

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора ветеринарных наук

Краснодар 2026

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

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

Официальные оппоненты: **Белоусов Александр Иванович**, доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник отдела экологии и незаразной патологии животных Уральского научно-исследовательского ветеринарного института – структурного подразделения ФГБНУ УрФАНИИЦ УрО РАН

Резниченко Людмила Васильевна, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет им. В. Я. Горина»

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

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», г. Санкт-Петербург

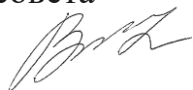
Защита состоится «17» декабря 2026 г., в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 35.2.019.02 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, корпус факультета ветеринарной медицины.

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат ветеринарных наук, доцент



Винокурова Диана Петровна

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. Основным 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 профильных 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 (Кузьминова Е. В., 2022; 2023).

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; Кувейда 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 восстановление 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, включающих 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, 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 распространённость 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, берберины, 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 кормовых 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 пато-

логиях 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 Адыгея, 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 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 Адыгея;
- 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 рыбоводческих 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, акти-

визирующих 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-Л, 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 крысы, 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 (2016–2026); 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 агропромышленного 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 данной 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 доля 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, заключения, 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 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 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), № госрегистра-

ции 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 серноватисто-кислый (*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 было задействовано порядка 1000 голов крупного рогатого скота различного физиологического состояния, 120 овец и 7380 особей осетровых и лососевых видов рыб.

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

Фармакологические, клинические и научно-производственные эксперименты проводились в животноводческих и рыбоводческих хозяйствах Краснодарского края и Республики Адыгея – ООО «Хуторок» Тимашевского района,

ЗАО «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. Проведение 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 применения, 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 проницае-

мость, 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.

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.

Диагностическое обследование ценных видов рыб для определения степени поражения рыбоводческих хозяйств Краснодарского края и Республики Адыгея гепатозами при кормлении современными отечественными кормами проведено на стерляди в условиях ООО «Спецрыбзавод» и радужной форели, выращиваемой в частном форелевом хозяйстве Республики Адыгея (г. Майкоп). Для проведения исследования из водоемов 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 потенци-

ала 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 гепатопротекторных 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 (М-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-ХН для биохимического анализа мочи фирмы ООО «Биосенсор АН».

Оценка состояния пищеварительной системы проводилась путем исследования физико-химических свойств фекалий кроликов по следующим показателям: рН – с помощью рН-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 свинок. Эксперименты проводились с использованием различных путей введения препаратов, что позволило получить информативные и сопоставимые данные. Раздражающее действие препаратов определялось посредством кожной сенсibilизации, оценки местного раздражения и кожно-резорбтивного эффекта, а также путем проведения конъюнктивальных тестов для оценки воздействия на слизистые оболочки. Методологические аспекты алергодиагности-

ческого 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 рыбо-водно-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) с 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 CCL₄ 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 период 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 визуализацией макро- и микроструктур паренхимы органа, ингибированию продуктов липопероксидации, а также динамике биохимического, антиоксидантного и антитоксического статуса организма продуктивных животных и рыбы.

Подробное описание опытных и контрольных групп, а также специфика проводимых исследований в зависимости от поставленных целей и задач описаны 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 Microsoft, фирмы Carl Zeiss, оценивалась по t-критерию Стьюдента и выражалась в виде средней арифметической ($M \pm m$). Полученные цифровые данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

2.2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

В рамках проекта «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 гепатопатологий 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, $9,6 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилия с дегенеративным сдвигом, характеризующаяся увеличением палочкоядерных форм при уменьшении сегментоядерных нейтрофилов на фоне относительного лимфоцитоза.

Нарушение протеинсинтетической функции печени проявилось гипопроteinемией (снижением уровня общего белка до $68,7 \pm 2,48$ г/л) и гипоуремией (средняя концентрация мочевины составила $2,8 \pm 0,11$ ммоль/л), а также низким уровнем альбуминовой фракции ($35,6 \pm 1,32$ %). Наличие цитолитического синдрома характеризовалось увеличением активности гепатоиндикаторных ферментов: количественное содержание АсАТ в крови больных коров составило $112,6 \pm 6,54$ Ед/л, АлАТ – $38,4 \pm 2,44$ Ед/л. Уровень общего билирубина был увеличен до $9,6 \pm 2,37$ 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 % ниже видовой нормы). 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 больными и здоровыми коровами составила – по ДК – 29,2 % и по КД – 40,4 % ($p \leq 0,05$). Средняя кон-

центрация 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 ($\chi^2=8,3$) 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 ($\chi^2=11,3$). 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.

В результате проведенных исследований экспериментально подтверждено, что гепатопатии оказывают значительное негативное воздействие на продуктивное здоровье молочного стада региона. Более того, был выявлен генетический фактор, связанный с предрасположенностью носителей определенных SNP-полиморфизмов гена лептина к развитию жирового гепатоза у крупного рогатого скота.

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

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 Адыгея (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 дистрофического генеза уже на этапе визуального осмотра (рис. 1 А, Б).

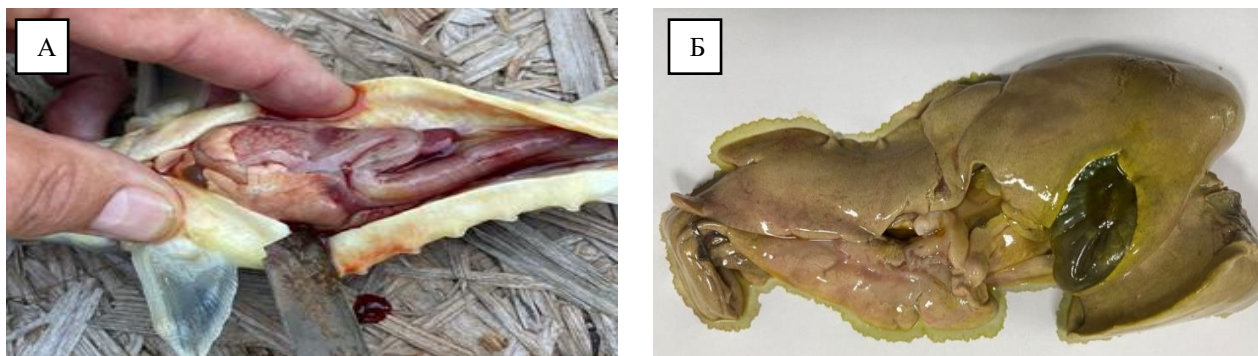


Рисунок 1 – Макроскопические признаки гепатоза у молоди стерляди (А) и рыбы товарной массы (Б)

Нарушения проявлялись характерной для гепатоза песочной окраской печени, дряблостью паренхимы органа при разрезе, мутностью стенки и 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 (рис. 2, 3).

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.

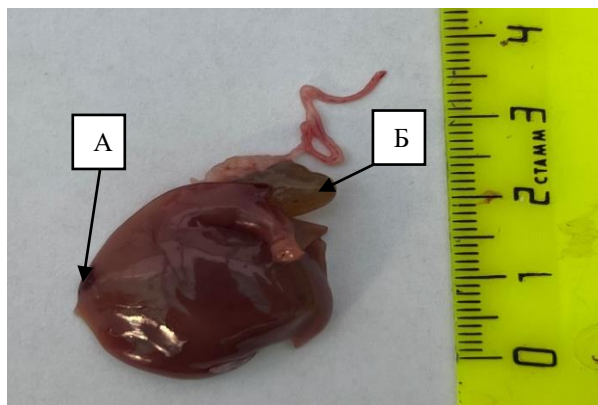


Рисунок 2 – Печень радужной форели с кровоизлиянием на капсуле органа (А) и помутнением стенки желчного пузыря (Б)

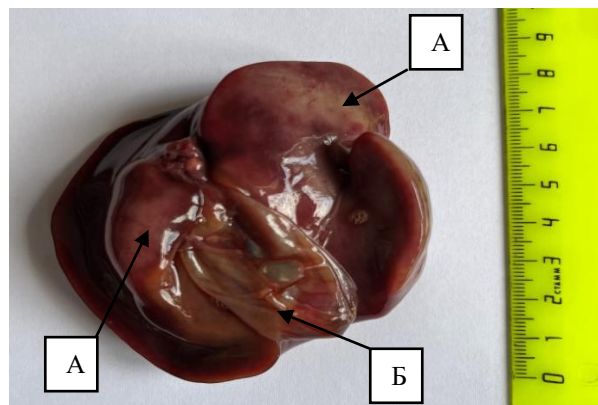


Рисунок 3 – Печень радужной форели товарной массы с признаками гепатопатий (неравномерность окраски (А), переполнение желчного пузыря (Б))

2.2.3 Фармацевтическая разработка препаратов, обладающих гепатопротекторным действием

В рамках комплекса экспериментальных исследований нами была осуществлена фармацевтическая разработка трех гепатопротекторных препаратов, позволившая определить их компонентный состав, основные физико-химические характеристики, а также структурные и функциональные особенности.

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-липоевую кислоту в форме растворимой соли меглюмина тиоктата – 15 мг, ди-гидрокверцетин – 10 мг, воду для инъекций – остальное.

Филоквертин 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; измельченные 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 16 месяцев со дня производства.

2.2.4 Токсикометрические характеристики гепатопротекторных препаратов

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 местно-раздражающих свойств.

Комплексом проведенных исследований установлено, что препараты бета-тиосол-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 про-

является 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 окончании 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 вкусовые особенности мяса кроликов.

Результатами проведенных патологоанатомических и гистологических исследований не установлено развития дистрофических, деструктивных, 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-Л, филоквертин и гепрасан-НАО как при сенсibilизации, так и при прямом контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками лабораторных животных, что может свидетельствовать об их низком аллергическом потенциале.

2.2.5 Фармакология гепатопротекторных препаратов

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*.

2.2.5.1 Фармакологические свойства бетатиосола-Л

Влияние на гомеостаз крови

Фармакологическая активность препарата бетатиосол-Л была изучена в условиях 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 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.

Таким образом, 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.

2.2.5.2 Фармакологические свойства филоквертина

Влияние на молочную продуктивность, ветеринарно-санитарные и технологические показатели молока

Целью явилась оценка влияния филоквертина 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, второй (контрольной) препарат не применялся. 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 без применения гепатопротектора. 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 % (рис. 4).

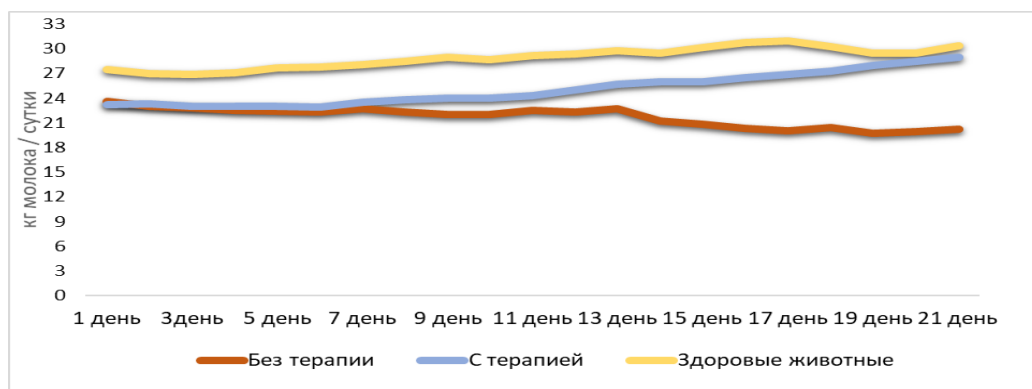


Рисунок 4 – Динамика удоев коров в течение периода исследования (n=15)

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.

2.2.5.3 Фармакологические свойства гепрасана-НЕО

Влияние на репродуктивно-биологические, биохимические показатели крови и гистологическую структуру органов молоди стерляди

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 рыбководческого хозяйства Республики Адыгея – КФХ Дербе А. А., аул Панахез), показали, что препарат способствует улучшению ростовых показателей рыбы.

За 60 дней экспериментального периода 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 говорит об улучшении протеинсинтетической 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 аспаратамиотрансферазы 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.

2.2.6 Влияние препаратов на функции печени при моделировании гепатопатий у лабораторных животных

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 гепатоцитов печени и ускорению регенерации паренхимы органа. К концу эксперимента наблюдалась нормализация протеинсинтетической функции печени, уровень АсАТ снизился на 8,0–14,8 %, АлАТ – на 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 (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние бетатиосола-L на параметры липопероксидации при интоксикации CCl₄ (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₎ , ед.опт.пл / мг липидов				
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₎ , ед.опт.пл / мг липидов				
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

Примечание: – различия достоверны * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; в сравнении с группой негативного контроля

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 клеток паренхимы печени 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 печеночной ткани 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 опытных 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.

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 % (рис. 5).

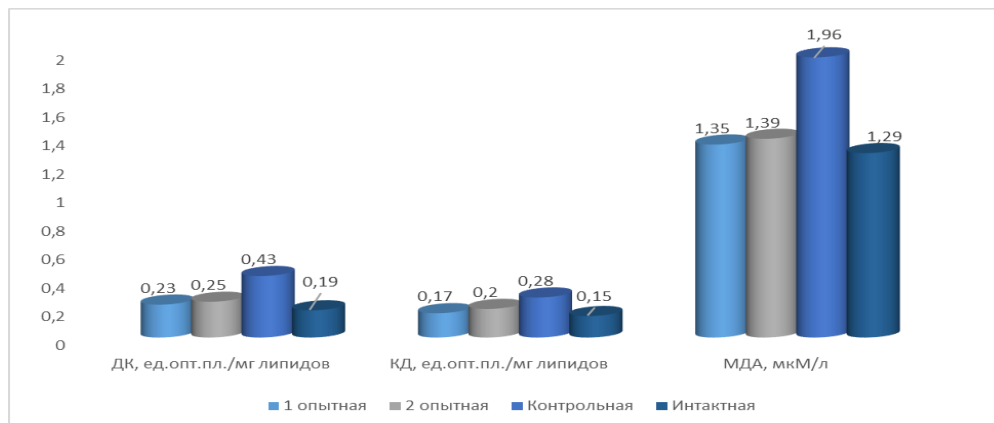


Рисунок 5 – Влияние филоквертина на концентрацию продуктов ПОЛ в крови крыс после завершения модельного опыта (n=10)

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 фармако-терапию, 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 разрушенными 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 скормливанием 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 скормливание 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.

2.2.7 Разработка показаний к применению и лечебно-профилактическая эффективность гепатопротекторных препаратов

2.2.7.1 Лечебная эффективность бетатиосола-L при жировом гепатозе коров

Исследования 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 месяца 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 %.

Ультрасонография печени опытных животных показала наличие регенеративных процессов в паренхиме печени коров. Края органа были ровными, с однородной структурой, гиперэхогенность отсутствовала, в отличие от коров контрольной группы, где признаки жирового гепатоза отчетливо визуализировались, выражаясь во множественных гиперэхогенных включениях разного размера (рис. 6, 7).

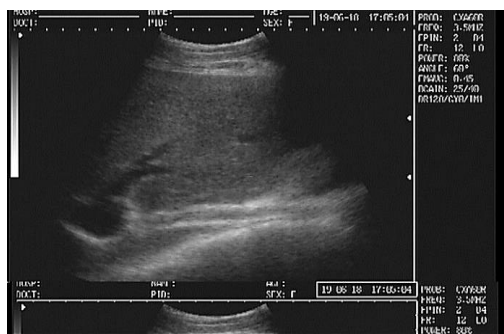


Рисунок 6 – Гомогенная структура паренхимы печени коров опытной группы

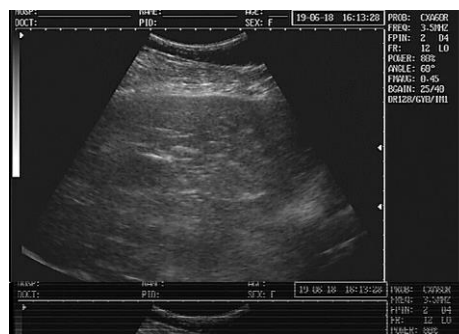


Рисунок 7 – Множественные участки жировой дистрофии у коров контрольной группы

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.

2.2.7.2 Лечебная эффективность бетатиосола-L при остром паренхиматозном гепатите у коров

Исследования проведены на базе хозяйства ООО «Смоленское» Северского района Краснодарского края на молочных коровах, которым по результатам клинического состояния и биохимического анализа крови был диагностирован диагноз «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 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.

2.2.7.3 Эффективность филоквертина при терапии жирового гепатоза у молочных коров

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 – 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 фос-

фатазы 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 индикаторов эндотоксикоза – 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 гепатопротектора филоквертин в рамках патогенетической терапии обменных патологий печени дистрофического характера, регистрируемых у высокопродуктивного молочного скота.

2.2.7.4 Эффективность препарата гепрасан-НЕО при терапии стеатоза у овец

Эксперимент по оценке эффективности препарата гепрасан-НЕО проведен в овцеводческом хозяйстве, где присутствовала выраженная проблема кетоза и патологий печени незаразного генеза, 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.

2.2.7.5 Лечебно-профилактическая эффективность гепрасана-НЕО при гепатозе ценных видов рыбы

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 корма 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 МСМ₂₅₄ 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 (рис. 8).



Рисунок 8 – Печень форели опытной (А) и контрольной (Б) группы и на 90 день эксперимента

Результаты макроскопического обследования были подтверждены гистологией печени опытной и контрольной форели. При микроскопическом исследовании гистологических срезов тканей печени форели контрольной группы в большинстве срезов архитектура 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 опыт-

ной 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 видам рыбы (лососевым и осетровым) в течение 90 суток в составе гранулированных кормов способствует увеличению товарной массы, нормализации гепатологического профиля крови, стимуляции гемопоэза, снижению уровня молекул средней массы, позволяя сделать вывод о высокой эффективности препарата 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.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали высокую терапевтическую и профилактическую эффективность гепатопротекторных препаратов бетатиосол-Л, 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 (*Betatosolum-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*) – инъекционный 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 натрий серноватисто-кислый, измельченную траву репешка обыкновенного, наземную часть солянки холмовой, семена расторопши пятнистой, муку семян тыквы, дигидрокверцетин и бентонит Кантемировского месторождения Воронежской области.

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 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 гомеостаз 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, характеризующееся 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 лечении 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 экзогенности. 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 одновременном 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 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 течение 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 2–3 % 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Кузьминова Е. В. Применение гормональной терапии как причина развития патологии печени у животных / Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, В. А. Соболев, **А. А. Абрамов** // Успехи современной науки. – 2017. – № 2. – Т.6. – С. 130-134.
2. Тяпкина Е. В. Эффективность применения Тиононтрита-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.
3. Кононенко С. И. Профилактика кетоза молочных коров новым антитоксическим средством / С. И. Кононенко, **А. А. Абрамов**, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова // Известия Международной академии аграрного образования. – 2018. – № 42-1. – С. 193-196.
4. 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.
5. Ковалюк Н. В. Связь полиморфизмов гена лептина с предрасположенностью крупного рогатого скота к кетозу / Н. В. Ковалюк, Л. И. Якушева, Е. В. Кузьминова, Е. В. Ширяева, **А. А. Абрамов**, М. П. Семененко // Генетика и разведение животных. – 2020. – № 3. – С. 20-26.
6. Гринь В. А. Клиническая эффективность гепатотропной терапии острого паренхиматозного гепатита коров / В. А. Гринь, **А. А. Абрамов**, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева, Е. Н. Рудь // Ветеринария Кубани. – 2020. – № 2. – С. 6-8.
7. Кузьминова Е. В. Состояние биохимического профиля крови и уровня эндогенной интоксикации у коров с гепатопатиями в условиях теплового стресса / Е. В. Кузьминова, Е. Н. Рудь, М. П. Семененко, **А. А. Абрамов** // Ветеринария сегодня. – 2022. – Т. 11. – № 2. – С. 135-141.
8. 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.
9. Кузьминова Е. В. Патологические 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.
10. Кузьминова Е. В. Оценка диагностической значимости биохимических маркеров эндогенной интоксикации и окислительного стресса при гепатитах крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, А. Г. Коцаев, **А. А. Абрамов**, М. П. Семененко, М. И. Родин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2022. – Т. 252. – № 4. – С. 138-143.

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. Кузьминова Е. В. Диагностическая значимость молекул средней массы при заболеваниях печени крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, **А. А. Абрамов**, А. Г. Кощев, М. П. Семененко, П. В. Мирошниченко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 98. – С. 149-154.
13. Абрамов А. А. Особенности гистоморфологических изменений печени осетровых рыб при использовании гепатопротекторов в составе продукционных кормов / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. А. Максим, К. А. Семененко, Е. В. Кузьминова // Аграрный вестник Северного Кавказа. – 2023. – № 3(51). – С. 4-9.
14. Кузьминова Е. В. Показатели эндогенной интоксикации в оценке эффективности терапии гепатоза у крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, А. Г. Кощев, **А. А. Абрамов**, М. П. Семененко, Е. П. Долгов, Л. В. Курцевич // Аграрный научный журнал. – 2023. – № 4. – С. 50-54.
15. 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, Е. В. Кузьминова, Е. П. Долгов, И. М. Колошкина // Ветеринария Кубани. – 2023. – № 3. – С. 54-56.
16. Абрамов А. А. Скрининг уровня среднемолекулярных пептидов в системном анализе эффективности применения лекарственных средств при терапии гепатопатий у коров / А. А. Абрамов, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, К. А. Семененко, А. Г. Кощев // Ветеринария Кубани. – 2023. – № 3. – С. 24-27.
17. Кузьминова Е. В. Патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение молекул средней массы в развитии синдрома эндогенной интоксикации / Е. В. Кузьминова, А. М. Сампиев, А. Г. Кощев, М. П. Семененко, **А. А. Абрамов** // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2023. – № 103. – С. 211-218.
18. Кузьминова Е. В. Лабораторная оценка показателей эндогенной интоксикации в молоке коров / Е. В. Кузьминова, **А. А. Абрамов**, А. Г. Кощев, М. П. Семененко // Вестник КрасГАУ. – 2023. – № 5(194). – С. 143-148.
19. Кузьминова Е. В. Новые подходы к лабораторной диагностике состояния печени у крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, **А. А. Абрамов**, А. Г. Кощев, М. П. Семененко, Н. Д. Кузьминов // Аграрная наука. – 2023. – № 1. – С. 22-26.
20. Кузьминова Е. В. Влияние гепатопротекторного фитокомплекса на выраженность эндогенной интоксикации у лабораторных крыс при экспериментальной патологии печени, вызванной гидразином / Е. В. Кузьминова, А. Г. Кощев, О. И. Василиади, М. П. Семененко, **А. А. Абрамов** // Аграрный вестник Урала. – 2023. – Т. 23, № 11. – С. 44-51.
21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Пархоменко С. А. Влияние рутацирина на гистологическую структуру внутренних органов стерляди (*Acipenser ruthenus*) / С. А. Пархоменко, Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов [и др.] // Ветеринария и кормление. – 2026. – № 2. – С. 155-159.

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

26. 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.

27. Kuzminova E. V. A Complex Approach to Liver Protection from Mycotoxins 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.

28. 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.

29. 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, 26–28 февраля 2020 года. – EDP Sciences: EDP Sciences, 2020. – P. 03002.

30. 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, Orel, 24–25 февраля 2021 года. Vol. 254. – EDP Sciences: EDP Sciences, 2021.

31. Rud E. The role of endogenous intoxication in pathogenetic mechanisms of heat stress in cattle / E. Rud, E. Kuzminova, M. Semenenko, K. Semenenko, A. Abramov // E3S Web of Conferences: 14th International Scientific and Practical Conference on State and Prospects for the Development of Agribusiness, INTERAGROMASH 2021, Rostov-on-Don, 24–26 февраля 2021 года. Vol. 273. – Rostov-on-Don: EDP Sciences, 2021. – P. 02017.

32. Abramov A. A. Efficiency of the Drug Heparosan-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.

33. Kuzminova E. Ways of increasing the milk productivity of cows, improving the quality and safety of live-stock products / E. Kuzminova, **A. Abramov**, A. Koshaev, M. Semenenko, P. Miroshnichenko // E3s web of conferences: XV International Scientific Conference on Precision Agriculture and Agricultural Machinery Industry «State and Prospects for the Development of Agribusiness - INTERAGROMASH 2022», Rostov-on-Don, 25–27 мая 2022 года. – EDP Sciences: EDP Sciences, 2022. – P. 03040.

Патенты:

34. **Патент № 2663994 от 24.11.2017.** Кормовая добавка для сельскохозяйственной птицы, обладающая гепатопротекторным и антитоксическим действием / Семененко М.П., Кузьминова Е. В., Соколов М. Н., Кощаев А. Г., Тяпкина Е. В., Соболев В. А., Казарян Р. В., **Абрамов А. А.**, опубли. в Бюл. №23 от 14.08.2018.

35. **Патент РФ № 2702658 от 07.05.2019.** Инъекционное средство для лечения и профилактики заболеваний печени у животных / **Абрамов А. А.**, Семененко М. П., Кузьминова Е. В., Кононенко С. И., Забашта Н. Н., Кощаев А. Г., Тяпкина Е. В., Гринь В. А., опубликовано 09.10.2019, бюл. №28.

36. **Патент РФ № 2734030 от 03.06.2019.** Кормовая добавка, обладающая антитоксическим действием. Кузьминова Е. В., Семененко М. П., Кононенко С. И., Забашта Н. Н., Гринь В. А., Долгов Е. П., Тяпкина Е. В., **Абрамов А. А.**, Лукьяненко М. В., Семенихин С. О., опубликовано 12.10.2020, бюл. № 29.

37. **Патент РФ № 2741641 от 18.08.2020.** Кормовая добавка для крупного рогатого скота, обладающая адаптогенным и гепатопротекторным действием при тепловом стрессе / Кузьминова Е. В., Семененко М. П., Рудь Е. Н., Гринь В. А., Черных О. Ю., Rogaleva E. V., **Абрамов А. А.**, Шантыз А. Х., Шантыз А. Ю., Долгов Е. П., Семененко К. А., опубликовано 28.01.2021, бюл. № 4.

38. **Патент РФ № 2786655 от 29.06.2022.** Фармакологическое инъекционное средство для лечения и профилактики заболеваний печени у животных / **Аб-**

рамов А. А., Семененко М. П., Кузьминова Е. В., Осепчук Д. В., Рогалева Е. В. опубликовано 23.12.2022, бюл. № 36.

39. **Патент РФ № 2773414 от 24.02.2021.** Способ оценки функционального состояния печени крупного рогатого скота / **Абрамов А. А.,** Кузьминов Н. Д., Гринь В. А., Кузьминова Е. В., Семененко М. П., Черных О. Ю., Рогалева Е. В., Рудь Е. Н., опубликовано 03.06.2022, бюл. № 16.

40. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023681722 от 13.10.2023.** Программа для определения степени тяжести нарушений состояния печени у крупного рогатого скота / Кузьминова Е. В., **Абрамов А. А.,** Семененко М. П., Осепчук Д. В., Соболев В. А., Кузьминов Н. Д., опубликовано 17.10.2023, бюл. № 10.

41. **Патент РФ № 2803003 от 29.08.2022.** Способ оценки степени тяжести нарушений функций печени у крупного рогатого скота / Кузьминова Е. В., **Абрамов А. А.,** Мирошниченко П. В., Кощачев А. Г., Семененко М. П., Осепчук Д. В., Родин М. И., Долгов Е. П., опубликовано 05.09.2023, бюл. № 25.

42. **Патент РФ № 2801829 от 19.12.2022.** Способ оценки эндогенной интоксикации у крупного рогатого скота / Кузьминова Е. В., **Абрамов А. А.,** Кощачев А. Г., Мирошниченко П. В., Семененко М. П., Родин М. И., Долгов Е. П., Наталенко В. А. опубликовано 16.08.2023, бюл. № 23.

43. **Патент РФ № 2814132 от 26.09.2023.** Способ терапии гепатоза у коров / Кузьминова Е. В., Семененко М. П., **Абрамов А. А.,** Кощачев А. Г., Долгов Е. П., Курцевич Л. В., Семененко К. А., опубликовано 22.02.2024, бюл. № 6.

44. **Патент РФ № 2814114 от 08.06.2023.** Средство, обладающее гепатопротекторным и антиоксидантным действием / Кузьминова Е. В., Семененко М. П., Василиади О. И., Сампиев А. М., **Абрамов А. А.,** Долгов Е. П., Курцевич Л. В., Черных О. Ю., Семененко К. А., опубликовано 22.02.2024, бюл. № 6.

Монографии:

45. Диагностическое и прогностическое значение маркеров эндогенной интоксикации при гепатопатиях крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, **А. А. Абрамов,** М. П. Семененко, А. Г. Кощачев. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина, 2023. – 169 с. – ISBN 978-5-906643-59-9.

Учебные пособия:

46. Патологии печени неинфекционной этиологии у высокопродуктивного молочного скота: диагностика, лечение и профилактика: учебное пособие / М. П. Семененко, **А. А. Абрамов,** В. А. Гринь, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева. – Краснодар, 2021. – 112 с. Гриф УМО. ISBN 978-5-906643-45-2.

47. Основы ветеринарной рецептуры: учебное пособие / Е. В. Рогалева, М. П. Семененко, Д. В. Осепчук, Кузьминова Е. В., **Абрамов А. А.** – Краснодар: Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, 2022. – 143 с. – ISBN 978-5-906643-51-3.

Методические рекомендации:

48. Гепатозы у высокопродуктивного молочного скота: диагностика, лечение, профилактика / М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Тяпкина, В. А. Гринь, О. Ю. Черных, **А. А. Абрамов** // Краснодар. – 2018. – 50 с. – ISBN 978-5-906643-26-1.

49. Фармакокоррекция теплового стресса у молочного скота: методические рекомендации / Е. В. Кузьминова, Е. Н. Рудь, М. П. Семененко, О. Ю. Черных, Д. В. Осепчук, **А. А. Абрамов**, К. А. Семененко – Краснодар: Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, 2022. – 47 с. – ISBN 978-5-906643-52-0.

50. Маркеры эндогенной интоксикации при гепатопатиях молочного скота / Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Ю. Н. Алехин, А. Г. Коццаев, П. В. Мирошниченко, Д. В. Осепчук, Е. П. Долгов, М. И. Родин, Л. В. Курцевич – Краснодар: Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, 2022. – 45 с. – ISBN 978-5-906643-46-9.

Статьи, опубликованные в других изданиях:

51. 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.

52. Абрамов А. А. Применение растительных гепатопротекторов в современной ветеринарии / А. А. Абрамов, А. Н. Трошин, Д. В. Антипова // Инновации в повышении продуктивности сельскохозяйственных животных: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию Кубанского ГАУ, Краснодар, 19 сентября 2017 года. – Краснодар: ФГБУ «Российское энергетическое агентство» Минэнерго России Краснодарский ЦНТИ – филиал ФГБУ «РЭА» Минэнерго России, 2017. – С. 07-13.

53. 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: Сб. Национальной (всероссийской) научной конференции. – Новосибирск: ИЦ «Золотой колос», 2018. – С. 389-392.

54. Абрамов А. А. Исследование стерильности нового инъекционного гепатопротекторного препарата / А. А. Абрамов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. 2018. – Т.7. – №2. – С. 122-126.

55. 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.

56. 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. I. – № 2(11). – С. 226-229.

57. 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(30). – С. 30-32.

58. Абрамов А. А. Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия препарата бетатиосол-L в эксперименте на лабораторных животных / А. А. Абрамов, Е. В. Кузьмина, М. П. Семененко // НАУКА, ОБРАЗОВАНИЕ И ИННОВАЦИИ ДЛЯ АПК: состояние, проблемы и перспективы: Материалы V Международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования Майкопского государственного технологического университета. Майкоп. – 2018. – С. 160-162.

59. 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.

60. Абрамов А. А. Изучение уровня среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови лабораторных крыс при фармакотерапии острого токсического гепатита / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьмина, В. А. Гринь // Сборник научных трудов ФГБНУ КНЦЗВ по материалам научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных». Краснодар, 2019. – Выпуск 8. – Т. 2. – С. 232-237.

61. Абрамов А. А. Изменение антиоксидантного статуса организма молочных коров под влиянием комплексного инъекционного гепатопротектора / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьмина, Е. В. Тяпкина, Е. П. Долгов // Новости науки в АПК. Выпуск материалов VII Международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса». Ставрополь, 2019. – №3 (12). – С. 153-156.

62. Абрамов А. А. Изучение биохимических показателей крови лабораторных крыс в опыте по моделированию жирового гепатоза с параллельной терапией бетатиосолом-L / А. А. Абрамов, М. П. Семененко // Сборник научных трудов ФГБНУ КНЦЗВ. Краснодар, 2019. – Выпуск 8. – Т. 3. – С. 155-159.

63. Абрамов А. А. Физико-химические показатели качества молока при жировом гепатозе коров / А. А. Абрамов, Е. П. Долгов, Л. И. Якушева, Е. В. Кузьмина, М. П. Семененко, Н. В. Ковалюк // Материалы Международной научно-практической конференции: «Адыгейский сыр: история, традиции, инновации», Майкоп, 20 сентября 2019 года. – Майкоп: Индивидуальный предприниматель Кучеренко Вячеслав Олегович, 2019. – С. 10-14.

64. Абрамов А. А. Опыт разработки инновационных препаратов для сельскохозяйственных животных / А. А. Абрамов, В. А. Гринь, О. В. Ланец, Е. Н. Рудь, А. А. Власенко, О. И. Василиади // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 6-10.

65. Абрамов А. А. Исследование генетической предрасположенности коров-носителей полиморфизмов гена лептина к развитию жирового гепатоза / А. А. Абрамов, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, Е. П. Долгов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 3-6.

66. Абрамов А. А. Профилактика метаболических нарушений работы печени инъекционным гепатопротектором бетатиосол-L / А. А. Абрамов, К. А. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 311-315.

67. 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.

68. Абрамов А. А. Определение гепатозащитной активности препарата филоквертин на модели острой патологии печени у лабораторных животных / А. А. Абрамов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 294-297.

69. 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, К. А. Семененко, А. А. Власенко // 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.

70. Абрамов А. А. Парентеральная терапия острого воспаления печени у коров / А. А. Абрамов, В. А. Гринь // Материалы Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления в инновационных исследованиях в области ветеринарной науки». Баку, Азербайджан. – 2021. – С. 324–327.

71. Абрамов А. А. Маркеры эндогенной интоксикации в отечественном животноводстве / А. А. Абрамов, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, К. А. Семененко // Инновационные научные исследования. – 2022. – № 9-1(21). – С. 5-12.

72. Абрамов А. А. Исследование профилактического действия филоквертина при гепатопатиях молочного скота в условиях молочно-товарной фермы / А. А. Абрамов, Е. В. Рогалева, М. П. Семененко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 253-256.

73. Кузьминова Е. В. Показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у коров при жировом гепатозе / Е. В. Кузьминова, А. А. Абрамов, П. В. Мирошниченко, М. И. Родин // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11. – № 2. – С. 94-97.

74. Кузьминова Е. В. Взаимосвязь показателей эндогенной интоксикации и молочной продуктивности коров / Е. В. Кузьминова, **А. А. Абрамов**, М. И. Родин, Е. П. Долгов, В. А. Наталенко // Перспективные научные исследования: опыт, проблемы и перспективы развития: Сборник научных статей по материалам IX Международной научно-практической конференции, Уфа, 09 декабря 2022 года. Том Часть 1. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр «Вестник науки»», 2022. – С. 8-13.
75. Кузьминова Е. В. К вопросу о лабораторной диагностике болезней печени крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, **А. А. Абрамов**, М. И. Родин // Теоретические и практические аспекты инновационных достижений в зоотехнии и ветеринарной медицине : сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции, Курск, 30 ноября 2022 года / Курская государственная сельскохозяйственная академия имени И.И. Иванова. – Курск: Курская государственная сельскохозяйственная академия имени И.И. Иванова, 2022. – С. 141-145.
76. Абрамов А. А. Молекулы средней массы как диагностический критерий эффективности гепатотропной терапии у коров / А. А. Абрамов, Е. В. Кузьминова, Л. В. Курцевич // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 152-155.
77. Кузьминова Е. В. Способ оценки степени тяжести нарушений функции печени у крупного рогатого скота / Е. В. Кузьминова, **А. А. Абрамов**, М. П. Семенов, В. А. Соболев, Л. В. Курцевич // Ветеринария Северного Кавказа. – 2023. – № 8. – С. 48-54.
78. Абрамов А. А. Показатели качества молока коров и уровня эндогенной интоксикации при фармакотерапии острого паренхиматозного гепатита / А. А. Абрамов, М. П. Семенов, Е. В. Кузьминова, К. А. Семенов // Молодые ученые – науке и практике АПК : Материалы научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых, Витебск, 27–28 апреля 2023 года / Редколлегия: Н.И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: Учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2023. – С. 7-10.
79. Абрамов А. А. Биохимические маркеры крови молоди янтарной форели в эксперименте по определению гепатозащитной активности нового гепатопротектора гепрасана-НЕО / А. А. Абрамов, М. П. Семенов, Е. В. Кузьминова, Д. В. Осепчук // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 272-275.
80. 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.
81. 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. Семенов, Е. В. Кузьминова, С. Г. Канатбаев, Е. К. Оспанов // Вестник Западно-Казахстанского инновационно-технологического университета. – 2025. – Т. 35. – № 3. – С. 317-331.

Абрамов Андрей Андреевич

**Экспериментальная фармакология и клиническое обоснование
применения гепатопротекторных препаратов
в животноводстве и аквакультуре**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора ветеринарных наук

Издательство «ЭДВИ».
Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Лукьяненко, 95/7.
Тел./факс: (861) 222-01-02, 222-75-55, 220-12-56,
e-mail: edvi_krasnodar@mail.ru

Подписано в печать _____. Формат 60×84 1/16.
Усл. печ. л. 2,0. Бумага офсетная 80 г/м².

Заказ № _____ Тираж 100 экз.