V. The relationship between snp-polymorphisms of the leptin gene and the development of fatty liver disease in dairy cows / N. V. Kovalyuk, E. V. Kuzminova, M. P. Semenenko, A. A. Abramov, L. I. Yakusheva // E3S Web of Conferences: 2021 International Scientific and Practical Conference on Fundamental and Applied Research in Biology and Agriculture: Current Issues, Achievements and Innovations, FARBA 2021, Vol. 254. – EDP Sciences: EDP Sciences, 2021.
342. Kravainis Y. Y. The effect of a feed additive with a hepatoprotective effect on the level of increased milk productivity of cows of different types of higher

nervous activity / Y. Y. Kravainis, R. S. Kravine, V. S. Shkrabak, & R. V. Shkrabak // Bulletin Samara State Agricultural Academy. – 2025. – T. 10. – №. 4. – C. 94–99.

343. Kuzminova E. Pharmacological protection of the detoxification activity of animals' liver with the help of phospholipid and polysaccharide nature substances complex / E. Kuzminova, M. Semenenko, E. Dolgov, A. Abramov, S. Kanatbaev // E3S Web of Conferences: 13th International Scientific and Practical Conference on State and Prospects for the Development of Agribusiness, INTERAGROMASH 2020, Rostov-on-Don. – EDP Sciences: EDP Sciences, 2020. – P. 03002.
344. Kuzminova E. V. A Complex Approach to Liver Protection from Mycotoxicoses in Experimental Conditions / E. V. Kuzminova, M. P. Semenenko, S. I. Kononenko, A. A. Abramov, E. P. Dolgov // Asian Journal of Pharmaceutics. – Oct-Dec. 2018 (Suppl). – 12 (4). – S.1236–1241.
345. LeBlanc S. Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period / S. LeBlanc // Journal Reproduction & Development, 2010. – Vol. 56. – P. 29–35.
346. Manieson V. E. Use of Humic Acid in Cattle Production / V. E. Manieson, U. E. Kachepa, A. A. Vasiliev // The Agrarian Scientific Journal. – 2018. № 5. – P. 35–36.
347. Marinchenko T. E. Aquaculture in the World and Russia: State and prospects / T. E. Marinchenko // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – IOP Publishing, 2021. – T. 715. – №. 1. – P. 012052.
348. Marzinke M. A. Laboratory diagnosis of liver disease / M. A. Marzinke, D. R. Dufour // Contemporary Practice in Clinical Chemistry. – Academic Press, 2020. – P. 545–559.
349. Mc Avoy N. C. Nonalcoholic fatty liver disease: natural history, pathogenesis and treatment / N. C. Mc Avoy, J. W. Ferguson, I. W. Campbell [et al.] // Diabetes & Vascular Disease Research, 2006. – Vol. 6. – P. 251–260.

350. Melidou M. Protection against nuclear DNA damage offered by flavonoids in cells exposed to hydrogen peroxide: the role of iron chelation / M. Melidou, K. Riganakos, D. Galaris // Free Radic. Biol. Med., 2005. – Vol. 39. – №12. – P. 1591–1600.
351. Morozov N. Directions for the Development of Technical Progress in Animal Husbandry / N. Morozov // International Scientific Conference on Agricultural Machinery Industry «Interagromash». – Cham : Springer International Publishing, 2022. – С. 414–424.
352. Nofal S. M. Preventive effect of Salsola villosa and Salsola volkensii aqueous alcoholic extract on acute and chronic liver injury in albino rats: some pharmacological, histological and histochemical studies / S. M. Nofal, S. A. Nada, N. S. Hassan et al. //Egypt. Med. J., 2002. – Vol. – 17. – № 1. – P. 115–139.
353. Owen J. S. Erythrocyte echinocytosis in liver disease / Role of abnormal plasma high density lipoproteins [Text] / J. S. Owen, D. J. C. Brown, D. S. Flary // Clin. Invest., 1985. – Vol. 76. – P. 2275.
354. Paluch Z. The therapeutic effects of Agrimonia eupatoria L / Z. Paluch, L. Biriczova, G. Pallag, E. C. Marques, N. Vargova, & E. Kmoníčková // Physiological Research. – 2020. – Т. 69. – №. Suppl 4. – P. 555.
355. Pessoa C. R. Pythiosis of the digestive tract in sheep / C. R. Pessoa, F. Riet-Correa, L. A. Pimentel, F. Jr. Garino, A. F. Dantas, G. D. Kommers, I. M. Tabosa, J. L. Reis-Júnior // J Vet Diagn Invest. 2012 Nov;24(6):1133-6.
356. Pinedo P. Liver disorders associated with metabolic imbalances in dairy cows / P. Pinedo, P. Melendez // Veterinary Clinics: Food Animal Practice. – 2022. – Т. 38. – №. 3. – P. 433–446.
357. Pinzani M. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // Journal of hepatology. – 2005. – Т. 42. – №. 1. – P. 22-S36.
358. Ponomarev S. Feed additive for fishdiet with antioxidant and immunostimulating effect / S. Ponomarev, O. Levina, Y. Fedorovykh, A. Akhmedzhanova, A.

Nikiforov-Nikishin, & V. Klimov // E3S Web of Conferences. – EDP Sciences, 2022. – T. 363. – P. 03036.

359. Popova O. The prevalence of hepatopathy in productive animals and aquaculture objects / Popova O., Ponamarev V. //E3S Web of Conferences. – EDP Sciences, 2024. – T. 494. – P. 04017.
360. Pototskyi A. Influence of milk phospholipids on microstructural changes in rat liver under tetracycline-induced hepatosis / A. Pototskyi, V. Gryshchenko // Scientific Reports of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine. – 2024. – T. 20. – №. 4. – P. 31–41.
361. Rashid A. Prevalence of ovine cystic echinococcosis in Kashmir Valley, North India / A Rashid, MM Darzi, MS Mir, LM Dar, A Mir, SB Kashani, BR Maharana, TK Patbandha, IM Allaie // Vet Parasitol Reg Stud Reports. – 2017 Dec; 10:85-89.
362. Rebez E. B. Heat stress and histopathological changes of vital organs: a novel approach to assess climate resilience in farm animals / E. B. Rebez, V. Sejian, M. V. Silpa, & F. R. Dunshea // Sustainability. – 2023. – T. 15. – №. 2. – C. 1242.
363. Rice-Evans C. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and isoflavonoids / C. Rice-Evans, N. Miller // Flavonoids in Health and Diseases. – 1999. – Vol. 5. – №5. – P. 933–956.
364. Sallam S. M. A. Feeding Damascus Goats Humic or Fulvic Acid Alone or in Combination: In Vitro and In Vivo Investigations on Impacts on Feed Intake, Ruminal Fermentation Parameters, and Apparent Nutrients Digestibility / S. M. A Sallam, M. A. M Ibrahim, A. M Allam, A. M. El-Waziry, M. F. A Attia, M. A Elazab, et. al. // Tropical Animal Health and Production. – 2023. – 55:265.
365. Schlenker G. Der Major histocompatibility complex (MHC) unter besonderer Berucksichtigimg immunregulatorisclier Fimctionen [Text] / G. Schlenker, R. Baehr // Veterinarmedizin Inhaltverzeichnis., 1987. – Heft 23. – S. 846 – 849.

366. Schwimmer J. B. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / J. B. Schwimmer, C. Behling, R. Newbury [et al.] // Hepatology., 2005. – Vol. 42. – P. 641–649.
367. Semenenko M. P. Experimental Evaluation of the Protective Activity of Hepavitol on the Model of Acute Fatty Hepatosis in Rats / M. P. Semenenko, V. A. Grin, A. A. Abramov, K. A. Semenenko, S. Y. Smolentsev, E. V. Kuzminova, ... & E. V. Rogaleva // International Scientific Conference on Agricultural Machinery Industry «Interagromash». – Cham : Springer International Publishing, 2022. – P. 1844–1850.
368. Semenenko M. P. Molecules of Medium Mass as an Integral Indicator of Endogenous Intoxication in the Diagnosis of Hepatopathy and its Effect on Improving the Economic Efficiency of Veterinary Measures in the Field of Dairy Farming / M. P. Semenenko, E. V. Kuzminova, E. V.Tyapkina, A. A. Abramov, K. A. Semenenko // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (JPSR), 2017. – Vol. 9(9). – P. 1573–1575.
369. Semenenko M. P. Opportunities of complex hepatosis therapy in cattle / M. P. Semenenko, D. V. Osepchuk, N. A. Yurina, E. V. Kuzminova & K. A. Semenenko // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. – IOP Publishing, 2020. – Т. 548. – №. 4. – P. 042048.
370. Silvestre-Ferreira A. C. Liver enzymes in livestock and poultry / A. C. Silvestre-Ferreira // Encyclopedia of Livestock Medicine for Large Animal and Poultry Production. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2026. – P. 758-761.
371. Smolentsev S. Hepatoses in highly productive cows, their treatment and prevention / S. Smolentsev, M. Onuchina, Z. Nikolaeva, N. Goncharov, O. Gracheva, A. Gasanov, ... & Asrutdinova R. // BIO Web of Conferences. – EDP Sciences, 2024. – Т. 149. – P. 01015.
372. Sroka Z. Antioxidative and antiradical properties of plant phenolics / Z. Sroka // Z. Naturforsch., 2005. – Bd. 60, № 11. – P. 833–843.

373. Staroverov S. A. Synthesis of silymarin-selenium nanoparticle conjugate and examination of its biological activity in vitro (Синтез конъюгата силимарин-селеновые наночастицы и исследование его биологической активности in vitro) / S. A. Staroverov, S. V. Kozlov, D. A. Soldatov [et al.] // ADMET and DMPK. – 2021. – Vol. 9, No. 4. – P. 255–266.
374. Staroverov S. Synthesis of silymarin-gold nanoparticle conjugate and analysis of its liver-protecting activity (Синтез конъюгата силимарина с наночастицами золота и анализ его гепатопротекторной активности) / S. Staroverov, S. Kozlov, A. Volkov [et al.] // Current Pharmaceutical Biotechnology. – 2021. – Vol. 22. – No. 15. – P. 2001–2007.
375. Stratev D. Beneficial effects of medicinal plants in fish diseases / D. Stratev, G. Zhelyazkov, X. S. Noundou, & R. W. Krause //Aquaculture International. – 2018. – Т. 26. – №. 1. – P. 289–308.
376. Tedesco D. Effects of silymarin, a natural hepatoprotector, in periparturient dairy cows / D. Tedesco, A. Tava, S. Galletti, M. Tameni, G. Varisco, A. Costa, & S. Steidler //Journal of dairy science. – 2004. – Т. 87. – №. 7. – P. 2239–2247.
377. Tharwat M. Production diseases in farm animals: A comprehensive and illustrated clinical, laboratory, and pathological overview / M. Tharwat, A. A. Alkheraif, S. Oikawa // Open Veterinary Journal. – 2025. – Т. 15. – №. 1. – P. 18.
378. Vasiliev A. A. Global Experience of Using Humic Acid in Cattle Breeding / A. A. Vasiliev // Fundamentals and Perspectives of Organic Biotechnologies. – 2019. – № 1. – P. 3–4.
379. Vašková J. Comparison of the effect of agrimony extract and humic acids on the redox state of some broiler chicken organs / J. Vašková, A. Fejerčáková, L. Vaško, & S. Marcinčák //Folia Vet. – 2014. – Т. 58. – P. 38–39.
380. Vatnikov Y. Clinical and diagnostic characteristics of the development of hepatocardial syndrome in black and white cows in the early lactation period / Y.

Vatnikov, A. Rudenko, L. Gnezdilova, E. Sotnikova, V. Byakhova, E. Piven ... & O. Petrukhina // Veterinary World. – 2022. – T. 15. – №. 9. – P. 2259.

381. Xinran Xu. High intakes of choline and betaine reduce breast cancer mortality in a population-based study / Xinran Xu, Marilie D. Gammon, Steven H. Zeisel, Patrick T. Bradshaw, James G. Wetmur, Susan L. Teitelbaum, Alfred I. Neugut, Regina M. Santella, and Jia Chen // The FASEB Journal Published Online: 27 Jul 2009.
382. Yamin G. The Protective Effect of Humic-Rich Substances on Atypical Aeromonas Salmonicida Subsp. Salmonicida Infection in Common Carp (Cyprinus Carpio L.) / G Yamin, R Falk, RR Avtalion, N Shoshana, T Ofek, R Smirnov et al. // Journal of Fish Diseases. – 2017. – № 40(12). – P.1783–1790.
383. Yaremchuk V. Y. Influence of hepatoprotectors on the functional state of the liver in laying hens with hepatosis / V. Y. Yaremchuk, L. G. Slivinska // Natural and Technical Sciences. – 2019. – P. 24.
384. Yuldashbaev Y. A. Prospects for the development of organic animal husbandry in the Russian Federation / Y. A. Yuldashbaev, A. P. Olesyuk, N. A. Sergeenkova // Caspian Journal of Environmental Sciences. – 2025. – T. 23. – №. 3. – P. 771–780.
385. Zhao Y.X. Studies on the alkaloids from Salsola collina Pall. / Y.X. Zhao, X.B. Ding // Phytother. Res., 2004. – Vol. 18. – № 8. – P. 598–600.

П Р И Л О Ж Е Н И Я

Приложение 1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2663994

КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОЙ ПТИЦЫ, ОБЛАДАЮЩАЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ И АНТИТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеренарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)***

Авторы: ***см. на обороте***



Заявка № **2017137300**
Приоритет изобретения **24 октября 2017 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **14 августа 2018 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **24 октября 2037 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2702658

ИНЪЕКЦИОННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ЖИВОТНЫХ

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)***

Авторы: ***Абрамов Андрей Андреевич (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Кузьминова Елена Васильевна (RU), Кононенко Сергей Иванович (RU), Забашта Николай Николаевич (RU), Кощаев Андрей Георгиевич (RU), Тяпкина Евгения Викторовна (RU), Гринь Владимир Анатольевич (RU)***

Заявка № **2019114309**
Приоритет изобретения **07 мая 2019 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **09 октября 2019 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **07 мая 2039 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 3



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2734030

КОРМОВАЯ ДОБАВКА, ОБЛАДАЮЩАЯ АНТИТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)***

Авторы: ***Кузьминова Елена Васильевна (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Кононенко Сергей Иванович (RU), Забашта Николай Николаевич (RU), Гринь Владимир Анатольевич (RU), Долгов Евгений Петрович (RU), Тяпкина Евгения Викторовна (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Лукьяненко Мария Викторовна (RU), Семенихин Семен Олегович (RU)***

Заявка № **2019117192**

Приоритет изобретения **03 июня 2019 г.**

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **12 октября 2020 г.**

Срок действия исключительного права на изобретение истекает **03 июня 2039 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 4



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2741641

КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА, ОБЛАДАЮЩАЯ АДАПТОГЕННЫМ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ПРИ ТЕПЛОВОМ СТРЕССЕ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № **2020127770**
Приоритет изобретения **18 августа 2020 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **28 января 2021 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **18 августа 2040 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 5

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2786655

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИНЪЕКЦИОННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ЖИВОТНЫХ

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)***

Авторы: ***Абрамов Андрей Андреевич (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Кузьминова Елена Васильевна (RU), Осепчук Денис Васильевич (RU), Рогалева Евгения Викторовна (RU)***

Заявка № **2022117781**
Приоритет изобретения **29 июня 2022 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **23 декабря 2022 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **29 июня 2042 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение 6

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2773414

СПОСОБ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)***

Авторы: ***Абрамов Андрей Андреевич (RU), Кузьминов Никита Дмитриевич (RU), Гринь Владимир Анатольевич (RU), Кузьминова Елена Васильевна (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Черных Олег Юрьевич (RU), Рогалева Евгения Викторовна (RU), Рудь Екатерина Николаевна (RU)***

Заявка № **2021104484**
Приоритет изобретения **24 февраля 2021 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **03 июня 2022 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **24 февраля 2041 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение 7

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2023681722

Программа для определения степени тяжести нарушений состояния печени у крупного рогатого скота

Правообладатель: ***ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "КРАСНОДАРСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПО ЗООТЕХНИИ И ВЕТЕРИНАРИИ" (RU)***

Авторы: ***Кузьминова Елена Васильевна (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Осепчук Денис Васильевич (RU), Соболев Владимир Александрович (RU), Кузьминов Никита Дмитриевич (RU)***

Заявка № **2023681114**

Дата поступления **13 октября 2023 г.**

Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ ***17 октября 2023 г.***

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение 8

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2803003

Способ оценки степени тяжести нарушений функций печени у крупного рогатого скота

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина" (RU)***

Авторы: ***Кузьминова Елена Васильевна (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Мирошниченко Петр Васильевич (RU), Кощаев Андрей Георгиевич (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Осепчук Денис Васильевич (RU), Родин Матвей Игоревич (RU), Долгов Евгений Петрович (RU)***

Заявка № **2022123195**
Приоритет изобретения **29 августа 2022 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **05 сентября 2023 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **29 августа 2042 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение 9

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2801829

Способ оценки эндогенной интоксикации у крупного рогатого скота

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина" (RU)***

Авторы: ***Кузьминова Елена Васильевна (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Кощаев Андрей Георгиевич (RU), Мирошниченко Петр Васильевич (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Родин Матвей Игоревич (RU), Долгов Евгений Петрович (RU), Наталенко Валентин Александрович (RU)***

Заявка № **2022133452**
Приоритет изобретения **19 декабря 2022 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **16 августа 2023 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **19 декабря 2042 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение 10

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2814132

СПОСОБ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЗА У КОРОВ

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)***

Авторы: ***Кузьминова Елена Васильевна (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Кощаев Андрей Георгиевич (RU), Долгов Евгений Петрович (RU), Курцевич Лев Викторович (RU), Семененко Ксения Андреевна (RU)***

Заявка № **2023124831**
Приоритет изобретения **26 сентября 2023 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **22 февраля 2024 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **26 сентября 2043 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

Приложение 11

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2814114

СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ И АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" (ФГБНУ КНЦЗВ) (RU)***

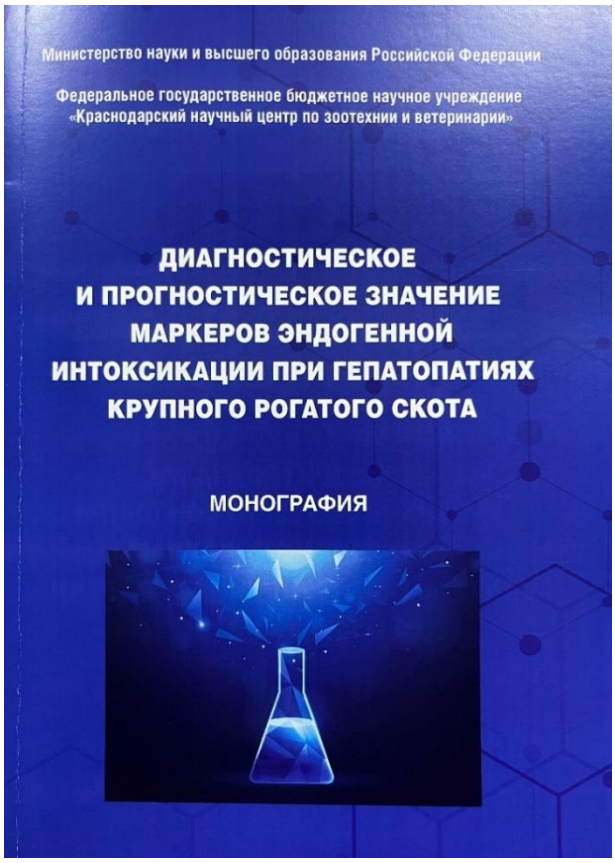
Авторы: ***Кузьминова Елена Васильевна (RU), Семененко Марина Петровна (RU), Василиади Ольга Игоревна (RU), Сампиев Абдулмуталип Магаметович (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Долгов Евгений Петрович (RU), Курцевич Лев Викторович (RU), Черных Олег Юрьевич (RU), Семененко Ксения Андреевна (RU)***

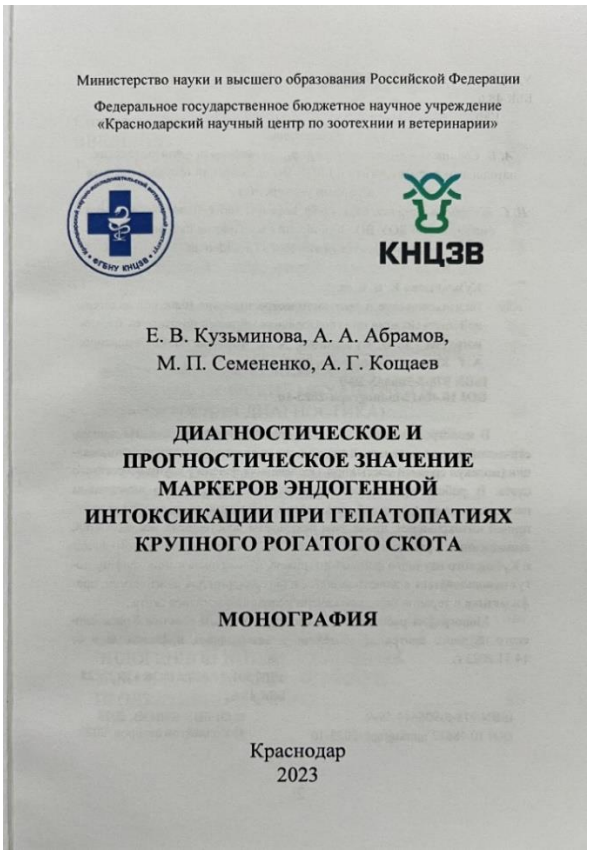
Заявка № **2023115347**
Приоритет изобретения **08 июня 2023 г.**
Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **22 февраля 2024 г.**
Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **08 июня 2043 г.**

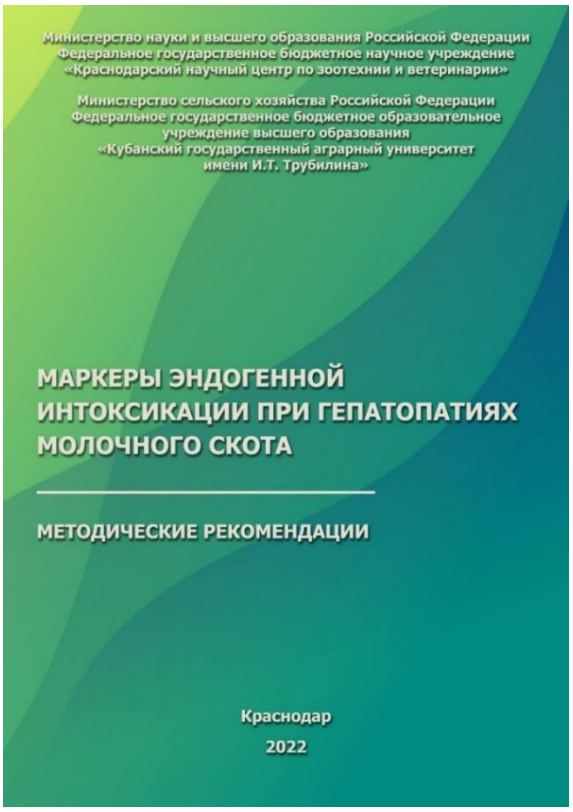
Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

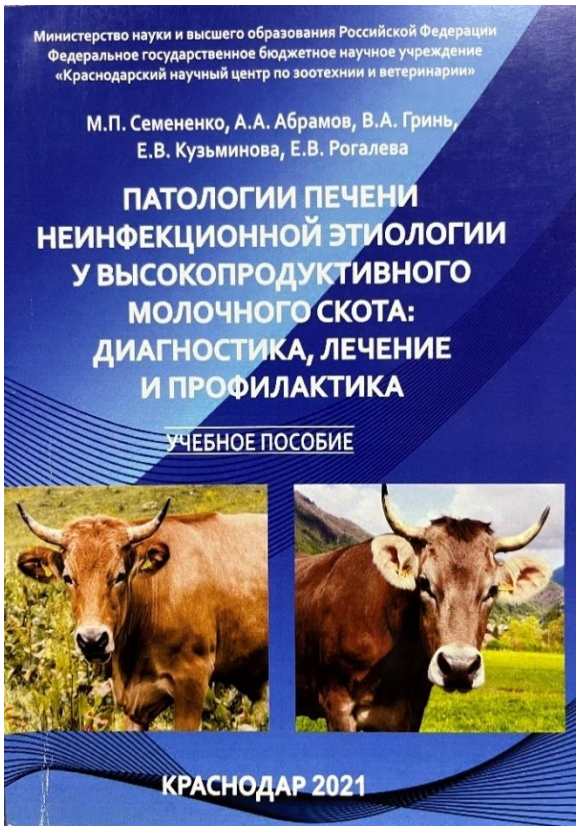
Приложение 12

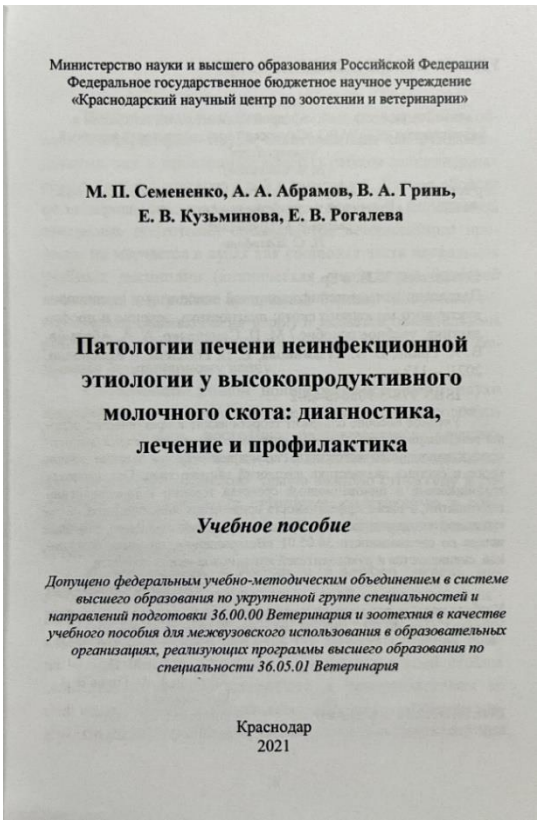


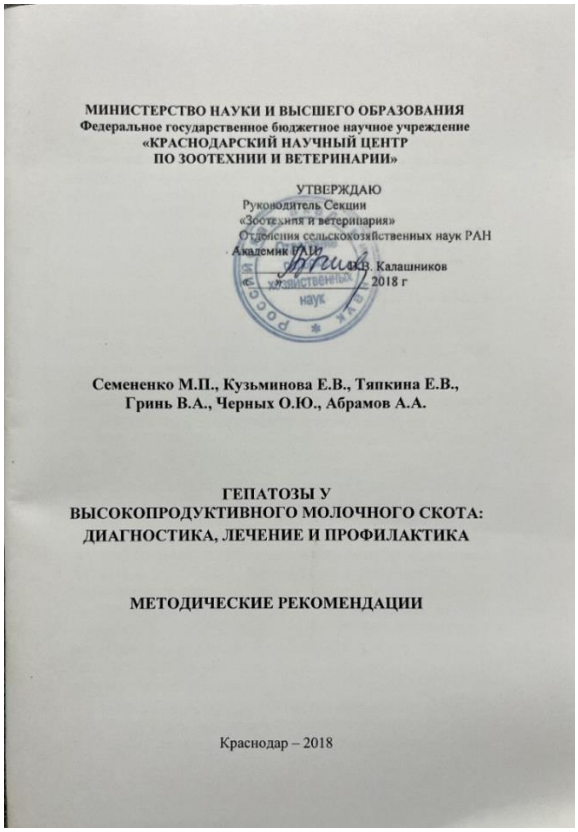




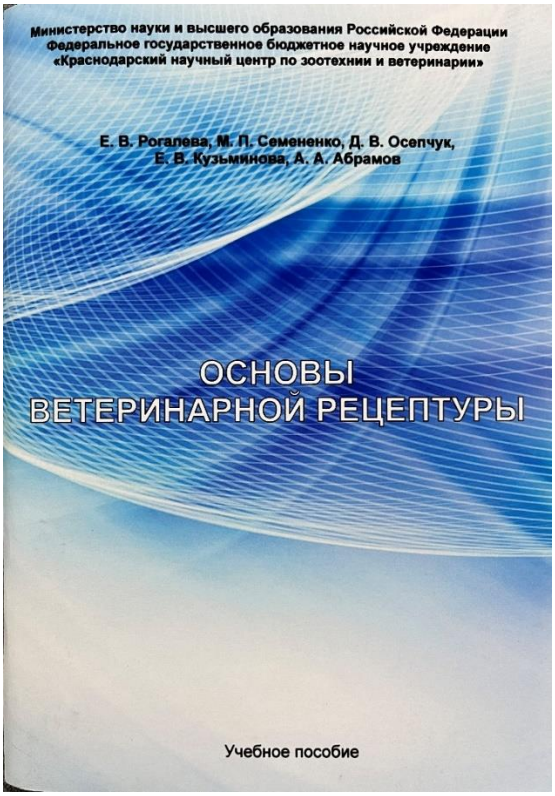
Приложение 13

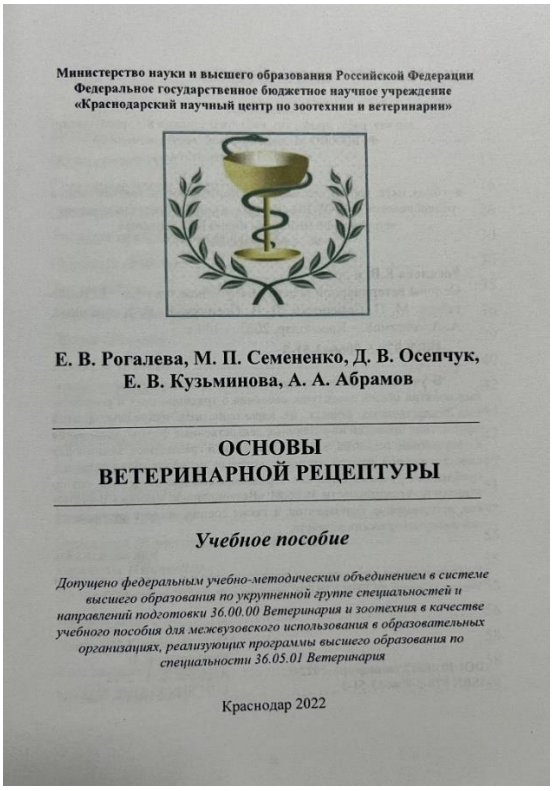






Приложение 14







Приложение 15

Рассмотрено и одобрено Ученым советом Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»

Протокол № 1 от 14 марта 2019 года
Председатель совета, доктор с.-х. наук
_____ Н. Н. Забашта
"15" марта 2019 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата Бетатиосол-L в ветеринарии
(в порядке производственных испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО:
Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 БЕТАТИОСОЛ-L (BETATIOSOLUM-L) представляет собой раствор, содержащий в 1 мл: экстракт солянки холмовой – 25 мг; бетаин гидрохлорид – 20 мг; L-орнитин – 20 мг; диметилсульфоксид (ДМСО) – 0,15 мл; вспомогательные вещества (вода для инъекций) – остальное.

1.2 По внешнему виду препарат представляет собой прозрачный раствор коричневого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом.

1.3 Фармакотерапевтическая группа – гепатопротектор.

2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1 Бетатиосол-L выпускают в стеклянных флаконах ТУ 9461-010-00480514 объемом 100 мл, которые укупоривают резиновыми пробками ТУ 9467-001-44111344 и закатывают алюминиевыми колпачками.

2.2 Хранят препарат в закрытой упаковке в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте, отдельно от пищевых продуктов и кормов, при температуре от 2 до 25°С.

2.3 Каждая единица фасовки сопровождается инструкцией по применению на русском языке с указанием наименования организации-производителя, ее адреса, названия и назначения продукта, его состава, га-

рантированных показателей, массы нетто, способа применения, срока и условий хранения, номера партии, мер предосторожности, даты изготовления, надписи «Для животных».

2.4 Срок годности препарата при соблюдении условий хранения – 2 года со дня производства. Не использовать препарат после истечения срока годности.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Бетатиосол-L относится к группе комбинированных гепатопротекторных лекарственных препаратов, компоненты которого избирательно оказывают влияние на гепатоциты, что положительно влияет на ход лечения заболеваний печени у животных.

Гепатопротективное действие препарата обусловлено свойствами входящих в его состав компонентов.

Солянка холмовая – растение, обладающее выраженными гепатозащитными свойствами, не оказывающее негативного побочного действия. Компонент сочетает в себе антиоксидантный, гепатопротекторный и спазмалитический эффект, препятствует накоплению продуктов липопероксидации, снижает уровень холестерина и общих липидов.

Бетаин – органическое вещество, химическое производное аминокислоты глицин. Является активатором в синтезе липидов клеточных мембран, способствует снижению жиров в гепатоцитах и нейтрализации токсических веществ в печени.

L-орнитин (диаминовалериановая кислота) – снижает концентрацию аммиака в плазме крови, участвует в детоксикации организма, нормализуя кислотно-щелочной баланс, стимулирует выработку инсулина и соматотропина (гормона роста).

ДМСО (диметилсульфоксид) – обладает бактерицидным, местным противовоспалительным и анестезирующим действием, хорошо проникает через биологические мембраны, повышая их проницаемость.

3.2 Бетатиосол-L по степени воздействия относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), в терапевтических дозах не оказывает местно-раздражающего, эмбриотоксического и тератогенного действия.

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Бетатиосол-L назначают животным самостоятельно или в составе комплексной терапии при заболеваниях печени различной этиологии (гепатиты, жировая дистрофия печени и др.), а также токсических поражениях печени, вызванных экзо- и эндотоксикозами (микотоксины, ксенобиотики, тяжелые металлы и др.).

4.2 Противопоказанием к применению препарата является повышенная индивидуальная чувствительность животного к компонентам препарата.

4.3 Дозы и способ применения:

Препарат применяют крупному рогатому скоту внутримышечно по 20 мл 1 раз в сутки в течение 21-го дня.

Допускается применение препарата крупному рогатому скоту внутримышечно по 30 мл (по 15 мл с каждой стороны) один раз в сутки с интервалом 3 суток в течение 21 дня (всего 8 инъекций).

При необходимости курс лечения повторяют через 2-3 недели.

С профилактической целью бетатиосол-L применяют внутримышечно по 20 мл 1 раз в сутки в течение 14-ти дней.

4.4 Симптомы передозировки у животных не выявлены. Особенностей действия препарата при его первом применении и отмене не установлено.

4.5 Убой животных на мясо разрешается не ранее, чем через 24 часа после последнего применения препарата бетатиосол-L.

4.6 При применении препарата в соответствии с настоящей инструкцией побочных явлений и осложнений, как правило, не наблюдается.

4.7 В случае появления аллергических реакций использование препарата прекращают и назначают животному антигистаминные и симптоматические средства.

5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 При применении препарата бетатиосол-L следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с лекарственными средствами.

5.2 При работе с препаратом запрещается пить, курить и принимать пищу.

5.3 По окончании работы следует тщательно вымыть руки с мылом.

5.4 Пустые упаковки из-под лекарственного препарата запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии».
350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

Приложение 16

Рассмотрено и одобрено Ученым советом
ФГБНУ «Краснодарский научный центр
по зоотехнии и ветеринарии»
Протокол № 4 от 02 марта 2022 года
Председатель совета, доктор с.-х. наук
_____ Д.В. Осепчук
"02" 03 2022 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата Филоквертин в ветеринарии
(в порядке производственных испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»
350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, д.1.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 ФИЛОКВЕРТИН (FILOKVERTIN) представляет собой раствор, содержащий в 1 мл: диметилсульфоксид – 0,13 мл, макрогол – 51 мг, сухой экстракт травы солянки холмовой – 25 мг, l-орнитин – 20 мг, альфа-липоевая кислота в форме растворимой соли меглюмина тиоктата – 15 мг, дигидрокверцетин – 10 мг, вода для инъекций – остальное.

1.2 По внешнему виду препарат представляет собой раствор коричневого или светло-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом. При хранении возможно образование осадка.

1.3 Фармакотерапевтическая группа – гепатопротектор.

2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1 Филоквертин выпускают в стеклянных флаконах ТУ 9461-010-00480514 объемом 100 мл, которые укупоривают резиновыми пробками ТУ 9467-001-44111344 и закатывают алюминиевыми колпачками.

2.2 Хранят препарат в закрытой упаковке в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте, отдельно от пищевых продуктов и кормов, при температуре от 2 до 25°С.

2.3 Каждая единица фасовки сопровождается инструкцией по применению на русском языке с указанием наименования организации-производителя, ее адреса, названия и назначения продукта, его состава, гарантированных показателей, массы нетто, способа применения, срока и условий хранения, номера партии, мер предосторожности, даты изготовления, надписи «Для животных».

2.4 Срок годности препарата при соблюдении условий хранения – 2 года со дня производства. Не использовать препарат после истечения срока годности.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Филоквертин относится к группе комбинированных гепатопротекторных лекарственных препаратов, компоненты которого избирательно оказывают влияние на гепатоциты, а также оказывают общестимулирующее влияние на метаболизм, что положительно влияет на ход лечения заболеваний печени у животных.

3.2 Гепатопротективное действие препарата обусловлено свойствами входящих в его состав компонентов:

Солянка холмовая – растение, обладающее выраженными гепатозащитными свойствами, не оказывающее негативного побочного действия. Компонент сочетает в себе антиоксидантный, гепатопротекторный и спазмолитический эффект, препятствует накоплению продуктов липопероксидации, снижает уровень холестерина и общих липидов.

Дигидрокверцетин – эталонный антиоксидант, уникальный природный акцептор свободных радикалов кислорода, не имеющий аналогов. Является мощным гепатопротектором, радиопротектором, обладает противовоспалительными, обезболивающими, иммунокоррегирующими свойствами. Гепатопротекторная активность дигидрокверцетина обусловлена тем, что он выводит токсины и яды, предохраняет клетки печени от разрушения вирусами и различными токсическими веществами, препятствует возникновению цирроза печени, обладает противовоспалительным действием.

Альфа-липоевая кислота – один из самых эффективных антиоксидантов, присутствует абсолютно в каждой клетке организма и играет ключевую роль в обмене веществ, способствуя преобразованию глюкозы в энергию. Данная кислота играет важную роль в защите клеток печени, принимает участие в регуляции метаболизма – углеводного, белкового и липидного, препятствует развитию «ожирения» печени и атеросклероза. Кроме того, альфа-липоевая кислота снижает повреждающее воздействие на печень токсинов, поступающих извне или образующихся в самом организме.

L-орнитин (диаминовалериановая кислота) – снижает концентрацию аммиака в плазме крови, участвует в детоксикации организма, нормализуя кислотно-щелочной баланс, стимулирует выработку инсулина и соматотропина (гормона роста).

ДМСО (диметилсулъфоксид) – обладает бактерицидным, местным противовоспалительным и анестезирующим действием, хорошо проникает через биологические мембраны, повышая их проницаемость.

3.3 Филоквертин по степени воздействия относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), при длительном применении в субтоксических дозах не оказывает негативного воздействия на организм животных.

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Филоквертин назначают животным самостоятельно или в составе комплексной терапии при заболеваниях печени различной этиологии (гепатиты, жировая дистрофия печени и др.), а также токсических поражениях печени, вызванных экзо- и эндотоксикозами (микотоксины, ксенобиотики, тяжелые металлы и др.), с профилактической целью – для поддержания нормальной работы печени в периоды жизни коровы, когда степень нагрузки на орган максимальна.

4.2 Противопоказанием к применению филоквертина является повышенная индивидуальная чувствительность животного к компонентам препарата.

4.3 Дозы и способ применения:

Препарат применяют крупному рогатому скоту внутримышечно по 20 мл 1 раз в сутки в течение 14-21 дня. Допускается применение препарата крупному рогатому скоту внутримышечно по 30 мл (по 15 мл с каждой стороны) один раз в сутки с интервалом 3 суток в течение 24 дней (всего 9 инъекций).

При необходимости курс лечения повторяют через 3-4 недели.

С профилактической целью филоквертин применяют внутримышечно по 15 мл 1 раз в сутки в течение 14-ти дней.

Симптомы передозировки у животных не выявлены. Особенностей действия препарата при его первом применении и отмене не установлено.

Убой животных на мясо разрешается не ранее, чем через 24 часа после последнего применения препарата филоквертин.

При применении препарата в соответствии с настоящей инструкцией побочных явлений и осложнений, как правило, не наблюдается.

В случае появления аллергических реакций использование препарата прекращают и назначают животному антигистаминные и симптоматические средства.

5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 При применении препарата филоквертин следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с лекарственными средствами.

5.2 При работе с препаратом запрещается пить, курить и принимать пищу.

5.3 По окончании работы следует тщательно вымыть руки с мылом.

5.4 Пустые флаконы из-под лекарственного препарата запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии».
350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

Приложение 17

Рассмотрено и одобрено Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»
Протокол № 7 от 19 февраля 2026 года
Председатель совета, доктор с.-х. наук
_____ Д. В. Осепчук
"19" февраля 2026 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата ГЕПРАСАН-НЕО
в ветеринарии (в порядке производственных испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО:

Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Гепрасан-НЕО (Geprasan-NEO) – фармакологическое средство для профилактики и терапии заболеваний печени у сельскохозяйственных животных и рыбы, содержащее (в 100 г средства): тиосульфат натрия (натрий серноватистокислый) – 10 г; измельченную траву репешка обыкновенного – 10 г; измельченную наземную часть солянки холмовой – 8 г; измельчённые семена расторопши пятнистой – 5 г; муку семян тыквы – 5 г; дегидрокверцетин – 0,5 г, бентонит – остальное.

1.2 По внешнему виду представляет собой сыпучий мелкодисперсный порошок с растительными включениями зеленовато-серого цвета, гигроскопичный, нейтрального вкуса и легкого специфического запаха.

1.3 Фармакотерапевтическая группа – гепатопротектор с антитоксическими свойствами.

2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1 Гепрасан-НЕО выпускают в герметичных полипропиленовых вакуумных пакетах, фасовкой по 1, 5, 10, и 25 кг.

2.2 Хранят препарат в закрытой упаковке в сухом, без доступа прямых солнечных лучей месте, при температуре от 0 до 25 °С, при влажности воздуха 50-85 %. Следует избегать длительного хранения препарата во вскрытой упаковке.

2.3 Каждая упаковка сопровождается инструкцией по применению на русском языке с указанием наименования организации-производителя, ее адреса, названия и назначения продукта, его состава, гарантированных показателей, массы нетто, способа применения, срока и условий хранения, номера партии, мер предосторожности, даты изготовления, надписью «ДЛЯ ЖИВОТНЫХ».

2.4 Гарантированный срок хранения гепрасана-НЕО составляет 24 месяца. После истечения срока годности препарат не подлежит использованию.

3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Гепрасан-НЕО – комплексный кормовой препарат для профилактики и терапии заболеваний печени неинфекционной этиологии у сельскохозяйственных животных и рыбы, предназначенный для увеличения показателей сохранности и продуктивности поголовья, борьбы с обменными патологиями гепатобилиарной системы, кормовыми токсикозами на животноводческих и рыбоводческих предприятиях.

Эффективность препарата достигается за счет сочетания уникальных компонентов и потенцировании их фармакологических эффектов.

Тиосульфат натрия (натрий серноватистокислый) оказывает выраженное противовоспалительное, детоксикационное, десенсибилизирующее действие. Обладает свойствами антидота по отношению к анилину, бензолу, йоду, меди, ртути, синильной кислоте, сулеме, фенолам. Тиосульфат натрия способен эффективно связывать яды, нейтрализуя их пагубное действие или преображая в менее токсичные вещества.

Репешок обыкновенный стимулирует секреторную и моторную функции печени и желчного пузыря, обладает противомикробным, противовоспалительным и обезболивающим действием.

Солянка холмовая предохраняет паренхиму печени от разрушающего воздействия токсинов и свободных радикалов, мощный природный антиоксидант флавоноидного ряда.

Расторопша пятнистая ингибирует процессы перекисного окисления липидов, активизирует синтез белков и фосфолипидов в гепатоцитах, ускоряет процессы регенерации и детоксикации в печени.

Биоактивные вещества семян тыквы способствуют улучшению оттока желчи, помогают восстановить поврежденные клетки печени и нормализовать их функцию. Жирные кислоты омега-3 и клетчатка, содержащиеся в семенах, помогают снизить уровень холестерина в крови, что важно для профилактики болезней печени и сосудов.

Дигидрокверцетин – эталонный антиоксидант, уникальный природный акцептор свободных радикалов кислорода, не имеющий аналогов. Является мощным гепатопротектором, радиопротектором, обладает противовоспалительными, обезболивающими, иммунокоррегирующими свойствами. Гепатопротекторная активность дигидрокверцетина обусловлена тем, что он выводит токсины и яды, предохраняет клетки печени от разрушения вирусами и различными токсическими веществами, препятствует возникновению цирроза печени и гепатонекротических процессов.

Бентонит в силу своей адсорбционной способности удаляет из желудочно-кишечного тракта лишнюю жидкость, вредные газы и эндотоксины. Помимо этого, происходит усиленное функционирование микроворсинок кишечника, вследствие чего улучшается усвоение пищи. В пищеварительном тракте подавляется активность вредных бактерий из-за изменения концентрации ионов водорода, обусловленных ионообменным действием природных глин, а также стабилизируется кислотно-щелочное равновесие pH среды, и это создает благоприятные условия для развития симбионтной микрофлоры кишечника – инфузорий, лакто- и бифидобактерий.

3.2 Гепрасан-НЕО по степени воздействия относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), в терапевтических дозах не оказывает общетоксического, местно-раздражающего, аллергизирующего, эмбриотоксического и тератогенного действия.

4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Гепрасан-НЕО назначают сельскохозяйственным животным и рыбе при патологиях печени неинфекционной этиологии, спорадических или массовых токсикозах, при отравлениях микотоксинами, нитратами, нитритами, солями тяжелых металлов.

4.2 Противопоказанием к применению Гепрасана-НЕО является повышенная индивидуальная чувствительность живого объекта к компонентам препарата.

4.3 Дозы и способ применения:

Гепрасан-НЕО рекомендуется для лечения патологий печени и токсикозов у сельскохозяйственных животных в дозе 3 % на единицу массы корма (терапевтическая доза), для профилактики – 1 % на единицу массы корма (профилактическая доза). Курс применения при терапии и профилактике – ежедневно в течение 21 дня. Гепрасан-НЕО рекомендуется для лечения патологий печени и токсикозов у осетровых и лососевых рыб, выращиваемых на объектах рыбоводства, в дозе 1,5 % на единицу массы корма – терапевтическая доза, профилактическая доза – 1,0 %. Курс применения при терапии – 90–120 дней, профилактике – 60 дней. Допускается постоянное применение препарата в составе полнорационного комбикорма в дозе 0,5 % на единицу массы корма для борьбы с возникновением кормовых гепатозов и токсикозов в рыбоводческих хозяйствах. Препарат рекомендуется вносить при производстве гранулированного или экструдированного корма или методом перегрануляции готового комбикорма.

4.4 Симптомы передозировки у животных и рыбы не выявлены. Особенностей действия гепрасана-НЕО при его первом применении и отмене не установлено.

4.5 Убой животных и рыбы на мясо после последнего применения гепрасана-НЕО допускается без ограничений.

4.6 Применение гепрасана-НЕО в соответствии с настоящей инструкцией побочных явлений и осложнений, как правило, не вызывает.

5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 При применении гепрасана-НЕО следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с лекарственными средствами и добавками.

5.2 Пустые упаковки из-под препарата запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

Приложение 18

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ООО «АФ «Хуторок»
Тимашевского района
Краснодарского края
Петров В.А.
_____ 2019 г.

АКТ

о проведении научно-исследовательских работ по клиническому и лабораторному обследованию поголовья коров с целью отбора животных для выполнения задач проекта № 19-416-233016 «Изучение роли полиморфизма гена лептина в развитии жирового гепатоза у крупного рогатого скота для выявления предикторов профилактики»

Нами, главным ветеринарным врачом ООО «АФ «Хуторок» Малышко Ю.В., заведующим отделом эпизоотологии, микологии и ВСЭ ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», к.в.н. Мирошниченко П.В., научным сотрудником ФГБНУ КНЦЗВ Абрамовым А.А. и младшим научным сотрудником Долговым Е.П. проведен клинический осмотр поголовья, УЗИ-диагностика состояния печени животных и забор крови для лабораторных тестов.

Исследования в 2019 году проводились в условиях молочно-товарных ферм ООО «Хуторок» Тимашевского района Краснодарского края, всего было происследовано 280 коров голштинской породы (использовались клинические, биохимические, гематологические и инструментальные методы исследования), отобрано 60 проб молока от больных гепатозом и здоровых животных для лабораторных тестов.

При клиническом осмотре коров с подозрением на жировой гепатоз, установлено общее угнетение, снижение аппетита, дистония преджелудков с нарушением ритмичности и силы руминаций, тусклость и ломкость шерстного покрова. У 40 % из них отмечена бледность слизистых, у 60 % – зарегистрирована незначительная их иктеричность. Диагноз подтверждался УЗИ-диагностикой состояния печени животных: контуры органа ровные с

закруглениями, визуализируются неотчетливо, размеры печени увеличены, эхогенность органа изменена, повышена, в паренхиме лоцируются немногочисленные гиперэхогенные включения (наиболее вероятно очаги липоматоза, что свидетельствует о начальной стадии жировой дистрофии), сосудистый рисунок не изменен, структура на большей части органа однородная зернистая. Повышения температуры тела и спленомегалии в ходе исследований не обнаружено.

В ходе лабораторных тестов крови коров установлено, что гепатопатология у коров проявлялась повышением значений гепатоиндикаторных ферментов (АлАТ, АсАТ и ЩФ), активацией процессов перекисного окисления липидов, и уровня эндогенной интоксикасии. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в концентрации малонового диальдегида, который у больных животных достоверно превышал аналогичный показатель клинически здоровых коров на 52,8 %. Разница в других продуктах липопероксидации между больным и здоровыми коровами составила – по диеновым конъюгатам 29,2 % и по кетодиенам 40,4 %.

При определении уровня эндогенной интоксикации в организме коров зарегистрировано, что у здоровых коров средний уровень МСМ составлял 0,125 ±0,016 ед.оп.пл., а у больных гепатозом коров – 0,291 ±0,039 ед.оп.пл.

На основании комплексных исследований 280 коров голштинской породы произведена выборка из 100 здоровых и 50 больных жировым гепатозом животных для дальнейшего генотипирования.

Гл. ветеринарный врач
ООО «АФ Хуторок» Малышко Ю.В.

Зав. отделом эпизоотологии,
микологии и ВСЭ
ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н. Мирошниченко П.В.

Научный сотрудник
отд. фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Абрамов А.А.

Младший научный сотр.
отд. фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Долгов Е.П.

Приложение 19

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ЗАО «Приазовское»
Славянского района
Краснодарского края
Сирота И.А.
_____ 2020 г.

АКТ

о проведении научно-исследовательских работ по клиническому и лабораторному обследованию поголовья коров с целью отбора животных для выполнения задач проекта № 19-416-233016 «Изучение роли полиморфизма гена лептина в развитии жирового гепатоза у крупного рогатого скота для выявления предикторов профилактики»

Нами, главным ветеринарным врачом ЗАО «Приазовское» Магомедовым М.О., заведующим отделом эпизоотологии, микологии и ВСЭ ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», к.в.н. Мирошниченко П.В., научным сотрудником ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н. Абрамовым А.А., научным сотрудником ФГБНУ КНЦЗВ Долговым Е.П. проведены клинические исследования поголовья (клинический осмотр и ульсонография печени коров), отбор биологического материалы для лабораторных исследований, сбор сведений по динамике удоев от больных жировым гепатозом и здоровых животных.

Исследования проводились в сентябре-ноябре 2020 г. в условиях молочно-товарной фермы ЗАО «Приазовское» Славянского района Краснодарского края, клиническим исследованиям подверглись 120 коров голштинской породы, из которых от 75 была отобрана кровь для лабораторных тестов с целью подтверждения предварительного диагноза – жировой гепатоз.

При клиническом осмотре коров с подозрением на жировой гепатоз, установлено общее угнетение, снижение удоев, ухудшение аппетита, дистония преджелудков с нарушением ритмичности и силы руминаций, тусклость и ломкость шерстного покрова. У некоторых животных отмечалась иктеричность кожи и слизистых оболочек. Диагноз подтверждали УЗИ-диагностикой состояния печени животных: эхогенность органа в большинстве случаев повышена, в паренхиме фиксируются немногочисленные гиперэхогенные включения (очаги липоматоза),

сосудистый рисунок не изменен, структура на большей части органа однородная зернистая. Температура тела животных в норме.

Диагноз гепатоз был подтвержден данными биохимического исследования крови коров. Нарушение протеинсинтетической функции печени проявилось гипопротеинемией, также патология подтверждалась повышением значений гепатоиндикаторных ферментов (АлАТ, АсАТ и ЩФ), активацией процессов перекисного окисления липидов, и уровня эндогенной интоксикасии. У 50 % коров присутствовало незначительное проявление воспалительных процессов в печени, что обуславливало среднее повышение γ-глобулинов и положительную тимоловую пробу.

На основании комплексных исследований 120 коров голштинской породы диагноз «жировой гепатоз» подтвержден у 50 голов, биологический материал от которых отправлен для генотипирования.

Гл. ветеринарный врач
ЗАО «Приазовское» Магомедов М.О.

Зав. отделом эпизоотологии,
микологии и ВСЭ
ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н. Мирошниченко П.В.

Научный сотрудник
отд. фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Абрамов А.А.

Научный сотрудник
отд. фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Долгов Е.П.

Приложение 20

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ООО «АФ «Хуторок»
Тимашевского района
Краснодарского края
Петров В.А.
19 декабря 2018 г.

АКТ
о проведении испытаний по влиянию препарата бетатиосол-L
на биохимические показатели крови коров

Нами, главным ветеринарным врачом ООО «АФ «Хуторок» Малышко Ю.В., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семененко М.П., ведущим научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» Тяпкиной Е.В. и аспирантом отдела Абрамовым А.А., в период с ноября по декабрь 2018 года проводились исследования по влиянию гепатопротекторного препарата бетатиосол-L на биохимические показатели крови коров.

В опыте использовали послеотельных коров молочного направления продуктивности 4-5 летнего возраста, разделенных на 2 группы по 10 животных в каждой.

Первая группа – опыт, животные с нарушениями обмена веществ и патологией печени. Вторая группа – опыт, здоровые животные.

Согласно схеме исследований, коровам первой опытной группы внутримышечно, в заднебедренную группу мышц вводили бетатиосол-L в дозе 20 мл один раз в сутки на протяжении 21 дня. Коровам второй опытной группы препарат применялся по аналогичной схеме.

На протяжении всего периода исследований за состоянием животных осуществлялся клинический контроль, а также оценивалась местная реакция кожи в местах инъекций. Из каждой группы у коров на 7, 14 и 21 дни эксперимента отбиралась кровь для биохимического анализа.

Биохимическими исследованиями установлено, что применение бетатиосола-L коровам 1-й опытной группы выявило положительную динамику в содержании общего белка и фракционного состава сыворотки крови животных. При фоновых исследованиях в первой опытной группе этот показатель регистрировался за нижней границей нормы (69,8±2,24 г/л), а к концу эксперимента его концентрация увеличилась на 15,2%, составив 80,4±2,48 г/л. Во второй опытной группе в динамике отмечена тенденция к увеличению общего белка в крови животных на 7,2%. Оценка качественного состава белка вы-

явила стабилизирующее влияние препарата на уровень белковых фракций, при котором произошло достоверное увеличение количества альбуминовой фракции до нижних пределов видовой нормы, при одновременном снижении уровня γ-глобулинов (на 18,8%) у 1-й опытной группы.

Влияние бетатиосола-L характеризовалось достоверным увеличением уровня мочевины в первой опытной группе на 34,8% в сравнении с начальными показателями группы. Этот эффект проявился и во второй опытной группе животных, однако увеличение было менее значительным и составило 15,6%.

При оценке содержания глюкозы в сыворотке крови следует отметить достоверное увеличение ее концентрации в первой опытной группе на 41,2%. Во второй опытной группе содержание глюкозы к концу экспериментального периода возросло на 21,7%.

Данные о результатах влияния бетатиосола-L на активность ферментов свидетельствовали об ослаблении цитолитического синдрома. Так, в первой опытной группе уровень АлАт снизился на 30,7% АсАТ – на 36,9%. На здоровых животных подобного фармакодинамического эффекта от применения бетатиосола-L не установлено.

Применение бетатиосола-L способствовало увеличению уровня каротина в обеих опытных группах. Так, в первой опытной группе через три недели применения препарата уровень каротина увеличился в 1,48 раза от начальных значений. Во второй опытной группе препарат проявил более выраженное действие – уровень исследуемого показателя достоверно увеличился в 1,72 раза.

Гл. ветеринарный врач
ООО «АФ «Хуторок» Малышко Ю.В.

Зав. отделом фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н. Семененко М.П.

Ведущий научный сотрудник
отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Тяпкина Е.В.

Аспирант отдела фармакологии Абрамов А.А.

Приложение 21

УТВЕРЖДАЮ:
Директор
ООО «Агрофирма Кубань»
Северского района
Краснодарского края
_____ Абдулаев И.А.
«__» _____ 2019 г.

АКТ

о проведении испытаний по изучению терапевтической эффективности препарата бетатиосол-L при гепатозах у коров

Нами, главным ветеринарным врачом ООО «Агрофирма Кубань» нестеровым В.М., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» д.в.н. Семененко М.П., ведущим научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» Тяпкиной Е.В. и аспирантом отдела Абрамовым А.А., в период с марта по май 2019 года проводились исследования по определению терапевтической эффективности гепатопротекторного препарата бетатиосол-L при гепатозах у коров.

Исследования проводили на молочных коровах, больных жировой дистрофией печени, разделенных на 3 группы. Первой группе (опыт) бетатиосол-L вводили 1 раз в сутки в дозе 20 мл ежедневно на протяжении 21 дня, 2-й группе (опыт) препарат вводили в дозе 30 мл 1раз в 3 дня на протяжении 21 дня, 3-я группа (негативный контроль) – больные животные, которым гепатопротектор не применялся.

Применение препарата оказало нормализующее влияние на клинический и метаболический статус животных. Клинически это проявлялось улучшением аппетита, активизацией процессов пищеварения, нормализацией двигательной функции рубца. Число жвачных периодов увеличилось до 3-4 раз, жевательных движений – до 45-55. Начиная с третьей недели терапии у коров улучшилось состояние кожных покровов и слизистых оболочек тела.

Под влиянием препарата у опытных коров произошло увеличение содержания гемоглобина на 3,5-3,8 %, цветового показателя – на 10,4-11,0 %, отмечена тенденция к возрастанию эритроцитов на 9,8-11,9 %, при одновременном снижении числа лейкоцитов на 21,8-24,3 % относительно начальных показателей.

К 12-му дню терапии у опытных животных наметилась нормализация уровня общего белка до верхних значений видовой нормы (86,4-87,8 г/л) и фракционного состава сыворотки крови, обусловленная увеличением уровня альбуминов на 17,6-21,4 % фоне снижения уровня гамма-глобулиновой

фракции на 38,5-41,8 %. Изменения в показателях трансаминаз и щелочной фосфатазы характеризовались существенными различиями между опытными и контрольными группами: по АлАТ – 47,1-54,9 %, АсАТ – 43,4-46,9 %, ЩФ – 48,0-50,5 %, что говорит о значительном снижении синдрома цитолиза гепатоцитов и уменьшении холестаза в печени опытных животных. За счет действия бетаина гидрохлорид, входящего в состав препарата, произошла нормализация липидного состава крови и увеличение таких показателей как холестерин и триглицериды на 37,0-46,8 %, триглицеридов – на 5,6-18,8 % со-ответственно.

По результатам контрольного удоя коров установлено, что в опытных группах количество молока за дойку превысило показатели контрольных аналогов на 7,3 и 6,1 л соответственно.

Ультрасонография печени опытных животных показала наличие регенеративных процессов в паренхиме опытных коров. Края печени были ровными, с однородной структурой, гиперэхогенность паренхимы печени отсутствовала.

Проводимая фармакотерапия гепатопатий у коров привела к положительным результатам, позволяя выявить ряд эффектов, которые оказали влияние на метаболические процессы в печени, обеспечивая улучшение клинического состояния, восстановление биохимических показателей крови и активизацию синтезобразующих процессов в гепатоцитах печени коров.

Гл. ветеринарный врач
ООО «Агрофирма Кубань» Головко М.С.

Зав. отделом фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н. Семененко М.П.

Ведущий научный сотрудник
отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Тяпкина Е.В.

Аспирант отдела фармакологии Абрамов А.А.

Приложение 22

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ООО «АФ «Хуторок»
Тимашевского района
Краснодарского края
Петров В.А.
20 мая 2019 г.

АКТ
о влиянии препарата бетатиосол-L на антиоксидантную защиту организма коров

Нами, главным ветеринарным врачом ООО «АФ «Хуторок» Малышко Ю.В., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» д.в.н. Семененко М.П., ведущим научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» Тяпкиной Е.В. и аспирантом отдела Абрамовым А.А., в период с марта по май 2019 года проводились исследования по влиянию препарата бетатиосол-L на показатели антиоксидантной защиты коров.

В опыте использовали две группы коров 4-5 летнего возраста по 10 животных в каждой. Первая группа – опыт, животные с нарушениями обмена веществ и патологией печени. Вторая группа – опыт, здоровые животные.

Согласно схеме исследований, коровам первой опытной группы внутримышечно, в заднебедренную группу мышц вводили бетатиосол-L в дозе 20 мл один раз в сутки на протяжении 21 дня. Коровам второй опытной группы препарат применялся по аналогичной схеме.

Кровь для оценки антиоксидантной защиты организма отбиралась у опытных животных на 7-й и 21-й день эксперимента.

Поскольку в генезе многих состояний организма универсальным неспецифическим звеном является повреждение мембран клеток в результате перекисного окисления липидов, то концентрация перекисных продуктов является одним из важнейших факторов, свидетельствующим о гомеостазе всех систем организма. В связи с этим, нами изучались продукты перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в крови коров, участвующих в эксперименте, таких как: первичные продукты – диеновые конъюгаты (ДК) и кетодиены (КД), вторичные продукты – малоновый диальдегид (МДА).

Анализ содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови коров свидетельствует о снижении накопления продуктов липопероксидации при применении препарата бетатиосол-L.

На начальном этапе исследований у коров первой опытной группы было выявлено увеличение уровня диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА). Однако применение препарата способствовало снижению данных показателей на 17,9% и 13,5%.

Следует отметить, что бетатиосол-L оказал влияние и на содержание продуктов липопероксидации в крови здоровых животных. Уровень ДК по этой группе коров снизился на 9,0%, МДА – соответственно на 8,1%

Таким образом, применение препарата бетатиосол-L способствует повышению антиоксидантной активности организма животных и снижению накопления в крови продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов, кетодиенов и малонового диальдегида.

Гл. ветеринарный врач
ООО «АФ «Хуторок» Малышко Ю.В.

Зав. отделом фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н. Семененко М.П.

Ведущий научный сотрудник
отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Тяпкина Е.В.

Аспирант отдела фармакологии Абрамов А.А.

Приложение 23

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ООО «Смоленское»
Северского района
Краснодарского края

_____ Шевченко С.М.
_____ 2019 г.

АКТ

о проведении испытаний по определению терапевтической эффективности препарата бетатиосол-L при терапии острого паренхиматозного гепатита молочных коров

Нами, главным ветеринарным врачом ООО «Смоленское», Семеновым Ф.И., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семененко М.П., аспирантами отдела Абрамовым А.А. и Долговым Е.П. в период с мая по июнь 2019 года проводились исследования по определению терапевтической эффективности препарата бетатиосол-L при остром паренхиматозном гепатите молочных коров.

В опыте использовали коров молочного направления 4-5 летнего возраста, разделенных на 2 группы по 10 животных в каждой.

Первая группа – опыт, животные с признаками острого паренхиматозного гепатита, которым помимо симптоматической терапии применялся бетатиосол-L в дозе 30 мл на животное ежедневно в течение 14 дней.

Вторая группа – контроль, больные острым гепатитом животные, которым применялась только симптоматическая терапия.

При выявлении терапевтической эффективности препарата бетатиосол-L коровам с острым паренхиматозным гепатитом, установлено достоверное снижение уровня общего белка на 13,5 % при одновременном увеличении концентрации альбуминов и α-глобулинов на фоне снижения γ-глобулиновой фракции до пределов физиологической нормы.

Динамика уровня ферментов в группе с гепатопротекторной терапией показала наличие их интенсивного снижения АсАТ (на 27,5 %), АлАТ (на 50,4 %) и ЩФ (в 1,51 раза).

Выявлена более эффективная коррекция нарушений углеводного обмена, которая проявилась в увеличении уровня глюкозы на 41,2 %, триглицеридов на 42,1 % при одновременном снижении концентрации холестерина на 7,9 %, билирубина – в 3,1 раза. Клинически это проявилось ослаблением желтушности слизистых оболочек у опытных животных.

Произошла нормализация работы желудочно-кишечного тракта, повысился аппетит, наладилась дефекация. Стала восстанавливаться молочная

продуктивность. Концентрация молекул средней массы у опытных животных снизилась на 31,6 % в сравнении с фоновыми значениями.

Ультразвуковое исследование установило нормализацию размеров печени у 75 % животных опытной группы.

Таким образом, результатами эксперимента установлено, что бетатиосол-L в максимальной терапевтической дозе способен купировать развитие острого паренхиматозного гепатита у коров в течение 2-х недельного ежедневного курса применения.

Гл. ветеринарный врач
ООО «Смоленское» Семенов Ф.И.

Зав. отделом фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н. Семененко М.П.

Аспирант отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Долгов Е.П.

Аспирант отдела фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Абрамов А.А.

Приложение 24

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ЗАО «Приазовское»
Славянского района
Краснодарского края
Сирота И.А.
21.09.2021 г.

АКТ
о проведении испытаний по изучению терапевтической эффективности препарата филоквертин при гепатозах у коров

Нами, главным ветеринарным врачом ЗАО «Приазовское» Магомедовым М.О., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» д.в.н. Семененко М.П., старшим научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н. Абрамовым А.А. и научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ Долговым Е.П., в период с августа по сентябрь 2021 года проводились исследования по определению терапевтической эффективности гепатопротекторного препарата филоквертин при гепатозах у коров.

Исследования проведены на молочных коровах, больных жировой дистрофией печени, разделенных на 3 группы. Первой группе (опыт) филоквертин вводился 1 раз в сутки в дозе 20 мл ежедневно на протяжении 14 дней, 2-й группе (опыт) – в дозе 30 мл 1раз в 3 дня на протяжении 24 дней, 3 группа (негативный контроль) – больные животные, которым гепатопротектор не применялся.

Применение препарата оказало нормализующее влияние на клинический и метаболический статус животных. Клинически это проявлялось улучшением аппетита, активизацией процессов пищеварения, нормализацией двигательной функции рубца. Число жвачных периодов увеличилось до 3-4 раз, жевательных движений – до 45-55. Начиная со 2 недели терапии у коров улучшилось состояние кожных покровов и слизистых оболочек тела.

Под влиянием препарата у опытных коров произошло увеличение содержания гемоглобина на 3,9-4,2 %, цветового показателя – на 9,5-10,4 %, отмечена тенденция к возрастанию эритроцитов на 9,5-11,3 %, при одновременном снижении числа лейкоцитов на 20,4-22,8 % относительно начальных показателей.

По завершению эксперимента у животных опытных групп наметилась нормализация уровня общего белка (84,3-86,8 г/л) и фракционного состава сыворотки крови, обусловленная увеличением уровня альбуминов на 17,0-20,1 % фоне снижения уровня гамма-глобулиновой фракции на 38,0-40,5 %. Изменения в показателях трансаминаз и щелочной фосфатазы характеризовались существенными различиями между опытными и контрольными группами: по АлАТ – 47,8-58,3 %, АсАТ – 35,4-40,2 %, ЩФ – 41,0-46,3 %, что говорит о значительном снижении синдрома цитолиза гепатоцитов и уменьшении холестаза в печени опытных животных. За счет действия компонентов препарата произошла нормализация липидного состава крови и увеличение таких показателей как холестерин – на 31,0-35,7 %, триглицеридов – на 5,4-9,6 % соответственно.

По результатам контрольного удоя коров установлено, что в опытных группах количество молока за дойку превысило показатели контрольных аналогов на 28,3 и 25,4 % соответственно.

Ультрасонография печени опытных животных показала наличие регенеративных процессов в паренхиме опытных коров. Края печени были ровными, с однородной структурой, гиперэхогенность паренхимы печени отсутствовала.

Проводимая фармакотерапия жирового гепатоза коров привела к положительным результатам, позволяя выявить ряд эффектов, которые оказали влияние на метаболические процессы в печени, обеспечивая улучшение клинического состояния животных, восстановление биохимических показателей крови и повышение молочной продуктивности коров.

Гл. ветеринарный врач
ЗАО «Приазовское» Магомедов М.О.

Зав. отделом фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н. Семененко М.П.

Ст. научн. сотрудник
отд. фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н. Абрамов А.А.

Научный сотрудник
отд. фармакологии
ФГБНУ КНЦЗВ Долгов Е.П.

Приложение 25

Генеральный директор
ЗАО «Приазовское»
Славянского района
Краснодарского края
Сирота И.А.
2025 г.

ОТЗЫВ
о применении гепатопротекторного препарата филоквертин при терапии гепатозов у коров в ЗАО «Приазовское»

В период с августа по сентябрь 2021 года главным ветеринарным врачом ЗАО «Приазовское» Магомедовым М.О. и сотрудниками предприятия-разработчика ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» проводились исследования по определению терапевтической эффективности экспериментального гепатопротекторного препарата филоквертин при гепатозах у коров.

В ходе испытаний были отработаны следующие схемы применения препарата:

Исследования проведены на 30 молочных коровах, больных жировой дистрофией печени, разделенных на 3 группы. Первой группе (опыт) филоквертин вводился 1 раз в сутки в дозе 20 мл ежедневно на протяжении 14 дней, 2-й группе (опыт) – в дозе 30 мл 1раз в 3 дня на протяжении 24 дней, 3 группа (негативный контроль) – больные животные, которым гепатопротектор не применялся.

После проведенной экспериментальной терапии отметили, что применение филоквертина оказало нормализующее влияние на клинический и метаболический статус животных. Клинически это проявлялось улучшением аппетита, активизацией процессов пищеварения, нормализацией двигательной функции рубца.

Под влиянием препарата у опытных коров произошло увеличение показателей красной крови: гемоглобина на 3,9-4,2 %, цветового показателя – на 9,5-10,4 %, отмечена тенденция к возрастанию эритроцитов на 9,5-11,3 %, при одновременном снижении числа лейкоцитов на 20,4-22,8 % относительно начальных показателей. По завершению эксперимента у животных опытных групп наметилась нормализация биохимических показателей крови, изменения по АлАТ – 47,8-58,3 %, АсАТ – 35,4-40,2 %, ЩФ – 41,0-46,3 % в сторону снижения показателей в сравнении со значениями контрольной группы.

По результатам контрольного удоя коров установлено, что в опытных группах количество молока за дойку превысило показатели контрольных аналогов на 28,3 и 25,4 % соответственно. Ультрасонография печени опытных животных показала наличие регенеративных процессов в паренхиме опытных коров. Экономический эффект от применения препарата составил 7,5 рублей на один рубль затрат.

Считаем, что применение препарата филоквертин с целью лечения жирового гепатоза у коров является высокоэффективным и экономически целесообразным.

Гл. ветеринарный врач
ЗАО «Приазовское» Магомедов М.О.

Приложение 26

УТВЕРЖДАЮ:
Директор
НПХ «Кореновское»
Команов А.П.
«11» ноября 2021 г.

АКТ

о проведении испытаний по определению эффективности применения филоквертина при остром паренхиматозном гепатите коров

Нами, главным ветеринарным врачом НПХ «Кореновское» Кореновского района Краснодарского края Пелипенко А.В., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» д.в.н. Семененко М.П., старшим научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н. Абрамовым А.А. и научным сотрудником отдела фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ Долговым Е.П., в период с октября по ноябрь 2021 года проводились исследования по определению терапевтической эффективности гепатопротекторного препарата филоквертин при остром паренхиматозном гепатите у коров.

Опытной базой послужили больные коровы из животноводческого хозяйства, кровь которых была направлена в отдел фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института с целью определения характера патологии, резко возникшей у группы молочных коров. Из 31 образца сыворотки крови, отобранной от животных, 20 коровам, исходя из результатов биохимического исследования, был предварительно поставлен диагноз «острый паренхиматозный гепатит».

Клиническое исследование и результаты ультразвуковой диагностики, позволили подтвердить предварительный диагноз.

Для проведения опыта из больных коров было сформировано 2 группы по 10 животных в каждой. Опытной группе помимо симптоматического лечения (инфузионная терапия – раствор Рингера-Локка / физиологический раствор +5 % глюкозы и аскорбиновая кислота, кетопрофен или айнил, атропин), проведена патогенетическая терапия по схеме: внутримышечное введение филоквертина в дозе 20 мл дважды в день в течение 14 дней. Во второй группе применялась только симптоматическая терапия.

Эффективность терапии оценивали по изменениям клинической картины заболевания, результатам биохимического исследования крови, УЗИ печени коров. Оценивая эффективность включения гепатопротекторного препарата в систему лечения острого гепатита, в исследуемых группах животных был проведен анализ особенностей изменения биохимического гомеостаза у коров.

Установлено, что определяющим критерием эффективности гепатопротекторной терапии явилось ее влияние на белковый обмен. В опытной

группе отмечено достоверное снижение уровня общего белка на 14,2 % при одновременном увеличении концентрации альбуминов и α-глобулинов на фоне снижения γ-глобулиновой фракции до пределов физиологической нормы.

При этом особенность протеинограмм коров, больных острым паренхиматозным гепатитом, которым не проводилась гепатопротекторная терапия, заключалась в снижении уровня альбумина и альбумин-глобулинового коэффициента.

Динамика уровня ферментов в группе с гепатопротекторной терапией показала наличие интенсивного снижения АсАТ (на 25,8 %), АлАТ (на 57,2 %) и ЩФ (в 1,44 раза). У контрольной группы снижение гепатоиндикаторных ферментов отмечено только по уровню щелочной фосфатазы – на 12,8 % от фоновых значений. Это, скорее всего, свидетельствует о переходе острой фазы воспалительного процесса в его хроническую форму.

Выявлена более эффективная коррекция нарушений углеводного обмена, которая проявилась в увеличении уровня глюкозы в группе опытных коров на 40,3 %. Очевидно положительное влияние филоквертина на липидный обмен, который отразился в увеличении уровня триглицеридов на 42,1 % при одновременном снижении концентрации холестерина на 7,9 % (без достоверных различий по группе). Уровень билирубина в сравнении с фоновыми значениями снизился в 3,3 раза, группой контроля – в 2,1 раза соответственно. Клинически это проявилось ослаблением желтушности слизистых оболочек у опытных животных. Произошла нормализация работы желудочно-кишечного тракта, повысился аппетит, наладилась дефекация. Стала восстанавливаться молочная продуктивность.

Ультразвуковое исследование установило нормализацию размеров печени у 70 % животных опытной группы. Края печени были ровными, с однородной структурой. Паренхима печени изоэхогенная, характерная для здоровой печеночной ткани. Структура органа однородная зернистая.

Таким образом, результатами проведенного клинического эксперимента установлено, что инъекционный препарат филоквертин в дозе, примененной в контексте данного опыта для лечения коров на молочно-товарной ферме, способен остановить развитие острого паренхиматозного гепатита у животных в течение 2-х недельного ежедневного курса применения.

Гл. ветеринарный врач НПХ «Кореновское» Пелипенко А.В.

Зав. отделом фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ, д.в.н. Семененко М.П.

Ст. научн. сотрудник отд. фармакологи ФГБНУ КНЦЗВ, к.в.н. Абрамов А.А.

Научный сотрудник отд. фармакологии ФГБНУ КНЦЗВ Долгов Е.П.

Приложение 27

Утверждаю:
Директор ФГБНУ КНЦЗВ
_____Д. В. Осепчук
«31» марта 2021 г.

АКТ

внедрения результатов научно-инновационной деятельности

1. Наименование внедряемого мероприятия: проведение клинико-лабораторных исследований крупного рогатого скота, разработка и внедрение научно-обоснованных мероприятий, направленных на повышение эффективности терапии стеатоза у овец.

2. Каким научно-исследовательским учреждением предложено к внедрению: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии».

3. Краткая характеристика внедряемой разработки: Объект внедрения – препарат гепарасан-НЕО, который в качестве действующих веществ содержит: натрий серноватистокислый, измельченную траву репешка обыкновенного, измельченную наземную часть солянки холмовой, измельчённые семена расторопши пятнистой, муку семян тыквы, дегидрокверцетин, бентонит.
С целью определения эффективности действия нового гепатопротекторного препарата гепрасан-НЕО и для оздоровления овцеводческого хозяйства, где присутствует выраженная проблема кетоза и патологий печени незаразного генеза, был проведен курс патогенетической терапии поголовья овец южной мясной породы. Гепрасан-НЕО задавался групповым методом непрерывно в течение 21 дня в дозе 3 % на тонну корма.
Предварительно из общего поголовья больных овец (120 голов), которые в дальнейшем прошли курс фармакотерапии Гепрасаном-НЕО, была отобрана экспериментальная группа в количестве 20 животных, у которых была взята кровь для фоновых биохимических исследований. Далее овцы были разделены на 2 группы по 10 животных: 1 группа (опытная) в течение 21 дня получала гепрасан-НЕО, 2 группа (контрольная) гепатопротекторную терапию не получала.
Содержание животных стойловое, кормление осуществлялось сеном (около 50 % от общей питательности), остальное – силос, барда, концентраты. Через 21 день терапии препаратом у животных, отобранных в группы, производился повторный отбор крови для лабораторных тестов.

Оценка результатов эксперимента проводилась по динамике изменений биохимических показателей крови, влиянию препарата на антиоксидантную систему организма, продуктам перекисного окисления липидов, изменению детоксикационной функции печени животных по уровню МСМ в крови овец.

4. Наименование организации, где проведено внедрение: научно-производственный отдел (племенная овцеферма) ФГБНУ КНЦЗВ.

5. Год и объем внедрения: 2021 г., 120 овец.

6. Результаты внедрения.
Включение препарата гепрасан-НЕО в схему лечения стеатоза у овец значительно повышает эффективность терапевтических мероприятий, позволяя быстро купировать клинические признаки болезни, оптимизировать гемограмму и биохимические показатели крови, отражающие состояние белкового, углеводного и минерального обменов, печени, эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов. С учетом полученных результатов препарат гепрасан-НЕО может быть эффективно использован для терапии стеатоза у овец южной мясной породы в масштабах овцеводческого хозяйства.

7. Экономическая эффективность:
Доходы от реализации результатов научно-производственной деятельности (оздоровление хозяйства от жирового гепатоза – стеатоза и реализации части пролеченного поголовья) составили 760 тыс. рублей.

Ответственные за внедрение:

а) от Краснодарского НИВИ – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»:

Заведующая отделом фармакологии,
доктор ветеринарных наук:
_____М.П. Семененко

Научный сотрудник
отдела фармакологии,
кандидат ветеринарных наук
_____А.А. Абрамов

«29» марта 2021 г.

б) от ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»:

Директор,
доктор сельскохозяйственных наук
_____Л.В. Осепчук

Главный ветеринарный врач:
_____А.Е. Олейников

Приложение 28

Утверждаю:
ИП Турченко А.А.

_____ А.А. Турченко

«23» _____ 2023 г.

АКТ

внедрения результатов научно-инновационной деятельности

1. Наименование внедряемого мероприятия: проведение клинико-лабораторных исследований радужной форели, разработка и внедрение научно обоснованных мероприятий, направленных на повышение эффективности фармакопрофилактики при гепатозе форели на объектах рыбоводства.

2. Каким научно-исследовательским учреждением предложено к внедрению: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии».

3. Краткая характеристика внедряемой разработки: объект внедрения – препарат гепрасан-НЕО, который в качестве действующих веществ содержит бентонит; натрий серноватистокислый; траву репешка обыкновенного; наземную часть солянки холмовой; семена расторопши пятнистой; семена тыквы; дигидрокверцетин.

С целью определения эффективности действия нового гепатопротекторного препарата гепрасан-НЕО при профилактике гепатозов на объектах рыбоводства края был проведен эксперимент на сеголетках гибрида (подвида) радужной форели – янтарная форель (золотая форель). С целью проведения производственного опыта было сформировано 2 группы молоди янтарной форели по 3350 рыб в каждой. Каждая группа содержалась в типовом полипропиленовом бассейне. Контрольная группа получала только полнорационный гранулированный корм, опытная группа в течение 90 дней получала комбикорм с добавлением 1,0 % исследуемого гепатопротектора на единицу массы корма.

Для оценки результатов эксперимента в ходе проведения опыта и по его завершению у рыб опытной и контрольной групп определялись следующие показатели: средняя масса рыбы, длина тела по окончанию эксперимента, валовой прирост 1 рыбы за 90 дней, среднесуточный прирост, коэффициент упитанности, потребление корма на 1 голову за период эксперимента, затраты кормов на 1 кг прироста массы рыбы. По завершению клинической части эксперимента у 5 рыб из каждой группы была отобрана кровь для биохимических тестов, проведены патоморфологические и гистологические исследования печени рыбы, участвующей в эксперименте.

4. Наименование организации, где проведено внедрение: Рыбоводческое хозяйство ИП Турченко А.А. Староминского района, Краснодарского края.

5. Год и объем внедрения: 2023 г., 6700 шт. сеголеток янтарной форели.

6. Результаты внедрения: включение препарата гепатозащитной направленности в схему профилактики гепатопатий на данном рыбоводческом предприятии показало, что гепрасан-НЕО в составе продукционных кормов для молоди форели достоверно уменьшает нагрузку на пищеварительный тракт рыбы, способствует более полному усвоению питательных веществ, увеличивает приросты массы и улучшает конверсию корма, снижает токсическую нагрузку на организм, стимулирует защиту и восстановление гепатоцитов. Результаты проведенного эксперимента позволяют сделать вывод, что применение гепрасана-НЕО в составе комбикорма для лососевых рыб оправдано с ветеринарной, зоотехнологической и экономической точек зрения, так как позитивно влияет как на ростовые параметры рыбы, так и на биохимический состав внутренних сред организма и гистоструктуру целевого органа исследований.

7. Экономическая эффективность:
Доходы от реализации результатов научно-производственной деятельности (оздоровление хозяйства, снижение затрат корма, реализации дополнительно полученной продукции) составили 360 тыс. рублей.

Ответственные за внедрение:

а) от Краснодарского НИВИ – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»:

Директор,
заведующая отделом фармакологии,
доктор ветеринарных наук
_____ М.П. Семененко

Старший научный сотрудник
отдела фармакологии,
кандидат ветеринарных наук
_____ А. А. Абрамов

«17» ноября 2023 г.

б) от рыбоводческого хозяйства ИП Турченко А.А.:

Главный ветеринарный врач:
_____ Турченко А.А.

Приложение 29

Утверждаю:
ИП Сармосян Оксана Игоревна,
Краснодарский край, Новокубанский
район,
п. Прикубанский
_____ О. И. Сармосян
«___» _____ 2025 г.

АКТ

о проведении исследований по оценке терапевтической эффективности кормового гепатопротектора гепрасан-НЕО при гепатозе стерляди

1. **Наименование мероприятия**: Исследования терапевтической эффективности применения гепрасана-НЕО при гепатозе стерляди.

2. Наименование организации, где проведено обследование: Рыбоводческое хозяйство ИП Сармосян О.И., п. Прикубанский, Новокубанского района, Краснодарского края.

3. Кем и когда проведено исследование: в сентябре – октябре 2025 года ветеринарным врачом рыбоводческого хозяйства Хижняк Н.С., сотрудниками Краснодарского НИВИ – ОСП ФГБНУ КНЦЗВ: доктором ветеринарных наук Семененко М.П. (зав. отделом фармакологии), кандидатом ветеринарных наук Басанкиной В.М. (старший научн. сотр. отдела отдела эпизоотологии, микологии и ВСЭ), кандидатом ветеринарных наук Абрамовым А.А. (ведущий научн. сотр. отдела фармакологии).

4. Краткая характеристика исследования: в рамках НИР в условиях рыбоводческого хозяйства были сформированы 2 группы по 150 рыб из 3-леток стерляди, живой массой от 1600–1603 г. Рыбы содержались в бассейнах ИЦА по 30 шт., в условиях аквариальной – в круглых полимерных бассейнах – диаметр 2 м. Корм был изготовлен на предприятии ООО «Практика», п. Ильский. Контрольная группа получала только полнорационный гранулированный корм (ПК), опытная группа получала комбикорм с добавлением 1,5 % гепатопротетоктора гепрасан-НЕО, который в качестве действующих веществ содержит бентонит, натрий серноватистокислый, репешок обыкновенный, солянку холмовую, семена расторопши пятнистой, семена тыквы, дигидрокверцетин (препарат вносился в корм методом перегрануляции). В связи с развитием патологии рыба опытной и контрольной группы была предварительно переведена с интенсивного режима на режим поддержания, в связи с которым температура в бассейнах была снижена до 14–16 $^{\circ}$ С, норма суточного кормления составила 0,3 % от массы тела 1 раз в день. Условия содержания во всех группах рыбы были одинаковыми, и соответствовали технологии рыборазведения в установках замкнутого водоснабжения. Фиксацию результатов эксперимента провели через 60 дней фармакотерапии.

5. Результаты исследования: к концу эксперимента масса рыбы в конце выращивания в опытной группе была больше по сравнению с контролем на 0,53 %. Среднесуточный прирост по сравнению с контрольной группой увеличился на 9,0 %. Коэффициент упитанности в опытной группе незначительно увеличился и составил 1,85 – на 7,6 % выше контрольных показателей. Выживаемость рыбы в группах была высокой: в контрольной группе пали 2 рыбы, в опытной – 1. Уровень общего белка в сыворотке крови стерляди опытной группы был на 15,8 % выше аналогичного показателя контрольных аналогов. Значение глюкозы в опытной группе превышало соответствующее значение в контроле на 25,0 %. Увеличение содержания глюкозы, как основного энергетического маркера, может быть связано с лучшей усвояемостью корма и нормализацией углеводного обмена в опытной группе. Активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, характеризующих степень поражения паренхимы печени при развитии гепатопатий, в опытной группе была ниже показателей контрольной рыбы

(АлАТ – на 36,8 %, АсАТ – на 24,4 %, ЩФ – на 37,6 %), что указывает на существенную гепатозащитную активность исследуемого препарата. Уровень гемоглобина и эритроцитов в опытной группе был выше показателей контроля на 12,9 и 21,8 %. Измерение МСМ в сыворотке крови опытной и контрольной стерляди показало снижение данных маркеров эндотоксикоза в опытной группе при длине волны 254 нм – на 36,3 %, при длине волны 280 нм – на 32,3 % относительно контрольной стерляди. Макроскопическое визуальное исследование печени опытной и контрольной рыбы после завершения эксперимента показало, что цвет, консистенция, плотность капсулы были более близки к норме у рыб опытной группы.

6. Выводы: увеличение живой массы, нормализация гепатологического профиля крови, стимуляция гемопоэза, снижение уровня молекул средней массы, положительная макроскопическая картина печени в опытной группе стерляди позволяют сделать вывод, что гепрасан-НЕО в установленной концентрации обладает выраженными гепатопротекторными свойствами и может быть использован для терапии гепатопатий осетровых рыб на рыбоводческих предприятиях.

Ветеринарный врач рыбоводческого хозяйства
ИП Сармосян О.И. Хижняк Н. С.

Зав отделом фармакологии, д.в.н. Семененко М.П.

Старший научн. сотр., к.в.н. Басанкина В.М.

Ведущий научн. сотр., к.в.н. Абрамов А.А.