

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

На правах рукописи



**ВИНОКУРОВА ДИАНА ПЕТРОВНА**

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

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

Диссертация

на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук

Научный консультант:

доктор ветеринарных наук, профессор

Семененко Марина Петровна

Краснодар 2026

## СОДЕРЖАНИЕ

1	ВВЕДЕНИЕ .....	5
2	ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	
	2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
	2.1.1 Строение и функции костной ткани в организме животных.....	18
	2.1.2 Роль кремния в формировании костной ткани.....	25
	2.1.3 Заболевания опорно-двигательного аппарата у животных	32
	2.1.4 Диагностика заболеваний опорно-двигательного аппарата у животных.....	43
	2.1.5 Методы и средства лечения и профилактики остеопатологий у животных.....	53
	2.2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	75
	2.3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	84
	2.3.1 Фармацевтическая разработка препаратов, обладающих остеотропным действием.....	84
	2.3.1.1 Картисилан.....	85
	2.3.1.2 Ковостим.....	101
	2.3.1.3 Силиостин.....	108
	2.3.2 Токсикометрические характеристики остеотропных препаратов.....	110
	2.3.2.1 Токсикология картисилана .....	112
	2.3.2.1.1 Острая токсичность картисилана.....	113
	2.3.2.1.2 Хроническая токсичность картисилана.....	117
	2.3.2.1.3 Аллергезирующие и раздражающие свойства картисилана.....	128
	2.3.2.2 Токсикология ковостима.....	132
	2.3.2.2.1 Острая токсичность ковостима	132
	2.3.2.2.2 Хроническая токсичность ковостима	133

2.3.2.2.3	Раздражающие, кожно-резорбтивные и сенсибилизирующие свойства ковестима.....	141
2.3.3	Фармакологические свойства остеотропных препаратов...	147
2.3.3.1	Влияние препарата силиостин на биохимические маркеры метаболизма костной ткани у собак и кошек.....	149
2.3.3.2	Влияние силиостина на структурные изменения и биомеханические свойства трубчатых костей индюков .....	157
2.3.3.3	Влияние силиостина на гистоструктуру костной ткани цыплят-бройлеров.....	165
2.3.3.4	Влияние картисилана на состояние опорно-двигательного аппарата и обменные процессы лошадей...	171
2.3.3.5	Гистоморфологические изменения костной ткани белых крыс при длительном применении препарата картисилан.....	177
2.3.3.6	Влияние ковестима на биохимический профиль крупного рогатого скота.....	183
2.3.4	Оценка возможности использования рентгеновской денситометрии в ветеринарии для ранней диагностики остеопатологий.....	187
2.3.5	Разработка показаний к применению и лечебно-профилактическая эффективность остеотропных препаратов.....	194
2.3.5.1	Применение препаратов при костной патологии у собак и кошек.....	196
2.3.5.1.1	Эффективность препарата силиостин в восстановительном лечении переломов дистального отдела бедренных костей у котенка (клинический случай).....	196

2.3.5.1.2	Терапевтическая эффективность силиостина при замедленной консолидации полных оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей со смещением у собак.....	203
2.3.5.1.3	Эффективность картисилана при остеохондродисплазии (хондро-артропатии) у кошки (клинический случай).....	214
2.3.5.1.4	Терапевтическая эффективность картисилана при консолидации переломов у собак.....	220
2.3.5.2	Вариабельность биохимических показателей сыворотки крови крупного рогатого скота в условиях Краснодарского края и их сопряженность с развитием остеопатологий (ретроспективный анализ).....	227
2.3.5.2.1	Применение ковестима для профилактики и терапии остеопатологии крупного рогатого скота.....	241
2.3.5.2.2	Влияние ковестима на клинико-физиологическое состояние, метаболический статус и продуктивность коров.....	241
2.3.5.2.3	Терапевтическое действие ковестима при рахите телят.....	254
2.3.6	Экономическая эффективность остеотропных препаратов	260
2.3.6.1	Экономическая эффективность силиостина при терапии дисхондроплазии у индюков.....	260
2.3.6.2	Экономическая эффективность ковестима при терапии рахита телят.....	263
3	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	265
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	288
	ПРИЛОЖЕНИЯ .....	351

## 1 ВВЕДЕНИЕ

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

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

Ключевыми предрасполагающими факторами развития остеопатологий у животных выступают несбалансированность рациона (дефицит или дисбаланс кальция, фосфора, витамина D, микроэлементов), гиподинамия, несоблюдение светового режима и микроклимата, что ведет к нарушению процессов костеобразования, минерализации и ремоделирования кости. У продуктивных животных высокая распространенность этих заболеваний связана с генетической направленностью современных пород крупного рогатого скота и кроссов птицы на максимальную продуктивность, у собак и кошек – сочетанием генетической предрасположенности, породными особенностями и частыми трав-

мами, что создает экстремальную нагрузку на минеральный гомеостаз организма (Уразаев Н. А., 1986; Самотин А. М., 1995; Мищенко В. А., Мищенко А. В. и др., 2014; Афанасьев К. А., 2018; Тяпкина Е. В., 2018).

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

Оптимальное протекание обменных процессов в костной ткани возможно лишь при синхронизации процессов метаболизма ее органического матрикса с общим минеральным гомеостазом организма. Нарушение макроминерального обмена чаще всего выражается гипокальциемией, клиническая форма которой проявляется парестезией, тетанией, энцефалопатией, сердечной недостаточностью, судорогами (в тяжелых случаях), а также нарушениями остеодистрофического характера – хрупкостью, деформацией и переломами костей (Савинков А., Наговицина Е., Пузиков И., Лаптева Е., 2024; Ненашев И. В., Марьин Е. М., 2024).

Особенно остро эта проблема стоит в молочном скотоводстве.

Рахит у молодых животных и остеодистрофия у взрослого поголовья проявляются, в первую очередь, как нарушения морфологического и структурного состава костной ткани, приводящие к увеличению числа заболеваний опорно-двигательного аппарата, ухудшению двигательных функций, задержке роста, снижению массы тела молодняка, репродуктивной функции и преждевременной выбраковке коров, что влечет за собой дополнительные затраты на лечебные мероприятия, а в конечном счете – снижение экономической эффективности отрасли в целом (Крупник Я. Г., 1987; Поваженко И. Е.,

1987; Кухаренко Н. С., 1990; Казарцев В. В., Ратошный А. Н., 1999; Бурцева К. А., Мантатова Н. В., 2017). Поэтому при наличии травм или переломов, из-за экономической нецелесообразности, животных отправляют на убой (Иванов Г. Н., Егоров Н. Е., 1986; Кондрахин И. П., Мухина О. А., 1987; Шабунин С. В., Долгополов В. Н., 2014).

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

Проблемам репаративного остеогенеза уделяется пристальное внимание и в лечении мелких домашних животных. При постоянно растущей численности собак и кошек уровень их травматизма является достаточно высоким показателем. По данным различных источников, от 17 до 22 % от общего количества обращений в ветеринарные клиники приходится на переломы костей конечностей (Чеходариди Ф. Н., 1999; Пичугин Ю. В., Ермолаев В. А., Марьин Е. М., 2019). На данный момент, при сложных переломах чаще всего применяют остеосинтез, но даже, если удастся собрать кость, то не всегда исход лечения оказывается положительным. Восстановление может затягиваться на длительный период и переходить в хроническое течение, либо конечность приходится ампутировать. Ветеринарные врачи-травматологи используют

различные средства биологического, физического и химического воздействия на костную ткань – гормоны, анаболические стероидные препараты, растительные экстракты, электрическое и магнитное поля, ультразвук и другое. Однако сам факт множества разных методов и средств свидетельствует об их малой эффективности, так как многие из них не всегда дают желательный результат (Степанова Л. Г., Насонова Е. А., 2014).

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

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

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

Н., Зухрабов М. Г., Булатова Э. Н., 2011; Доронова Я. Д., 2016; Фомичев Ю. П., 2017; Житлова Е. А., 2018; William S. W., Wilbur M. C., 1984.

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

Стимуляция остеогенеза в составе послеоперационной терапии у мелких непродуктивных животных описана в работах: Матвиенко В. П., 1973; Данилевского Н. Ф., Батюка И. Ф., Пушенко А. И., Токарева А. Г., 1976, 1980; Анникова В. В., Слесаренко Н. А., 2005; Десятниченко К. С., Слесаренко Н. А. и др., 2005, 2006; Слесаренко Н. А., Середы И. В., 2007; Тимофеева С. В., Концевой С. Ю., 2007; Грищенко Н. В., 2000; Гессе И. Ю., 2008; Кононович Н. А., Ковинька М. А., Стогова М. В., Горбач Е. Н., 2010; Карповой А. И., 2011; Сахно Н. В., 2008, 2012; Бочкарева В. В., Виденина В. Н., Дружининой Т. В. и др., 2016; Булатова Р. Н., Ушакова М. А., 2019; Артемьева Д. А., Козлова С. В., Древко Я. Б., Клюкиной А. Д., 2023. При этом для крупных животных такие исследования не проводились.

Большинство ученых связывают заболевания костной системы с дисбалансом доступности только минеральных веществ, необходимых для формирования и поддержания клеточных компонентов костного матрикса, содержание которых лимитирует рост и развитие костей скелета, а их величину и соотношение между собой рассматривают как индикатор состояния минерализации костной ткани. Однако, предлагаемые минеральные кормовые добавки не обеспечивают достаточной эффективности по профилактике и терапии

остеопатологий у животных и птицы, а методы стимуляции остеогенеза и процессов восстановления костной ткани при переломах остаются открытыми и требуют более глубокого внимания и изучения.

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

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

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

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

2. Изучить токсикометрические параметры разработанных препаратов на организм животных.

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

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

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

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

**Научная новизна результатов проведенных исследований.** Впервые на основании комплексных исследований разработан ряд новых остеотропных препаратов, изучены их физико-химические и токсикологические параметры. В результате системного подхода определено влияние препаратов на гомеостаз крови и биохимические маркеры метаболизма костной ткани, гистоструктуру и биомеханические свойства трубчатых костей животных и птиц, обеспечивающее максимальное положительное остеотропное действие при одновременном потенцировании их терапевтического потенциала. Экспериментально доказана лечебно-профилактическая эффективность препаратов силиостин и картисилан при замедленной консолидации полных оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей у собак и кошек.

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

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

Подана заявка на патент РФ «Фармакологическое средство для профилактики и лечения остеодистрофических заболеваний у крупного рогатого скота».

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

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

Для животноводства и ветеринарии предложен ряд комплексных остеотропных препаратов – картисилан, силиостин и ковостим для регуляции метаболических процессов в костной и хрящевой ткани, снижения деструктивных изменений периферического костного скелета, обуславливающих потенцирование действующих веществ, входящих в их состав, что открывает новые возможности в области практической ветеринарной медицины, особенно при тяжелых и хронически не заживающих травмах конечностей у непродуктивных животных, а также для предотвращения осложнений, связанных с ними. На основании экспериментальных исследований предложены лекарственные формы, дозы и схемы их применения, установлена высокая лечебно-профилактическая эффективность при травмах конечностей у собак и кошек, а также остеодистрофических заболеваниях у крупного рогатого скота.

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

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

Практические предложения включены в нормативные документы – инструкции по применению препаратов в ветеринарии (в порядке производственных испытаний), рассмотренные и одобренные Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протоколы №12 от 09.12. 2022 г., № 10 от 10.12.2024 г., № 12 от 19.11.2025).

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

**Методология и методы исследования.** Методологическая основа диссертации разработана с учетом структуры и задач исследования, что обеспечивает их последовательное выполнение в ходе лабораторных и клинических

экспериментов. Теоретическая база выбора темы диссертации была сформирована на основе анализа ключевых аспектов и тенденций научных публикаций отечественных и зарубежных ученых, посвященных вопросам фармакопрофилактики и терапии остеопатологий у непродуктивных и сельскохозяйственных животных, что позволило обосновать актуальность и значимость выбранной темы в контексте ветеринарной проблематики.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Публикация результатов исследований.** Результаты диссертационных исследований опубликованы в 46 научных работах, в том числе 13 в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций («Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана», «Ветеринарный фармакологический вестник», «Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование», «Вестник АПК Ставрополя», «Труды Кубанского государственного аграрного университета», «Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины», 4 статьи, входящие в международные библиографические и реферативные базы данных «Scopus» и «Web of Science», 5 патентов. Издано 4 учебных пособия, 1 учебник и 3 методических рекомендации.

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

## 2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 2.1.1 Строение и функции костной ткани в организме животных

Костная ткань составляет основу скелета взрослых птиц и млекопитающих. При этом, кости определяют биологическую конституцию животного, входят в опорно-двигательный аппарат, механически защищают внутренние органы, являются минеральным депо. Порядка 40–70 % костных тканей составляют гидроксиапатиты – соли кальция и фосфора, и более 30 соединений микроэлементов, в том числе медь, стронций, цинк, барий, магний и др., около 30 % – органические вещества, в основном коллагеновые волокна I типа, а также липиды и хондроитинсульфаты. Кроме того, в нее входят лимонная и другие кислоты, которые образуют с кальцием комплексные соединения, импрегнирующие межклеточное вещество (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2023).

Особенностями костных тканей является высокая механическая прочность (за счет коллагеновых волокон), хрупкость (благодаря высокой степени минерализации), а также способность сохранять определенную форму (благодаря межклеточному веществу в целом). Кости обладают сравнительно невысокой интенсивностью метаболического обмена (Барсуков Н. П., 2022; Prichard V. V., 1972; Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2023).

Основное межклеточное вещество кости состоит из органической матрицы и минерального (лабильного и стабильного) компонента. В костной ткани сосредоточено до 98 % кальция организма, в составе которой воды – в среднем, 40 %, золы – 30 %, белка – 20 % и жира – 10 %. Зола костной ткани содержит около 36,5 % кальция, фосфора – 17 %, магния – 0,8 %, натрия – 0,7 %, карбонатов – 6% и цитратов – 1 %. При этом главным минеральным компонентом костной ткани является гидроксиапатит (Лукьяновский В. А., Белов А. Д., Беляков И. М., 1984).

Костная ткань – это специализированный тип соединительной ткани. Различают два вида костной ткани: грубоволокнистую (ретикулофиброзную) и пластинчатую (компактную и губчатую). Они различаются между собой как по структурным (расположением в них волокнистых компонентов и строением внеклеточного матрикса), так и по физическим свойствам.

В межклеточном веществе костной ткани располагаются следующие разновидности клеток, которые представляют костный дифферон: остеогенные клетки, остеобласты, остеоциты и остеокласты – рис. 1 (Власенко А. А., 2023).

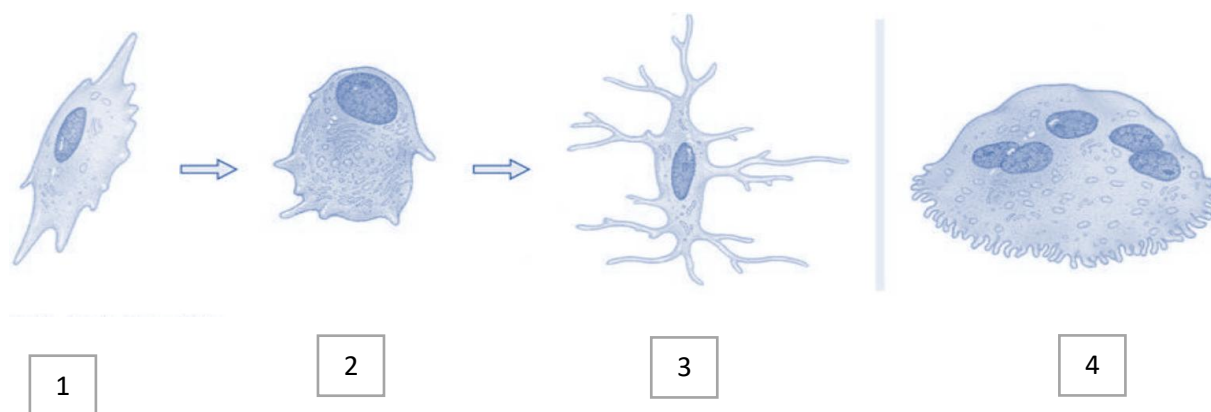


Рисунок 1 – разновидности костных клеток (Киясов А. П.)  
(1 – остеогенная клетка; 2 – остеобласт; 3 – остеоцит; 4 – остеокласт)

Остеогенные клетки представляют собой стволовые клетки костной ткани. Образуются из малодифференцированных клеток мезенхимы локализуются во внутреннем слое надкостницы. Из их потомков образуются остеобласты ([https://kpfu.ru/portal/docs/F\\_1806894129/Soedinitelnaya.tkan.2.pdf](https://kpfu.ru/portal/docs/F_1806894129/Soedinitelnaya.tkan.2.pdf); Л. П. Гартнер, Дж. Л. Хайатт, 2008).

Другая популяция клеток – остеокласты – производные красного костного мозга. В межклеточном веществе костной ткани располагаются два дифферона клеток: остеобластический (основной) дифферон (стволовые, остеопрогениторные клетки, остеобласты и остеоциты), источником которого является непосредственно склеротомная мезенхима, и остеокластический (сопутствующий) дифферон, клетки которого – остеокласты (полинуклеарные

макрофаги), являющиеся производными гемопоэтических стволовых клеток красного костного мозга.

Остеобласты локализуются во внутреннем слое надкостницы, во время образования кости находятся на её поверхности и вокруг внутрикостных сосудов; клетки кубические, пирамидальные, угловатых форм, с хорошо развитой ГЭС и др. органеллами синтеза. Они вырабатывают коллагеновые белки и компоненты аморфного матрикса, активно делятся.

Остеоциты – образуются из остеобластов, располагаются внутри кости в своеобразных костных лакунах, имеют отростчатую форму, утрачивают способность к делению. Секретция межклеточного вещества кости у них слабо выражена. Остеокласты – полинуклеарные макрофаги костной ткани, образуются из моноцитов крови, могут содержать до 40 и более ядер, зона цитоплазмы, прилегающая к костной поверхности, образует гофрированную камеру, образованную цитоплазматическими выростами, где содержится много лизосом. Функции остеокластов – разрушение волокон и аморфного вещества в процессе остеогистогенеза, а также при физиологической и репаративной регенерации костной ткани. Межклеточное вещество состоит из органического костного матрикса. (Хэм А., Кормак Д., 1983; Александровская О. В., Радостина Т. Н., Козлов Н. А. 1987; Соколов В.И., Чумасов Е.И., 2004; Барсуков Н. П., 2022; Holtrop I. E., King G. A., 1977).

Кость как орган гистологически состоит из трёх слоев: надкостницы, компактного вещества и эндоста (рис. 2).

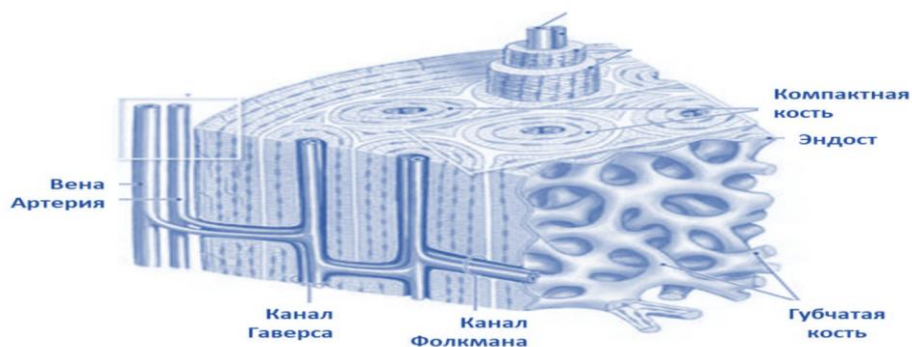


Рисунок 2 – Строение кости (Киясов А. П.)

Надкостница состоит из 2 слоёв, внутренний из которых, остеогенный, образован рыхлой соединительной тканью, где имеется много остеобластов, остеокласты и много сосудов. Эндост выстилает костномозговой канал. Он образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, где имеются остеобласты и остеокласты, а также другие клетки рыхлой соединительной ткани. Функции надкостницы и эндоста: трофика кости, рост кости в толщину, регенерация кости.

Компактное вещество диафиза кости состоит из 3 слоев: наружного слоя опоясывающих (общих, генеральных) пластинок, среднего остеонного слоя, образованного концентрически напластованными вокруг кровеносных сосудов костными пластинками – остеонами, и внутреннего слоя опоясывающих (общих) пластинок. Кроме того, в компактном веществе различают интерстициальные (вставочные) пластинки.

Структурной и функциональной единицей кости как органа является остеон, представляющий собой полостное образование, состоящее из концентрически наслаивающихся друг на друга костных пластинок в виде нескольких цилиндров, вставленных один в другой. Между костными пластинками имеются лакуны, в которых лежат остециты. В полости остеона проходит кровеносный сосуд. Костный канал, в котором находится кровеносный сосуд, называется каналом остеона или Гаверсовым каналом. Между остеонами располагаются интерстициальные (вставочные) костные пластинки (остатки разрушающихся остеонов) (Гартнер Л. П., Хайатт Дж. Л., 2008; Хэм А., Кормак Д., 1983; Александровская О. В., Радостина Т. Н., Козлов Н. А., 1987; Соколов В.И., Чумасов Е.И., 2004; Барсуков Н. П., 2022; Aaron J., 1976; Mundy G. R., Amsterdam E., Papapoulos S. E., 1996).

*Формирование кости.* Вначале остеобластоциты синтезируют органический матрикс межклеточного вещества – остеоид из коллагеновых волокон I типа и аморфного вещества. Второй этап заключается в минерализации аморф-

ного матрикса. В результате минерализации образуется костный апатит (гидроксиапатит), который заполняет в виде кристаллов межклеточное вещество и осаждается на волокнах.

Остеобласты не способны к делению, располагаются группами, имеют неровную поверхность и короткие отростки, связывающие их с соседними клетками. Остеобласты обладают способностью к продукции белка межклеточного вещества кости (в первую очередь коллагена I типа). Значение имеет продукция ими фермента щелочной фосфатазы и информационных молекул: факторов роста, цитокинов, морфогенетических белков. Синтез белков обуславливает выраженное развитие гранулярной ЭПС, аппарата Гольджи, митохондрий. Покоящиеся (неактивные) остеобласты отличаются редуцированными органоидами (Ryan T. M., Ketcham R. A., 2002; Robin M., Djediat Ch., Bardouil A. [et al.], 2024; Константинова И. С., Булатова Э. Н., Усенко В. И., 2022; Мищинин В. Т., 1988).

Процесс минерализации начинается с образования межклеточных коллагеновых волокон – остеоида. Остеобласты, выделяя фермент – щелочную фосфатазу, способствуют дефосфорилированию межклеточного субстрата, повышению концентрации фосфатных ионов. Характерно, что этот процесс связан с выведением из цитоплазмы остеобластов мелких пузырьков с высоким содержанием фосфата кальция и щелочной фосфатазы. Пузырьки инициируют образование кристаллов гидроксиапатита. Наиболее активно этот процесс протекает в коллагеновых волокнах. Процессу способствуют и некоторые протеогликаны, которые способны модифицировать молекулярные связи в волокнах. В результате 90–95 % солей кальция включается в состав коллагеновых волокон и только 5–10 % содержится в остальной части костного матрикса (Levi R., Garoli F., Battaglia M. [et al.], 2023; Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2023).

Остеоциты являются производными остеобластов и лежат в костной полости – лакуне. В ходе формирования кости остеобласт окружается органическим субстратом, который не нарушает питания остеобласта. Начавшаяся минерализация резко уменьшает приток питательных веществ, и остеобласт образует комплекс отростков, формируя трофические (питательные) каналы. Сеть отростков остеоцитов связана между собой с помощью межклеточных контактов. Остеокласты располагаются одиночно на поверхности костных балок. Та часть клетки, которая прилежит к кости и разрушает ее, имеет многочисленные складки в цитолемме (гофрированный край) (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2023).

Кость непрерывно обновляется (ремоделируется), но относительно малыми темпами. Роль в перестройке кости играют местные пьезоэлектрические эффекты. Они обусловлены возникающим отрицательным статическим электрическим потенциалом на поверхности кристаллов гидроксиапатита в участках их сдавливания, что активизирует синтетическую деятельность остеобластов с образованием нового вещества кости. Обратное явление связано с положительным зарядом в участках растяжения кости и активацией деятельности остеокластоцитов. В этих участках межклеточное вещество кости разрушается (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2023; Wassermann F., Yaeger J. A., 1965).

Изменение нагрузки на кость на фоне роста и изменения массы животного при переходе к различным способам содержания, изменение двигательного режима и т. п. являются факторами, стимулирующими ремоделирование костей. Это сопровождается частичным разрушением кости с последующим формированием новых остеонов. Скорость резорбции и регенерации определяют как истинные, так и местные тканевые гормоны. Так, местные факторы – простагландины, активизируют резорбцию; а инсулиноподобный фактор ро-

ста, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , факторы роста фибробластов усиливают остеосинтез. (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Берестов Д. С., 2020; Васильевич Ф. И., Дерхо М. А., 2003).

Общая регуляция изменений в костной ткани обеспечена и общими факторами. Общие факторы – гормоны паращитовидной (паратирин), щитовидной (кальцитонин) желез, половые гормоны, соматотропин, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны (Delannoy Y., Ludes B., Colard T. [et al.], 2018, Константинова И. С., Булатова Э. Н., Усенко В. И., 2022).

Паратирин активирует остеокластоциты и вызывает резорбцию костной ткани. Кальцитонин, соматотропин, половые гормоны стимулируют формирование кости и ее минерализацию. Глюкокортикоиды в нормальных концентрациях усиливают синтез, а в высоких – вызывают резорбцию (разрушение, рассасывание) кости (De Boer H. H., Maat G. J. R., 2018; Мкртчян М. Э., Сафронов Д. И., Таймусова Э. Н., 2022; Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2023).

Тиреоидные гормоны на нормальном уровне поддерживают скорость обмена кости, и при их недостатке или избытке нарушаются процессы остеогенеза (Хохлов Р. Ю., 2020).

На структуру костной ткани и костей оказывают влияние особенности кормления, в том числе: витамины (С, D, А), содержание кальция и фосфора (Дерхо М. А., Концевая С. Ю., Ремезов Г. Ф., 2000; De Luca H. P., 1979).

Так, при недостатке витамина С подавляется образование коллагеновых волокон, уменьшается активность остеобластов. При дефиците витамина D не происходит полной кальцификации органической матрицы кости, что ведет к размягчению костей. Витамин А поддерживает рост костей, но его избыток способствует усилению разрушения остеокластами метаэпифизарных хрящей – зоны роста кости в длину. Поддержание нормального поступления фосфатов и ионов кальция необходимо для поддержания структуры кости. (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Яглов В. В., 2023; Фессенмейер М. О., 2016; Л. П. Гартнер, Дж. Л. Хайатт, 2008; Кирилова И. А., 2019).

Степень минерализации костной ткани зависит от возраста, типа кости и ее метаболической активности (Donaldson С. Н., Hulley S. P., 1990). С возрастом происходит укрупнение кристаллов гидроксиапатита, уменьшение их активной поверхности для ионного обмена, снижения доли растворимого кальций-фосфата и лимонной кислоты, способствующей растворимости и транспорту кальция из кости в кровь. В процессе онтогенеза в кости происходит закономерное снижение содержания органических компонентов и нарастание минеральных веществ, снижается метаболическая активность (Родичкин П. В., Шаламанов Н. С., 2012; Малышкина С. В., 1998; Френкель Л. А., 1977; Шленкина Т.М., 2003).

Подводя итог по данной главе можно сказать, что все авторы сходятся на классическом стандарте строения костной ткани, но последние исследования позволяют судить о процессах, происходящих в ней, особенно связанных с регенерацией костей после травм и постоянным обновлением ее отдельных компонентов, а также факторов, влияющих на них, в частности эксплуатации, питания, гормональной регуляции. И как, зная эти процессы, ветеринарные специалисты могут влиять на качество скелета и восстановление костей при различных патологиях.

### **2.1.2 Роль кремния в формировании костной ткани**

Кремний был открыт шведским ученым Йёнсом Берцелиусом в 1824 г. Название элемента происходит от лат. *silicis* (кремень) (Скальный А. В., Рудаков И. А., 2004).

Кремний является элементом главной подгруппы четвертой группы третьего периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева, с атомным номером 14. Впервые он был выделен в 1811 году французскими учеными Жозефом Луи Гей-Люссаком и Луи Жаком Тенаром. В орга-

низме животного наличие кремния обнаружил Г. Безанец в 1848 году, а конкретнее – в шерсти животного. Среди других биоэлементов, составляющих организм млекопитающих, кремний располагается на 15 месте, уступая магнию, фтору, железу, цинку.

Кремний – это один из самых распространённых элементов земной коры, он занимает 2 место после кислорода. В 70-90 годы XX века аморфный кремнезём и кремнийорганические соединения использовались в основном как сорбенты, выводящие токсины из кишечника, наряду с активированным углем. В пищевой промышленности диоксид кремния используется как добавка в пищу, имеющая в европейской системе кодов индекс E551. Широко используется в фармацевтике для изготовления таблеток и суппозиториев, загущения основ мазей, содержится в композициях материалов для пломбирования, используется в качестве энтеросорбента «Полисорб». (Новцева Е. Ю., Зайцева Е. В., 2022; Коледа А. Г., 2023).

Кремний – третий (после физиологически значимых железа и цинка) по распространённости в организме человека микроэлемент (Морозова Н. А., Михайлова Р. И., Рыжова И. Н. [и др.], 2022; Pritchard A., Robison C., Nguyen T., Nielsen B. D., 2020).

Средний уровень потребления кремния составляет 20–50 мг/сут., оптимальный – 50–100 мг/сут. Усваивается кремний в очень малых количествах – около 4 % (Скальный А. В., Рудаков И. А., 2004; Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А., 2008).

В организме человека содержится около 1 г кремния, в циркулирующей крови концентрация составляет приблизительно 1 мкг/мл (Скальный А. В., Рудаков И. А., 2004; Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А., 2008). Концентрация кремния в крови, по данным Л. В. Морозовой и др., 2011 составляет 3,9 мг/л; в костях и мышцах –  $17 \cdot 10^{-4}$  и  $(1-2) \cdot 10^{-2}$  % от костной и мышечной массы соответственно (Н. А. Морозова, Р. И. Михайлова, И. Н. Рыжова [и др.], 2022). В крови кремний присутствует в виде свободной ортокремниевой кислоты,

которая не связана с белками. Концентрация этой кислоты может достигать от 50 до 200 мкг/л и зависит от содержания кремния в рационе питания (Вапиров В. В., Феоктистов В. М., Венскович А. А., Вапирова Н. В., 2017).

Наиболее высокие уровни кремния обнаруживаются в соединительной ткани (стенки сосудов, кости, связки, трахея, эпидермис кожи, волосы, лимфоузлы). В паренхиматозных органах и мышцах это количество намного меньше (Скальный А. В., Рудаков И. А., 2004; Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А., 2008).

Содержание кремния в коже человека составляет 49,5 мкг/г, в волосах – 42 мкг/г, а ногтях – 26,12 мкг/г. Высокое содержание кремния зафиксировано в зубной эмали человека (242 мг/кг сухой массы) и в эпифизе бедренной кости обезьян (453,6 мг/кг сухой массы).

Интересно, что с возрастом содержание кремния в соединительной ткани уменьшается. В аорте и коже кроликов с возрастом происходит снижение концентрации кремния примерно в 5 раз, а в коже свиней – до 10 раз. Такая динамика кремния может иметь определенное отношение к атеросклерозу. У человека происходит снижение концентрации кремния в аорте не только с возрастом, но и по мере развития атеросклероза. Уменьшение концентрации кремния с возрастом особенно наблюдается у женщин. (Вапиров В. В., Феоктистов В. М., Венскович А. А., Вапирова Н. В., 2017; Романова Ю. А., 2021; Самсонова Н. Е., 2019).

Установлено, что ортокремниевая кислота является основным легкодоступным источником кремния для организма человека, в то время как всасываемость полимерных форм растворенного кремния незначительна. В экспериментах на добровольцах показано, что 53 % поглощенной ортокремниевой кислоты выводится с мочой, в то время как при приеме внутрь полимерной кремниевой кислоты наблюдается лишь незначительное увеличение кремния в моче.

Точное место, где кремниевая кислота всасывается из желудочно-кишечного тракта, не установлено. Ортокремниевая кислота из крови распределяется по разным органам и тканям.

Основным путем экскреции кремния является путь через почки, при этом уровень кремния в сыворотке крови коррелирует с его уровнем в моче.

Известно, что степень всасывания микроэлементов определяется минеральными компонентами рациона питания. В случае кремния следует в первую очередь учесть наличие в рационе соединений тех элементов, которые способны снизить растворимость соединений кремния. Так, кремниевая кислота способна к образованию нерастворимых силикатов железа, кальция, магния, алюминия, а также с рядом других тяжелых металлов. Все эти факторы определяют и биодоступность кремния из питьевой воды.

Физиологический антагонизм установлен между кремнием и молибденом. При включении в рацион крыс молибдена наблюдается снижение концентрации кремния в плазме крови, органах и тканях.

Антагонизм кремния по отношению к алюминию можно объяснить, как снижением абсорбции алюминия в желудочно-кишечном тракте, так и способностью увеличивать экскрецию этого элемента почками (Вапиров В. В., Феоктистов В. М., Венскович А. А., Вапирова Н. В., 2017).

Человечеству с давних времён известно, что кремний обладает полезными и лечебными свойствами: противогрибковыми, противовирусными и антибактериальными. При этом кремниевую воду использовали только для наружных целей: лечили пролежни, ожоги, опрелости, фурункулы, раны и другие болезни. Рассматривая роль кремния в организме животного, надо отметить, что она заключается в том, чтобы улучшить реминерализацию костной ткани, за счёт того, что кремний помогает обеспечить хранение кальция и других минералов в кости. Костная ткань состоит из кремнезема, а он в свою очередь придает ей силу, необходимую для повседневной работы. Кремний способен балансировать соотношение кальция и магния в организме, восстанавливая

гормональный баланс, иначе может наблюдаться остеопения и остеопороз. Как жизненно важный элемент кремний входит в состав скелета у животных, участвует в химических реакциях, обеспечивающих скрепление отдельных волокон коллагена и эластина, придавая соединительной ткани прочность и упругость.

Дисбаланс кремния в организме приводит к нарушениям и развитию заболеваний: остеопении, заболеваниям глаз, зубов, когтей, кожи и шерсти; ускоренной изношенности суставных хрящей; рожистым воспалениям кожи; камням в печени и почках; дисбактериозу; атеросклерозу (Романова Ю. А., 2021; Самсонова Н. Е., 2019; Рахманин Ю. А., Егорова Н. А., Красовский Г. Н. и др., 2017).

На сегодняшний день научно обоснованно балансирование рационов животных по ряду, новых ранее не нормируемых минеральных элементов, в частности по кремнию. Имеются новые данные о роли кремния в организме, установлено, что при участии кремния лучше усваиваются питательные вещества корма, увеличивает на 6–12 % эффективность использования корма.

Кремний – это элемент гибких структур (крови, сосудов, гладких мышц желудка, клапанов сердца, связок, сухожилий, хрящей, кожи, волоса, коллоидных белков и др.), при его дефиците в организме более 70 % макро- и микроэлементов не усваиваются, поэтому пользы от биодобавок не будет никакой, если нет в организме достаточного содержания кремния. При его дефиците развиваются такие заболевания, как: размягчение костей, заболевания глаз, зубов, кожи, когтей, шерсти, изношенности суставных хрящей, камни в печени, почках и другие. Доведение уровня кремния в рационах продуктивных животных согласно их потребности возможно за счёт природных кремний содержащих добавок. Наиболее распространённым источником легкодоступного кремния является природный, обработанный новыми технологическими приёмами и обогащённый полезными веществами, цеолит (Дежаткина С. В., Исайчев В. А., Дежаткин М. Е. и др., 2021; Рахимов А. Р., 2001).

Основная функция кремния в ремоделировании костной ткани сводится к улучшению минерализации вновь образованного матрикса. Поскольку при измерении маркеров костного обмена в сыворотке крови показатели костной резорбции достоверно не менялись, а уровень маркеров костеобразования повышался, можно предположить, что кремний стимулирует минерализацию, не влияя на скорость костного обмена.

Известно, что коллагеновый матрикс еще не сформированной кости обладает пьезоэлектрическими свойствами и генерирует электрические потенциалы при действии нагрузки на кость. Минерализация кости развивается в электроотрицательных областях, которые образуются вследствие компрессии.

В связи с этим, возможно, кремний играет роль в электромеханическом процессе минерализации, но точная биологическая роль кремния остается неизвестной. Высказывается мнение о наличии некоего кофактора, возможно, алиментарного происхождения, способного оказывать влияние на концентрацию кремния в костной ткани. Среди претендентов называется витамин К, принимающий участие в процессе  $\gamma$ -карбоксилирования остеокальцина – витамин К-зависимого белка, синтезируемого остеобластами при формировании костной ткани и играющего немаловажную роль в регулировании минерализации скелета. Дефицит витамина К чреват развитием остеопении и повышением риска переломов, в то время как его использование в качестве пищевой добавки повышает показатели прочности кости. Не исключено, что промежуточным звеном между ними являются минеральные элементы, в числе которых может быть и кремний (Новиков В. Е., 2010; Скрипникова И. А., Гурьев А.В., 2014, Подобед Л. И., 2014).

Кремний способствует биосинтезу коллагена, образованию и кальцификации костной ткани. Органические соединения кремния повышают содержание кальция в костях. Введение в рацион соединений кремния, входящих в состав растений способствует кальцификации и сращиванию сломанных костей. (Воронков М. Г., 1971).

Помимо участия в формировании соединительной ткани, он участвует в обмене липидов: два этих фактора позволяют предположить роль кремния в снижении риска атеросклероза. Известно, что кремний оказывает противовоспалительное и иммуностимулирующее действие, снижает аллергическую реакцию при бронхиальной астме (Скальный А. В., Рудаков И. А., 2004; Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А., 2008).

Определение того, какие формы минеральных кормовых добавок могут повысить продуктивность сельскохозяйственных животных, является ключевым направлением исследований А. М. Камирова, Е. А. Сизова (2023), которые установили, что введение SiO<sub>2</sub> FDP способствовало увеличению концентрации кремния, фосфора и кальция в рубцовой жидкости. Использование кормовой добавки в мелкодисперсной форме в рационе животных сопровождалось увеличением использования организмом животного кальция и фосфора, что целесообразно при интенсификации молочной и мясной продуктивности (Камирова А. М., Сизова Е. А., 2023)

Известно, что дефицит кремния может развиваться при его поступлении в организм менее 5 мг/сут. К основным проявлениям дефицита относятся ослабевание соединительной и костной тканей; выпадение волос, их хрупкость; склонность к воспалительным заболеваниям желудка и кишечника; гиперхолестеринемия (Скальный А. В., Рудаков И. А., 2004; Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А., 2008). Считается, что значительный недостаток кремния может негативно отражаться на мозге, костях и суставах. Его дефицит усугубляется низким потреблением кальция и высоким поступлением алюминия (Барановский А. Ю., Пальгова Л. К., Кондрашина Э. А. [и др.] 2017).

Избыток кремния в волосах может быть связан с ускоренным выведением элемента из организма, а кроме того, может стать маркером нарушения водно-солевого обмена и заболеваний почек, суставов, а также повышенного риска атеросклероза.

Причины избытка кремния редко бывают алиментарными. Это могут быть контакты с цементом, стеклом, кварцем, а также систематическое воздействие из окружающей среды (с водой, пылью). Другими проявлениями избытка являются мочекаменная болезнь; злокачественные опухоли плевры и брюшной полости (Скальный А. В., Рудаков И. А., 2004; Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А., 2008).

Источником кремния могут служить продукты растительного и животного происхождения. В виде кремнезема он содержится в организме морских животных, пресноводных рыб, птиц и млекопитающих. В курином яйце кремний содержится постоянно. Это продукты растительного происхождения: овес, просо, пшеница (цельное зерно), отруби, рис, ячмень, ботва репы и свеклы, горчица листовая, капуста, кукуруза, морковь, огурцы, одуванчик, пастернак, салат-латук, семечки подсолнечника, тыква, яблоки. Во-вторую очередь – кисломолочные продукты. В-третью – это лекарственные растения: полевой хвощ, горец птичий (спорыш), пырей, крапива, мать-и-мачеха.

Таким образом, роль кремния для организма значительна, дефицит его вызывает развитие заболеваний и нарушений связанные с процессом минерализации костной ткани. Важно балансировать и вводить в рационы животных кремнийсодержащие корма и добавки (Романова Ю. А., 2021, Самсонова Н. Е., 2019, Причард Э., Робисон К., Нгуен Т., Нильсен Б. Д., 2020; Blumentkrant N., Asboe-Hansen G., 1973).

### **2.1.3 Заболевания опорно-двигательного аппарата у животных**

Болезни обмена веществ, объединяющие более 30 нозологических единиц, занимают большой удельный вес среди незаразных болезней сельскохозяйственных животных. В зависимости от преобладающей патологии обмена веществ и основного патологического фактора, их делят на четыре группы (Григорьев В.С., 2012; Щербаков Г. Г., Яшин А. В., Курдеко А. П. и др., 2023,

Танкова О. В., 2011; Щербаков Г. Г., Курдеко А. П., Иванов В. Н., Куляков Г. В., 2015).

В первую группу входят заболевания, протекающие преимущественно с нарушением углеводно-липидного и белкового обмена (ожирение, алиментарная дистрофия, кетоз, миоглобинурия).

Вторая группа включает болезни, протекающие с преимущественным нарушением минерального обмена (алиментарная, вторичная, энзоотическая остеодистрофия, гипомагниемия).

Третью группу составляют болезни, вызываемые дисбалансом (избытком или недостатком) микроэлементов (гипокобальтоз, гипокупроз, беломышечная болезнь, флюороз и т. д.).

Четвертую группу болезней составляют гиповитаминозы (недостаточность ретинола, кальциферола, токоферола, аскорбиновой кислоты, витаминов группы В и т. д.) (Григорьев В.С., 2012; Мищенко В. А., Мищенко А. В. [и др.], 2014; Доронова Я. Д., Племяшов К. В., 2016; Уразаев Н. А., 1986).

К эндокринным болезням относят сахарный и несахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, панкреатит (Щербаков Г. Г., Коробов А. В., Анохин Б. М. [и др.], 2004; Григорьев В. С., 2012).

Болезни обмена веществ в своем возникновении и развитии имеют ряд закономерностей: полиэтиологическое происхождение с общим нарушением межклеточного и основного обмена и наличием смешанных и переходных форм; относительно длительный скрытый период; широкий охват поголовья; предрасположенность к развитию инфекционных и инвазионных болезней (Злобин А. В., 2018; Кондрахин И. П., Шпильман И. Д., 1985; Эленшлегер А. А., Афанасьев К. А., 2017; Гальченко А. В., Шерстнева А. А., Левина М. М., 2021).

В то же время, в связи со специфическими функциями биологически активных веществ (белков, витаминов, микроэлементов и др.) каждой болезни присущи и свои характерные признаки, позволяющие их дифференцировать.

По происхождению болезни обмена веществ могут быть первичными и вторичными. В последнем случае они возникают на фоне основной болезни, сопровождающейся расстройством пищеварения, усвоения питательных веществ и нарушением обмена. В свою очередь, первичные нарушения обмена веществ могут осложняться другими болезнями, вести к ожирению, истощению, бесплодию (Илиеш В. Д., 2006; Племяшов К. В., 2010; Курилович А. М., Коваленок Н. П., 2018).

Наряду с клинически выраженными (манифестирующими) формами болезней обмена веществ в легкой, средней, тяжелой степени (острое, подострое, хроническое течение) в последние годы регистрируют скрытые (субклинические) их формы, причиняющие значительный экономический ущерб (Щербаков Г. Г., Яшин А. В., Курдеко А. П. и др., 2023; Григорьев В.С., 2012).

По этиологическому фактору болезни опорно-двигательного аппарата условно разделяют на: воспалительные, дистрофические, обменные и болезни опухолевого происхождения (Сергеев В. Н., 2019).

Различают следующие основные группы костной патологии:

- дистрофические (вызванные алиментарными, эндокринными или токсическими воздействиями);
- вторичные (связанные с заболеваниями других органов);
- травматические (вызванные различными механическими повреждениями);
- воспалительные (протекающие на фоне воспаления);
- диспластические (разрастание или замещение костной ткани другой патологической тканью) (Мищенко В. А., Мищенко А. В. и др., 2014; Доронова, Я. Д., Племяшов К. В., 2016; Уразаев Н. А., 1986).

Рентгенологически патологические процессы в костях выявляются при наличии трех основных изменений:

- изменение формы и величины костей;
- их контуров;

– их структуры.

Изменение формы и величины кости проявляется в виде:

– изменения длины (удлинение, укорачивание, искривление);

– изменения объема (утолщение, вздутие или атрофия кости).

Контуры кости в норме должны быть четкими (то есть резко ограничены от мягких тканей) и на большем протяжении гладкими, без шероховатостей и бугристостей за исключением мест прикрепления мышц и связок. При патологических процессах контуры кости могут стать нечеткими, смазанными и вместо гладких превратиться в волнистые, бугристые, зубчатые (Щербаков Г. Г., Яшин А. В., Курдеко А. П. и др., 2023; Танкова О. В., 2011).

Под влиянием различных факторов может произойти изменение структуры кости, то есть ее перестройка.

Различают функциональную перестройку костной ткани, возникающую под действием новых функциональных условий (беременность, нарушение статико-динамического равновесия в скелете – отсутствие тренинга, ампутация конечности и пр.) и патологическую перестройку, возникающую под действием патологических причин: травмы, воспаления, бластоматозные поражения (Илиеш В. Д., 2006; Племяшов К. В., 2010; Шнякина Т. Н., 2014).

Перестройка структуры кости может быть только двух видов – остеопороз и остеосклероз.

Если процессы рассасывания костной ткани идут интенсивнее, чем процессы восстановления, и масса костной ткани уменьшается, кость становится менее плотной, то такое состояние называется остеопорозом (Злобин А. В., 2018; Кондрахин И. П., Шпильман И. Д., 1985; Эленшлегер А. А., Афанасьев К. А., 2017).

По локализации изменения в костной ткани можно разделить:

– на кортикальные (краевые, периостальные) – локализующиеся в корковом веществе;

– центральные (интрамедуллярные) – локализующиеся в костномозговом канале и губчатом веществе;

– паностальные – при поражении губчатого и коркового вещества кости.

*Периостит* – воспаление надкостницы. Различают следующие периоститы:

– по этиологии – травматические, воспалительные и токсические;

– по течению – острые и хронические;

– по изменениям в надкостнице – серозные, гнойные, фиброзные и оссифицирующие;

– по степени распространения – ограниченные, диффузные и множественные (Скубко О. Р., Шушакова О. Н., 2020).

*Остеомаляция* – декальцинация – обеднение костной ткани минеральными веществами, главным образом кальцием, фосфором и магнием.

*Остеопороз* – перестройка структуры кости с уменьшением числа костных перекладин к единице объема кости, исчезновением и полным рассасыванием этих элементов.

*Остеофиброз* – разрастание фиброзной остеогенной ткани в костномозговых полостях как следствие компенсации остеомаляции и остеопороза. Эти три стадии дистрофического процесса в костной ткани едины и проявляются в той или иной степени в зависимости от тяжести и продолжительности болезни (Стекольников А. А., Щербаков Г. Г., Яшин А. В. и др., 2023).

*Остеодистрофия* – хроническая болезнь взрослых животных, возникающая в результате нарушения обмена кальция, фосфора, кальциферола и проявляющаяся дистрофическими изменениями костной ткани в форме остеомаляции, остеопороза или фиброзной остеодистрофии (Шарабрин И. Г., 1973, 1976, 1979; Шарабрин И. Г., Данилевский В. М., Замарин Л. Г., 1983; Кондрахин И. П., 1981, 1983, 1986; Кондрахин И. П., Ганджаев И. Ф., Мухина О. А., 1986; Борисевич Б. В., Мельникова Н. Н., Кудрявченко А. В., 1991, Борисевич

Б. В., 1995, 1996; Гертман А. М., 2007; Тремасов М. Я., Папуниди К. Х., 2015; Uhl E. W., 2018; Nogoibaev M. D., Nogoibaeva R. S., Sagyndykov Zh. S., 2020).

*Фиброзная дегенерация костей* – нарушение, при котором происходит метапластическая остеодистрофия, характеризующаяся распадом минерализованной костной субстанции и замещением ее фибропластической тканью.

*Фиброзной остеодистрофией* называют прогрессирующую декальцинацию костей с опухолевидным разрастанием в них остеοидной ткани. Это заболевание наблюдается у сельскохозяйственных животных молодого возраста. Различают две формы фиброзной остеодистрофии – генерализованную и ограниченную; первая встречается у животных реже (Сапожников А. Ф., 2005, 2008).

*Остеопороз* – нарушение минерального обмена, характеризующееся локальным или генерализованным уменьшением количества костной ткани при сохранении соотношения в ней органических и минеральных веществ (Левченко В. И., 1991).

*Остеоартроз* – заболевание, вызывающее дегенеративные изменения в суставах, суставных хрящах костей конечностей, костях таза и позвоночника.

*Родильный парез* – подострое или острое нарушение обмена веществ, характеризующееся гипокальциемией, коллапсом, мышечной слабостью и параличами (Кондрахин И. П., Мухина О. А., 1987; Альтман Р. Д., 2012; Алабут А. В., 2021).

*Рахит* – заболевание молодняка животных, возникающее в результате нарушений обмена кальция, фосфора и витамина Д главным образом в зимние и весенние месяцы (Алиев А., Барей В., Бартко П. [и др.], 1986; Коваль О. В., Минченко В. Н., 2016).

*Послеродовая гипокальциемия коров* – в основе лежит нарушение функции щитовидной, паращитовидной и поджелудочной желез, а также недостаток витамина Д (Кондрахин И. П., Мухина О. А., 1987; Кондрахин И. П., 1991; Дронов В. В., 2017; Корочкина Е. А., Племяшов Н. В., 2014).

*Вторичная остеодистрофия* – хроническая болезнь, характеризующаяся системной костной дистрофией, нарушением обмена веществ, функций щитовидной, околощитовидной желез, печени и других органов вследствие кетоза. Вторичная остеодистрофия развивается при однотипном высококонцентрированном кормлении с недостатком в рационах сена, скармливания животным силоса и сенажа, содержащих большое количество масляной кислоты, перекорм животных в стадии затухания лактации и сухостоя, гиподинамия. То есть те причины, которые вызывают кетоз (Кондрахин И. П., 1979, 1980; Григорьева Т. И., Леонтьев Л. Б., 2001; Ласкавый В. Н., Малинин М. Л., 2012).

По сообщению И. П. Кондрахина (1980), Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов, Б. М. Анохин [и др.] (2009) при проведении диспансеризации 17 800 коров с уровнем продуктивности 5000–7000 кг молока и выше признаки вторичной остеодистрофии обнаружены у 36,8 %, кетоза – у 27 %, ожирения – у 11,6 %. В проводимых экспериментах у каждой четвертой коровы, переболевшей затяжной формой кетоза, развивалась тяжелая форма вторичной остеодистрофии.

В стадах высокопродуктивных коров происходит большая выбраковка животных по причине вторичной остеодистрофии после 2–3 лактации и позже.

*Энзоотическая остеодистрофия* – хроническая болезнь, возникающая в связи с одновременным избыточным или недостаточным поступлением в организм нескольких микроэлементов, что обусловлено дисбалансом макро- и микроэлементов в почве, воде и кормах; характеризуется дистрофией костной ткани, снижением продуктивности, замедлением роста у молодняка животных. Болеют преимущественно крупный рогатый скот и овцы. Болезнь распространена в определенных зонах России: Южный Урал, Башкирское Предуралье, Восточное Забайкалье, в других регионах, т. е. болезнь имеет эндемический характер (Яшин А. В., Щербаков Г. Г., Калюжный И. И. и др., 2023; Щербаков Г. Г., Ефимов А. А., 1985; Stadnyk A. M., Fedorovych V. L., 2008; Дерезина Т. Н., Ушакова Т. М., 2018; Исмагилова Э. Р., 2005).

*Остеосклероз* – является прямой противоположностью остеопорозу – разрежающему оститу. При остеосклерозе происходит уплотнение кости. Склерозированная кость не имеет губчатого строения. Гаверсовы и фолькмановские каналы не видны. Костномозговые пространства отсутствуют. Костномозговой канал резко уменьшен в объеме. Такие резкие изменения во внутренней архитектуре кости происходят вследствие бурного развития остеонидной ткани с последующим отложением солей извести. Склерозированная кость имеет на распиле белый цвет и однородное строение. В таких случаях говорят о слоновом уплотнении кости (Яшин А. В., Щербаков Г. Г., Калюжный И. И. и др., 2023; Исмагилова Э. Р., 1999).

*Переломом* называют частичное или полное нарушение целостности кости, сопровождающееся повреждением мягких тканей (Дерхо М. А., Концевая С. Ю., Ремезов Г. Ф., 2000; Тимофеев С. В., Концевая С. Ю., 2007; Коробейников Д. А., Шакирова Ф. В., Саченков О. А., Герасимов О. В., 2019).

Ортопедические болезни:

*Дисплазия бедра.* Нарушение роста бедренной кости – распространенная причина хромоты задних ног у собак. Регистрируется у щенков 4–12-месячного возраста. Щенки с дисплазией бедренной кости в покое не проявляют признаков болезни и кажутся нормальными. Но при движении появляются признаки боли (Поносов С. В., 2020; Февапраситчай С., Позябин С. В., 2020).

*Дисплазия локтевого сустава* – это нарушение развития локтевого сустава, обусловленное недоразвитостью локтевой кости. Патология регистрируется у собак крупных пород. Симптомы нарушения роста локтя обычно появляются у щенков в 4–10-месячном возрасте, но у некоторых собак заболевание регистрируется в зрелом возрасте, при сформировавшемся дегенеративном состоянии сустава. Основной признак поражения локтевого сустава – хромота одной из передних ног, которая постепенно усиливается. Собака не может подтянуть пораженную ногу к груди, сустав раздут. Диагноз ставится на основании рентгенологического исследования локтевого сустава и локтевой

кости (Щербаков Г. Г., Яшин А. В., Курдеко А. П. и др., 2023; Greenspan S. L., Myers E. R., Maitland L. A. et al., 1994).

*Болезнь Легга – Пертеса* характеризуется некрозом головки бедренной кости из-за разрушения сосудов шейки бедра. Болезнь появляется чаще всего у щенков декоративных пород (тойтерьер, карликовый пинчер, шпиц и др.) в возрасте 4–11 месяцев. Иногда регистрируется у крупных пород собак. В 15 % случаев некроз поражает сосуды обоих бёдер. Предполагается генетическая причина некроза сосудов. Болезнь появляется рано, но симптомы ее неспецифичны и сходны с признаками вывиха, травмы бедра, артрита. Собака начинает осторожно наступать на больную лапу и прихрамывать. Если поражаются оба тазобедренных сустава, то животное может хромать попеременно – то на одну, то на другую лапу, стараться меньше двигаться или перемещаться мелкими прыжками. На более поздних стадиях развивается атрофия мышц пораженной конечности. Затронутая болезнью нога может быть более короткой, чем здоровая. При разрушении сустава собака теряет возможность опираться на больную лапу и передвигается на трех конечностях. Отведение больной конечности назад причиняет сильную боль (Убираев С. П., Калюжный И. И., 2023).

*Остеохондроз*. Группа преимущественно воспалительных заболеваний подхрящевой части в основном длинных трубчатых костей, характеризующихся нарушением процесса отвердевания быстро растущего хряща на их концах. Это распространенная патология, связанная с быстрым ростом щенков крупных пород собак, которая обычно регистрируется в 4–8-месячном возрасте. Остеохондрозом поражаются кости суставов плеча, локтя, колена, большая берцовая кость и др. Сопровождается усиливающейся со временем хромотой у растущих щенков и болью в суставах. Признаки боли наблюдаются при обычных движениях - сгибании и разгибании конечностей. Рентген может показать фрагментацию соединения хряща и отслоившиеся его части в су-

ставе. Окончательный диагноз может быть поставлен только в возрасте 18 месяцев (Чуваев И. В., Соколова О. А., 2009; Татаурова Е. А., 2016; Гудман С. А., Монтгомери Р. Д., 2005; Убираев С. П., Калюжный И. И., 2023). Данную патологию также диагностировали у бычков (Завьянцев В. Е., 2002; Мамаев Н. И., Халипаев М. Г., 1991), лошадей (Щемеров В. Ю., 2016; Селимов Р. Н., 2011), свиней (Батаева А. П., 1990; Мальцева Б. М., 2001).

*Паностеит* – болезнь больших, быстро растущих щенков 5–12-месячного возраста, проявляющаяся хромотой одной или более конечностей, которая не связана с травмами. Причина неизвестна, но предполагается генетическая связь. У самцов собак регистрируется в четыре раза чаще, чем у самок. Основной признак – хромота, переходящая от одной конечности на другую в течение нескольких недель или месяцев. Давление на поверхность длинных костей пораженных конечностей выявляет боль. Эта болезнь у собак спонтанно прекращается по достижении ими 20-месячного возраста, но хромота может продолжаться и несколько месяцев (Михайлова А. С., Семенов Б. С., 2019; Убираев С. П., Калюжный И. И., 2023).

*Остеоартрит* – дегенеративное поражение суставов, характеризующееся образованием костных наростов по краям суставного хряща и в местах прикрепления связок или внутри костномозгового канала. Регистрируется у собак всех возрастов. На почве дегенеративного артрита развивается хромота различной степени. Отмечаются приступы боли, раздражительность, неадекватные поведенческие реакции. Без принятия терапевтических мер дегенеративный артрит имеет тенденцию прогрессировать (Убираев С. П., Калюжный И. И., 2023).

*Хондродистрофия* – одна из форм не наследственной коротконогости. С началом окостенения скелета в длинных трубчатых костях конечностей происходит перерождение эпифизарных хрящей, в результате чего кости не растут в длину. Ноги часто искривлены, суставы деформированы. Хондродистро-

фии обычно сопутствуют другие патологоанатомические изменения. В ее патогенезе определенную роль играют нарушения гормональной регуляции развития. Этиология хондродистрофии не всегда ясна (Михайлова А. С., Семенов Б. С., 2019; Убираев С. П., Калюжный И. И., 2023).

*Нарушения минерального обмена* – это наиболее распространенная патология обмена веществ у птиц. Наблюдается в промышленном, фермерском и домашнем птицеводстве, у декоративной и дикой птицы. Заболевание регистрируется у птиц всех видов и возрастов. В зависимости от возраста и физиологического состояния птицы, при нарушении минерального обмена можно наблюдать: *расклев пера* (птерофагия) – заболевание характеризуется поеданием пера птицей у самой себя и другой птицы, чаще регистрируется у молодняка; *расклев яиц* – заболевание характеризуется сухостью, ломкостью и выпадением пера, хрупкостью скорлупы яиц, расклевом и поеданием яиц, снижением яйцекладки, наблюдается у несушек, особенно при высокой яйценоскости; *алопеция* – частичное отсутствие оперения на отдельных участках кожи; *антериоз* – патологическое выпадение перьев, при котором оголяются и воспаляются обширные участки кожи; патологическая или затянувшаяся линька, характеризуется удлинением сроков ювенальной или сезонной линьки, обильным выпадением пера и оголением кожи, длительным формированием оперения; *клеточная усталость* (клеточный паралич) кур-несушек – заболевание, которое наблюдается в промышленном птицеводстве у высокопродуктивных яичных пород в период высокой яйценоскости и характеризуется слабостью конечностей, полной неспособностью кур стоять на ногах (Панина Н. В., 2006; Волкова М. В., Исаенков Е. А., Тимофеева Г. С. и др., 2008; Подобед Л. И., 2014; Андрианова Е. Н., Егоров И. А., Присяжная Л. М. и др., 2016; Сгавиоли С., Сантос И. Др., Борхес Л.Л. и др., 2017; Робисон К., Нгуен Т., Нильсен Б. Д., 2020; Щербаков Г. Г., Яшин А. В., Курдеко А. П. и др., 2023; Hulan H. W., Groote G. H., Fontaine G. H., 1985).

Анализируя выше обозначенную информацию можно сказать, что спектр заболеваний, связанный с нарушениями минерального обмена и патологий опорно-двигательного аппарата очень широкий, начиная от гиповитаминозов и заканчивая генетическими нарушениями. Какие-то из них освещены достаточно подробно, но многие еще предстоит изучать. Так, не везде полностью раскрыты причины, патогенез, а также симптомы и прогнозы, особенности, связанные с различными видами животных. Однако, очевидно, что процент данных заболеваний очень высокий и несет серьезный экономический ущерб и, следовательно, требует дальнейшего изучения.

#### **2.1.4 Диагностика заболеваний опорно-двигательного аппарата у животных**

В настоящее время в клинической ветеринарной практике известно много способов и методов диагностики нарушений минерального обмена: от простых (осмотр, наблюдение за животным, пальпация и перкуссия костяка) до более сложных (рентгеноскопия и рентгенофотометрия костей с помощью светового эталона плотности (по И. Г. Шарабрину), рентгенография последних хвостовых позвонков (по Г. В. Домрачеву), ультразвуковая эхоостеометрия и др.). Первые методы не имеют системы измерений и являются субъективными. Общими недостатками для вторых является то, что они дорогостоящие, для работы с ними необходимы определенные навыки, и в производственных условиях они не всегда целесообразны. (Ивановский С. А., 1991; Дымко Е. Ф., Ермаханов А., 1986; Рахманов А. Д., Хабиев М. С., 1990; Дымко Е. Ф., Ермаханов А., Колибарбеков А., 1990; Афанасьев К. А., 2018).

К. А. Афанасьевым и А. А. Эленшлегером (2017), предложен способ экспресс-диагностики степени деминерализации поперечно-реберных отростков поясничных позвонков у крупного рогатого скота с помощью разработанного ими устройства. Принцип его действия заключается в определении величины

прогибания поперечно-реберных отростков поясничных позвонков при определенном давлении на них. По величине прогибания поперечно-реберных отростков судят о степени их деминерализации.

Данное устройство дает более объективную оценку степени деминерализации костей вторичного опорного значения, а именно поперечнореберных отростков, по сравнению с визуальными методами, т.к. имеет систему измерений и предназначено для определения цифрового показателя подвижности поперечно-реберных отростков поясничных позвонков.

Использование инструментальных методов исследования, представленных авторами, позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях развития, соответственно, разрабатывать своевременные комплексные методы терапии и профилактики и тем самым сохранить здоровье животных, их продуктивность и увеличить сроки хозяйственного использования коров в сельхозпредприятии (Афанасьев К. А., Эленшлегер А. А., 2017; Шакиров Г. Ш., 2001; А. А. Эленшлегер, 1982, 1984, 1999, 2016; Фюрль М., Луцевич Л., 1996 Яхья И. Э., 1989).

Другими учеными – В. Б. Борисевичем и Н. Н. Мельниковой (1990), рекомендована прижизненная диагностика с помощью трепанобиопсии и спектрального анализа минеральных компонентов костного вещества. Кроме того, В. Б. Борисевич, Т. Бонас, А. В. Кудрявченко (1988), предложили использовать трепанобиопсию костной ткани в участке маклока по разработанной ими методике. Согласно результатам их исследования, данная методика проста и легко выполняема в условиях хозяйства.

При скрытом течении остеодистрофии в сыворотке крови коров сохраняется нормальное содержание кальция и фосфора, но нарушается их соотношение, уменьшается содержание белка и каротина. У коров со скрытым течением остеодистрофии в биоптате костяка наиболее заметно уменьшается количество минеральных веществ, причем уровень их в единице анатомо-физиологического объема кости является наиболее чувствительным показателем

нарушения минерального питания и может считаться надежным диагностическим критерием в определении болезни (Ефимов А. А., 1988; Кабыш А. А., Аббазова Г. С., 2002; Кравайнис Ю. Я., Коновалов А. В., 2016; Vonsebiante M., Bitante G., 1982; Grippa P., 1982).

Для определения минеральной насыщенности костяка коров можно использовать атомно-абсорбционную спектрометрию трепанобиоптатов костной ткани с применением расчетов, исчисляющих наличие массы минерального вещества в единице анатомо-физиологического объема кости (Борисевич Б. В., 2000).

В целях ранней диагностики нарушения фосфорно-кальциевого обмена у крупного рогатого скота в плане диспансерного обследования рекомендуется ежемесячно проводить ультразвуковую денситометрию в области пятого хвостового позвонка (Давыдов А. А., 1987, 1988; Савинков А. В., 2012, 2016; Киргизова И. А., Зайдуллина А. И., 2017).

А. А. Самотаевым (1988, 1996), предложено использовать изменение скорости ультразвука в костях коров для оценки скрытых нарушений минерального обмена в пред- и послеотельный периоды. Им же, вместе с соавторами, было установлено, что скорость распространения ультразвука повышается у больных с клиническими признаками остеодистрофии на 10,2–21,7 %, чем у здоровых. Методика занимает 6–8 мин на одно животное и может использоваться для диспансеризации (Самотаев А. А., Лукьяновский В. А., 1988; Самотаев А. А., Савинков А. В., 1997; Самотаев А. А., Паршина Т. Ю., 1996; Самотаев А. А., Дедушев С. В., 2002).

В 1983 году И. Г. Шарабриным с соавт. была предложена методика определения деминерализации последних хвостовых позвонков – вначале фиксируются предпоследние позвонки и приподнимается хвост на  $120\text{--}140^\circ$ , если нет патологии, то образуется угол  $55\text{--}60^\circ$ , а при отсутствии 2–4 хвостовых позвонков такого угла не получается. Затем пальцами левой руки находится по-

следний хвостовой позвонок, а правой рукой фиксируется булавовидное образование (на конце хвоста) и сближаются руки. При деминерализации одного позвонка они сближаются на 1 см, двух – на 2–2,5 см, трех-четырех – на 3–4 см, на коже хвоста образуется складка. Если деминерализация отсутствует, то остается дугообразная форма хвоста. Деминерализация последнего ребра определяется пальпацией с правой стороны, большим пальцем необходимо касаться маклока, а мизинцем заднего края – 13 ребра. Пальпирование происходит сверху вниз для установления степени деминерализации (Шарабрин И. Г., Данилевский В. М., Замарин Л. Г.; Шарабрин И. Г., 1983).

По результатам сравнительной оценки состояния коров с разной степенью нарушения минерального обмена до и после отела был предложен «Способ клинической оценки состояния минерального обмена у стельных коров» (Рацпредложение № 346), а также «Метод диагностики физиологической (адаптационной) и патологической остеомалации у стельных коров (Рацпредложение № 345). Разработанные критерии-тесты физиологической (адаптационной) и патологической остеомалации у стельных коров, основанные на изменении клинического статуса, морфологического и биохимического статусов крови животных, позволяют объективно оценить состояния минерального обмена у стельных коров, выявить ранние субклинические изменения в организме животных и своевременно их корректировать (Афанасьев К. А., 2018; Нельсон Д., 2011, 2014, 2015).

Важными параметрами, характеризующими обменные процессы в костной ткани, формирование ее органической матрицы и минерализацию, являются содержание оксипролина, концентрация тирозина, лимонной кислоты, уроновых кислот и коллагеновых белков. Так как оксипролин представляет собой своеобразную метку, по которой коллагеновые белки могут быть обнаружены в тканях, для оценки содержания коллагеновых белков в костной ткани следует определять содержание оксипролина по Бергману и Локслей в

модификации Кузнецовой Т.П. (Кальницкий Б. Д., 1997; Дедушев С. В., 2002; Bomstein P., Sage F., 1980; Nusgens B. K., Lapiere C. M., 1971).

Учитывая, что содержание оксипролина в коллагене костной ткани свиней является практически постоянной величиной и составляет 13,6 %, пересчет на коллагеновые белки проводят по следующей формуле:

$$\text{коллаген} = \text{оксипролин} \times 100 / 13,6.$$

Количественное выделение неколлагеновых белков у костной ткани представляет собой трудоемкую и не всегда выполнимую задачу. В качестве специфической аминокислоты для определения неколлагеновых белков можно использовать тирозин, содержание которого в неколлагеновых белках составляет 5,5 %, тогда как в коллагене всего 0,5 %. Тирозин в образцах определяют по Ceriotty в модификации Слуцкого и Бертуги (Кальницкий Б. Д., 1997).

Для подсчета суммарного количества тирозинсодержащих неколлагеновых белков следует использовать формулу, предложенную Smits (1957):

$$\text{неколлагеновые белки} = [\text{тирозин} - (\text{оксипролин} \times 0,6/13,6) : 5,5] \times 100.$$

Так как протеогликаны состоят из белка и соединенных с ним гексозаминов и гексуроновых кислот, то для количественной характеристики протеогликанов в костной ткани принято определять содержание гликозаминогликанов. Общее количество гликозаминогликанов определяется по содержанию уроновых кислот карбазоловым методом (Кальницкий Б. Д. [и др.], 1988; Tellone C. I., Kochhar D. M., 1983).

Содержание лимонной кислоты в костной ткани определяется по методу Френкеля Л. А. (1977). Содержание железа, марганца, цинка, меди, кальция в образцах костной ткани и крови – методом атомно-адсорбционной спектрофотометрии (Кальницкий Б. Д. [и др.], 1988; Шленкина Т.М., 2003).

По мнению К. А. Афанасьева и А. А. Эленшлегера (2017), увеличение числа эозинофилов в крови до 5 % и регенеративный сдвиг нейтрофилов до юных клеток у стельных коров за 10 дней до отела связаны с предродовым физиологическим состоянием, так как эти изменения у условно клинически

здоровых коров через 2 месяца после отела полностью восстановлены до физиологических величин. Данные изменения морфологического статуса крови у стельных коров за 10 дней до отела являются физиологическими, их необходимо рассматривать как адаптационную способность организма. Одной из причин эозинофилии крови у коров через 2 месяца после отела может служить нарушение минерального обмена (Крысенко Ю. Г., 2018; Кузнецов С. Г., 1991).

Установлено, что содержание общего белка, неорганического фосфора, уровня кетоновых тел, витамина А, каротина, щелочного резерва, кобальта, цинка, глюкозы в сыворотке крови стельных коров может находиться в пределах физиологических параметров при наличии клинических признаков нарушения минерального обмена, что говорит о высокой степени регуляции гомеостаза минеральных веществ в организме животных (Эленшлегер А. А., Требухов А. В., Пащенко Н.А., 2014; Эленшлегер А. А., Афанасьев К. А., 2016, 2017; Эленшлегер А. А., Шарабрин И. Г., 1981).

Наиболее часто и ярко нарушение минерального обмена проявляется у коров в первую и последнюю треть стельности, то есть в начале и конце лактационного периода и запуске. У коров первой и второй лактаций (в возрасте 4–6 лет) заболевание проявляется в большей степени, чем у коров последующих лактаций. Уровень годовой молочной продуктивности коров с сильной степенью деминерализации всегда ниже по сравнению с условно-клинически здоровыми коровами со слабовыраженными признаками остеодистрофии (Эленшлегер А. А., Требухов А. В., Пащенко Н.А., 2014; Лукьяновский В. А., Козлов Н. А., 2001; Ваганова Л. А., 2014; Фролова Л. А., Кондрахин И. П., Леонова Л. А., Соболева Н. В., 1983).

Все исследуемые кости по преимуществу их деминерализации условно можно расположить в следующем порядке: хвостовые позвонки > ребра > остистые отростки позвонков > зубы > поперечно-реберные отростки пояс-

ничных позвонков > позвоночный столб > кости лицевой части черепа > роговые отростки лобной кости (Эленшлегер А. А., Требухов А. В., Пашенко Н.А., 2014; Эленшлегер А. А., Афанасьев К. А., 2017).

Рядом ученых установлено, что определение липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови и изучение состояния анизотропных включений позволяет выявить степень поражения костно-суставных элементов (Братюха С. И., Терес М. А., Сухонос В. П., Петренко О.Ф., 1989; Сухонос В. П., 1990).

В качестве маркера изменений в костной ткани после перелома рекомендуется использовать такие показатели, как щелочная фосфатаза и оксипролин. При этом изменения показаний оксипролина выражено наиболее значительно и проявляется в более ранние сроки, чем другие (Лукьяновский В. А., Козлов Н. А., 2001; Лукьяновский В. А., 1991, 2004; Ваганова Л. А., 2014).

При травматическом остеомиелите снижение активности щелочной фосфатазы сыворотки крови сопровождается понижением активности в пораженной кости и формирующейся костной мозоли, при одновременной активации в них кислой фосфатазы. Выраженное повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, характеризует благоприятное течение заживления переломов, незначительное ее повышение указывает на замедление формирования костной мозоли, низкие ее показатели свидетельствуют о преобладании рарификационного процесса в костях и неблагоприятное течение заживления перелома или на развитие травматического остеомиелита

Для прогноза течения и мониторинга distractionного остеогенеза можно ориентироваться на уровень С реактивного белка, сиаловых кислот и общего белка в сыворотке крови (Тушина Н. В., Талашова И. А., Кононович Н. А., 2016; Дворниченко М. В., Сизикова А. Е., Дмитриева Л. А., 2016; Шотников Н. К., 2009).

И. В. Машейко (2017), проанализировав данные литературы касательно наиболее информативных биохимических показателей ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе, пришел к следующим выводам: для

оценки формирования костной ткани наиболее информативно определение концентрации остеокальцина, С-терминального про- пептида проколлагена I типа и N-терминального пропептида проколлагена I типа; для оценки резорбции костной ткани наиболее информативно определение концентрации С-терминального телопептида коллагена I типа и активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы плазмы крови, определение концентрации дезоксипиридинолина в моче; биохимические показатели метаболизма костной ткани достаточно динамичны, благодаря чему позволяют своевременно оценить баланс между образованием костной ткани и процессами резорбции в ходе лечения для оценки его эффективности; большинство маркеров костного метаболизма положительно коррелирует с возрастом, поэтому полученные данные следует сравнивать с соответствующими возрастными референтными значениями.

В целом изучение биохимических показателей костного метаболизма в динамике способствует лучшему пониманию механизмов патогенеза метаболических нарушений обмена костной ткани и открывает широкие перспективы их использования в клинической практике (Рожинская Л. Я., Арапова С. Д., Дзеранова Л. К. [и др.], 2008).

Также обнаружена взаимосвязь между гистологическими процессами регенерации альвеолярной кости при её повреждении и метаболическими показателями периферической крови. В сроки максимальной перестройки регенерата (14 сутки) обнаруживаются максимальные сдвиги всех изучаемых показателей. По мере созревания костного регенерата нормализуются и метаболические показатели. Наиболее чувствительными показателями оказываются ЩФ, провоспалительные цитокины и нитрит-анион. Трактовка метаболических показателей в крови возможна лишь с учётом стадии посттравматической регенерации альвеолярной кости (Гулюк А. Г., Желнин Е. В., 2013; Житлова Е. А., Шакирова Ф. В., 2016; Шакирова Ф. В., 2009; Житлова Е.А., 2018; Житлова Е. А., Шакирова Ф.В., Ахтямов И.Ф., 2015).

И. Г. Каргина (2019), установлено, что уровень остеопротегерина при рахите повышен при подостром течении в 2 раза по сравнению с контролем. Концентрация кальцитонина снижена на 60 % при остром течении и на 43 % – при подостром. Нарушение соотношения остеопротегерин/кальцитонин является одним из важных звеньев патогенеза рахита (Каргина И. Г., 2019).

Ряд авторов указывают, что маркеры костного обмена, отражающие активность остеобластов и остеокластов, имеют различные уровни на протяжении сращения перелома. Повышение костного обмена, наблюдающееся в течение нескольких недель после перелома, характеризуется активацией экспрессии маркеров костной резорбции (ТрКФ5b, СТР) с последующим подъемом (на протяжении нескольких месяцев) маркеров формирования кости (ОК сыворотки крови). Пик концентрации PINP наблюдается примерно в то же время, что и маркеров костной резорбции. После этого в течение 2–3 мес. уровни ТрКФ5b, СТР и PINP снижаются и через 5–6 мес. стабилизируются. Содержание DPD и ОК в моче достигает наивысших значений через 1,5 мес. после перелома.

Уровень ОК в сыворотке крови достигает пика позже других маркеров и остается повышенным более длительный период. Наиболее выраженные изменения костных маркеров наблюдаются в течение первых 6 мес. после перелома, во втором полугодии уровни этих маркеров характеризуются постоянством. Это связано с тем, что скелет продолжает реагировать на перелом и вызванную им иммобилизацию ускорением ремоделирования и минерализации области перелома, а также общим повышением темпов костного метаболизма. В прогностическом плане для определения несращения предпочтительным является изучение содержания PINP. Определение маркеров костного метаболизма может служить информативным критерием оценки течения репаративного остеогенеза, однако необходимо учитывать характер травматического повреждения, сроки после травмы, особенности состояния костной ткани на момент травмы, возраст пациента для выявления начальных этапов нарушения

консолидации (Побел Е. А., Бенгус Л. М., Дедух Н. В., 2012; Кузьменко Д. В., Лобанов Г. В., Шатова О. П., 2020).

Е. В. Гладкова с соавт. (2015), предлагают интеллектуальную систему оценки состояния костной ткани: 1) базовые характеристики, полученные в рамках общеклинического осмотра и опроса пациентов, 2) результаты измерения минеральной плотности костной ткани, 3) биохимические характеристики репаративных процессов костной ткани (уровни маркеров костеобразования и костной резорбции) – и завершена аналитическим блоком, содержащим рекомендации относительно коррекции выявленных нарушений и сроками динамического контроля изучаемых показателей. Первый блок включает в себя выявление пациентов, относящихся к группам риска по возможному наличию остедефицитных состояний и предусматривает дальнейшее проведение обследования согласно разработанному алгоритму. Использование созданной интеллектуальной системы позволяет диагностировать остедефицитные состояния, в том числе на ранних стадиях их манифестации; способствовать принятию обоснованных клинических решений, а в перспективе – выявлению неявных факторов воздействия на «качество костной ткани»; осуществлять динамическую оценку состояния костного метаболизма, в том числе, уже через 3 месяца после начала антирезорбтивного лечения остедефицитных состояний (Гладкова Е. В., Федонников А. С., Царева Е. Е. и др., 2015).

Установлено, что у цыплят-бройлеров кросса «КОББ АВИАН 48» наиболее высокая скорость кальцификации большеберцовой кости отмечается в ранний постнатальный период, достигая максимальных величин к 20-суточному возрасту, а критические периоды минерализации 25 и 30 дней, что может служить причиной «слабости конечностей» у цыплят (Волкова М. В., Исаенков Е. А., Тимофеева Г. С. и др., 2008).

По мнению С. П. Убираева с соавт. (2023), единственно достоверный способ выявления дисплазии бедра у собаки – рентген бедер и таза под анестезией. При этом наблюдается: несоответствие размеров шейки бедра её гнезду

в тазобедренном сочленении с подвывихом и сглаживанием шейки (в здоровом суставе шейка бедра плотно размещается в гнезде); двусторонние выросты кости на оправе гнезда и шейке; признаки дегенеративного артрита (Убираев С. П., Калюжный И. И., 2023).

Подводя итог можно сделать вывод, что, несмотря на большое разнообразие методов диагностики заболеваний изучаемой патологии, для крупных животных данный аспект остается недостаточно изученным. Предлагаемые методы либо трудоемки и сложно выполнимы в условиях хозяйств и ферм, либо дорогостоящи, либо выполняются только посмертно. Но даже для собак и кошек современные технологии часто оказываются слишком дорогими или же недоступными в следствие проживания хозяев в маленьких городах или поселках. Таким образом, на данный момент вопросы эффективной прижизненной диагностики остаются актуальными и требуют более глубокого изучения.

### **2.1.5 Методы и средства лечения и профилактики остеопатологий у животных**

При лечении крупных животных акцент, в основном, идет на медикаментозное восстановление нарушения баланса веществ в организме. При наличии травм или переломов, из-за экономической нецелесообразности, животных отправляют на убой (Кондрахин И. П., Мухина О. А., 1987; Шабунин С. В., Долгополов В. Н., 2014; Иванов Г. Н., Егоров Н. Е., 1986).

Е. И. Лаптева (2020), в профилактических и лечебных целях рекомендует использование минерально-белковой добавки остеомина при алиментарной остеодистрофии коров в период интенсивной лактации в сочетании с оральной или парентаральной витаминизацией витаминами А, D, Е в соответствии с инструкцией. В лечебных целях добавку следует использовать в утреннее и вечер-

нее кормление из расчета суточной дозы 1,5 г/кг массы тела в течение двух месяцев. В профилактических целях следует применять 1,0 г/кг кормовой добавки в сутки в течение минимум одного месяца (Лаптева Е. И., 2020; Weiss E., Bucholz I., Schweigert F., 1998).

Введение в рацион видеина в сочетании с хлорнокислым аммонием профилактирует развитие и снижает проявление остео дистрофического поражения суставов конечностей (Братюха С. И., Терес М. А., Калиновский Г. Н., Сухонос В. П., 1988).

Применение препарата гермивита в рационах бычков способствует улучшению минерального обмена за счет повышения в крови количества кальция, фосфора и магния (Донник И. М., Шкуратова И. А., Топурия Г. М. и др., 2015; Донник И. М., Шкуратова И. А., 2015).

В. Б. Борисевич, Т. Бонас, К. К. Нии (1989), рекомендуют для нормализации соотношения кальция и фосфора в крови вводить коровам в летний период внутримышечно тривит. Последний также увеличивает содержание в костях калия, железа и цинка (Борисевич В. Б., Бонас Т., Нии К. К., 1989; Бонас Т., 1989; Борисевич В. Б., Только Б., Ним К. К., 1989).

Кроме этого, рекомендуется введение коровам тривитамина в дозе 10 мл дважды в месяц в зимне-стойловый период. При этом увеличивается минерализация костяка, продуктивность повышается на 4,65 %, оплодотворяемость – на 6,8 %, незаразные болезни снижаются на 8,7 % (Борисевич В. В., 2000).

Профилактика послеродовой гипокальциемии у коров, предрасположенных к болезни, обеспечивается в определенной степени однократным внутримышечным введением за 5–8 дней до отела 10 млн. ЕД витамина D<sub>2</sub>. При лечении послеродовой гипокальциемии у коров эффективно внутривенное введение 400 мл 10%-ного раствора кальция хлорида, 400 мл 20%-ного раствора глюкозы в сочетании с внутримышечным введением 2,5 млн. ЕД витамина D<sub>2</sub> и 40 мл 25%-ного раствора магния сульфата (Кондрахин И. П., Мухина О. А., 1987; Воронов Д. В., Бобер Ю. Н., 2014).

Ляшенко Н. В., Ярмоц А. В., Галичева М. С., Ратошный А. Н. (2017), доказана целесообразность применения глауконитового песчаника Абадзехского месторождения в рационе дойных коров с целью нормализации обменных процессов, снижения клинических признаков остеодистрофии и повышения продуктивности.

Автолизат дрожжей при систематическом использовании в рационе лактирующих коров с алиментарной остеодистрофией на фоне общего комплекса лечебных мероприятий оказывает антианемическое действие, способствует восстановлению показателей, характеризующих белковый и фосфорно-кальциевый обмен, способствует повышению молочной продуктивности и улучшает качественные характеристики молока (Савинков А. В., Лаптева Е. И., Суворов Б. В. [и др.], 2019; Савинков А. В., Гусева О. С., 2018).

Введение в рационы свиней кремнеземистого мергеля способствует увеличению прочности на изгиб бедренных и пястных костей и их массы. Длина бедренной кости этих животных связана с массой свиней и описывается следующим уравнением регрессии:  $y = 6,806 + 0,127x$ , где  $y$  - длина кости, см,  $x$  - масса животных, кг. Определенной направленности изменений промеров костей скелета животных при скармливании им полисолей не установлено (Шленкина Т. М., 2003).

Наблюдая положительный эффект биодоступного Si на раннее развитие костей и продуктивность цыплят-бройлеров, было проведено исследование для определения влияния MONO-Si на зрелость птицы на 35 день и для дальнейшего тестирования стабильности добавки в рационе. Испытание показало значительное улучшение прироста живой массы у птиц, получавших добавку Si на стартовой фазе, по сравнению с птицами, получавшими контрольный рацион, но значимость этого эффекта была потеряна на 35 день, что, возможно, указывает на то, что потребность в Si для оптимального роста была ниже 1000 ppm MONO-Si, несмотря на положительное влияние этого уровня добавки на силу голени (Burton E. J., Scholey D. V., Belton D. J. et al., 2020; Scholey D.V.,

Belton D. J., Burton E. J. & Perry C. C., 2018; Burton E. J., Scholey D. V., Belton D. J. et al., 2020).

Применение препарата хелатного кремния в составе нанобиологического катализатора можно считать физиологически и зоотехнически оправданным. На фоне его применения происходит значительное изменение скорости формирования паренхиматозных, кроветворных и иммунокомпетентных органов в организме птицы (Подобед Л. И., Полубояров Д. В., 2013; Петросян А. Б., 2016; Кощаев А. Г., Горковенко Н. Е., Косых А. В., Антипова Д. В., 2024).

Под действием биофильного кремния, введенного в рацион птицы, происходит уравнивание в росте и развитии внутренних органов, костяка и мышц птицы, что сводит к минимуму проявление всех известных продукционных синдромов: водянки, хондродистрофии, пододерматитов, синдрома внезапной смерти мясной птицы.

В результате нормального поступления биофильного кремния в организм птица более экономно использует корма в расчете на единицу прироста, увеличивается показатель эффективности ее выращивания (на 7,4 %), существенно улучшается ее габитус, а состояние внутренних органов становится идеальным с точки зрения нормального здоровья поголовья. По результатам дегустационной оценки такие изменения существенно улучшили товарное качество мяса бройлеров и его вкусовые характеристики.

Испытанную добавку НаБиКат в изученной дозе следует рассматривать как фактор доставки в организм ультрамикрорезультата связи – кремния, ускоряющего обмен веществ, способствующего сохранению здоровья и приводящего к повышению качества мясной продукции птицеводства (Подобед Л. И., Полубояров Д. В., 2013; Полубояров Д. В., Макаров А. В., Киреева Н. М., 2014).

Силимин, вводимый перорально, оптимизирует биохимические изменения в органическом матриксе костной ткани, возникающие в результате ограничения двигательной активности. Под воздействием силимина происходит

повышение концентрации кальция в минеральном компоненте, повышение соотношения Ca/P, увеличение максимальной относительной деформации и снижение модуля упругости. Предел пропорциональности напряжения и предел прочности губчатой костной ткани при этом обнаруживали тенденцию к увеличению.

Применение силимина предотвращает снижение объемного содержания кальция в губчатой костной ткани дистальных эпифизов бедренной кости, а также тормозит аппозиционный рост костей и предотвращает снижение прочностных свойств губчатой костной ткани эпифизов. Введение силимина приводит к стимуляции процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, что сопровождается модификацией физико-химических параметров связи коллагенкристалл. Применение кремнийсодержащих препаратов позволяет повысить экономическую эффективность производства продукции птицеводства (Мансурова Л. А., Федчишин О. В., Трофимов В. В. и др., 2009; Дрогалев А. А., 2017).

Для ускорения восстановления животных после травм и переломов, а также улучшения состояния при дисхондроплазиях, рекомендуется ряд препаратов. В частности, для предотвращения развития дисхондроплазии большеберцовой кости рекомендуется уменьшить количество белка в рационе и применять препараты, содержащие кальций в биологически доступной форме, высокостабильный витамин D и магний (Шабунин С. В., Долгополов В. Н., 2014; Андрианова Е. Н., Егоров И. А., Присяжная Л. М. и др., 2016; Cleeve H., Brown J., Tua V., 1981; Cullum M. C., Connor J. V., 1984; Плотинская Л. В., Шемет Р. С., 1994).

Особое внимание ветеринарной службе необходимо уделять проведению плановых профилактических мероприятий. При этом выбор методов и средств групповой обработки птицы с профилактической и лечебной целью должен зависеть от характера и степени выявленных заболеваний (Бузлама В. С., 1986; Долгополов В. Н., 2014; Сверлова Н. Б., Семененко А. М., 1999).

В. Н. Минченко с соавт. (2018), установили, добавление в рацион препаратов «Ковелос-сорб» в дозе 0,14 грамм и «Экостимул-2» в дозе 1 мг на 1 кг живой массы/сутки наиболее благоприятно повлияло на остеогенез бедренной кости цыплят-бройлеров (Минченко В. Н., Донских П. П., Штомпель А. Е., Бас Е. С., 2018).

Использование препарата коллапан (гидроксиапатит, коллаген, гентамицин, линкомицин) ускоряет минерализацию костной мозоли травмированных животных после операции на 15 % относительно контроля, тогда как применение цитратной крови и тривита – на 7 % (Башкатова Н. А., 2000; Котомцев В. В., Медведев С. Ю., 2011; Мезин А. В., 2012).

Минеральная цеолитсодержащая кормовая добавка «Майнит» и синтетический препарат «Янтарос» обладают широким спектром биогенного действия и, прежде всего, на метаболизм компонентов соединительной ткани. Под их влиянием усиливаются процессы хондро- и остеогенеза с усилением биосинтеза гликозаминогликанов, в том числе сульфатированных соединений, происходит усиление митотической активности клеток в изогенных группах, утолщаются зоны суставного хряща и активизируются процессы кальцификации подлежащей субхондральной кости. При этом более выраженное проявление синтеза и минерализации остеоидной ткани отмечали у животных, получавших природные цеолиты (Залялов И. Н., Зухрабов М. Г., Булатова Э. Н., 2011; Мотников Н. К., Ильина О. П., 2009; Прудеева Е. Б., 2005; William S. W., Wilbur M. C., 1984).

Пероральное введение аминокальциевых комплексов кальция позволяет не только предотвратить развитие деструктивных процессов в костной ткани у экспериментальных животных, но и способствует достоверному накоплению в ней кальция. Введение в рацион животных с выраженными старческими изменениями синтетических аминокальциевых комплексов кальция приводит к нормализации основных биохимических показателей сыворотки крови и к улучшению качественного состава костной ткани (Ваганова Л. А., 2014).

При интрамедуллярном остеосинтезе минеральная насыщенность костной мозоли после сочетанного применения низкоинтенсивного лазерного излучения и препарата комбидаф-1 (смесь диамоннийфосфата и кормового и фосфогипса) в среднем на 14-15% выше контрольных показателей (Грищенко Н. В., 2000).

Введение кафорсена способствует формированию к 30 суткам после остеосинтеза однородной костной мозоли с высокой степенью минерализации (Карпова А. И., 2011).

Включение в комплекс послеоперационной терапии селплекса, тимогена или электропунктурной стимуляции БАТ, локально расположенных в области травмы, способствует реабилитации поврежденной конечности у собак на  $5,0 \pm 0,71$  сут раньше контроля (Сахно Н.В., 2008, 2012).

При введении цитотоксической остеогенной сыворотки здоровым животным отмечено положительное влияние на биохимический статус, что проявляется увеличением содержания общего кальция на 56,8 %, неорганического фосфора – на 4,96 % и общего белка – на 17,9 % (Концевая С. Ю., 1999).

Клинические испытания показали, что введение цитотоксической остеогенной сыворотки на фоне чрескостного остеосинтеза переломов костей голени у собак, сокращает срок клинического выздоровления на 5-6 суток, а минерализация костной мозоли наступает к 10 суткам.

Гистологические исследования позволяют подтвердить стимулирующее влияние остеогенной сыворотки на начальную стадию заживления переломов, что проявляется на 3 день после перелома более ранним началом эндоостальной и периостальной реакции, к 5 дню фибробласты периостальной мозоли успевают дифференцироваться в хондроидные клетки, чего не наблюдалось в контрольной группе. Отмечается также более раннее (на 7 день), чем в контроле формирования балочек в эндоостальном пространстве.

Комплексное применение внешней фиксации костных отломков аппаратом Г. А. Илизарова в сочетании с подкожным введением цитотоксической

остеогенной сыворотки в дозе 0,2ЕД действия на 1кг живой массы собаки двукратно с интервалом 48 часов, сокращает заживление переломов на 5–6 дней. Учитывая выявленный остопозитический эффект цитотоксической остеогенной сыворотки, применять её в качестве стимулятора остеогенеза после операции по поводу остеосинтеза в виде подкожных инъекций в дозе 0,2ЕД действия на 1кг живой массы собаке с интервалом 48 часов (Матвиенко В. П., 1973; Данилевский Н. Ф., Батюк И. Ф., Пушенко А. И., Токарев А. Г., 1976; Данилевский В. М., 1980; Концевая С. Ю., 1999).

При замедленной консолидации, несросшихся переломах и формирующихся гипертрофических ложных суставах, характеризующихся слабовыраженным остеосклерозом, в условиях стабильной фиксации точно репонированных отломков показана пункционная аутооттрансплантация костного мозга с кристаллическим химотрипсином (Скляничук Е. Д., 2009).

В. В. Анниковым, Н. А. Слесаренко (2005), в экспериментальном исследовании была предпринята попытка гистоморфометрического изучения возможности стимуляции вторичного костеобразовательного процесса, протекающего на основе как волокнистых структур (десмальный остеогенез), так и хряща (энхондральный остеогенез). В качестве стимуляторов остеогенеза были использованы образцы аутокрови и биоматериала «Аллоплант». Таким образом установлено, что трансплантация биоматериала «Аллоплант» в зону переломов длинных трубчатых костей создаёт эффект оптимизации репаративного остеогенеза, что приводит к быстрому созреванию костного регенерата с формированием к 30-ти дневному сроку наблюдения костной ткани, объединяющей концы отломков. Этот эффект обусловлен как известными свойствами биоматериала «Аллоплант» – стимулировать ангиогенез и процессы клеточной пролиферации, так и выявленной нами способностью этого биоматериала активизировать остеогенную дифференцировку регенерата за

счёт увеличения функциональной активности его клеточных элементов (Анников В. В., Слесаренко Н. А., 2005; Слесаренко Н. А., Серeda И. В., 2007; Бейдик О. В., Анников В. В., Глыбочко П. В. [и др.]. 2008).

Биодеградируемый материал на основе гидроксиапатита для замещения костной ткани является перспективным материалом в качестве костного имплантата, способствующего восстановлению костной ткани. Использование материала для замещения костной ткани приводит к более быстрому восстановлению ткани в зоне дефекта по сравнению с группой контроля (Бочкарев В. В., Виденин В. Н., Дружинина Т. В. и др., 2016; Десятниченко К. С., 2006; Десятниченко К. С., Слесаренко Н. А. и др., 2005).

Исследования, проведенные И. И. Самошкиным и Н. А. Слесаренко, (2007), позволили сделать заключение об эффективности применения деминерализованного костного трансплантата в качестве остеоиндуцирующего пластического материала при возмещении диафизарных дефектов, возникающих при костных травмах, кистах, псевдоартрозах и т.д. В условиях жесткой фиксации применение указанного материала позволяет целенаправленно воздействовать на репаративный остеогенез, вследствие своих остеоиндуктивных и остеокондуктивных потенциалов. Более того, являясь пластическим материалом для биосинтеза нового межклеточного вещества, он подвергается полной биодеградации через 45–60 суток после имплантации. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование деминерализованного костного аллотрансплантата в реконструктивно-восстановительной хирургии при замещении дефектов длинных трубчатых костей (Самошкин И. И., Слесаренко Н. А., 2001, 2007).

Биоматериал «Аллоплант» оказывает стимулирующее влияние на процесс репаративного остеогенеза при индуцированном переломе трубчатых костей, что подтверждается активацией ангиогенеза и процессов остеогенной

дифференцировки костного регенерата за счет усиления функциональной активности его клеточных элементов в зоне хирургической травмы (Середа И. В., 2007).

По итогам исследований Н. А. Козлова (2000, 2001), одновременное введение анаболических стероидных препаратов и кальцитонина предупреждает замедление консолидации и срастание отломков, а также псевдоартроз.

Н. А. Кононович с соавт. (2010), для стимуляции замедленного остеогенеза рекомендуют осуществлять дозированное механическое воздействие, прикладываемое к отломкам в ранний послеоперационный период, а также использование экстракта белков, выделенных из фетальной костной ткани (Кононович Н. А., Ковинька М. А., Стогов М. В., Горбач Е. Н., 2010).

Для возмещения дефектов губчатой костной ткани у животных предлагаются имплантационные биокомпозиции, в состав которых входят кальций-фосфатные соединения и органический матрикс, выделенные из бычьей костной ткани, а также сывороточные неколлагеновые белки, полученные у животных с активным остеогенезом (Талашова И. А., Кононович Н. А., Силантьева Т. А., 2009).

С целью оптимизации процессов остеогенеза после перелома костей у животных целесообразно использовать комбинацию гидроксиапатита, коллагена и антибактериального средства. Однако, необходимо подчеркнуть, что любое положительное воздействие на течение репаративного остеогенеза свидетельствует не о действительной стимуляции, а о создании оптимальных условий для проявления репаративной функции костной ткани (Козлов Н. А., Лукьяновский В. А., 2000).

Препараты кальцефит и биоцефит обладают эффективным лечебно-профилактическим действием при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена у собак и патологических состояниях, связанных с ними. Биоцефит – комплексный минеральный препарат с биологически активными компонентами, уско-

ряет образование костной мозоли при переломах костей, сокращает период реабилитации после остеосинтеза и профилактирует дисплазию тазобедренного сустава у собак, при этом процесс реабилитации сокращается в среднем на 10 дней по сравнению с контролем (Ярцев М. Я., Столяров С. Г., Сиротин А. П., Чуваев И. В., 2000).

Е. А. Зеличенко, В. В. Гузеев, Т. И. Гузеева и др., (2016), разработаны микрокапсулы из биodeградируемых композитных материалов биологического гидроксиапатита, которые стимулируют на месте введения образование костной ткани и замену ими имплантата в течении 1,5–2 месяцев.

Исследование полученного препарата неколлагеновых белков костной ткани свиньи с помощью гeльпроникающей хроматографии выявило наличие в его составе четырех белков с молекулярными массами 14,248, 9,597, 2,528 и 0,728 kDa. Анализ биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных показал, что при внутрибрюшинном введении препарата низкомолекулярных белков костной ткани свиньи наблюдается значительное снижение активности костного изофермента кислой фосфатазы и снижение содержания неорганического фосфата и общего кальция в сыворотке крови. Увеличение индекса фосфатаз в 3 раза в экспериментальной группе относительно контрольной свидетельствует о смещении равновесия в процессе костного ремоделирования в сторону остеогенеза (Мельников С. А., Накоскин А. Н., Лунева С. Н., 2014).

При оценке влияния препаратов неколлагеновых белков костной ткани быка показало, что наибольшей биологической активностью обладает препарат белков с молекулярной массой 2,1 кДа. Внутрибрюшинное введение этого препарата, как на ранних стадиях сращения перелома, так и при хроническом воздействии вызывает наибольшие изменения биохимических показателей сыворотки крови и минеральных компонентов костной ткани относительно контрольных и опытных групп, которым вводили препарат костных белков с

молекулярной массой 6,5 кДа (Мельников С. А., Накоскин А. Н., Лунева С. Н., 2014).

При внутрибрюшинном введении фракции низкомолекулярных белков костной ткани быка с молекулярной массой 6,5 кДа на ранних этапах сращения перелома наблюдается стимуляция активности ТрКФ (тартратрезистентной кислой фосфатазы), основного маркера синтетической деятельности остеокластов. При хроническом воздействии данной фракции в течение 30 дней наблюдается увеличение активности ЩФ, при этом отсутствует прирост минеральных компонентов костной ткани. Внутрибрюшинное введение препарата фракции с молекулярной массой 1,3 кДа на всех этапах сращения перелома оказывает стимулирующее действие на синтетическую активность остеобластов и вызывает угнетение активности остеокластов (Мельников С. А., 2015).

Кафорсен, нормализуя минеральный обмен, приводит к более раннему формированию однородной костной мозоли с высокой плотностью, что хорошо заметно при рентгенологическом исследовании. А так же способствует раннему исчезновению признаков воспаления мягких тканей в месте перелома, что в свою очередь позволяет раньше нормализовать кровоснабжение в области регенерации; поскольку в группе, где применяли кафорсен, костный регенерат находился в начальной стадии формирования вторичной тканевой структуры, а в группе контроля он только проходил стадию первичного регенерата, можно говорить, о сокращении сроков сращения переломов при применении данного препарата (Карпова А. И., Анников В. В., 2010).

Применение наноразмерного композитного препарата «ЛитАр» для стимуляции остеогенеза в зоне ложного сустава в эксперименте на крысах показало его роль в консолидации переломов. При этом отмечается активизация репаративного периостального остеогенеза, связанного с выявленным усилением пролиферативной активности остеогенных клеток внутреннего слоя периоста. В зоне введения препарата и вокруг нее образуются сосуды микроцир-

куляторного русла с окружающими их остеогенными клетками, способствующими эндостальному остеогенезу. Также отмечается формирование периреостальной фиброзно-хрящевой мозоли, перекрывающей межотломковую щель (Шилин В. А., Сафронов А. А., Кожанова Т. Г., 2015).

При использовании биокомпозитного препарата «ЛитАр» время репарации нативной костной мозоли сокращается примерно на 25 % по сравнению с контрольными группами лабораторных животных, у которых биокомпозитный материал не использовался. Сроки заживления раневых поверхностей в результате использования интрамедуллярного остеосинтеза в купе с биокомпозитом «ЛитАр» сокращались с средним на 8 дней по сравнению с контролем. (Пичугин Ю. В., Сапожников А. В., Ермолаев В. А., Золотухин С. Н., 2011).

По мнению Ю. А. Ватникова (2004), применение полиоксидония ускоряет репаративный процесс и превосходит в скорости заживления кости группу, премированную миелопидом, в 2 раза, группу продигозана в 3, контрольную – в 3,2 раза. Полиоксидоний в соответствии с разработанной схемой оказывает выраженный эффект на организацию репаративного остеогенеза за счет усиления кооперативных связей иммунокомпетентных клеток выраженного макрофагального и остеогенного воздействия. Аспирационная биопсия лимфоидных органов в период реконструктивно-восстановительного периода, наряду с общеклиническими исследованиями, позволит осуществить контроль над репаративным остеогенезом животных (Ватников Ю. А., Краснова Н. В. 2001, Ватников Ю. А., 2004).

Использование препарата полиоксидоний по сравнению с другими группами приводит к скорейшему образованию соединительнотканной мозоли в межотломковом регенерате, формирующейся к 10 дню. Появление стационарной мозоли в межотломковой зоне кортикотомированной голени крыс под воздействием полиоксидония происходит к 15–20 дням исследования, после применения байламуна – к 25 дню, а в контрольной группе процесс регенерации

заканчивается к 30–35 дням наблюдений. Применение иммунокорректоров полиоксидония и байпамуна в посттравматическом периоде у спонтанно травмированных животных ускоряет репаративный процесс в костной ткани и оказывает влияние на биохимические показатели сыворотки крови у собак. Динамика данных изменений может носить прогностический характер для клинической практики. Лучшим средством для восстановления поврежденной ткани является полиоксидоний. Его выраженный стабилизирующий и репаративный эффект проявляется при трехкратном применении в дозе 10 мг/гол. в первые 10 дней посттравматического периода (3, 5, и 7 дни) и аналогичным введением с 30 по 40 день болезни (35, 37 и 40 дни). Опороспособность конечности животных при стабильно-функциональном остеосинтезе под воздействием полиоксидония восстанавливалась к 50–60 дням наблюдения (при применении байпамуна – к 70–77 дням, у контрольной группы – к 90–110 дням исследований). (Камышко В. Е., 2000).

Травертиновая подкормка (из расчета 0,5 г на кг живого веса) и местное введение малых доз радиоактивного фосфора (0,01 мкк на кг живого веса животного), оказывают благоприятное влияние на заживление переломов, ускоряя консолидацию костных отломков на 5–10 дней, а также повышают содержание кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови, и активность щелочной фосфатазы в ней и костях (Мохамед Э. М. А., 1963).

Налоксон гидрохлорид увеличивает прочность сращения отломков костей. По итогам теста механической прочности костной мозоли на разрыв контрольных и опытных групп установлено, что уже на 7 сутки после травмы величина усилия, необходимая для разрыва срастающихся отломков у мышей опытной группы увеличилась в 2 раза по сравнению с контрольной (Лисков А. В., Павловичев С. А., Фролов Б. А., Лисков В. А., 2003).

Т. В. Певень (2005), установил оптимальные параметры тока для активизации остеогенеза: частота тока 300 Гц, продолжительность импульса 1 мс, сила тока 25–50 мА с биаурикулярным («ухо-ухо») наложением электродов.

Для улучшения результата лечения перелома костей голени у собак в качестве стимулирующей терапии необходимо использовать транскраниальную электростимуляцию однократно после операции в течение 10 минут (Певень Т. В., 2005).

Бесконтактный электромагнитно-резонансный метод оказывает выраженное стимулирующее действие на остеогенез – процессы регенерации костной ткани при применении данного метода ускоряются, в среднем, на 30 %. Лучший стимулирующий эффект бесконтактного электромагнитно-резонансного метода достигается при экспозиции 30 минут 7 дней с последующим таким же временным перерывом. При больших дефектах кости, более 1,5 см, БЭРМС следует сочетать с введением в полость перелома биостимулятора, в составе: аутокровь, 10 % раствор глюконата кальция, 2 % раствор новокаина в количественном соотношении, соответственно: 3:1:1. Электростимуляция импульсным током прямоугольной формы, частотой 300 Гц, продолжительностью импульса 0,5 мс и силой тока от 25 до 50 мА, с наложением электродов висок-висок (битемпорально) сокращает процесс остеогенеза, в среднем, на 20 %. Изменения биохимического статуса проявляются увеличением уровня общего кальция на 4–8 %, неорганического фосфора – на 12–17 %, общего белка – на 6–11 %. 4. У животных в опыте и в контроле заживление переломов протекает аналогично, но отличается по срокам из-за длительного (до 14 дней) воспалительного отека у животных контрольной группы. У собак в опытных группах воспалительный отек отмечается не более 10 дней. У них в области перелома процесс гистоструктурной перестройки ускоряется, регенерация кости происходит при одновременном рассасывании фибринозного экссудата, восстановлении кровоснабжения и дифференциации соединительной ткани. Методы БЭРМС и ЭА безопасны, эффективны, экологически чисты, легко управляемы и сочетаются с другими методами стимуляции (биостимулятор). (Петренко Р. А., 2004).

На основании клинико-рентгенологических и морфологических данных доказана высокая терапевтическая эффективность использования рекомбинантного интерлейкина-2 человека при лечении собак с переломами трубчатых костей. Наряду с обеспечением стабильной жесткой фиксацией на протяжении всего периода лечения данный метод позволяет сократить сроки консолидации отломков в среднем на семь суток. Теоретически обоснованная и практически апробированная методика цитокиновой оптимизации репаративного остеогенеза в условиях внешней фиксации позволяет в 96 % случаях добиться положительных результатов. В частности, в 1,4 раза сократить сроки консолидации отломков (Гессе И. Ю., 2008).

Образованная пересаженными аутологичными остеогенными фибробластами костная ткань ремоделируется и встраивается в поврежденную кость и при этом восстанавливается форма и структура поврежденной кости (Саргсян А. А., 1990; Зухрабова З. М., 2008).

Высокоинтенсивное лазерное излучение инфракрасного диапазона путём лазерной остеоперфорации оказывает выраженное стимулирующее действие на репаративный остеогенез. Лазерная остеоперфорация обеспечивает оптимальные условия для репаративной регенерации и сокращает сроки лечения переломов трубчатых костей до  $26,6 \pm 1,6$  дней. При применении механической остеоперфорации сроки лечения составляли в среднем  $33,1 \pm 3,6$  дней, а в контроле –  $63,3 \pm 1,6$  дней. В результате гематологических исследований крови установлено, что у собак с экспериментальными переломами после проведенной лазерной остеоперфорации отмечено стимулирующее действие лазерного излучения на гемопоэз и лейкопоэз, в сравнении с механической остеоперфорацией и контролем. Стимуляция и нормализация биохимических показателей, характеризующих состояние белкового, углеводного и минерального обменов у травмированных животных на фоне лазерной остеоперфорации происходила на 14-21 день, что на 7-10 быстрее по сравнению с механической остеоперфорацией и контролем (Циулина Е. П., 2003, 2004).

При дисплазиях суставов у собак С. П. Убираевым с соавт. (2023), рекомендовано назначение анальгетиков, таких как римадил и хондропротектора – козеквинор или адекван, чтобы облегчить боль, снять воспаление и остановить дегенерацию хряща. Для собак, продолжающих испытывать боль и хромоту, несмотря на лечение, следует рассмотреть возможность хирургического лечения.

Если болезнь Легга-Пертеса находится на ранней стадии, нет запущенного артроза и множества остеофитов, то возможно использование консервативной терапии. В этом случае собаке назначается курс препаратов, снимающих воспалительный процесс в суставе и уменьшающих боль. Для этого рекомендуются препараты мелоксикам, локсиком и др. Одновременно назначают курс физиотерапевтических процедур. В случаях частичного или полного разрушения головки, переломе шейки бедра, сильной дистрофии мышц пораженной конечности назначают хирургическое лечение (Убираев С. П., Калюжный И. И. и др., 2023). В целях лечения остеохондроза требуется назначение анальгетиков и хондропротектирующих средств. Применение препаратов гликозаминогликана, такого как адекван, может ограничить дегенерацию хряща, облегчить боль и воспаление. В определённых случаях потребуются хирургическое удаление отслоившейся хрящевой ткани (Чуваев И. В., Соколова О. А., 2009; Убираев С. П., Калюжный И. И. и др., 2023).

Симптоматическая терапия, направленная на уменьшение боли и предотвращение дальнейшей дегенерации сустава при остеоартрите, включающая применение анальгетиков, кортикостероидов и хондропротектирующих средств, а также физиотерапии. В качестве медикаментозных средств рекомендуются: римадил или карпрофен, преднизон, адекван (полисульфат глюкозаминогликан) или хондроитин сульфат (Убираев С. П., Калюжный И. И. и др., 2023).

В гуманной медицине рекомендуется гипероксия, которая изменяет метаболизм костной ткани при иммобилизационном остеопорозе у людей, стимулируя в ней анаболические реакции, приближает цитокиновый профиль репаративного остеогенеза к физиологическому, что способствует нормализации сопряжения процессов остеорезорбции и костеобразования. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении пациентов с несращением костей на фоне иммобилизационном остеопорозе обеспечивает сокращение сроков лечения и увеличение массы кости в поврежденной конечности, способствуя регрессу иммобилизационном остеопорозе (Гюльназарова С. В., Трифонова Е. Б., Кучиев А.Ю., 2005; Fleisch H., Amsterdam E., Papapoulos S. E. et al., 1996).

У больных с переломами длинных трубчатых костей имеет место удлинение протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени относительно группы здоровых доноров, что является свидетельством развивающейся гипокоагуляции и требует коррекции изменений в системе гемостаза. Испытуемые пациенты, получавшие комплексное лечение с использованием БАД, характеризовались нормализацией коагуляционного обмена веществ к 14-му дню, что позволяет профилактировать возможные нарушения и создает необходимые условия для ускорения образования костной мозоли (Спиричев В. Б., 2003; Вековцев А. А., Шамова М. М., Позняковский В. М., 2020).

Автоматизированный компрессионно-дистракционный аппарат с нитриновым приводом позволяет выполнять дозированный дистракционно-компрессионный остеосинтез с целью удлинения трубчатых костей после травмы. Способ дистракции кости с последующим одномоментным сближением частей регенерата и дозированной компрессией стимулирует динамику костеобразования (Ермошкина Т. В., 2006).

Для профилактики нарушений обмена веществ в хозяйствах Самарской области А. В. Савинков (2012), А. В. Савинков, О. О. Датченко (2017), А. И.

Белоусов и Л. В. Валова (2008), рекомендуют совершенствовать структуру потребляемых кормов, создавать прочную кормовую базу с определенным набором кормов, полностью обеспечивающих потребности животных определенного физиологического периода. Этого можно добиться с помощью строгого контроля рационов на содержание основных питательных веществ, с учетом продуктивности и физиологического состояния животных. Систематически проводить диспансерное обследование. Улучшение кормления необходимо проводить за счет минеральных добавок со сбалансированным содержанием кальция и фосфора. Рекомендуется применение специально разработанных премиксов с включением микроэлементов и витаминов А, Д, Е. Для растущего молодняка требуется дополнительное количество минеральных веществ (Савинков А. В., 2001, 2012; Белоусов А. И., Валова Л. В., 2008; Белоусов А. И., Шкуратова И. А., Ряпосова М. В., 2016; Мамаев Н. Х., Джамалудинова И. Н., 2003; Reddy С. V., 1988).

Препарат приминкор обладает профилактическим действием, предотвращая развитие патологии фосфорно-кальциевого обмена у свиней и птицы, вызывая при этом у свиней увеличение концентрации кальция до 22,1 %, повышение уровня общего белка на 15,4 %, повышение уровня железа на 4,5 %, цинка – на 15,9 %, приросты массы тела молодняка на 11,1–18,03 %, сохранность – на 3,1–3,26 %, снижая долю желудочно-кишечных заболеваний до 7,0 %; у птицы происходит повышение уровня кальция на 7,8–13,9 %, снижение до уровня нормы концентрации фосфора на 24,8 %, повышение уровня белка на 3,1–14,5 %, альбуминов – на 22,5 %, повышение содержания глюкозы на 1,4–10,6 %, снижение уровня АсАТ – на 9,8 %, АлАТ – на 15,9 %; назначение препарата приминкор курам несушкам способствует повышению количества яиц категории «отборное» в 1,89 раза, снижению количества «боя» яиц – на 58,2 % за счет усиления минерализации скорлупы (Савинков А. В., 2012).

При выращивании цыплят-бройлеров с целью повышения продуктивности, сохранности и качества продукции целесообразно использовать комбикорм, в котором вместо традиционного марганца сернокислого введен новый препарат – хелатный комплекс марганца аскорбината (Панина Н. В., 2006).

Бентонит Кантемировского месторождения улучшает усвоение аморфного кремния, увеличивая его концентрацию в сыворотке крови на 22,7 %, способствуя лучшей минерализации органического костного матрикса, повышению прочности и плотности костной ткани опытных цыплят (Тяпкина Е. В., 2018).

При совершенствовании норм кормления высокопродуктивных цыплят-бройлеров кросса «Арбор Эйкрз» рекомендуется учитывать критические возрастные периоды (14 и 35 суток) в минерализации костной ткани и степени ее зрелости. Включение Бетацинола дополнительно к основному рациону в количестве 250 мг/т корма (5 млн. МЕ витамина А) в возрасте 1–28 суток и 200 мг/т корма (4 млн. МЕ витамина А) в возрасте 29–42 суток, у цыплят-бройлеров кросса «Арбор Эйкрз» способствует увеличению отношения Са: Р; Са: N; Са: коллаген, что указывает на повышение минерализации и плотности костной ткани в целом и в критические периоды роста и развития птицы (Косов А. В., 2009).

Для профилактики алиментарной остеодистрофии рекомендуется камагсол Г и фосфосан. Камагсол содержит кальций, магний и глюкозу, а фосфосан – фосфор и уротропин. Оба препарата вводят внутривенно (Кондрахин И. П., 1982, 1984; Рогов Р. В., Круглова Ю. С., 2017).

Ю. И. Филиппов (2003), предлагает использовать биодеструктурируемые сополимеры, таких как винилпирролидона и бутилметакрилата марки ППБ-1 и винилпирролидона и метилметакрилата марки ППМ-1. На основе последних, в сочетании с органическими волокнами, созданы композиционные материалы для соединения мягких и костных тканей. Так же есть возможность вводить в них лекарственные препараты.

Результаты исследований Е. Н. Андриановой и др. (2016), подтвердили высокую эффективность применения монокальцийфосфата и дикальцийфосфата отечественного производства в кормлении мясной птицы. Кормовой фосфат в форме монодикацийфосфата желательнее использовать во втором периоде выращивания бройлеров (Андрианова Е. Н., Егоров И. А., Присяжная Л. М. и др., 2016; Рязанов И. Г. и др., 2019).

Применение Алексанат Зоо в кормлении цыплят-бройлеров обеспечивает своевременный прирост костяка, профилактируя диспропорцию формирования мышечной массы и костей. Это особенно актуально в период наиболее интенсивного прироста живой массы, который выпадает на последние две недели жизни (Торшков А. А., 2014).

Применение кормовой добавки «Ликвипро» приводит к увеличению массы тела цыплят, повышению усвоения кальция и фосфора из кормов, и их содержания в большеберцовой кости. Это связано с улучшением усвоения питательных веществ из комбикормов за счет особого пробиотического штамма бацилл, входящих в состав добавки, который существенно повышает высвобождение питательных веществ из структурной клетчатки корма. С целью повышения продуктивности, улучшения переваримости и использования питательных веществ корма, повышения уровня рентабельности производства рекомендуем включать в основной сбалансированный комбикорм кормовую добавку «Ликвипро» (Котарев В. И., Лядова Л. В., Иванова Н. Н., 2019).

Эффективность животноводства обеспечивается высоким генетическим потенциалом животных, полноценным кормлением и благополучием по инфекционным, инвазионным и незаразным болезням. Из данных изученной литературы видно, что патологии, связанные с нарушением обмена веществ, а также их последствиями широко распространены как в сельском хозяйстве, так и среди мелких домашних животных. Такие болезни часто протекают с нарушением всех видов обмена веществ, с длительным, скрытым, бессимп-

томным течением и в дальнейшем с проявлением в нозологически дифференцируемые формы патологии. Степень клинического проявления нарушений обмена веществ бывает различной в зависимости от характера и длительности дисбаланса элементов питания, дефицита или избытка отдельных питательных веществ, или их комплекса, уровня эксплуатации животных, условий их содержания, действия экологических факторов и т.д.

Причины этих заболеваний в основном известны (нарушение технологии содержания и кормления животных), однако до сих пор стоят остро вопросы диагностики, лечения и профилактики. Есть очень эффективные способы диагностики, исследования, лечения. Однако, они в большинстве своем доступны только в клиниках крупных городов и являются дорогостоящими, а значит доступны только узкому кругу хозяев, не говоря уже о крупных животных. Для некоторых патологий, особенно генетических или хирургических, например, дисплазии и травмы, нет эффективных средств медикаментозной поддержки для улучшения состояния таких животных. А при таких патологиях как остеомалация, остеодистрофии и т.д. существующие препараты не всегда обладают необходимой эффективностью. И нужно понимать, что при любой патологии профилактика стоит на первом месте, однако и здесь еще много вопросов, требующих изучения и конкретики.

## 2.2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Статистические материалы и анализ данных биохимических показателей сыворотки крови, полученной от крупного рогатого скота, содержащегося в Краснодарском крае за период с 2010 по 2024 годы, были получены из от-

четной документации, предоставляемой ГБУ «Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория». При этом, основной акцент был сделан на маркеры метаболизма костной ткани и зависимых от них показателей обмена веществ.

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

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

В рамках диссертационной работы для достижения поставленных целей были выполнены комплексные экспериментальные и научно-производственные исследования на лабораторных и сельскохозяйственных животных, осуществляемые в соответствии с: нормативно-правовой базой Российской Федерации, включающей законодательные акты, регулирующие проведение врачебно-биологических экспериментов; требованиями к подбору аналогов, постановке контрольных групп, соблюдению идентичных условий кормления и содержания животных, а также к учету и анализу полученных результатов (Фролов И. Т., 1965); международными стандартами и положениями этического кодекса, регламентирующего проведение медико-биологических исследований с животными (1985); положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других

научных целей (ETS № 123, Страсбург, 1986); руководством по уходу и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council, 2011) и другими международными нормативными актами, обеспечивающими надежность и достоверность экспериментальных результатов.

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

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

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

Ковостим (*Kovostim*) – комплексный препарат для профилактики и лечения остеодистрофических заболеваний у крупного рогатого скота, содержащий в своем составе менахинон 7 (*Menaquinon 7*), L-пролин (*L-Proline*), кальция аскорбат (*Calcium ascorbate*), кальция лактат (*Calcii lactas*) и бентонит (*Bentonite*) Кантемировского месторождения Воронежской области.

Лабораторные исследования по оценке безвредности препаратов, их фармакологических свойств и специфической активности были проведены на

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

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

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

Доклинические испытания проведены в соответствии с методологическими стандартами, изложенными в руководстве «Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия)», под ред. И. В. Саноцкого (1970); Методических рекомендациях по токсико-экологической

оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии (1998); «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под редакцией профессора Р. У. Хабриева (2005); «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (часть первая), под редакцией А. Н. Миронова (2012); специфических требованиях, регламентирующих проведение доклинических исследований фармакологических препаратов для ветеринарного применения (Приказы Минсельхоза РФ от 6 марта 2018 г. №101 и от 14 марта 2025 года № 153 «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения»), ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности»; ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». Комплексный подход к соблюдению нормативных и методических документов обеспечил высокий уровень научной обоснованности и надежности полученных результатов, что может являться фундаментальным аспектом для последующих клинических испытаний и внедрения препаратов в ветеринарную практику.

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

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

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

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

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

В ходе экспериментов оценивалась выживаемость животных, их клиническое состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, тонус скелетных мышц, тип дыхательных движений, со-

стояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, консистенция фекальных масс, изменение массы тела, потребление корма и воды, гематологические и биохимические показатели крови, патологоанатомическая картина и масса внутренних органов.

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

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

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

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

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

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

– Mythic 18 (страна-производитель Швейцария), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – методом Панченкова. Биохимические исследования – с помощью биохимического автоматического анализатора Vitalab Selectra Junior с версией программного обеспечения 1.0. (открытая система для проведения фотометрических тестов, изготовитель Vital Scientific N. V. Netherlands) с использованием реактивов фирмы ELITech Clinical Systems (Франция) и Analyticon biotechnologies AG (Германия) и спектрофотометре КФК-3КМ (ООО «ЮНИКО-СИС», Санкт-Петербург).

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

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

Денситометрическая оценка состояния костей нижних конечностей цыплят-бройлеров проводилась на основе рентгенодиагностики (в прямой проекции) с последующим анализом рентгенограмм в скиалогическом аспекте (замеры кортикальной зоны диафизов и выявление интенсивности светооптических зон) с помощью цифровых инструментов компьютерной программы ВидеоТест – Размер 5.0 для проведения аналитической работы с рентгеновскими изображениями.

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

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

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

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

Достоверность результатов, полученных в ходе экспериментальной обработки материалов, проводилась с помощью программного обеспечения фирмы Mikrosoft ®, 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.

## 2.3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.3.1 Фармацевтическая разработка препаратов, обладающих остеотропным действием

В данном разделе результаты исследования и их анализ опубликованы в виде научных статей в следующих изданиях: Development and Assessment of Safety of Pharmaceutical Composition Stimulating Reparative Osteogenesis in Dogs and Cats / M. Semenenko, A. Sampiev, D. Vinokurova [et al.] // Lecture Notes in Networks and Systems 706. Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2022) : Agricultural Cyber-Physical Systems, Volume 2, Springer. – P. 832–839; Патент РФ № 2797918 от 29.06.2022. Фармакологическое средство, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы / М. П. Семененко, А. А. Власенко, Е. В. Кузьминова, Д.П. Винокурова [и др.] // Опубликовано 13.06.2023. Бюл. № 17; Патент РФ № 2785118 от 29.08.2022; Композиция, стимулирующая репаративный остеогенез у собак и кошек / М. П. Семененко, А. М. Сампиев, Д. П. Винокурова [и др.] // Опубликовано 02.12.2022. Бюл. № 34; Влияние биоактивных растительных компонентов на формирование костной ткани сельскохозяйственной птицы. Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и тенденции развития современной аграрной науки и ветеринарии», посвященной памяти д.в.н., профессора Пионтковского В.И. Костанай, Республика Казахстан, 2021. – С. 52–56; Современные проблемы диагностики и лечения болезней костной системы у крупного рогатого скота. Сборник научных трудов КНЦЗВ по материалам XV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных», посвященной 75-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института 2021. – Вып. 10. – Т. 1. – С 106–109.

Одним из приоритетных направлений отечественной ветеринарной фармакологической науки является разработка и внедрение в практику новых лекарственных препаратов для животных и птицы на основе фармацевтической разработки – комплексного многостадийного процесса, включающего поиск фармакологически активных веществ, обоснование состава лекарственного препарата в определенной лекарственной форме, его производственных характеристик, а также изучение физико-химических, биологических и специфических свойств с использованием качественных показателей.

В настоящей главе рассматриваются составы остеотропных препаратов, а также основные преформуляционные исследования (выбор вспомогательных веществ, физико-химические и технологические свойства, стабильность, разработка и валидация методик количественного определения).

### 2.3.1.1 Картисилан

**Картисилан** (*Cartisilan*) – комплексный препарат, состоящий из композиций веществ, взаимодополняющих, синергидно действующих и одновременно положительно влияющих на многие звенья процесса репаративного остеогенеза.

На основании теоретических и эмпирических изысканий и изучении комплекса физических и химических свойств, обусловленных строением молекул изучаемого соединения нами была выбрана форма выпуска препарата – порошок.

Следует заметить, что химическая структура далеко не единственный фактор, влияющий на фармакологическую активность лекарственного вещества. Если даже выбрана оптимальная химическая структура, важно, чтобы лекарственное средство могло быть перенесено к месту действия и поставлено в условия, необходимые для взаимодействия с биологическим субстратом. А для этого надо, чтобы оно обладало определенным комплексом физических и

химических свойств, обеспечивающих его распределение в организме, поскольку биологический ответ организма на данное вещество зависит от очень многих факторов, и прежде всего, от его растворимости. Растворимость обуславливает распределение вещества в организме и во многом определяет фармакологические свойства препаратов, так как она существенно влияет на проникновение лекарственного вещества из кишечника в кровь, обеспечивая определенную биодоступность вещества (Соколов В. Д., Андреева Н. Л., Ноздрин Г. А., Преображенский С. Н., 2022).

В частности, препарат должен быть удобен для дозирования и введения в организм животных на протяжении длительного времени. Порошок легко отмерять в нужном количестве, он хорошо смешивается с влажным кормом, и для его применения не нужно посещать ветеринарную клинику.

Поэтому оптимальной для разрабатываемой фармацевтической композиции лекарственной формой нам представлялся порошок, как с точки зрения сочетания предлагаемых компонентов в едином ветеринарном препарате, так и в отношении удобства введения его в состав корма, себестоимости производства. Лекарственные порошки – это твердая лекарственная форма, состоящая из твердых отдельных сухих частиц различной дисперсности, обладающая свойством сыпучести (ОФС.1.4.1.0010.15 «Порошки»). Лекарственные порошки могут представлять собой дозированную или недозированную лекарственную форму, содержащую одно или несколько действующих веществ или их смеси со вспомогательными ингредиентами. К достоинствам порошка как лекарственной формы можно отнести простоту способа получения и его аппаратного сопровождения, высокую стабильность при хранении, и, соответственно, длительного срока годности, минимальный риск фармацевтической несовместимости компонентов, портативность и удобство транспортировки, относительно низкую себестоимость.

В ветеринарной практике эта лекарственная форма даже больше востребована, чем в гуманитарной медицине, по многим причинам, включая, прежде

всего, удобство использования (в том числе, в связи с возможностью легко смешиваться с любыми кормами и добавками), простоты получения, доступности технологии и оборудования и низкой себестоимости производства лекарственных порошков.

Обоснование выбора основных и вспомогательных веществ основывалось на их характеристиках, которые могут повлиять на функциональные свойства лекарственного вещества.

В исследовании использовались активные компоненты, отвечающие требованиям распространяющихся на них нормативных документов по качеству. Процесс фармацевтической разработки препарата строился на методологическом подходе, суть которого отражена в виде блок-схемы на рисунке 3.

В качестве компонентов остеотропного препарата были отобраны следующие соединения:

Кальция глицерофосфат (*Calcii glycerophosphas*)

Витамин D3 (*Cholecalciferol*)

Дигидрокверцитин (*Taxifolin*)

Хондроитина сульфат (*Chondroitini sulfas*)

Глюкозамина гидрохлорид (*Glucosamine hydrochloridum*)

Метилсульфонилметан (*Methylsulfonylmethane*)

Шелуха риса тонкоизмельченная (*subtiliter terram rice folliculi*).

**Кальция глицерофосфат** (*Calcii glycerophosphas*), синонимы: глицерофосфорнокислый кальций, глицерино-фосфорно-кальциевая соль, кальциум глицерофорикум.

Улучшает обмен веществ, способствует усвоению фосфора клетками организма, стимулирует кроветворение, повышая эритропоз, усиливает рост тканей, а также плотность костей молодого растущего организма, укрепляет нервную систему. В организме активизирует анаболические процессы.

Применяется при общей слабости, анемии, истощении, рахите, остеомаляции, беременности и лактации. Назначают новорожденным для ускорения

роста и развития, при рахите (Чантурия В. М., Самотин А. М., 1990; Соколов В. Д., 2013; Набиев Ф. Г., Ахмадеев Р. Н., 2021; Слободяник В. И., Степанов В. А., Мельникова Н. В., 2021).



Рисунок 3 – Блок-схема этапов разработки состава остеотропного препарата

**Витамин D3** (*Cholecalciferol*) – влияет на обмен кальция и фосфора, повышая проницаемость эпителия кишечника для кальция и фосфора. При этом

обеспечиваются необходимые концентрации их в крови. Регулирует минерализацию костной ткани. Контролирует процесс мобилизации кальция из костной ткани, что необходимо для создания оптимальных условий роста костной ткани. Назначают для профилактики и лечения рахита (у телят, поросят и птицы), остеомалации (у высокопродуктивных коров), при ожогах кожи, для лечения ран, при желудочно-кишечных заболеваниях, расстройствах функции околощитовидной железы (в частности, при тетании), костных заболеваниях, вызванных нарушением кальциевого обмена, заболеваниях кожи, острых и хронических гепатитах, артритах, органических поражениях сердца с склонностью к декомпенсации (Слободяник В. И., Степанов В. А., Мельникова Н. В., 2021; Громова О. А., 2015; Кулова Ф. М., Темираев Р. Б., Чеходараиди Т. Н., Хутиев К. Е., 1999).

*Дигидрокверцетин (Taxifolin)* – биофлавоноидное средство растительного происхождения, получаемое из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) или лиственницы даурской (*L. dahurica* Turcz.).

Дигидрокверцетин – эталонный антиоксидант. По полученным, к настоящему времени данным, дигидрокверцетин нейтрализует повышенный уровень токсичных для организма свободных радикалов, предохраняя от разрушения клеточные мембраны, уменьшает вредные последствия окислительного стресса (Бизюк Л. А., Королевич М. П., 2013).

Оказывает ангиопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, гепатопротекторное (антитоксическое), радиопротекторное и противоотечное действие; стимулирует процессы регенерации слизистой оболочки желудка. Препятствует пероксидному окислению липидов клеточных мембран, предохраняет стенки сосудов от повреждения, уменьшает отечность при воспалении, обладает гиполипидемической и диуретической активностью.

Способствует замедлению процессов старения клеток, нормализации синтеза коллагена, улучшению кожных покровов, улучшению состояния при

заболеваниях дерматологического характера, стимуляции процесса регенерации слизистых оболочек. Относится к препаратам с антиоксидантным действием. Препятствует естественным процессам старения клеток за счет окисления липидов клеточных мембран и липопротеидов сыворотки крови. Капилляропротективное действие выражается в торможении действия гиалуронидазы, фермента, нарушающего целостность сосудистой стенки, улучшает внутритканевое дыхание, сократимость миокарда, уменьшает зону инфицирования сердечной мышцы, способствует нормализации возбудимости и проводимости. Угнетает воспалительные процессы, оказывает активное противоотечное действие. Проявляет антиаллергический эффект посредством вывода из организма аллергенов, повышения сопротивляемости к ним (Захарова Е. В., 2018).

**Хондроитина сульфат** (*Chondroitini sulfas*) – средство, влияющее на фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, высокомолекулярный мукополисахарид. Оказывает хондростимулирующее, регенерирующее, противовоспалительное и анальгезирующее действие, участвует в построении основного вещества хрящевой и костной ткани.

Обладает хондропротекторными свойствами, усиливает обменные процессы в гиалиновом и волокнистом хрящах, субхондральной кости; ингибирует ферменты, вызывающие деградацию (разрушение) суставного хряща; стимулирует выработку хондроцитами протеогликанов. Способствует снижению выброса в синовиальную жидкость медиаторов воспаления и болевых факторов, подавляет секрецию лейкотриенов и простагландинов. Замедляет резорбцию костной ткани и снижает потери кальция, ускоряет процессы восстановления костной ткани. Хондроитина сульфат замедляет прогрессирование остеоартроза и остеохондроза. Способствует восстановлению суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов, препятствует коллапсу соединительной ткани, нормализует продукцию суставной жидкости (Давыдов В. Б., 2000; Бадочкин В. В., 2012; Имамединова Г. Р., Чичасова Н. В., 2016; Алабут А. В., 2021; Слесаренко Н. А., Бабичев Н. В., 1999).

**Глюкозамина гидрохлорид** (*Glucosamine hydrochloridum*) – средство, влияющее на обмен в хрящевой ткани. Восполняет естественный дефицит глюкозамина, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости, увеличивает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща. Способствует фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, облегчает нормальное отложение кальция в костной ткани, тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах, восстанавливает их функцию и уменьшает боли. Глюкозамин входит в состав гликозаминогликанов и протеогликанов – основных макромолекул хряща и синовиальной жидкости, являясь субстратом для синтеза этих молекул (Альтман Р. Д., 2012).

Экзогенный глюкозамин оказывает непосредственное фармакологическое воздействие на хрящевую ткань и хондроциты: влияет на экспрессию генов хрящевой ткани; обладает антикатаболической активностью; уменьшает продукцию простагландина E2 (PGE2) и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF-κB), таким образом, ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено *in vitro*.

Глюкозамин препятствует активации провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β), который продуцируется в больших количествах в суставах при остеоартрозе. Установлено, что длительное введение глюкозамина внутрь уменьшает разрушение хряща и снижает экспрессию MMP-3 мРНК в моделях *in vitro* (Дыдыкина И. С., 2020).

**Метилсульфонилметан** (*Methylsulfonylmethane*) – серосодержащее органическое соединение, метаболит диметилсульфоксида (ДМСО). Метилсульфонилметан входит в состав многих эндогенных белков (в том числе белков соединительной ткани – коллагена, эластина, кератина), гормонов и других

метаболически активных соединений. Предполагается, что метилсульфонилметан проявляет противовоспалительную, антиатеросклеротическую и химио-профилактическую активность наряду со свободными радикалами.

Проникает через гематоэнцефалический барьер, способствует уменьшению воспалительных процессов в суставах и снижению боли, уменьшению отеков, быстрому восстановлению суставов и мышц после тренировок, улучшению состояния кожи, волос и ногтей (Шарапова Е. П., Алексеева Л. И., 2019; Кучеров В. А., Кравцов Ю. А., Яворская М. В., Матвеев С. В., 2019).

***Шелуха риса тонкоизмельченная*** (*subtiliter terram rice folliculi*) – многотоннажный побочный продукт производства риса. Рисовая шелуха принадлежит к числу немногочисленных материалов растительного происхождения, содержащих в своём составе значительное количество кремнезёма в аморфной форме. Содержание кремнезёма в золе рисовой шелухи достигает 90–97 %. Органическая часть рисовой шелухи представлена в основном лигнином 20–25 %, гемицеллюлозой – до 15 % и целлюлозой – 40–45 %. Подвергнутая термической обработке рисовая шелуха может служить ценнейшим сырьём для получения всевозможных соединений кремния, обладающих уникальными свойствами (Земнухова Л. А., Панасенко А. Е., Федорищева Г. А. [и др.], 2012; В. А. Ким, Т. Требухова, С. Х. Кударин [и др.], 2014; Круглова А. С., Селина А. А., Минакова П. С., 2020).

Таким образом, компонентный состав препарата картисилан может оказывать выраженное хондро- и остеотропное, антиоксидантное действие за счет потенцирования его компонентов, способствуя процессам осси- и кальцификации, костной резорбции и остеогенеза, улучшая местное кровообращение, восполняя при этом запасы костного депо по остеотропным микро- и макроэлементам, нормализуя соотношения кальция, фосфора, кремния и витамина Д в организме.

### Технология изготовления препарата картисилан

Лекарственная форма препарата – порошок для приема внутрь, представлена следующим соотношением компонентов (в %):

Кальция глицерофосфат	17,0
Витамин D3	0,004
Дигидрокверцитин	17,0
Хондроитина сульфат натрия	11,0
Глюкозамина гидрохлорид	17,0
Метилсульфонилметан	17,0
Шелуха риса тонкоизмельченная	остальное

Комбинирование вышеприведенных активных веществ в единую фармацевтическую композицию позволяет проявлять мультимодальное действие на процессы оссификации и остеогенеза, оказания максимального эффекта на костную массу и прочность костной ткани у животных, что имеет большое значение для терапевтического успеха и исхода лечения.

Технология получения порошка заключается в следующих последовательно проведенных операциях. Предварительно отвешенное количество растительного материала измельчается троекратным пропусканием через двухвалковый измельчитель, предусматривающий измельчение по принципу одновременного раздавливания и истирания, до достижения тонкого помола. Рассчитанное количество остальных компонентов препарата, требующих измельчения, диспергируется подходящим для них способом, например, в шаровой мельнице, и далее просеивается через набор сит с последующим отбором целевой фракции с размером частиц не более 120 мкм. Измельченные компоненты, относящиеся к категории «очень мелкого порошка» согласно фармакопейным критериям (ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ») смешиваются до получения однородной порошковой смеси. Получаемый таким образом препарат представляет собой однородный белый с легким кремовым оттенком порошок (рис. 4).

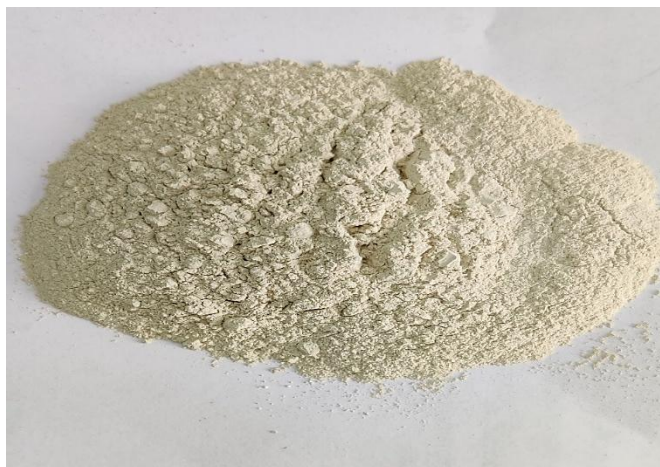


Рисунок 4 – Внешний вид препарата картисилан

Одним из фармакопейных требований к лекарственным порошкам является однородность при рассмотрении невооруженным глазом и с размером частиц не более 160 мкм. Особо важное значение показатель «однородность» имеет в случае дозированных и/или сложных по своему составу порошков (смесь двух и более лекарственных и вспомогательных веществ), что имеет место быть для разработанной фармацевтической композиции.

Согласно ОФС «Порошки», стандартными показателями качества являются «описание» (внешний вид), «потеря в массе при высушивании» или «вода» (влажность), «размер частиц», микробиологическая чистота. Исходя из этих критериев, а также определяемого в рамках традиционного контроля качества порошков показателя «сыпучесть» для разработанной лекарственной формы был обозначен перечень основных фармацевтико-технологических показателей и определены их нормируемые значения (таблица 1).

Технология получения такого препарата может быть легко реализована не только в лабораторных, но промышленных условиях, т.е. производственное масштабирование и трансфер предлагаемого способа получения продукта не вызовет затруднений.

Таблица 1 – Перечень основных нормируемых фармацевтико-технологических показателей остеотропного препарата в форме лекарственного порошка и их нормируемые значения

№ п/п	Показатель качества	Нормируемое значение показателя качества	Примечание
1	Описание	Однородный белый с легким кремовым оттенком порошок	Однородность при рассмотрении невооруженным глазом
2	Размер частиц	Не более 160 мкм	Определение проводят согласно ОФС 1.1.0015.15
3	Потеря в массе при высушивании	Не более 5 %	Определение проводят согласно ОФС 1.2.1.0010.15
4	Сыпучесть	Не менее 5,0 г/сек	Испытания проводят по ОФС 1.4.2.0016.15
5	Микробиологическая чистота	Категория 3А (общее число аэробных микроорганизмов – не более $10^3$ КОЕ в 1 г (мл); общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более $10^2$ КОЕ в 1 г (мл); отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г (мл))	Устанавливают по ОФС 1.2.4.0002.15
6	Количественное определение	Содержание кальция глицерофосфата не менее 0,16г/г или 16%	Устанавливают по ФС.2.1.0610
7	Подлинность	Качественная реакция на хлориды: опалесценция приготовленного раствора не должна превышать опалесценцию эталонного раствора (глюкозамина хлорид) Качественная реакция на натрий-ион: окрашивание бесцветного пламени в желтый цвет (хондроитина сульфат натрия)	Устанавливают по ФС.1.2.2.2.0009.15

В качестве примера одного из элементов серийного выпуска препарата, на рисунке 5 представлена технологическая схема его производства.

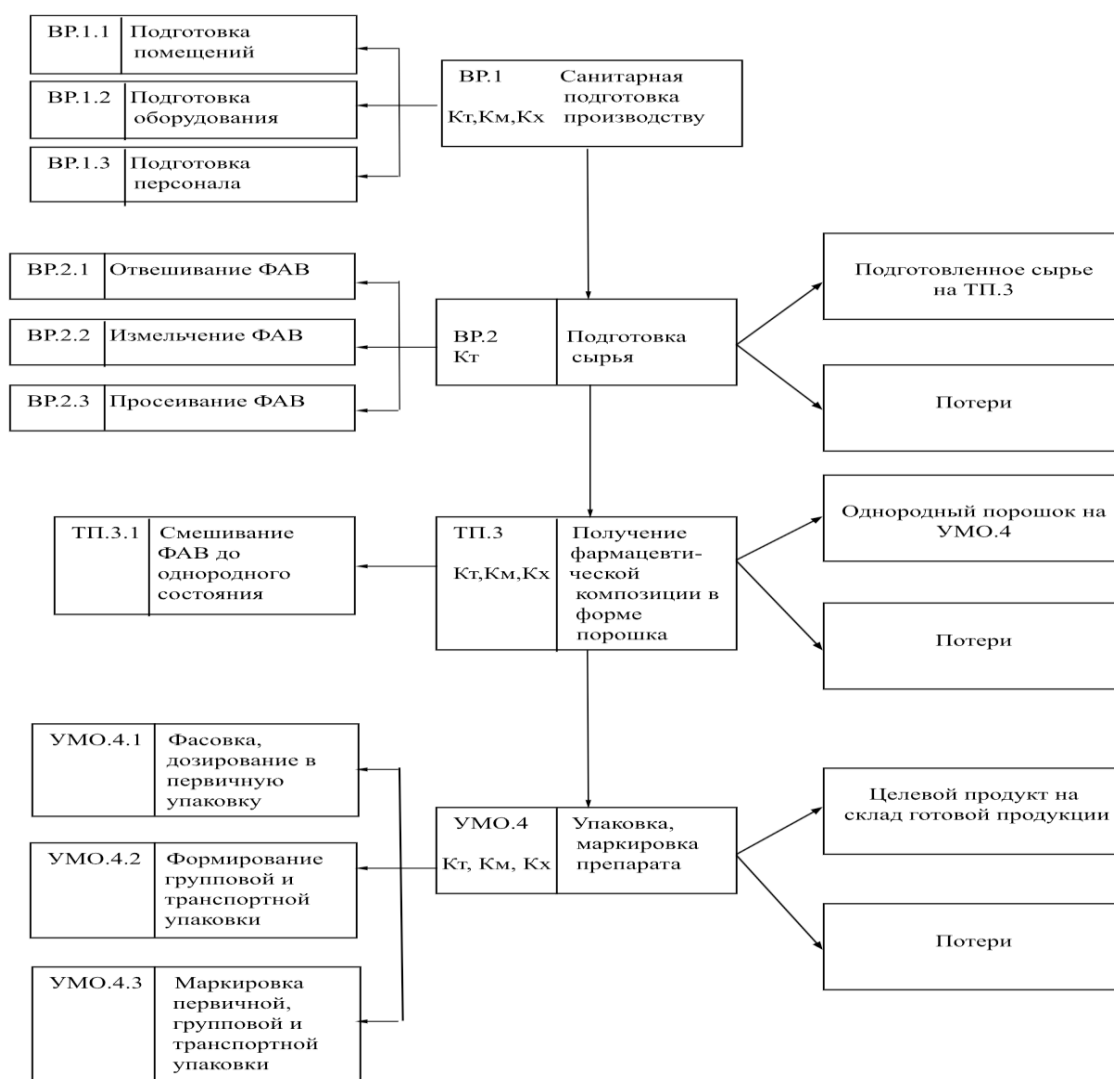


Рисунок 5 – Технологическая схема производства препарата

Обозначения к рисунку 5:

Кт, Кх, Км – контроль технологический, химический (аналитический), микробиологический соответственно

ТП – технологический процесс

ВР – вспомогательная работа

УМО – обозначение стадии упаковки и маркировки

### Качественные и количественные испытания препарата

Испытания препарата были проведены в соответствии с государственной фармакопеей РФ XIV издания.

**Ситовой анализ** (Государственная фармакопея РФ XIV, с. 370, ОФС.1.1.0015.15). Данный метод был использован для определения размера частиц порошка. Исследуемый порошок относится к средне-мелкому, поэтому для анализа было взято три пробы по 25 г. Применялся механический метод просеивания. По итогам анализа размер частиц был установлен не более 160 мкм согласно международному стандарту ISO 3310-01.

**Потеря в массе при высушивании** (Государственная фармакопея РФ XIV, с. 567, ОФС.1.2.1.0010.15). Для опыта 20 грамм препарата помещалось в предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный в условиях проведения испытания бюкс (40\*25). Далее проба высушивалась в течение 2 ч в сушильном шкафу в пределах температурного интервала. Затем открытый бюкс вместе с крышкой помещался в эксикатор для охлаждения на 50 мин, после чего закрывался крышкой и взвешивался. Последующие взвешивания проводились после каждого часа дальнейшего высушивания до достижения постоянной массы. Потеря в массе при высушивании (X) в процентах вычислялась по формуле:

$$X_1 = \frac{m_1 - m_2}{m_1 - m_3} \cdot 100$$

где:

$m_1$  – масса бюкса, доведенного до постоянной массы, г;

$m_2$  – масса бюкса с испытуемым образцом до высушивания, г;

$m_3$  – масса бюкса с испытуемым образцом после высушивания, г.

По итогам исследования потеря в массе составила 4,3 %.

Согласно ОФС.1.2.4.0002.18 **Микробиологическая чистота** (Государственная фармакопея РФ XIV, с.1128) препарат относится к категории 3А.

**Стабильность и сроки годности** (Государственная фармакопея РФ XIV, с. 208, ОФС.1.1.0009.18) проверялись с помощью долгосрочного естественного хранения в течение 2,5 лет (10.01.2019–30.06.2021) при температуре 25°C, влажности не более 60 % в защищенном от света месте, для чего препарат массой 500 г упаковывался в светонепроницаемые пакеты из пергаментной бумаги 20×20 см. Отбор и анализ проб проводился через 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 30 месяцев хранения (таблица 2).

Таблица 2 – Определение стабильности показателей качества препарата  
картисилан

Месяцы	Соответствие проб показателям качества		
	Проба 1	Проба 2	Проба 3
0	+	+	+
3	+	+	+
6	+	+	+
9	+	+	+
12	+	+	+
18	+	+	+
24	+	+	+
30	+	+	+

По итогам проведенного опыта по изучению стабильности основных показателей качества, срок годности препарата составляет 2 года.

Главным нормируемым показателем качества любого лекарственного препарата является количественное содержание в нем действующего вещества. Принимая во внимание поликомпонентность разработанного препарата, представлялось целесообразным ограничиться нормированием количественного содержания одного из основных действующих веществ – кальция глицерофосфата, учитывая, наряду с его значимостью в рецептуре, сравнительно простую и легко реализуемую фармакопейную методику количественного определения. Вместе с тем, для повышения контроля и степени гарантии качества, нами было дополнительно предусмотрено установление содержания еще

двух других ключевых активных компонентов комбинированного препарата в рамках показателя «подлинность» (по проведению качественных реакций) – глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат натрия. Для подтверждения наличия в препарате глюкозамина гидрохлорида проводилась качественная реакция на хлориды, а для хондроитин сульфата натрия – на натрий.

**Количественное определение кальция глицерофосфата** (Государственная фармакопея РФ XIV, с. 1044, ОФС.1.2.3.0014.15) проводилось титриметрией (ФС.2.1.0610). Для этого растворялось 1,2 г (точная навеска) субстанции в 300 мл воды, прибавлялось 6 мл 10 М раствора натрия гидроксида и 15 мг хальконкарбоновой кислоты. Титрировали 0,1 М раствором натрия эдетата до появления стойкого синего окрашивания. Параллельно проводился контрольный опыт (1 мл натрия эдетата раствора 0,1 М соответствует 4,008 мг кальция).

**Подлинность.** Для подтверждения наличия в порошке глюкозамина гидрохлорида была проведена качественная реакции на хлориды (Государственная фармакопея РФ XIV, стр. 942, ОФС.1.2.2.2.0009.15). Испытуемый раствор: 5,0 г препарата суспендировали в 25 мл воды и фильтровали через беззольный бумажный фильтр. К 2 мл испытуемого раствора прибавлялось по 0,5 мл 16 % раствора азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата. При наличии глюкозамина образовывался белый творожистый осадок, растворимый в 10 % растворе аммиака.

Для подтверждения наличия в препарате хондроитин сульфата натрия проведена качественная реакция на натрий (Государственная фармакопея РФ XIV, с. 934, ОФС.1.2.2.0001.15).

В соответствии с требованиями ОФС «Общие реакции на подлинность» препарат давал положительную реакцию на натрий-ион (реакция Б): навеска препарата около 2,0 г., смоченная кислотой хлористоводородной 25 % и внесенная в бесцветное пламя, окрашивала его в желтый цвет.

**Дозирование и упаковка.** Полученная порошкообразная однородная масса препарата дозировалась и расфасовывалась по 0,2 кг для дальнейшей упаковки. Упаковка осуществлялась согласно требованиям ОФС.1.1.0019.15 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». Навески препарата массой 200 г упаковывались в ламинированные пакеты размером 180×150 мм, имеющие клеевую прослойку и запаивались (рис. 6).



Рисунок 6 – Упаковка препарата картисилан

Таким образом, для активизации остеобластов, синтеза органического матрикса и процессов кальцификации костной ткани животных нами разработан комбинированный полифункциональный препарат, получивший название **картисилан**.

### 2.3.1.2 Ковостим

**Ковостим** – комплексный препарат для профилактики и лечения остеодистрофических заболеваний у крупного рогатого скота.

Принимая во внимание особенности этиологии остеодистрофических заболеваний у КРС, было обосновано, что разрабатываемое целевое лекарственное средство должно быть многокомпонентным, полифункциональным, обладающим комплексным фармакотерапевтическим воздействием на большинство ключевых патогенетических звеньев. Состав комплексного препарата должен включать АФИ, являющиеся источником легкоусвояемого в желудочно-кишечном тракте КРС кальция, витамина D<sub>3</sub> – одного из ключевых кофакторов регуляции кальций-фосфорного обмена и костного гомеостаза в целом, аскорбиновой кислоты – как одного из необходимых участников и индукторов синтеза костного коллагена I типа, витамина K – как активного кофактора гамма-глутамилкарбоксилазы и процесса карбоксилирования остеокальцина, матричного Gla-белка и других K-зависимых белков, L-пролина, который вместе с образующимся из него в организме производным – гидроксипролином, составляют половину всех аминокислот костного коллагена, и наконец, комплекс остеотропных минеральных веществ.

При выборе конкретных представителей той или иной фармакотерапевтической группы были учтены не только фармакодинамические параметры, безопасность и опыт применения, но и физические, физико-химические свойства, фармацевтическая совместимость составных компонентов, доступность для производства с точки зрения отечественных ресурсов и экономической целесообразности, длительность срока и близкие условия хранения, а также их приемлемая биодоступность при пероральном пути введения КРС (поскольку разрабатываемый препарат предназначался для приема *per os* в конечной форме выпуска – лекарственный порошок).

Количественный состав ковастина представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Количественный состав препарата ковостим (г/100 г)

Состав:	Количество: г/100
Кальция аскорбат	4,0
Кальция лактат	10,0
L-пролин	4,0
Менахинон-7 (витамин К2) (в виде 1,3 % порошка)	20000МЕ (2г порошка)
Холекальциферол	40000МЕ (0,001г.)
Бентонит	до 100

**Менахинон-7** (витамин К2) (*Menaquinon 7, vitamin K2*) действует как ко-фактор для фермента  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы, который катализирует карбоксилирование глутаминовой кислоты (Glu) в  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту (Gla). Витамин К-зависимое  $\gamma$ -карбоксилирование происходит только на специфических остатках глутаминовой кислоты в витаминК-зависимых белках (VKDP). Витамин К2 (менахинон), в отличие от витамина К1 – филлохинона, отвечающего за нормальную коагуляцию крови, образует структурную решетку кости, обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектом.

Одной из ключевых ролей К2 является поддержка плотности костей и предотвращение кальцификации кровеносных сосудов, артерий и почек. При остеодистрофических состояниях часто развивается остеопороз, при котором кости теряют прочность, что повышает риск получения частых переломов. К2 поддерживает здоровье костей, активируя два белка – остеокальцин и матрикс GLA, которые связывают кальций с костной тканью.

Остеокальцин – это главный неколлагеновый белок экстрацеллюлярного матрикса костей, с молекулярной массой 5800 Да, синтезируемый преимущественно остеобластами. Биологическая активность остеокальцина зависит от посттрансляционной модификации молекулы, а именно карбоксилирования в 17, 21 и 24 положениях с помощью фермента  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы. Именно остатки  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты, притягивают на себя 3 иона кальция и укладывают их в структуру кристаллов гидроксиапатита, – основного составляющего костной ткани, обеспечивающего ее минеральную

плотность. Полностью карбоксилированный остеокальцин обладает наибольшим сродством к костной ткани и практически не выходит за ее пределы, т.е. в системный кровоток, способствуя процессу минерализации костей. В то же время процесс карбоксилирования и активность фермента его осуществляющего,  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы, являются витамин К зависимыми (Панкратова Ю. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К., 2013).

Установлено, что среди нескольких гомологов витамина К только менахинон-7 может способствовать  $\gamma$ -карбоксилированию внепеченочных VKDP, остеокальцина и матричного белка Gla из-за его более высокой биодоступности и более длительного периода полураспада (Сато Т., Инаба Н., Ямасита Т, 2020).

Витамин К2 синтезируется в рубце, однако его всасывание значительно снижается с возрастом, при заболеваниях печени и кишечника, применении антибиотиков широкого спектра действия и некоторых других лекарственных препаратов. Есть основания считать, что у высокопродуктивного молочного скота отмечается систематическое недостаточное поступление в организм менахинона. Важно, что при недостатке витамина К образуются менее карбоксилированные формы остеокальцина, которые обладают меньшим сродством к костной ткани и легко проникают в системный кровоток.

***L-пролин*** (*L-Proline*) – составляет около 15 % коллагена, а пролин, глицин и одна из производных пролина – гидроксипролин вместе взятые составляют более 50 % от общего содержания аминокислот в коллагене. Пролин окисляется в гидроксипролин. при участии аскорбиновой кислоты. Чередующиеся остатки молекулы пролина и гидроксипролина способствуют созданию стабильной трёхспиральной структуры коллагена, придающей молекуле прочность. Благодаря пролину организм может вырабатывать достаточное количество коллагена для поддержания общего состояния здоровья, поскольку коллаген содержится практически везде — в костях, суставах, коже, сосудах, мышцах, зубах и др.

Пролин и его производное отвечает за прочность и эластичность связок, хрящей, сухожилий, участвует в формировании костной ткани, препятствует развитию остеопороза, остеоартритов, остеохондроза, способствует ускоренному выздоровлению при переломах и вывихах. является действенным компонентом в программах лечения остеоартрита, болезней позвоночника в медицине (Karna E., Szoka L., Huynh T. Y. L., Palka J. A., 2019; Chow W. Y., Forman C. J., Bihan D. [et al.], 2018).

**Кальция аскорбат** (*Calcium ascorbate*) – буферизованный кристаллический порошок, содержащий 100 % витамин С (L-аскорбиновую кислоту) фармацевтической степени чистоты и кальций в хорошо растворимой форме.

Кальция аскорбат, являясь формой витамина С, в первую очередь важен для поддержания здоровья костей и хрящей, а также для укрепления иммунитета и антиоксидантной защиты организма.

Витамин С обеспечивает антиоксидантную защиту иммунной системы, а также поддерживает здоровье кровеносных сосудов, тканей, хрящей, костей, глаз и других систем органов. Кроме того, он необходим для биосинтеза коллагена, L-карнитина и нейромедиаторов. Кальций помогает поддерживать плотность костей. Комбинированное положительное действие витамина С и кальция делает их жизненно важными веществами для общего здоровья организма.

**Кальция лактат** (*Calcii lactas*) – легкоусвояемая форма кальция, кальциевая соль молочной кислоты, которая быстро включается в обмен веществ и обеспечивает максимальную поддержку костей и всего организма. Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде (особенно в горячей).

Регулирует фосфорно-кальциевый обмен, восполняет дефицит кальция в организме, оказывает противовоспалительное, противорахитическое и гемостатическое действие. Кальция лактат более эффективен, чем кальция глюконат, поскольку содержит большее количество кальция.

*Технология получения порошка* препарата ковостим была аналогичной получению препарата картисилан, минуя стадию измельчения растительного материала по фармакопейным критериям.

Препарат ковостим представляет собой однородный порошок кремового цвета (рис. 7).

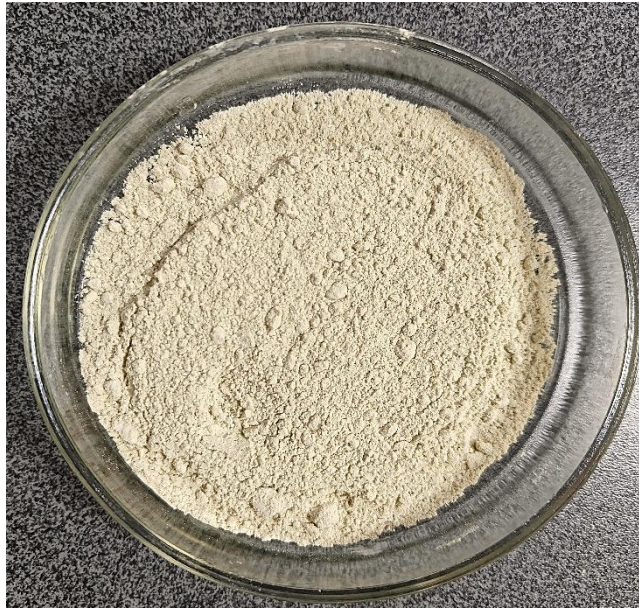


Рисунок 7 – Внешний вид препарата ковостим

Стандартные показатели качества препарата ковостим соответствовали ОФС «Порошки» по перечню нормируемых фармацевтико-технологических показателей остеотропного препарата в форме лекарственного порошка и их нормируемые значения (см. технологию получения препарата картисилан).

#### **Качественные и количественные испытания**

Испытания препарата были проведены в соответствии с государственной фармакопеей РФ XIV издания.

*Размер частиц* – не более 160 мкг (межд. стандарт ISO 3310-01).

*Потеря в массе при высушивании* – 4,1 %.

*Микробиологическая чистота* – категория 3А.

*Стабильность и сроки годности* (долгосрочное естественное хранение в течение 2,5 лет при температуре 25°C, влажности не более 60 % в защищенном от света месте. Отбор и анализ проб проводился через 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 30 месяцев хранения).

По итогам проведенного опыта по изучению стабильности основных показателей качества, срок годности препарата ковостим составляет **2 года**.

**Количественное определение** кальция лактата проводится комплексонометрическим методом в соответствии с методикой ОФС.1.2.2.0001.15.

Раствор препарата титруют раствором трилона Б в аммиачном буфере до сине-фиолетового окрашивания. В качестве индикатора используется протравной чёрный (эриохром чёрный). 1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01091 г кальция лактата, которого в препарате должно быть не менее 98,0 %.

**Подлинность.** Для подтверждения наличия в порошке глюкозамина гидрохлорида была проведена качественная реакции на хлориды (Государственная фармакопея РФ XIV, стр. 942, ОФС.1.2.2.2.0009.15). Испытуемый раствор: 5,0 г препарата суспендировали в 25 мл воды и фильтровали через беззольный бумажный фильтр. К 2 мл испытуемого раствора прибавлялось по 0,5 мл 16 % раствора азотной кислоты и 0,5 мл 2 % раствора серебра нитрата. При наличии глюкозамина образовывался белый творожистый осадок, растворимый в 10 % растворе аммиака.

Для подтверждения наличия в препарате хондроитин сульфата натрия проведена качественная реакция на натрий (Государственная фармакопея РФ XIV, с. 934, ОФС.1.2.2.0001.15).

Проведение исследования по нормированию качества ковостима в лабораторных условиях осуществлялось по 5 опытными сериям препарата. Результаты стандартизации препарата в форме лекарственного порошка по основным предложенным нормируемым показателям качества представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты исследования по нормированию качества средства ковостим

№ п/п серии	Описание	Однородность	Потеря в массе при высушивании, * %	Подлинность	Количественное определение* (по содержанию хитозана), %	Микробиологическая чистота, категория 3А
1	мелкий однородный сыпучий порошок со своеобразным запахом светлого серого цвета	Соотв.	6,9±0,34	Качественная реакция на лактат-ион (кальция лактат); ТСХ на обнаружение витамина К	кальцийсодержащих АФИ (по общему кальций-иону) 14,6±0,52	– Общее число аэробных микроорганизмов – не более 103 КОЕ в 1 г.; – Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 102 КОЕ в 1 г.; – Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г
2	Соотв.	Соотв.	7,1 ±0,36	Соотв.		Соотв.
3	Соотв.	Соотв.	7,5 ±0,38	Соотв.		Соотв.
4	Соотв.	Соотв.	7,4 ±0,37	Соотв.		Соотв.
5	Соотв.	Соотв.	7,3 ±0,37	Соотв.		Соотв.

\*Примечание: приведены средние значения 4 определений; фармацевтико-технологический показатель сыпучести ковостима составлял в среднем 5–6 г/сек.

Результаты стандартизации препарата ковостим позволили определить критически важные для его качества, эффективности и безопасности применения значения нормируемых показателей качества. Для разработанного остеотропного препарата установлены следующие основные показатели качества: потеря в массе при высушивании –  $6,9 \pm 0,34$  %, микробиологическая чистота – по категории 3А; подлинность подтверждается обнаружением лактат-иона (кальция лактат) и витамина К методом ТСХ, а количественное содержание кальцийсодержащих ингредиентов, определяемое по общему кальций-иону –  $14 \pm 0,5$  %.

*Дозирование и упаковка* осуществлялись аналогичным картисилану способом согласно требованиям ОФС.1.1.0019.15 «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Ковостим обладает оптимальным для порошков перорального применения размером частиц, приемлемым значением влажности и достаточно однороден, в том числе, с точки зрения равномерной дисперсии частиц активных компонентов и их смешения. Нормирование качества нового средства ковостим будет способствовать процессу его регистрации и выведения на ветеринарный фармацевтический рынок, крайне нуждающийся в специфических остеотропных препаратах для профилактики и лечения остеопатологий у животных, особенно у КРС.

### 2.3.1.3 Силиостин

**Силиостин** (*Siliostin*) – комплексное метаболическое средство целевого назначения, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы, разработанное в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», составляющими компонентами которого являются трава хвоща полевого (*Herba Equiseti Arvense*), почки березы повислой (*Gemmae Betulae*), витамин Д<sub>3</sub> (*Cholecalciferol*) и бентонит (*Bentonite*) Кантемировского месторождения Воронежской области.

В состав силиостина входят природные компоненты, содержащие флавоноиды (кверцетин, изовкверцитин, кемпферол, лютеолин), сапонин эквизетонин (до 5 %), каротин, кислоту аскорбиновую (до 0,19 %), кремниевую (до 25 %), бициклические сесквитерпеноиды, аконитовую, яблочную, щавелевую кислоты, вещества дубильные и смолистые, витамин Д<sub>3</sub>, а также природные

алюмосиликатные минералы с большим содержанием аморфного кремния и других эссенциальных макро- микроэлементов. Количество общего кремния составляет 35 %, а влажность не более 10 %.

Препарат оказывает максимальное действие на повышение скорости роста и репарации остеоцитов, стимуляцию минерализации и развития вновь образованного костного матрикса при ремоделировании костной ткани, модифицируют процессы кальсификации, оказывая влияние на прочность кости за счет потенцированного действия лекарственных компонентов, входящих в его состав.

Препарат представляет собой твердую лекарственную форму – порошок молочно-коричневатого с зеленым отливом цвета, со специфическим травянистым запахом. Не содержит посторонних включений механических компонентов (рис. 8).



Рисунок 8 – Внешний вид порошка силиостин

Подробные этапы фармацевтической разработки препарата силиостин (обоснование компонентного состава, технология получения, определение стабильности и сроков хранения), а также токсикологическая оценка силиостина представлены в диссертационной работе Власенко А. А. (2023).

### 2.3.2 Токсикометрические характеристики остеотропных препаратов

В данном разделе результаты исследования и их анализ опубликованы в виде научных статей в следующих изданиях: Оценка потенциального токсического действия нового остеогенного препарата в условиях острого эксперимента / А. А. Власенко, М. П. Семененко, Е. В. Кузьмина, Д. П. Винокурова // Сборник научных трудов КНЦЗВ по материалам XV международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных», посвященной 75-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – 2021. Вып. – 10. Т. – 1. С. 337–341; Влияние препарата силиостин на патоморфологию внутренних органов лабораторных крыс / А. А. Власенко, К. А. Семененко, Д. П. Винокурова // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 76-79. – DOI 10.48612/sbornik-2021-2-16; К вопросу безопасности препарата картисилан в рамках острого токсикологического эксперимента / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, А. М. Сампиев // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 250-253. – DOI 10.48612/sbornik-2023-1-59.; Гистоморфологические изменения костной ткани белых крыс при оценке хронической токсичности препарата картисилан / М. П. Семененко, Д. П. Винокурова, А. А. Власенко [и др.] // Вестник АПК Ставрополья. – 2023. – № 1(49). – С. 19-24. – DOI 10.31279/222-9345-2023-12-49-19-24; Влияние ковостима на биохимические показатели крови крыс в ходе длительного токсикологического эксперимента / А. А. Абрамов, Е. П. Долгов, Д. П. Винокурова, М. П. Семененко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 79–84; Абрамов, А. А. Исследование острой токсичности нового фармакологического средства для профилактики и терапии остеохондропатий у живот-

ных / А. А. Абрамов, М. П. Семенов, Д. П. Винокурова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: состояние и решения : Сборник статей по материалам Международной научно-практической конференции, посвященной 50-летию со дня основания факультета ветеринарной медицины, Краснодар, 21–22 ноября 2024 года. – Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина, 2024. – С. 203-208.

### 2.3.2.1 Токсикология картисилана

Оценка потенциальной опасности и величина токсических параметров новых лекарственных средств (ЛС) может быть получена только при выполнении доклинических исследований в рамках токсикологических экспериментов, включающих различные виды оценки их потенциальной опасности – как при кратковременном применении, так и в длительном периоде приема. Основное различие между ними состоит в применяемых дозах и продолжительности воздействия лекарственного вещества на живой организм (Семененко М. П., 2002; Меньшикова Л. А., Печенкина И. Г., Береза Н. С., 2013).

Изучение безопасности лекарственных средств является самостоятельным исследованием, при котором можно свести к минимуму риск развития нежелательных эффектов от их применения. Наиболее часто используемые тесты на острую токсичность включают определение средней летальной (смертельной) дозы (ЛД<sub>50</sub>) соединения. ЛД<sub>50</sub> определяется как «статистически полученное выражение разовой дозы вещества, которая вызывает гибель 50 % животных».

Данные острого токсикологического исследования являются обязательной предпосылкой к дальнейшему изучению характеристик нового лекарственного средства, позволяющего в последующем выявлять степень возможного повреждающего действия препарата при его длительном введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, исследование обратимости вызываемых им повреждений, а также провести клинические испытания, позволяя интегрировать полученную информацию для дальнейшего, более углубленного представления о сходных чертах и различиях в фармакологических и токсикологических ответах у различных видов животных, в том числе, на клеточном уровне (Сюбаев Р. Д., Немкова И. Н., Енгальчева Г. Н. [и др.], 2014; Енгальчева Г. Н., Сюбаев Р. Д., 2021).

### 2.3.2.1.1 Острая токсичность картисилана

Классификация лекарственных средств (ЛС) по классам опасности для здоровья человека или животных является одним из базовых элементов в ходе оценки новых фармакологических соединений. Величина среднесмертельной дозы, полученная в ходе острого токсикологического эксперимента на теплокровных животных, является основным классификационным параметром, отражающим степень токсичности ЛС и первым этапом его доклинического изучения.

Технология проведения острого токсикологического эксперимента классическим методом основана на определении зависимости доза-эффект по гибели животных или проявления функциональных и/или морфологических нарушений органов и систем организма в результате однократного введения тест-объектам серии доз изучаемого вещества.

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

В опыте было использовано 24 животных с массой тела от 220 до 252 г, сформированных в 4 группы (3 опытные и контрольная,  $n=6$ , самцы и самки в равных количествах). Критериями исключения крыс из эксперимента являлось их параллельное участие в другом клиническом исследовании, возможная беременность, травмы, полученные менее чем за 14 дней до начала исследования и любые заболевания, влияющие на результат оценки эффективности экспериментального препарата.

Каждому животному присваивался индивидуальный номер, помечаемый перманентным маркером на теле и дублируемый на карточке клетки.

За пять суток до начала эксперимента крысы были помещены в отдельные клетки для адаптации и контроля возможных отклонений в состоянии здоровья. За 12 часов до введения образца препарата картисилан кормление грызунов было отменено, тогда как доступ к воде был прекращен за 4 часа до начала эксперимента.

Токсичность картисилана оценивалась при его однократном внутрижелудочном введении крысам опытных групп максимально возможных объемов 10, 20 и 25 %-ной суспензии, приготовленной на 1% водной взвеси крахмала, при помощи атравматичного пищеводного зонда с затупленным концом (разовая доза препарата составила 0,5; 1,0 и 1,5 г сухого вещества на животное в 5,0 мл раствора) (рис. 9).



Рисунок 9 – Введение суспензии образца картисилана лабораторной крысе

Крысам контрольной группы вводилась 1% водная взвесь крахмала в объеме 5,0 мл. Дизайн эксперимента представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Определение острой токсичности образца препарата картисилан для лабораторных крыс при внутрижелудочном введении (n=6)

Группы	Доза на животное, мл/г	Доза на кг массы тела, г/кг	Количество павших животных, гол.	Период наблюдения, дней
1 Опытная	5,0/1,5	6,3	0	14
2 Опытная	5,0/1,0	4,3	0	
3 Опытная	5,0/0,5	2,1	0	
Контрольная	5,0/–	–	0	

Общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности составила 14 суток. Учет параметров и регистрация состояния животных осуществлялись ежедневно и индивидуально согласно идентификационного номера.

При этом оценка состояния животных в течение первых суток проводилась в виде непрерывного наблюдения. Далее осуществлялась регулярная визуальная клиническая оценка общего состояния крыс, включающая такие параметры, как особенности поведения, приём корма и воды, двигательная активность, реакция на внешние раздражители, характер дыхания, состояние шерстного покрова, проявление симптомов интоксикации, возможная гибель.

Установлено, что в группе животных, получавшей максимальное количество препарата, сразу после введения наблюдались признаки угнетения – снижение двигательной активности, напряженность дыхания, ослабление реакций на раздражение, отсутствие аппетита. После первого часа наблюдения клинические признаки начали ослабевать, что проявилось улучшением поведенческих реакций и активизацией кормовых рефлексов. Через 4–6 часов физиологическое состояние крыс нормализовалось, межгрупповых различий в физиологических параметрах установлено не было.

В группах с меньшей концентрацией препарата некоторое угнетение и ослабление аппетита наблюдалось в течение первых двух часов после заправки. Полная реабилитация функциональной и рефлекторной активности

животных наблюдалась к 4 часу проведения эксперимента. В последующие дни исследования по всем определяемым клиническим показателям – общему состоянию, внешнему виду, поведенческим реакциям, степени возбудимости, уровню двигательной активности, величине зрачка, состоянию слизистых оболочек и шерстного покрова, потреблению корма, отношению к воде, подопытные белые крысы не имели отличий от контрольных за весь период исследований. Животные активно передвигались по клетке, проявляли интерес к другим особям, активно поедали предложенные лакомства, пили воду.

У всех опытных животных (вне зависимости от группы) значимых различий с контрольными аналогами в показателях ритма дыхания и температуры тела выявлено не было: дыхание было представлено смешанным типом, составляя, в среднем  $87,4 \pm 6,5$  ЧДД/мин, без хрипов и крепитации, чихание отсутствовало. Ректальная температура колебалась в границах  $37,8$ – $38,6$  °С. Признаков нервно-мышечной возбудимости (наличие спонтанного тремора, судорог, повышенного мышечного тонуса) не выявлено.

Кожные покровы и слизистые оболочки имели бледно-розовый цвет, без геморрагий и отеков.

Отклонений в функциях пищеварения и мочеотделения отмечено не было: фекальные болюсы были оформлены, коричневатого цвета, нормальной консистенции; изменения в цвете мочи отсутствовали, патологических истечений из естественных отверстий не наблюдалось.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что однократное внутрижелудочное введение белым нелинейным крысам исследуемого образца препарата картисилан в дозах  $6300$ – $4300$ – $2100$  мг/кг не вызывает гибели и характерных признаков интоксикации лабораторных животных, а незначительные изменения физиологического состояния, вызванные насильственным введением образца, носят обратимый характер.

На основании данных токсикометрии, а также наблюдения за лабораторными крысами на протяжении 14 суток в постинтоксикационном периоде

острого отравления, среднесмертельная доза ( $LD_{50}$ ) и доза, вызывающая клиническую картину токсикоза, установлена не была, что позволило по ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности» отнести препарат картисилан к 5 классу опасности, а по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» – к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

### 2.3.2.1.2 Хроническая токсичность картисилана

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

Эксперимент проведен на 40 здоровых нелинейных крысах с начальной массой тела  $105,7 \pm 4,3$  г. Протокол экспериментальной части исследования соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых с экспериментальной и научной целью.

Поскольку в остром опыте среднесмертельную дозу ( $LD_{50}$ ) установить не удалось, первая группа грызунов получала образец препарата картисилан в дозе, составляющей  $1/10$  от максимально введенной в остром опыте ( $630$  мг/кг массы тела), вторая группа  $1/20$  от максимально введенной в остром опыте ( $315$  мг/кг массы тела), третья группа –  $1/50$  от максимально введенной в остром опыте ( $125$  мг/кг массы тела). Четвертая группа крыс служила биологическим контролем.

Образцы картисилана применялись в виде нативной формы с последующим приготовлением болюсов, которые готовились дивизионным методом (на 10 животных) непосредственно перед скармливанием, для чего при помощи аналитических весов отмерялся необходимый вес препарата в зависимости от дозы на опытную группу и веса животных в группе. Основу болюсов составляла овсяная мука (*farina avenica*). Полученная масса, имеющая консистенцию мягкого хлеба, делилась на 10 равных частей. Для крыс контрольной группы готовились аналогичным способом, но без добавления в состав препарата картисилан (рис. 10).



Рисунок 10 – Внешний вид болюсов:  
а – с навеской препарата; б – только овсяная мука

Общая продолжительность наблюдения за животными составила 104 суток, включая 90 суток введения препарата и 14 суток – периода после отмены образца препарата. Оценивалась выживаемость животных, их клиническое состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, тонус скелетных мышц, характер дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, консистенция фекальных масс, изменение массы тела, потребление корма и воды, гематологические и биохимические показатели крови, патологоанатомическая картина и масса внутренних органов.

Учет массы тела подопытных крыс проводился индивидуально до начала исследований и каждые последующие 15 дней экспериментального периода. Показатели крови (гематологические и биохимические) оценивались на 45 и 90 дни эксперимента. Забор крови производился путем сердечной пункции (прижизненно) у 5 крыс из группы.

Результатами проведенных исследований установлено, что 90-дневное пероральное применение лабораторным крысам препарата картисилан в изучаемых дозах не вызывает гибели и клинических проявлений нарушений со стороны органов и систем подопытных животных – при 100 %-ной сохранности по всем группам картисилан не оказывал негативного влияния на аппетит грызунов (кормовые привычки были сохранены в полном объеме), поведенческие реакции (горизонтальную, вертикальную активность, исследовательское поведение и физиологические параметры дефекации) и реакции на внешние раздражители (прикосновение, постукивание по клетке), двигательную активность. Изменений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем выявлено не было. Состояние шерстного покрова было удовлетворительным, загрязнений, выпадения шерсти и аллопеций не установлено.

Анализ гравиметрических показателей установил положительную возрастную динамику массы тела крыс, участвующих в длительном эксперименте, при которой проявился «дозозависимый эффект» действия препарата – максимальные дозы картисилана не только не угнетали физиологическое состояние животных, но и способствовали анаболической активности белоксинтетической функции печени (таблица 6).

В группе с максимальным потреблением препарата картисилан (1 опытная) среднесуточные приросты массы тела превысили показатели контрольных животных на 21,4 % (при высокой степени достоверности –  $p \leq 0,05$ ). По другим опытным группам увеличение приростов к концу исследований составило 17,1 % (2 опытная) и 6,7 % (3 опытная).

Таблица 6 – Динамика массы крыс при изучении хронической токсичности картисилана ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

показатели		Группы			
		1 опытная	2 опытная	3 опытная	контрольная
Масса тела, г	на 1 день	105,3±1,16	103,8±2,53	107,1±1,07	105,5±2,14
	на 15 день	121,7±2,86	120,6±1,39	123,2±3,03	120,7±2,23
	на 30 день	139,5±1,74	138,3±4,05	137,4±2,24	136,4±4,08
	на 45 день	160,2±3,14	157,2±2,73	154,7±3,17	153,7±3,65
	на 60 день	182,4±3,50*	178,1±2,19	172,5±3,05	169,2±3,71
	на 75 день	206,5±4,12	198,7±3,55*	192,8±4,16	187,3±3,25
	на 90 день	231,0±3,61	223,4±4,06	215,4±2,27	207,8±2,17
	на 105 день	254,7±2,43**	247,2±3,27	238,9±4,11	228,4±2,56
Среднесуточный прирост массы тела, г		1,42±0,3*	1,37±0,4	1,25±0,2	1,17±0,4
В % к группе контроля		21,4	17,1	6,8	–

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

Причем, в третьей опытной группе, где картисилан скармливался в дозе 125 мг/кг массы тела, межгрупповая разница с контролем была наименьшей, из чего можно сделать заключение, что картисилан обладает ростостимулирующим действием благодаря комплексу биофлавоноидов, полисахаридов и витамина Д<sub>3</sub>. Данное заключение подтверждалось обратной корреляцией и внутри опытных групп, минимальные межгрупповые различия в которых регистрировались в первой и второй группах (4,3 %). Разница в процентном отношении в третьей группе грызунов относительно показателей первой группы составила 14,6 %, относительно второй группы – 10,3 % соответственно.

Влияние картисилана на организм животных в хроническом опыте оценивалось по результатам динамики гомеостаза крови (гематологическим и биохимическим показателям).

Результатами изучения показателей периферической крови опытных и контрольных крыс не выявлено отрицательного влияния картисилана на организм грызунов независимо от дозы (таблица 7).

Таблица 7 – Влияние картисилана на гематологические показатели крыс в хроническом эксперименте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	контрольная
45 день исследований				
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	13,6±0,45	14,2±0,67	14,5±0,76	13,3±1,02
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	7,9±0,24	7,6±0,41	7,8±0,32	7,8±0,29
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	721,5±81,40	709,7±73,22	753,4±70,25	697,4±84,27
Гемоглобин, г/л	142,5±5,23	139,8±6,47	136,4±4,29	145,6±7,04
Лейкоцитарная формула, %:				
Эозинофилы	2,3±0,72	2,5±0,24	2,4±0,53	2,1±0,48
Нейтрофилы				
палочкоядерные	3,1±0,24	2,6±0,09	2,4±0,37	2,9±0,27
сегментоядерные	25,8±1,14	27,5±3,26	26,3±1,59	26,6±2,41
Лимфоциты	66,5±3,54	65,4±2,83	66,4±4,28	66,2±5,43
Моноциты	2,3±0,08	2,0±0,16	2,5±0,07	2,2±0,27
СОЭ (по Панченкову)	1,9±0,26	2,3±0,48	2,1±0,55	2,0±0,27
90 день исследований				
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	14,2±0,39	13,8±0,54	15,1±0,30	12,9±0,47
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	7,4±0,11	8,2±0,27	7,5±0,34	7,9±0,43
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	746,5±56,71	728,9±43,80	769,5±61,02	712,4±54,22
Гемоглобин, г/л	145,9±6,28	140,5±4,32	145,4±5,28	142,4±6,12
Лейкоцитарная формула, %:				
Эозинофилы	2,5±0,16	1,9±0,27	2,3±0,49	1,9±0,18
Нейтрофилы				
палочкоядерные	2,8±0,36	2,8±0,17	2,7±0,40	3,1±0,27
сегментоядерные	24,9±2,17	28,3±1,76	25,7±2,39	25,9±1,34
Лимфоциты	68,0±4,21	64,8±3,25	67,2±5,16	66,6±3,49
Моноциты	1,8±0,11	2,2±0,08	2,1±0,42	2,5±0,34
СОЭ (по Панченкову)	1,5±0,14	2,0±0,34	2,2±0,18	2,3±0,34

Все определяемые параметры как в середине экспериментального периода, так и к концу исследований существенных отклонений от референсных значений не имели. Увеличение концентрации эритроцитов во второй опытной группе к 90 дню опыта на 9,3–11,1 %, а также лейкоцитов – в третьей опытной группе на 6,3–9,4 % относительно других опытных групп было случайным и недостоверным, характерным для референсных отклонений.

Возможное токсическое влияние препарата картисилан на организм теплокровных животных оценивалось по результатам биохимических исследований крови крыс, участвующих в эксперименте (таблица 8).

Таблица 8 – Влияние препарата картисилан на биохимические показатели крови крыс в хроническом эксперименте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	контрольная
45 день исследований				
Общий белок, г/л	72,6±4,16	70,7±3,46	73,7±2,82	68,3±4,51
Мочевина, ммоль/л	5,3±0,28	4,9±0,31	5,4±0,19	4,7±0,62
Креатинин, ммоль/л	52,9±4,05	50,3±2,84	53,6±3,28	46,7±5,13
Холестерин, ммоль/л	1,8±0,06	1,6±0,13	1,7±0,09	1,6±0,21
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,37	5,7±0,20	5,6±0,19	5,5±0,42
АлАТ, Ед/л	56,4±3,27	52,9±3,70	57,1±4,08	66,1±4,27
АсАТ, Ед/л	108,2±6,14	113,4±4,52	106,8±6,37	102,9±3,19
Щелочная фосфатаза, Ед/л	629,5±42,1	618,4±29,7	595,8±51,0	543,2±48,6
Общий билирубин, мкмоль/л	8,2±0,54	8,6±0,32	7,9±0,27	7,3±0,41
Кальций общий, ммоль/л	3,6±0,24*	3,3±0,41	3,3±0,19	2,9±0,52
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,57±0,09	1,48±0,11	1,51±0,27	1,36±0,07
90 день исследований				
Общий белок, г/л	74,9±3,27*	72,6±2,08	72,9±3,90	68,9±5,21
Мочевина, ммоль/л	5,4±0,52	5,1±0,47	5,3±0,38	4,8±0,26
Креатинин, ммоль/л	54,7±2,16	52,2±2,76	54,7±3,12	47,0±3,18
Холестерин, ммоль/л	1,7±0,03	1,7±0,18	1,8±0,24	1,6±0,14
Глюкоза, ммоль/л	6,1±0,49*	5,9±0,30	6,0±0,73	5,7±0,42
АлАТ, Ед/л	54,3±3,47	52,7±2,17	50,4±4,16**	67,9±4,50
АсАТ, Ед/л	101,4±3,12	105,2±4,25	109,7±5,03	98,1±3,30
Щелочная фосфатаза, Ед/л	646,3±38,1	653,3±42,7*	627,5±53,4	528,4±45,1
Общий билирубин, мкмоль/л	7,8±0,39	8,7±0,43	8,1±0,50	7,1±0,67
Кальций общий, ммоль/л	3,9±0,30**	3,6±0,12*	3,7±0,06	2,8±0,16
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,70±0,37	1,51±0,14	1,53±0,22	1,32±0,41

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

По результатам исследований сыворотки крови установлено отсутствие негативного влияния препарата картисилан на основные константы крови крыс. Проведенный анализ сыворотки крови в двух контрольных точках (на 45 и на 90 дни опыта) показал, что на фоне физиологически нормальных значений основных метаболических показателей, у грызунов опытных групп выявлялась более выраженная динамика увеличения общего белка (на 6,0; 3,0 и 7,9 % на 45 день и на 8,7 ( $p \leq 0,05$ ); 5,4 и 5,8 % – на 90 день). Отмечено снижение активности аланинаминотрансферазы – на 14,7; 19,9 и 13,6 % и на 20,0; 22,4 и 25,7 ( $p \leq 0,01$ ) % соответственно.

Уровень щелочной фосфатазы в опытных группах на протяжении всего экспериментального периода был значительно выше величин контрольных животных, варьируя в пределах 1,1–1,27 раза. В данном случае, можно говорить о стимуляции метаболических процессов в костной ткани животных и усилении выработки косного изомера ЩФ. Этот вывод подтверждался показателями минерального обмена, в частности, общего кальция, уровень которого в ряде проб достоверно превышал значения контрольных аналогов (на 13,8–24,1 % через 45 дней и на 28,6–39,3 % – через 90 дней).

Уровень неорганического фосфора в опытных группах также имел тенденцию к увеличению. Средние межгрупповые значения в середине исследований составили 8,8–15,4 %, а к его окончанию – 14,4–28,8 % в пользу опытных крыс.

Из всего вышесказанного можно сделать заключение, что картисилан благодаря своему составу оказывает выраженное влияние на процессы кальцификации костной ткани подопытных животных, стимулируя биохимические метаболиты, непосредственно участвующие в процессах остеогенеза.

На 90 день опыта для патоморфологического исследования с соблюдением правил биоэтики из каждой группы животных проводилась эвтаназия 3

крыс. В ходе проведения патологоанатомического вскрытия выраженных патологических изменений во всех опытных и контрольной группах не регистрировалось.

Телосложение всех животных соответствовало возрасту и половой принадлежности, крысы имели среднюю упитанность, без признаков истощения или избыточного отложения жира (рис. 11).



Рисунок 11 – Патологоанатомическое вскрытие крысы, получавшей ковостим

На кожных покровах и подкожной клетчатке патологические изменения отсутствовали, их целостность не нарушена, подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, поверхностных опухолей молочных желез и кожи не визуализируется.

Грудная и брюшная полости без патологических изменений. Положение внутренних органов грудной и брюшной полостей анатомически правильное. Parietalный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие. Патологического выпота не установлено.

При осмотре головы нарушения целостности глаз не отмечалось, повреждения отсутствовали, слизистые оболочки розовые, конъюнктив без повреждений, ротовая полость без патологических изменений, зубы сохранены,

темно-жёлтого цвета. Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены, умеренно плотные, подвижные. Щитовидная железа не увеличена, красноватого цвета, умеренно плотной консистенции. Железы Зимбала и Гарднера без патологических изменений. Головной и спинной мозг без кровоизлияний и патологических изменений.

При осмотре органов сердечно-сосудистой системы патологических изменений не установлено, сердце не увеличено, без кровоизлияний и очагов некроза, поверхность интимы аорты целостная, блестящая, розоватого цвета. В просвете крупных сосудов тромбы не обнаружены, сосуды умеренно кровенаполнены.

При осмотре дыхательной системы патологических изменений не установлено. Легкие не спавшие, светло-розового цвета, структура органов сохранена, пористость органов не нарушена, трахея и бронхи на разрезе сероватозарозового цвета, блестящие без участков кровоизлияний, целостность органов не нарушена (рис. 12).

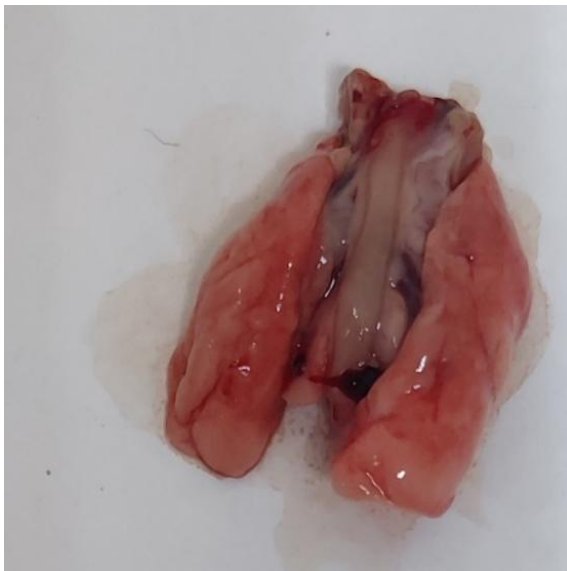


Рисунок 12 – Легкие крысы из опытной группы



Рисунок 13 – Желудок крысы из опытной группы

При осмотре органов желудочно-кишечного тракта патологических изменений не установлено. Пищевод на всем протяжении ровный, слизистая

оболочка на разрезе розового цвета, складчатость органа сохранена, кровоизлияния и нарушение целостности отсутствуют. Желудок на разрезе складчатый, без повреждений, слизистая оболочка розового цвета (рис. 13).

Тонкий отдел кишечника на всем протяжении без участков инвагинации, слизистая оболочка на разрезе розового цвета, без кровоизлияний, целостная. Толстый отдел кишечника на всем протяжении без повреждений, слизистая оболочка розовая, целостность не нарушена, в просвете каловые массы оформленные, овальной формы. Брыжейка прозрачная, без кровоизлияний, брыжечные лимфатические узлы не увеличены, умеренно-плотной консистенции, серо-розового цвета.

Печень коричневатого-красного цвета, структура органа макроскопически не нарушена, поверхность органа гладкая, капсула целостная. На разрезе очагов некроза и кровоизлияний не установлено, желчные ходы не переполнены, сосуды печени не расширены. Консистенция печени нежная (рис. 14).

Поджелудочная железа светло-розового цвета, не увеличена, паренхима органа не нарушена, очагов некроза и кровоизлияний не визуализируется.



Рисунок 14 – Печень крысы из опытной группы



Рисунок 15 – Селезенка крысы из опытной группы

Селезенка темно-бордового цвета, не увеличена, капсула гладкая, целостная. На разрезе органа очагов некроза не визуализируется, консистенция умеренно-плотная (рис. 15).

При осмотре наружных половых органов, половых и добавочных половых желез, а также клитеральных и препуциальных желез, патологических изменений не выявлено.

При осмотре мочевыделительной системы патологических изменений не установлено. Капсула почек плотная, гладкая. Почки на разрезе без кровоизлияний и очагов некроза, структура органов сохранена, кистозных образований не установлено, корково-мозговое разграничение выражено хорошо, почечные лоханки не расширены, известковые отложения и камни в просвете лоханки и мочеточников не визуализируются. Надпочечники не увеличены, округлой формы, желто-розового цвета, гладкие, без очагов кровоизлияний и кист.

Мочевой пузырь умеренного наполнения или опорожненный, моча прозрачная, светло-желтого цвета. Слизистая оболочка без кровоизлияний, целостная, гладкая, темно-розового цвета. В просвете мочевого пузыря камней, известковых отложений и полипов не визуализируется.

Проведенное исследование хронической токсичности препарата картисилан не выявило его негативного влияния на органы и системы организма белых лабораторных крыс.

### 2.3.2.1.3 Аллергизирующие и раздражающие свойства картисилана

Под алергизирующими свойствами следует понимать способность того или иного вещества при введении в организм вызывать состояние повышенной чувствительности (гиперчувствительность, сенсibilизация), в основе которой лежат различные иммунопатологические механизмы. Механизм, по которому может развиваться аллергическая реакция, зависит от многого: природы антигена, дозы, пути введения, кратности и продолжительности введения фармакологического средства, его физико-химической структуры и многого другого.

Оценка возможной алергоопасности нового фармакологического средства проводится в несколько этапов, первым из которых является проведение экспресс-тестов по выявлению сенсibilизирующих свойств (Методические рекомендации по оценке алергизирующих свойств фармакологических средств № 98/300, 1998). В связи с чем, изучение алергизирующих свойств препарата картисилан было проведено в двух сериях эксперимента на половозрелых морских свинках и кроликах.

В первой серии сенсibilизирующие свойства препарата (эпикутанная сенсibilизация) оценивались по его влиянию на кожные покровы морских свинок как наиболее чувствительных в видовом отношении лабораторных животных. С этой целью 5 морским свинкам с массой тела 260–320 г на выстриженные участки боковой поверхности туловища размером 2x2 см наносился раствор препарата картисилан в виде 30 %-ной суспензии, приготовленной на 1 %-ной водной взвеси крахмала в дозе 0,1 мл (1 капля), который затем равномерно распределялся по всему участку (рис. 16). Контрольным животным (n=5) аналогичным образом наносилась 1%-ная водная взвесь крахмала.



Рисунок 16 – Нанесение препарата картисилан на кожные покровы морской свинки

Сенсибилизация проводилась путем 20 повторных (по 5 раз в неделю) аппликаций. Реакция кожи регистрировалась ежедневно в баллах от 1 до 5 по шкале оценки кожных проб (Суворов С. В., 1974):

- |          |   |
|----------|---|
| 0 баллов | отсутствие видимой реакции                              |
| 1 балл   | слабо розовая эритема по всему участку или по периферии |
| 2 балла  | ярко розовая эритема по всему участку или по периферии  |
| 3 балла  | ярко красная эритема по всему участку                   |
| 4 балла  | опухание кожи с эритемой или без нее                    |
| 5 баллов | выраженное опухание, очаговые изъязвления, гемorragии   |

В течение всего опытного периода за животными осуществлялось наблюдение, при котором оценивалось общее клиническое состояние, местная температура, покраснение кожных покровов, наличие расчесов, отека, гемorragий, утолщение кожной складки и болезненная реакция при пальпации места обработки.

Первое тестирование было проведено через 10 дней (после нанесения 10 аппликаций), в ходе которого проявлений аллергического характера установлено не было, реакция кожи в баллах была оценена как нулевая. Поэтому, согласно методике, число аппликаций было увеличено до 20, после чего была проведена повторная оценка кожной реакции морских свинок.

Результатами эксперимента не установлено патологических проявлений действия препарата картисилан на кожные покровы лабораторных животных, на основании чего ответная реакция была оценена как отрицательная и сделано заключение, что картисилан не вызывает аллергенную активность организма животных (таблица 9).

Таблица 9 – Оценка сенсibiliзирующего действия препарата картисилан по реакции кожных покровов морских свинок

Инв. № животного	День опыта/Результат реакции																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	15	17	18	19	20
Опытная группа (n=5)																				
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Контрольная группа (n=5)																				
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Поскольку в первой серии эксперимента картисилан не показал наличия у него алергизирующих свойств, возможное раздражающее действие препарата во втором случае оценивалось по тесту «конъюнктивальная проба», который является очень чувствительным биомаркером и позволяет выявить реакцию животных на алерген при слабой алергизации и отрицательных кожных тестах. Поэтому вторая серия была проведена на кроликах породы Калифорнийский, для чего трем кроликам под верхнее веко правого глаза вносилось по одной капле 30 %-ной суспензии препарата картисилан, приготовленной на

1 %-ной водной взвеси крахмала (рис.17). Во второй (контрольный) глаз одновременно вводилось по 0,1 мл дистиллированной воды. После инстилляции веки животных соединяли и держали в таком положении в течение 1 секунды.



Рисунок 17 – Внесение в глаз кролика суспензии препарата картисилан

Учет реакции проводился сразу после внесения препарата, далее – через 5, 30 минут 24 и 48 часов. Офтальмологическое обследование включало в себя оценку клинического состояния оболочки роговицы и век (помутнение, поражение роговицы, отек век), наличие слезотечения, выделений или инъекции сосудов глаза, светобоязнь и другие патологические проявления.

Сразу после закапывания у кроликов отмечались учащение моргательного рефлекса и слезотечение, проходящее в течении 3-4 минут. Зуда, сужения зрачка, гиперемии слизистой и расчесывания глаз лапками не наблюдалось. В последующем патологических изменений со стороны слизистой глаза, роговицы и век установлено не было.

Таким образом, проведенные токсиколого-аллергологические эксперименты не выявили у препарата картисилан аллергенных свойств как при экспресс-сенсibilизации, так и при прямом нанесении на слизистые оболочки лабораторных животных.

## 2.3.2.2 Токсикология ковостима

### 2.3.2.2.1 Острая токсичность ковостима

Острая токсикологическая оценка препарата ковостим, целевыми животными для применения которого является крупный рогатый скот, оценивалась в одной экспериментальной серии – на белых лабораторных крысах.

Подбор экспериментальных животных проводился по принципу парных аналогов, разделенных на 2 группы (опытная и контрольная) из расчета 8 особей на группу (самок и самцов в равном соотношении). Средняя масса животных, отобранных для исследований, составила  $227,5 \pm 10,1$  г.

Введение препарата опытной группе грызунов осуществлялось внутривентрикулярно в форме 30 % водной взвеси в объеме 5,0 мл для крыс (что соответствует 7480 мг/кг массы тела в перерасчете на сухое вещество) посредством введения атравматичного зонда в пищевод. Контрольные животные получали эквивалентное количество дистиллированной воды. Схема эксперимента представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Схема опыта по определению острой токсичности препарата ковостим и при внутривентрикулярном введении лабораторным крысам (n= 8)

Группа	Метод введения	Доза сухого вещества и объем введения препарата
<b>Белые крысы</b> (средняя масса тела $227,5 \pm 10,1$ г)		
1 (опытная)	Внутривентрикулярно с помощью атравматичного зонда	1,7 г/5,0 мл на животное
2 (контрольная)	Внутривентрикулярно с помощью атравматичного зонда	дистиллированная вода в эквивалентных дозах

Общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности препарата ковостим составила 14 суток. Учет параметров и регистрация состояния животных осуществлялись ежедневно и индивидуально

по каждому из опытных животных. При этом оценка состояния животных в течение первых суток проводилась в виде непрерывного наблюдения, далее – в дневное время.

Установлено, что на протяжении всего исследовательского периода гибели и признаков интоксикации животных не зафиксировано.

У всех подопытных грызунов в течении первых 10–20 минут после введения исследуемых образцов наблюдалось умеренное угнетение, характеризующееся отсутствием двигательной активности и безразличием к еде и питью, обусловленное проведением ветеринарных манипуляций и внутрижелудочным введением больших объемов жидкости. Далее, физиологическое состояние животных нормализовалось, сохраняясь в рамках биометрических показателей крыс до конца эксперимента.

Согласно результатам токсикологических исследований, образцы препарата ковостим по ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности» отнесен к 5 классу опасности; по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» – к 4 классу опасности.

#### **2.3.2.2.2 Хроническая токсичность ковостима**

Для проведения эксперимента было сформировано четыре группы крыс-аналогов обоего пола по 10 в каждой (3 опытные и 1 контрольная) с начальной массой тела животных в диапазоне 100,1–105,0 г при общей продолжительности экспериментального периода, составившего 100 суток, включая 90 суток введения ковостима плюс 10 суток периода восстановления после его отмены (для оценки обратимости возможных токсических эффектов).

Поскольку среднесмертельная доза ( $LD_{50}$ ) в эксперименте по определению острой токсичности для препарата установлена не была, животные опытных групп индивидуально натошак получали препарат ковостим в форме болюсов в трех исследуемых дозах. Так, крысы первой опытной группы получали ковостим в дозе, составляющей 1/10 от максимально введенной (748 мг/кг массы тела), вторая опытная группа получала образец препарата в дозе 1/20 от максимально введенной (374 мг/кг массы тела), третья опытная – соответственно – 1/50 от максимально введенной (149,6 мг/кг массы тела), четвертая группа крыс служила общим контролем и получала болюсы без действующего вещества в эквиволюме и в том же режиме дозирования. Дизайн исследования представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Дизайн исследования хронической пероральной токсичности препарата ковостим на лабораторных крысах (n=10)

Группы	Доза
1 опытная	748 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
2 опытная	374 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
3 опытная	149,6 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
Контрольная	Болюсы без введения в состав образцов препарата ковостим

В ходе эксперимента оценивалось общее состояние грызунов, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, тонус скелетных мышц, характер дыхательных движений, состояние шерстного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, консистенция фекальных масс, выживаемость животных, изменение массы тела, потребление корма и воды, гематологические и биохимические показатели крови, патологоанатомическая картина и масса внутренних органов.

Установлено, что к концу исследований сохранность подопытных крыс во всех группах, независимо от применяемой дозы ковостима, была 100 %-ной. При этом, использование животным максимальной дозы препарата – 748

мг/кг в течение первых 30–45 дней опыта приводило к незначительному снижению потребления корма на фоне повышенного потребления воды после скармливания болюсов. В других опытных группах, где изучаемые дозы препарата ковостим составили 374 и 149,6 мг/кг, за весь период наблюдений (90+10 дней) изменений в пищевом поведении грызунов выявлено не было.

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

Длительное скармливание образцов препарата ковостим в изучаемых дозировках не оказало негативного влияния на рост и развитие крыс. В течение всего эксперимента показатели массы тела животных всех групп не выходили за пределы диапазона физиологической нормы вида (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика массы тела лабораторных крыс при изучении хронической токсичности образца ковостим ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Группа	Масса тела (г)							Прирост массы (%)	Среднесут. прирост (г)
	1 день	15 день	30 день	45 день	60 день	75 день	90 день		
1 опытная	103,5±2,41	123,8±2,19	137,3±1,51	150,8±1,73	165,2±1,95	177,1±1,55	187,4±2,03	81,1	0,93
2 опытная	102,2±2,12	123,3±1,42	138,4±1,45	153,8±1,33	166,7±1,97	178,5±1,67	188,9±2,19	84,8	0,96
3 опытная	105,0±0,84	127,4±1,13	144,1±1,27	160,3±0,82	173,1±1,47	185,5±1,75	195,9±1,3*	86,6	1,01
Контроль	103,2±2,55	120,5±1,89	138,3±2,11	154,1±1,57	169,3±2,33	178,7±1,77	189,1±2,13	83,2	0,95

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

На основании данных гравиметрического анализа установлено, что к 90 дню введения ковостима различия в приросте массы тела подопытных крыс были сопоставимы с показателями массовых значений контрольных аналогов. Среднесуточный прирост за весь период эксперимента в 1 опытной группе был на 2,1 % ниже контрольных аналогов, но находился на уровне видовой нормы для грызунов. Данный эффект можно связать с некоторым снижением потребления корма подопытных крыс в течение первых 45 дней клинической части эксперимента. Во 2 и 3 опытной группах ростовой показатель был выше контроля на 1,1 % и 6,3 % соответственно.

Таким образом, физиологически нормальная динамика массы тела крыс опытных групп и минимальные расхождения данного показателя с контрольными аналогами свидетельствует об отсутствии токсического влияния препарата ковостим на рост и развитие грызунов.

Гематологические исследования не выявили негативных изменений со стороны количественного состава и основных характеристик клеток крови опытных и контрольных крыс в течение всего экспериментального периода (таблица 13).

В 3 опытной группе к середине эксперимента наметилась определенная стимуляция эритропоэза и увеличение уровня гемоглобина. Так, к 45 дню опыта содержание эритроцитов в крови крыс превышало значения контрольных аналогов на 9,1 %. К 90 дню уровень эритроцитов вырос на 8,8 %, гемоглобина – на 8,2 % в сравнении с группой контроля. В 1 и 2 опытных группах данные показатели к 90 дню были сопоставимы со значениями контрольных грызунов, либо незначительно их превышали.

В группах, получавших ковостим, регистрировалась и некоторая стимуляция тромбоцитопоэза. К 90 дню эксперимента в первой и второй опытной группах уровень тромбоцитов превышал значения контрольных аналогов на 12,5 и 17,8 %.



частности, на протеинсинтетическую функцию печени, что проявилось увеличением концентрации общего белка на 3,8 % (таблица 14).

Таблица 14 – Биохимические показатели крови крыс при изучении хронической токсичности препарата ковостим ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контрольная
45 день исследований				
Общий белок, г/л	67,9±0,93	70,3±0,98	72,4±1,07	69,7±1,58
Мочевина, ммоль/л	7,2±0,13	7,1±0,09	7,4±0,11	7,6±0,19
Холестерин, ммоль/л	1,6±0,07	1,7±0,10	1,8±0,05	1,8±0,11
Глюкоза, ммоль/л	7,5±0,11	7,6±0,11	7,9±0,12	7,8±0,19
АЛАТ, Ед/л	39,9±1,26	35,7±1,17	34,6±0,83	37,9±0,95
АсАТ, Ед/л	88,1±1,06	79,1±1,01	80,8±0,65	86,5±1,35
ЩФ, Ед/л	617,3±1,52**	642,2±1,08*	733,1±2,15*	681,5±1,73
Общий билирубин, мкмоль/л	7,03±0,09	7,12±0,11	6,94±0,09	6,82±0,18
Кальций общий, ммоль/л	2,8±0,07*	2,6±0,18*	2,5±0,09	2,0±0,16
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6±0,07	1,5±0,09*	1,4±0,12*	2,1±0,09
90 день исследований				
Общий белок, г/л	68,4±1,19	71,0±0,71	72,1±0,43	70,5±0,75
Мочевина, ммоль/л	7,0±0,09	6,9±0,04	6,8±0,08	7,3±0,07
Холестерин, ммоль/л	1,7±0,04	1,5±0,03	1,9±0,11	1,7±0,03
Глюкоза, ммоль/л	7,5±0,14	7,5±0,04	7,8±0,08	7,7±0,09
АЛАТ, Ед/л	40,3±0,69*	36,6±0,25	35,0±0,41	36,5±0,4
АсАТ, Ед/л	82,5±0,57	80,9±0,49	79,2±0,71	87,4±0,99
ЩФ, Ед/л	589,7±4,92**	619,2±2,96	703,8±3,94**	655,5±1,13
Общий билирубин, мкмоль/л	7,30±0,04*	7,18±0,07	7,02±0,10	6,90±0,11
Кальций общий, ммоль/л	2,9±0,10*	2,8±0,08	2,6±0,11	2,2±0,06
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,5±0,04	1,7±0,03	1,3±0,14*	2,0±0,08

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

При оценке активности щелочной фосфатазы ее объективно более высокие значения были установлены только в контрольной и 3 опытной группе. К 90 дню эксперимента в третьей группе повышение фермента составило 7,4 % на фоне снижения активности ЩФ в 1 и 2 опытных группах на 10,0 и 5,5 % соответственно. Подобный эффект обусловлен выработкой костной щелочной

фосфатазы, продуцируемой остеобластами – крупными одноядерными клетками, лежащими на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости, что чаще всего наблюдается в молодом возрасте, в том числе и у крыс.

Препарат оказал выраженное влияние на минеральный обмен, что проявилось более высоким уровнем общего кальция. Различия с контрольными крысами по данному показателю к 90 дню составили 31,8; 27,2 и 18,2 % соответственно. При этом по фосфору в сыворотке крови установлена обратная динамика – во всех опытных группах отмечено снижение данного показателя за счет регуляции Ca : P соотношения (рис. 18).

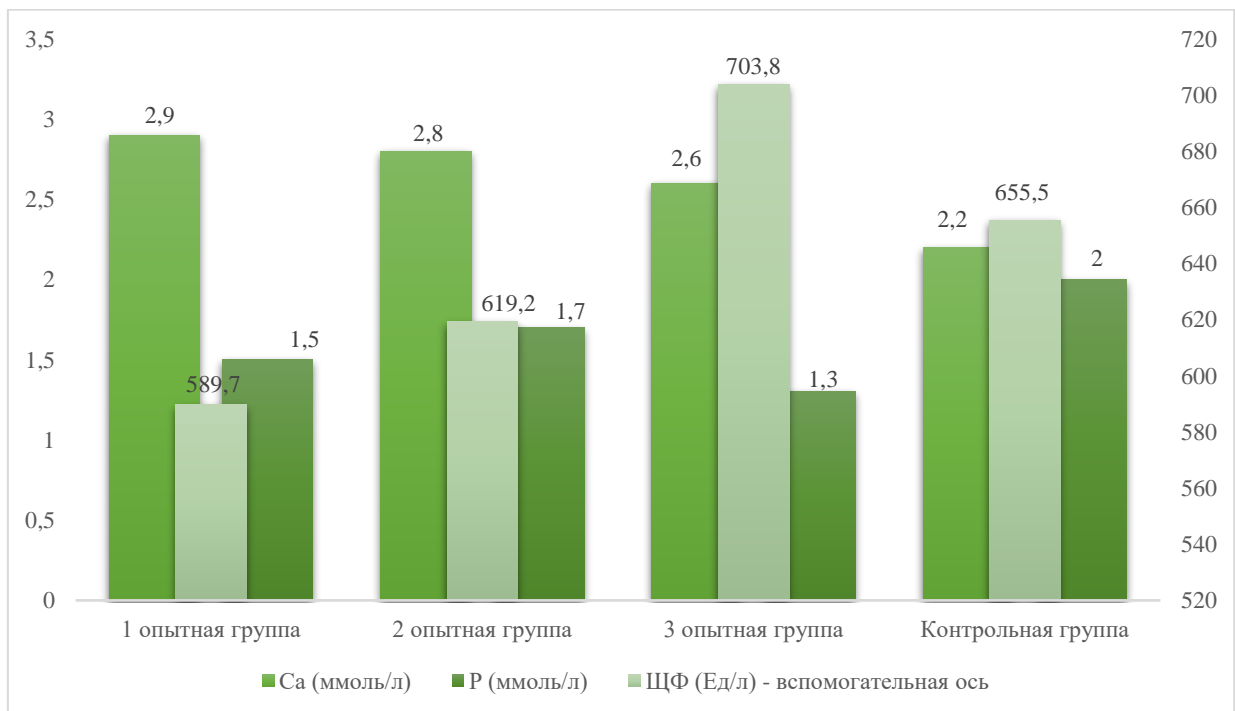


Рисунок 18 – Маркеры минерального обмена в крови крыс, получавших препарат ковостим в течение 90 дней хронического токсикологического эксперимента

При анализе активности аминотрансфераз достоверные изменения были установлены только по АлАТ в первой опытной группе, уровень которой к 90 дню эксперимента увеличился на 10,4 %, что может быть связано с высокой

фармакологической нагрузкой на организм крыс, вследствие ежедневного длительного применения максимальной субтоксической дозы средства в течение длительного периода.

Существенных различий в углеводном, липидном и пигментном обменах между опытными и контрольной группой, установлено не было.

На 90 день токсикологических исследований из каждой группы было выведено по 3 крысы (эвтаназия с соблюдением правил биоэтики) для проведения патологоанатомического исследования и измерения массы внутренних органов.

В ходе проведения патологоанатомического вскрытия выраженных патологических изменений как в опытных, так и в контрольной группах не регистрировалось (рис. 19).



Рисунок 19 – Патологоанатомическое вскрытие крысы, длительно получавшей ковостим

В таблице 15 представлены данные по динамике массы внутренних органов у белых крыс, подвергнутых патологоанатомическому вскрытию, из всех экспериментальных групп.

Таблица 15 – Масса внутренних органов крыс при изучении хронической токсичности препарата ковостим ( $M \pm m$ ;  $n=3$ )

Органы	90 день опыта			
	1 опытная	2 опытная	3 опытная	Контрольная
Сердце	0,7±0,03	0,8±0,04	0,8±0,05	0,7±0,04
Легкие с трахеей	1,8±0,06	1,7±0,05	1,6±0,03	1,7±0,08
Печень	9,0±0,15	9,1±0,16	9,2±0,14	9,3±0,18
Селезенка	0,8±0,04	0,7±0,07	0,8±0,08	0,8±0,06
Почки	1,2±0,03	1,3±0,05	1,2±0,03	1,3±0,05
Желудок	2,2±0,06	2,0±0,07	1,9±0,05	2,1±0,06

Исходя из результатов таблицы, видно, что существенной разницы в массе внутренних органов в опытных и контрольной группах не наблюдается.

Таким образом, ежедневное длительное применение крысам препарата ковостим в дозах 748 мг/кг, 374 мг/кг, 149,6 мг/кг не сопровождается развитием патологических изменений во внутренних органах лабораторных животных.

### 2.3.2.2.3 Раздражающие, кожно-резорбтивные и сенсibiliзирующие свойства ковостима

Определение раздражающего и алергизирующего (сенсibiliзирующего) действия препарата ковостим проведено в трех сериях опытов на лабораторных животных. Дизайн исследований представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Дизайн исследования по изучению алергизирующих и раздражающих свойств препарата ковостим

№	Вид исследования	Вид животного	Количество животных
Определение раздражающего действия			
1 серия опытов	изучение кожно-резорбтивного действия	белые крысы	8
2 серия опытов	конъюнктивная проба	кролики	2
Определение алергизирующего (сенсibiliзирующего) действия			
3 серия опытов	провокационная кожная проба (метод эпикутанных аппликаций)	морские свинки	8

Исследуемые образцы ковостима применялись в виде 30 % водной суспензии. Предварительно все компоненты препарата измельчались в фарфоровой лабораторной ступке при помощи пестика до порошкообразного состояния и тщательно перемешивались, затем навески ковостима (30 г) взвешивались на весах и переносилась в колбы, в которые затем добавляли *Aqua destillata* до объема 100 мл.

Тестирование образцов для определения их возможного местно-раздражающего действия проводилось на половозрелых белых крысах-самцах с массой тела 221–235 г и кроликах породы Белый великан с массой тела 3,1–3,3 кг.

Оценка кожно-резорбтивного действия ковостима (*первая серия опытов*) проведена на белых крысах путем погружения хвоста в исследуемый раствор. С этой целью хвосты опытных животных погружались на 1/3 их длины в полученную суспензию препарата с экспозицией 4 часа (рис. 20).

Хвосты контрольных животных погружались в физиологический раствор при той же экспозиции, после чего кожа хвостов опытных и контрольных животных обмывалась теплой водой с мылом.

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

Результатами проведенного эксперимента токсического действия образцов препаратов ковостим на кожные покровы лабораторных животных не установлено. Изменений в клиническом статусе белых крыс выявлено не было, как в период проведения аллергодиагностического теста, так и после его прекращения. Эластичность, подвижность и упругость кожи оставалась неизменной. При пальпации хвоста болевой реакции не отмечалась. Геморрагий, отека и некроза кожи не установлено. На основании результатов клинических исследований ответная реакция была оценена как отрицательная (рис. 21).



Рисунок 20 – Погружение хвоста опытной крысы в образец препарата ковостим



Рисунок 21 – Отсутствие кожно-резорбтивного действия препарата ковостим на кожу белых крыс

*Вторая серия* по оценке раздражающих свойств препарата ковостим проведена на кроликах методом конъюнктивальных проб. Кроликам под верхнее веко правого глаза вносилось по 0,1 мл 30 % ной суспензии ковостима. Левый глаз кроликов служил контролем – в него вносилось по 0,1 мл физраствора (рис. 22).



Рисунок 22 – Закапывание кроликам по 0,1 мл 30 %-ной суспензии образца ковостим под верхнее веко

Учет проводился сразу после инстилляци, через 30 минут, 24 и 48 часов. При офтальмологическом обследовании учитывалось общее состояние

слизистой оболочки глаза и век, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, лакримации и выделений, состояние роговицы и век.

Сразу после закапывания у животных отмечались учащение моргательного рефлекса и слезотечение, проходящее в течении 2 минут. Зуда, сужения зрачка, гиперемии слизистой и расчесывания глаз лапками не наблюдалось. В последующем патологических изменений со стороны слизистой глаза, роговицы и век установлено не было.

При визуальном осмотре через 30 минут и 24 часа изменений раздражающего характера (зуда, сужения зрачка, гиперемии слизистой, сосудистой реакции, изъязвлений конъюнктивы, рубцовых изменений век, помутнения роговицы) выявлено не было. Средний суммарный балл влияния препарата ковостим на слизистые оболочки глаз кроликов составил 0 баллов (таблица 17), что соответствует отсутствию у него раздражающего действия.

Таблица 17 – Влияние образца препарата ковостим на глаза подопытных кроликов (n=2)

Время исследования после нанесения	Ковостим		
	Оценка в баллах	Раздражающий эффект	
		Показатель	Реакция
30 мин	0	Роговица (степень помутнения)	Отсутствие
	0	Радужная оболочка	Нормальная
	0	Конъюнктура	Нормальные сосуды
	0	Хемоз (отек конъюнктивы)	Отсутствие отека
	0	Выделения	Отсутствие выделений
24 часа	0	Роговица (степень помутнения)	Отсутствие
	0	Радужная оболочка	Нормальная
	0	Конъюнктура	Нормальные сосуды
	0	Хемоз (отек конъюнктивы)	Отсутствие отека
	0	Выделения	Отсутствие выделений

В третьей серии оценка аллергизирующего (сенсibilизирующего) действия препарата ковостим проводилась с помощью провокационных кожных

проб на клинически здоровых нелинейных морских свинках (метод эпикутанных аппликаций) с массой тела 254–291 г. Для изучения аллергизирующих свойств препарата использовалось 8 морских свинок.

В ходе эксперимента на предварительно выстриженный участок кожи боковой поверхности туловища морской свинки (ближе к середине туловища) на участок 2×2 см наносилось по 3 капли ковостима (в виде 30 % водной суспензии) из расчета 20 повторных накожных аппликаций по 5 раз в неделю (рис. 23).



Рисунок 23 – Нанесение образца препаратов ковостим на выстриженный участок кожи морских свинок

Первое тестирование проводилось после 10 аппликаций, но, поскольку, явлений аллергического характера установлено не было, было продолжено нанесение суспензии (5 аппликаций в неделю) ковостима, при этом общее число аппликаций доводилось до 20.

В течение всего периода опыта за животными велось наблюдение. Регулярно регистрировалось клиническое состояние, соответствие или отклонение от нормы местной температуры кожи, возможное покраснение кожи, возможное появление расчесов, отека, геморрагий, утолщений кожной складки и болезненность реакции (при пальпации места обработки). Реакция кожи учитывалась ежедневно по шкале оценки кожных проб (таблица 18).

Таблица 18 – Шкала оценки кожных проб

Результат реакции	Условное обозначение	Описание реакции
Отрицательный	–	Изменения кожи отсутствуют
Сомнительный	+/-	Небольшая эритема без отека
Слабоположительный	+	Наличие эритемы без отека
Положительный	++	Эритема и отек в месте аппликации
Резко положительный	+++	В месте аппликации эритема, отек, папулы, изолированные везикулы
Очень резко положительный	++++	В месте аппликации гиперемия, отек, папулы, сливающиеся

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

В ходе проведения эксперимента изменений в клиническом статусе животных и на месте аппликации препарата ковостим выявлено не было. Эластичность, подвижность и упругость кожи морских свинок оставалась неизменной. При пальпации места аппликации болевая реакция не отмечалась. Отека кожи, трещин, корок и геморрагий не установлено.

Таким образом, результаты алергодиагностического обследования показали, что препарат ковостим не обладает потенциальной раздражающей и аллергенной активностью, выявляемой в условиях токсикологического эксперимента.

### 2.3.3 Фармакологические свойства остеотропных препаратов

В данном разделе результаты исследования и их анализ опубликованы в виде научных статей в следующих изданиях: Изменение гистологических показателей костной ткани цыплят-бройлеров при введении в рацион остеотропного препарата / Д. П. Винокурова, А. Г. Кошаев, М. П. Семенов [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 93. – С. 257-264. – DOI 10.21515/1999-1703-93-257-264; Влияние препарата силиостин на структурные изменения и биомеханические свойства трубчатых костей сельскохозяйственной птицы / Д. П. Винокурова, М. П. Семенов, А. А. Власенко [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 101. – С. 189-195. – DOI 10.21515/1999-1703-101-189-195; Pharmacological Aspects of Improving Quality and Safety of Poultry Products / E. Kuzminova, K. Semenenko, D. Vinokurova [et al.] // 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. 313-321. – DOI 10.1007/978-3-030-91405-9\_34; Изменение биохимических маркеров метаболизма костной ткани на фоне фармакостимуляции остеогенеза у собак и кошек / Д. П. Винокурова, М. П. Семенов, Е. В. Кузьминова, К. А. Семенов // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2022. – № 4(21). – С. 140-154. – DOI 10.17238/issn2541-8203.2022.4.140.; Comparative evaluation of the integrative parameters of the bone tissue of lower limbs of broiler chickens when using osteotropic additives in the diet / M. Semenenko, A. Savinkov, D. Vinokurova [et al.] // E3s web of conferences : International Scientific Conference “Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East” (AFE-2023), Blagoveshchensk, 08–10 ноября 2023 года. Vol. 462. – EDP Sciences: EDP Sciences, 2023. – P. 01006; Влияние ково-стима на биохимические показатели крови крыс в ходе длительного токсикологического эксперимента / А. А. Абрамов, Е. П. Долгов, Д. П. Винокурова,

М. П. Семененко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 79–84; Винокурова, Д. П. Влияние препарата ковостим на гомеостаз крови коров на фоне развития патологий опорно-двигательного аппарата / Винокурова Д. П. // Инновационные научные исследования. Уфа – 2025. № 1 – 2 (53). – С. 4–11; Влияние силиостина на гомеостаз крови при суставной форме подагры у индюков / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 120-летию со дня основания Казахского научно-исследовательского ветеринарного института 120 лет Казахской ветеринарной науке: достижения и новые вызовы в обеспечении биологической безопасности. – Алматы, 2025. – С. 154–158.

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

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

Прижизненные способы диагностики и мониторинга состояния костной ткани как при патологии, так и для определения общего состояния обмена веществ, в частности минерального, позволяют раньше выявлять такие распространенные заболевания как остеопороз и остеомалация, и предотвращать в дальнейшем травмы. Биохимические маркеры регенерации переломов и костного метаболизма отражают активность остеобластов и остеокластов в физиологических и патофизиологических условиях (Гулюк А. Г., Желнин Е. В., 2013; Кузьмина Д. А., Воронцов П. В., 2018; Semenenko M., Kuzminova E., Semenenko K., Vlasenko A., Zholobova I., 2021).

Поиски объективных показателей метаболизма костной ткани, отражающих ход регенерации кости при её повреждениях, и возможности использования их для контроля над протеканием процессов заживления, своевременного обнаружения осложнений остаются актуальной проблемой современной медицины, так как имеется значительный рост осложнений после переломов или не полное восстановление двигательной активности в дальнейшем (Побел Е. А., Бенгус Л. М., Дедух Н. В., 2012; Накоскин А. Н., Ковинька М. А., Талашова И. А. [и др.], 2018; Dobnig H., Sipos A., Jiang Y. [et al.], 2005; Булатов Р. Н., Ушаков М. А., 2019).

Последние факторы требуют постоянного наблюдения за животными, а также за процессами, происходящими в месте перелома, чтобы минимизировать осложнения, и как можно раньше внести корректировку в лечение. Это невозможно сделать, если не иметь доступных малоинвазивных методов, на которые можно было бы опереться для трактовки процессов, происходящих при повреждении кости в разные фазы её регенерации.

В связи с чем, целью настоящей работы явилось выявление возможных биохимических маркеров метаболизма костной ткани, а также влияние препарата силиостин на динамику их изменения.

Эксперимент проведен в условиях приюта для животных «Краснодог», г. Краснодара на беспородных собаках и кошках в возрасте от 1 года до 5 лет с переломами конечностей разной степени тяжести. При этом животные были гетерогенны и включали как самок, так и самцов. Для постановки опыта было сформировано две группы животных – собак (n=9) и кошек (n=6), как после операционного хирургического вмешательства по репозиции костных отломков, так и по результатам рентгенографии конечностей. В ряде случаев костный остеосинтез был усилен пластинами и/или спицами с дополнительной фиксацией проволокой для соединения смещенных отломков и обеспечения лучшего сращения кости (рис. 24, 25).



Рисунок 24 – Собака, кличка Весельчак, оскольчатый перелом верхней трети диафиза правой задней конечности; остеосинтез спицами



Рисунок 25 – Кот, кличка Дачник, перелом в области диафиза правой плечевой кости; остеосинтез спицами

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

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

Результатами биохимического анализа сыворотки крови животных, участвующих в эксперименте, установлены изменения в ряде показателей (таблица 19).

Таблица 19 – Биохимические показатели сыворотки крови животных в начале опыта ( $M \pm m$ )

Показатели	Значения	Границы референсных пределов	Значения	Границы референсных пределов
	Собаки (n=9)		Кошки (n=6)	
Белок общий, г/л	97,6±8,2	55–71	89,2±5,09	54–79
Альбумины, %	43,7±3,1	45–57	47,3±4,2	38–55
α-глобулины, %	16,5±1,0	10–18	16,5±1,4	10–16
β-глобулины, %	8,4±0,9	6–12	6,6±0,5	5–12
γ-глобулины, %	31,4±1,3	15–20	29,6±0,84	17–24
Мочевина, ммоль/л	9,9±0,57	3,5–9,2	12,3±2,3	5,4–12,1
Глюкоза, ммоль/л	4,73±0,23	3,3–5,6	6,1±1,06	3,3–6,3
Холестерин, ммоль/л	3,63±0,54	2,8–6,9	1,9±0,98	1,6–3,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	44±4,1	15–58	56,3±4,67	8–60
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	42,8±4,9	16–43	13,6±2,21	до 70
Щелочная фосфатаза, Ед/л	347±19,7	10–100,7	314±5,12	20–130
Амилаза, Ед/л	1285,6±24,3	300–1500	712,2±8,55	500–1200
Общий билирубин, мкмоль/л	7,6±0,9	1,7–10,6	7,8±1,88	2–12
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,67±0,3	0–2,5	1,1±0,02	0–5,5
Креатинин, ммоль/л	121,3±6,6	55–114	187,2±7,76	40–180
Хлориды, ммоль/л	101,4±7,2	107–126	104,5±8,95	107–129
Кальций общий, ммоль/л	2,07±0,09	2,3–3,3	1,64±0,15	2,0–2,7
Фосфор неорганический, ммоль/л	0,7±0,15	1,1–3	1,84±0,34	2,1–2,8

У исследуемых животных обеих групп в белковом обмене регистрировалась гиперпротеинемия, обусловленная увеличением уровня общего белка на 37,5 % (собаки) и 12,9 % (кошки) на фоне умеренной гипергаммаглобулемии, при которой уровень  $\gamma$ -глобулиновой фракции превышал верхние пределы референсных значений на 57,0 и 23,3 % соответственно.

Гиперпротеинемия, нередко отмечаемая у больных с хирургическими заболеваниями, чаще всего расценивается как признак обезвоживания организма в результате потери части внутрисосудистой жидкости, и по этой причине носит относительный характер. Однако прямая корреляция между повышением уровня общего белка и возрастанием доли  $\gamma$ -глобулиновой фракции указывает на усиление биосинтеза глобулинов в клеточных элементах системы фагоцитирующих мононуклеаров вследствие воспалительного процесса в области травмированной конечности и увеличением синтеза белков острой фазы.

Повышенный распад протеинов в крови может сопровождаться увеличением концентрации мочевины, особенно при снижении объема крови в почках на фоне выраженной централизации кровотока в район перелома (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Любимов А. И., 2022). Будучи способной относительно легко проходить через мембраны клеток и являясь осмотически активным веществом, мочевина во многом обуславливает нарушение водно-солевого обмена, усугубляя ухудшение функционирования жизненно важных органов и систем (прежде всего сердечно-сосудистой). В нашем случае, практически у всех животных уровень мочевины находился либо на верхних границах видовой нормы, либо незначительно ее превышал.

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови у всех животных была увеличена в 2,4 (кошки) и 3,5 (собаки) раза. Не являясь строго органоспецифическим ферментом, щелочная фосфатаза в организме представлена несколькими изоэнзимами, сосредоточенными в определенных органах. Од-

нако в норме именно костная и печеночная изоформы являются доминирующими фракциями, причем, относительное содержание костного изофермента в сыворотке крови составляет от 30 до 50 % от общей активности ЩФ. Поскольку ряд показателей, характеризующих гепатологический профиль организма – аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин и холестерин у собак и кошек находился в границах референсных значений, увеличение ЩФ мы можем рассматривать как маркер поражения костной ткани, и в первую очередь, остеобластов, играющих важную роль в ее формировании и обновлении. Чем выше активность остеобластов, тем выше активность щелочной фосфатазы в крови. Причем, активность щелочной фосфатазы может быть увеличена на протяжении всего периода заболевания, снижаясь только при ослаблении клинических симптомов.

Исходя из результатов таблицы можно отметить, что в пораженных участках костной ткани опытных животных на клеточном уровне происходят активные процессы регенерации костной ткани, что заставляет остеобласты работать на пике своих возможностей.

Синтез креатинина осуществляется, в основном, в мышечной ткани и его концентрация в сыворотке крови относительно постоянна. Умеренное повышение концентрации креатинина указывает на повреждение костей и мягких тканей (Скрипникова И. А., Гурьев А. В., 2014; Алиев А. А., Рукавишникова С. А., Ахмедов Т. А. [и др.], 2021). А незначительное понижение хлоридов подтверждает кровопотери и обезвоживание.

В минеральном обмене животных установлено снижение концентрации общего кальция (на 10,0 % у собак и 18,0 % у кошек) при одновременном снижении уровня неорганического фосфора (на 36,4 и 12,4 % соответственно). Кальций ( $\text{Ca}^{2+}$ ) – является важным ионом, необходимым для функций клеточных мембран. Около 99 % кальция содержится в костной ткани в виде кристаллов гидроксиапатита и при его дефиците снижается баланс между костеобразованием и костной резорбцией, усугубляя посттравматическую

потерю костной массы, замедляя остеогенез или приводя к неполному восстановлению функции сломанной конечности (Сахно Н. В., 2012; Персон А., Бюфф С., 2010).

Играя большую роль в деятельности организма, фосфор чаще всего взаимодействует с кальцием и витамином D. Его основная концентрация также содержится в костях и соотношение с кальцием особенно важно, так как от этого напрямую зависит крепость костной ткани. В оптимальном случае кальция должно быть примерно в полтора раза больше фосфора. В наших исследованиях соотношение Ca : P у собак и кошек существенно отличалось. В группе собак оно составило 2,9, тогда как в группе кошек значения варьировали на уровне 0,9. То есть дефицит фосфора у собак был более выражен, чем у кошек. Такое нарушение возможно при значительных дисбалансах рационов: большое количество растительных компонентов (крупы с незначительной долей мясных продуктов) с кальциевыми добавками могли дополнительно снижать абсорбцию фосфора, усугубляя его дефицит. В связи с чем, было принято решение в рацион животных с костной патологией добавить корма бренда «Petdiets», с содержанием фосфора не менее 0,9 %, что позволило бы в короткие сроки устранить симптомы его дефицита.

Следует отметить, что введение в состав рациона препарата силиостин оказало выраженное влияние на динамику биохимических показателей крови опытных животных (таблица 20).

Так, в показателях белкового обмена отмечено снижение уровня общего белка на фоне стабилизации протеинограмм. И если в группе собак концентрация общего белка еще находилась за пределами верхненормальных значений показателя, то в группе кошек данный параметр соответствовал референсной величине видовой нормы, что также отразилось на содержании отдельных белковых фракций, и, в первую очередь, гамма-глобулинов. Их снижение составило 31,8 % относительно фоновых значений. У собак уровень  $\gamma$ -глобулинов

снизились на 27,1 %. Возможно, у собак это связано с более серьезными травмами конечностей (у двух животных были оскольчатые переломы обеих задних лап и у одной – огнестрельное ранение) и более длительным периодом реабилитации.

Таблица 20 – Биохимические показатели сыворотки крови животных через 30 дней применения силиостина ( $M \pm m$ )

Показатели	Значения	Границы	Значения	Границы
		референсных		референсных
		пределов		пределов
	Собаки (n=9)		Кошки (n=6)	
Белок общий, г/л	73,1±6,9*	55–71	72,3±4,7**	54–79
Альбумины, %	49,7±2,8	45–57	52,4±5,2	38–55
α-глобулины, %	15,6±0,7	10–18	15,3±0,8	10–16
β-глобулины, %	11,8±1,3	6–12	12,1±0,7	5–12
γ-глобулины, %	22,9±2,4	15–20	20,2±1,6	17–24
Мочевина, ммоль/л	7,8±0,63	3,5–9,2	11,0±1,56	5,4–12,1
Глюкоза, ммоль/л	5,11±0,71	3,3–5,6	5,7±0,09	3,3–6,3
Холестерин, ммоль/л	6,2±0,19	2,8–6,9	2,6±0,12	1,6–3,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	52,3±5,3	15–58	56,1±5,07	8–60
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	35,1±2,7	16–43	8,5±1,53	до 70
Щелочная фосфатаза, Ед/л	274±13,1**	10–100,7	198,4±8,09*	20–130
Амилаза, Ед/л	1255,7±10,4	300–1500	622,2±9,5	500–1200
Общий билирубин, мкмоль/л	8,2±0,64	1,7–10,6	6,0±1,3	2–12
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,2±0,17	0–2,5	1,9±0,04	0–5,5
Креатинин, ммоль/л	110,2±6,4	55–114	161,9±8,5	40–180
Хлориды, ммоль/л	104,4±5,8	107–126	113,2±3,42	107–129
Кальций общий, ммоль/л	2,47±0,12	2,3–3,3	2,8±0,88**	2,0–2,7
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,33±0,45**	1,1–3	2,77±0,17*	2,1–2,8

Степень достоверности \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  по отношению к показателям фона (таблица 19)

Нормализация протеинсинтетической функции отразилась и на показателях мочевины и креатинина, концентрации которых по группам снизились на 21,2 и 10,6 % и 9,2 и 13,5 % соответственно.

Гиперфосфатаземия, регистрируемая в начале исследований, у животных обеих групп через 30 дней применения силиостина достоверно снизилась в 1,27 раза (собаки) ( $p \leq 0,01$ ) и 1,58 раза (кошки) ( $p \leq 0,05$ ). Являясь показателем ремоделирования костной ткани, костный фермент щелочной фосфатазы служит маркером костеобразования, отражая активность остеобластов в месте перелома, поэтому ее плавное динамическое снижение указывает на существенное ослабление напряженности систем, отвечающих за метаболизм костной ткани у животных и инициацию минерализации костного матрикса в процессе ремоделирования сломанных костей.

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

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

Таким образом, в качестве маркеров остеогенеза целесообразно использовать такие биохимические показатели сыворотки крови как активность щелочной фосфатазы, концентрацию общего кальция, неорганического фосфора и общего белка. Использование силиостина у пациентов с переломами конечностей разной степени тяжести способствует нормализации ремоделирования

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

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

В настоящее время селекция птицы на увеличение скорости роста массы тела без учета особенностей формирования костной ткани и ее минерализации, привела к увеличению частоты патологий опорно-двигательного аппарата, особенно костяка тазовых конечностей высокопродуктивных кроссов индюков. При этом чаще всего проблемы нижних конечностей регистрируются у молодой птицы, которая отличается ускоренным ростом. У индюшат наблюдаются признаки артрита, тендовагинита, выворачивание конечностей в скакательном суставе (вальгусная деформация колена), искривление пальцев, рахит, хромота, переломы, происходит размягчение костной ткани и ее деформация, ослабление суставов и истончение сухожилий.

Дефицит в рационе кальция, протеина, клетчатки, поваренной соли, резкая смена рационов, присутствие микотоксинов в кормах, высокая генетически незапрограммированная продуктивность, технологические стрессы только усугубляют процессы нарушения обмена веществ, потенциально увеличивая предрасположенность индюков к развитию заболеваний опорно-двигательного аппарата, вызывая клиническое проявление симптомов рахита, остеомаляции, остеопороза.

Патологии конечностей при выращивании индюков очень распространены и являются основной причиной заболеваемости и смертности птицы,

обуславливая значительные экономические потери (Косов А. В., 2009; Маевска Т., 2015; Sauveur T. B., 1984; Wise E. R., 1978).

Исследования проведены на 4-х месячных индейках и индюках в условиях КФХ Ермакова Н. Л. Содержание птицы – напольное, на глубокой подстилке из опилок. Плотность посадки – 1,5 м<sup>3</sup> на одну особь. Кормление осуществлялось гранулированным полнорационным комбикормом (ПК) производства ООО «Микс-лайн» (Краснодарский край), поение – из ниппельных поилок (рис. 26).



Рисунок 26 – Напольные площадки для содержания индюков

Предварительной оценкой клинического состояния из стада была отобрана птица (n=28) с внешними признаками, характерными для нарушения опорно-двигательного аппарата – осторожное опирание конечностей на землю, хромота, отеки и уплотнение мягких тканей в области цевки и пальцев, болезненность при пальпации, из которой в последующем было сформировано

две группы – опытная (n=14) и контрольная (n=14). Кроме этого, в дизайн эксперимента была введена еще одна группа индюков (n=14), состоящая из клинически здоровых особей (интактный контроль) для сравнительной оценки динамики снижения или нарастания патологических процессов в группах. Все группы были помещены в отдельные загоны. Опытной птице на протяжении 30 дней экспериментального периода в кормовые рационы вводился препарат силиостин из расчета 2 % к массе корма, тогда как индюки контрольных групп (больные и интактные) ничего кроме ПК не получали. В ходе исследования за всей подопытной птицей осуществлялся физикальный контроль с фиксацией основных признаков костной патологии.

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

Для исследования использовались диафизарные участки костей голени, наиболее близкие к форме прямого цилиндра, из которой после распилов под углом 90 ° были получены по 3 образца цилиндрической формы с высотой 40 мм. Сжатие на костный цилиндр осуществлялось в вертикальном направлении до момента его разрушения. В процессе проведения испытания записывалась диаграмма сжатия в координатах «напряжение – деформация» для получения таких характеристик костной ткани, как предел прочности, предел текучести, модуль упругости и относительная деформация. В последующем каждая кость была охарактеризована по результатам 3 измерений.

По итогам клинического наблюдения за индюками опытной группы на 12 день эксперимента было диагностировано снижение хромоты и снижение отека мягких тканей, тогда как в контрольной группе данные показатели, напротив, ухудшились, что подтвердилось результатами рентгенографии (рис. 27, 28).

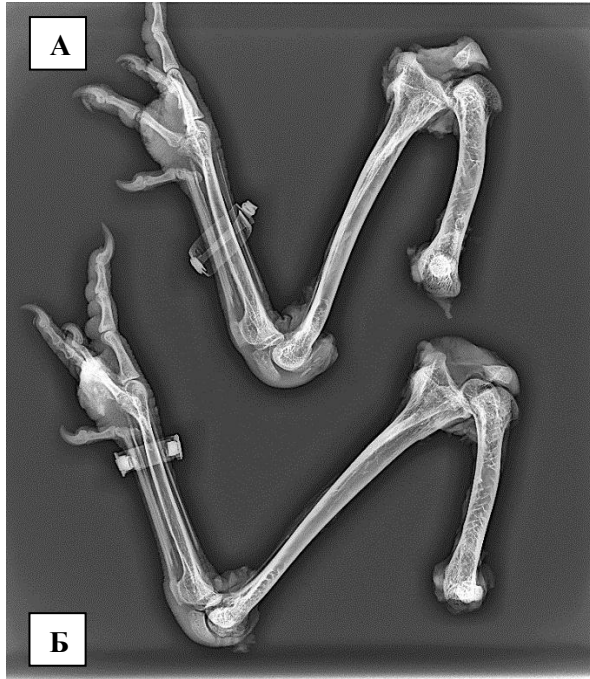


Рисунок 27 – Сравнительная рентгенографическая оценка нижних конечностей индюков (А – опыт, Б – интактные)

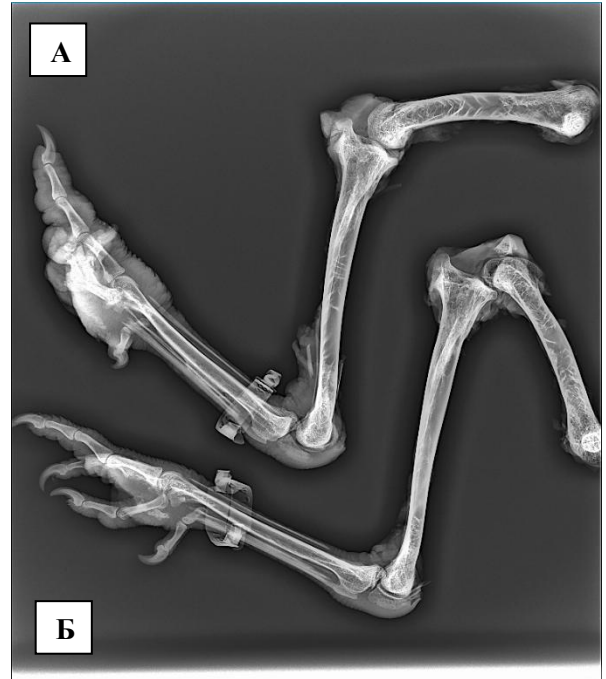


Рисунок 28 – Сравнительная рентгенографическая оценка нижних конечностей индюков (А – контроль, Б – интактные)

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

тканей, что может указывать на отложение солей в этой области. У птицы опытной группы подобные изменения либо не выявлялись, либо были слабо выражены.

Контуры костей во всех группах четкие, ровные и непрерывные, при этом структура костной ткани у птицы опытной группы и интактных индюков одинакова, тогда как в группе птицы, не получавшей препарат силиостин, контрастность изображения ниже, особенно на эпифизах бедренных костей и, в ряде случаев, костей голени.

Интенсивность и четкость компактного слоя (рис. 29), и в первую очередь, на бедренных костях, у птицы опытной группы была выше. Компактный слой обладает гораздо больше выраженными деформационными свойствами и формируется в тех местах, где на кость значительно действуют силы сжатия и растяжения. Распределение компактного и губчатого веществ зависит от функциональных условий кости. Компактное вещество находится в частях костей, выполняющих функции опоры и движения.



Рисунок 29 – Сравнительная рентгенографическая оценка нижних конечностей индюков (А –опыт, Б – контроль)

В местах, где при большом объеме требуется сохранить легкость и вместе с тем прочность, образуется губчатое вещество. Кроме того, на рентгенограммах просматривается значительное увеличение костных перекладин губчатого вещества, что может быть результатом физиологической (функциональной) перестройки и указывать на большую плотность и прочность костей тазовых конечностей птицы опытной группы.

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

В ходе исследования установлено, что предел прочности костей (максимальная нагрузка, которую выдерживает образец до его полного разрушения) опытной и контрольной групп имел существенные различия (таблица 21).

Таблица 21 – Механическая прочность костей индюков ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )

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

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

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

Важным показателем биомеханических свойств костной ткани является предел текучести – напряжение, при котором начинает развиваться пластическая деформация образца костной ткани. Если предел текучести превышает показатели упругой деформации после снятия напряжения, при которых гео-

метрия костного образца не возвращается к исходной форме, то данная деформация как раз и переходит в разряд пластической. То есть, с точки зрения физиологии, основным критерием данного показателя является оценка максимального напряжения при сжатии, которое не способно привести к появлению в костных цилиндрах необратимых изменений его структуры. В нашем случае, предел текучести в опытной группе образцов соответствовал в среднем 87 МПа. В контрольной группе данный показатель находился на уровне 63 МПа.

Модуль упругости (модуль Юнга), характеризует свойство материала сопротивляться нагрузке в области упругой деформации. Чем круче идет кривая нагружения, тем выше модуль и жестче материал.

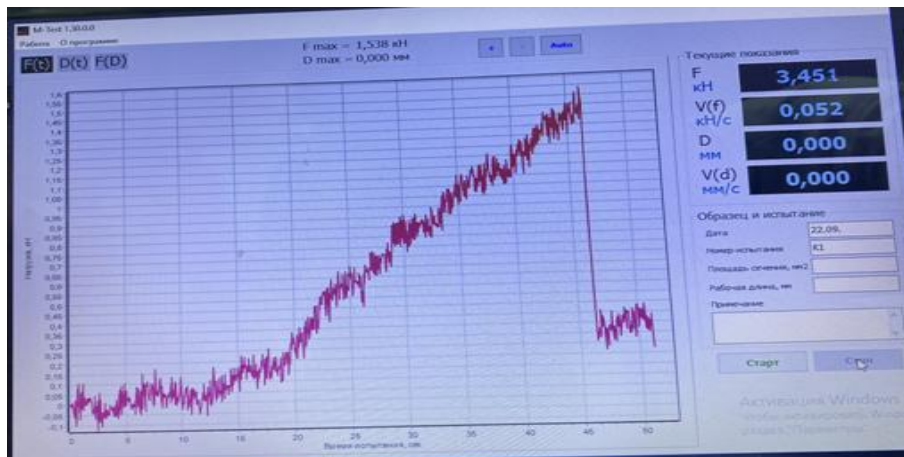


Рисунок 30 – График компрессионных испытаний костей тазовых конечностей индюков опытной группы

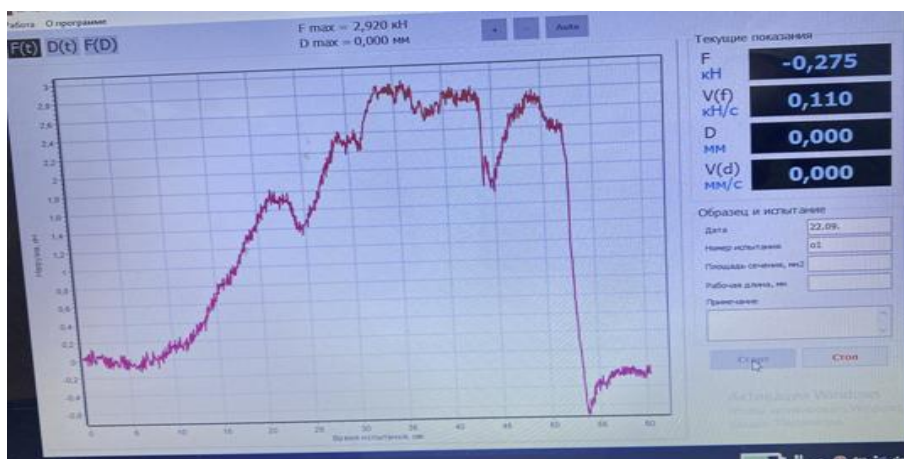


Рисунок 31 – График компрессионных испытаний костей тазовых конечностей индюков контрольной группы

Согласно полученным данным, приведенным на рисунках 30–31, видно, что с ростом напряженности модуль упругости между группами начинает сильно различаться. То есть, в опытной группе костные цилиндры при приближении к пределу прочности показывают лучшую сопротивляемость нагрузке, чем в группе контроля.

Поскольку костная ткань, также, как и все остальные ткани живого организма, имеет специфическую эластичность (Wald M., Magland J., Rajapakse S., Bhagat Y., Wehrli F., 2011), она способна не разрушаться при многократном нагружении даже при существенных деформациях (более 10 %) и после прекращения нагрузки способна восстанавливать свою исходную форму. При экспериментальной нагрузке на кости индюков в группах видно, что в процессе компрессионных испытаний костные цилиндры птицы опытной группы не испытывали значительной деформации до определенного предела (до точки разлома кости), тогда как в контрольной группе на графике отмечены резкие линейные скачки, указывающие на частичную деформацию и разломы костной ткани с последующим необратимым повреждением. Проведенный анализ излома тестируемых образцов может свидетельствовать о преобладании в контрольной группе хрупкого характера разрушения костных цилиндров при механическом сжатии.

Исходя из результатов проведенного исследования можно отметить, что введение в рационы бройлерных кроссов индюков препарата силиостин оказывает положительное влияние на минерализацию компактного слоя костей тазовых конечностей птицы и их прочность, а также увеличивает количество костных балок губчатого вещества.

Препарат способствует существенному увеличению количественных характеристик таких биофизических параметров костной структуры, как прочность, упругость и устойчивость к механической деформации.

### **2.3.3.3 Влияние силиостина на гистоструктуру костной ткани цыплят-бройлеров**

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

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

Питательность комбикорма соответствовала общепринятым нормам кормления и удовлетворяла все физиологические потребности птицы данного кросса. Цыплята содержались напольно в секциях с ежедневно сменяемой подстилкой, бункерными кормушками и ниппельными поилками. Условия содержания: световой и температурный режим, влажность, плотность посадки соответствовали рекомендациям ВНИТИП (2009). Доступ к воде и корму был свободный.

По окончании экспериментального периода из каждой группы был произведен забой пяти особей для проведения гистологического исследования костной ткани тазовых конечностей цыплят-бройлеров. Для гистологического исследования у цыплят каждой группы отбирались участки бедренной кости.

Следует отметить, что эпифизарная пластинка роста ответственна за рост длинных трубчатых костей. В ней выделяют пять зон. Зона неизменён-

ного (резервного) хряща характеризуется случайным расположением хондроцитов. Зона пролиферации клеток (хрящевых колонок) отличается тем, что хондроциты образуют продольные ряды, расположенные параллельно оси роста кости. Зона гипертрофии клеток (зона пузырчатого хряща) – увеличением размеров хондроцитов и уменьшением объёма матрикса между клетками. Зона обызвествлённого хряща характеризуется кальцинированием матрикса хряща и гибелью хондроцитов, вследствие чего в матриксе остаются пустые лакуны, некоторые из которых сливаются друг с другом. Зона временного окостенения – зона, где остеобласты откладывают кость на обызвествлённый матрикс хряща стенок лакун резорбции, а одновременно с этим остеокласты резорбируют комплекс «костная ткань – кальцинированный матрикс хряща» (Гартнер Л. П., Хайатт Дж. Л., 2008; Долгих Г. В., Шестаков В. А., 2006; Riddeil A., King M. W., Gunasekera K. R., 1983).

На рисунках 32 и 33 представлена эпифизарная пластинка костей бройлеров опытной группы, образованная гиалиновым хрящом.

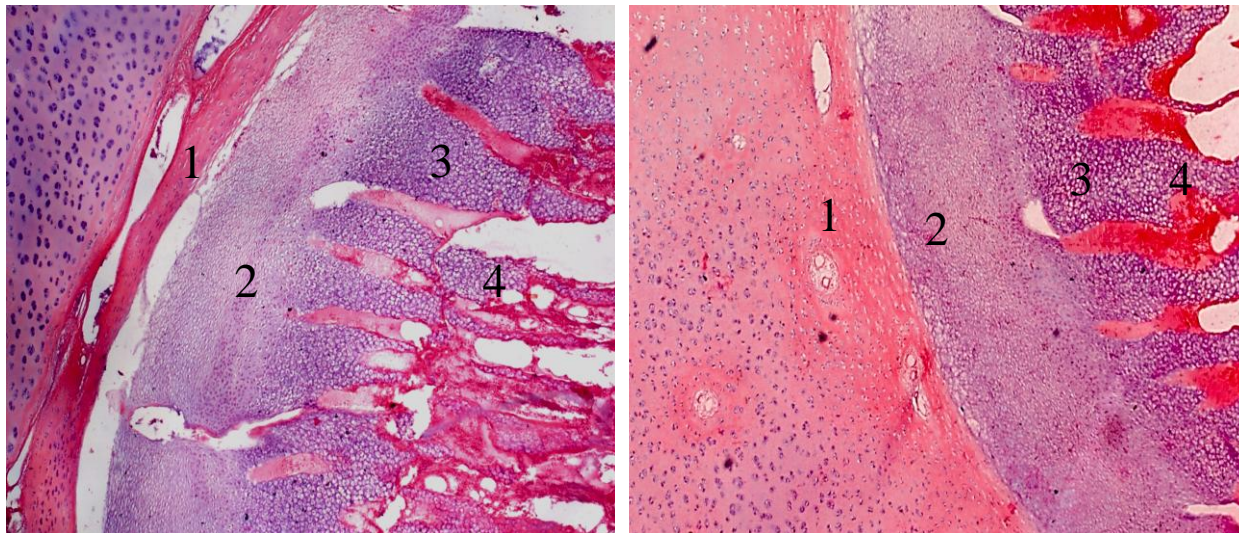


Рисунок 32 – Опытная группа – эпифизарная пластинка роста

Рисунок 33 – Опытная группа – эпифизарная пластинка роста

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

Резервная зона (1) содержит небольшое количество уплотнённых хондроцитов и обращена к эпифизу – зона покоящегося хряща. В зоне размножения (2) многочисленные делящиеся хондроциты формируют колонки, расположенные по оси кости. Вышедшие из митоза крупные вакуолизированные хондроциты образуют зону гипертрофии и созревания хряща (3). В зоне кальцификации хряща (4) происходит гибель хондроцитов и минерализация хряща – процесс, который инициируется в области сосудов, располагающихся во внеклеточном матриксе между клетками гипертрофической зоны.

При сравнении гистофотографий (рис. 34) с опытными группами (рисунки 1 и 2), можно увидеть, что все зоны эпифизарной пластинки роста немного уже, при этом между клетками наблюдается большее расстояние. Так как ширина эпифизарной ростовой пластинки обычно пропорциональна интенсивности деления клеток и, соответственно, скорости продольного роста, то эти два показателя могут говорить о менее активных процессах деления и пролиферации.

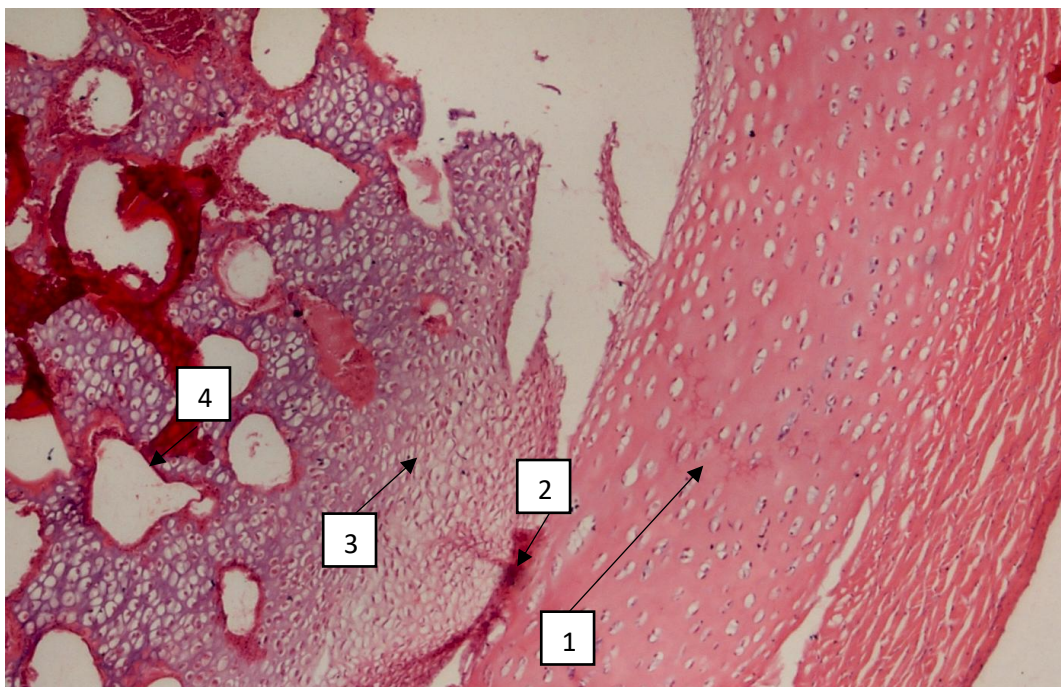


Рисунок 34 – Контрольная группа – эпифизарная пластинка роста.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

На микрофотографиях (рис. 35–37) при большем увеличении представлена область обызвествленного хряща. В толще хрящевой матрицы кости отчётливо наблюдается процесс энхондрального окостенения (1). В зоне обызвествленного хряща (2) хондроциты умирают, а оставшиеся от них лакуны сливаются между собой. Здесь активно происходит резорбция матрикса хряща и появляются полости резорбции. В формирующейся костномозговой полости располагаются кровеносные сосуды, костный мозг, остеогенные клетки и остеокласты. Камбиальные остеогенные клетки, дифференцируясь в остеобласты, строят кость на минерализованном матриксе хряща стенок полостей резорбции.

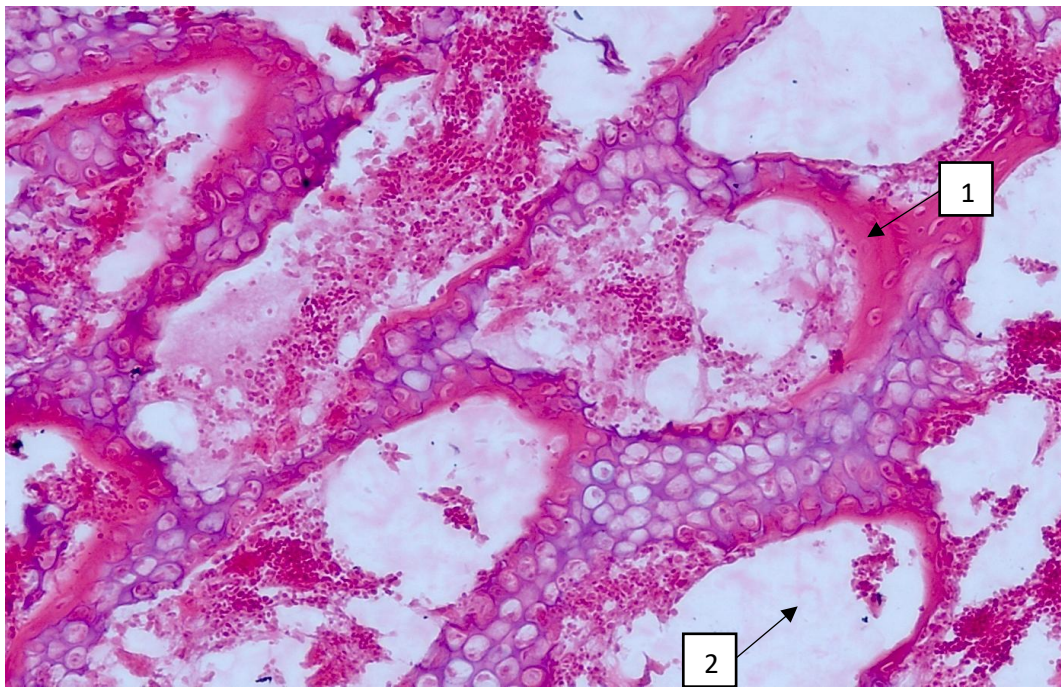


Рисунок 35 – Опытная группа – зона обызвествленного хряща.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100

Следует обратить внимание, что остатки обызвествленного хряща покрыты тонким слоем кости. Интенсивно окрашенная костная ткань содержит остеоциты, в то время как обызвествленный матрикс хряща окрашен менее интенсивно.

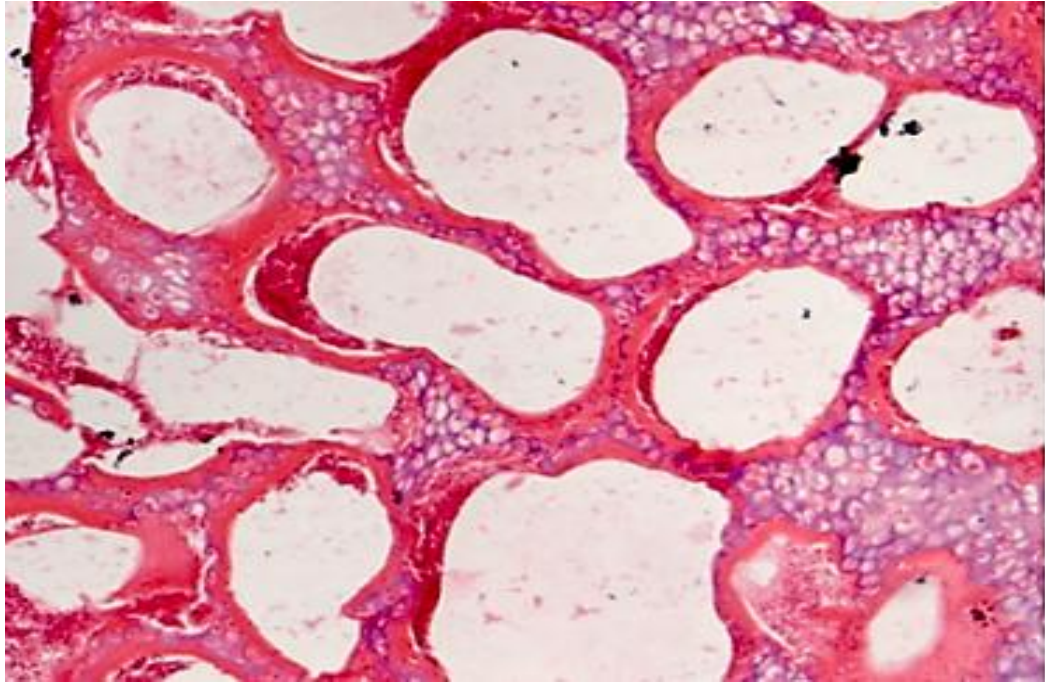


Рисунок 36 – Опытная группа – зона обызвествлённого хряща  
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 50

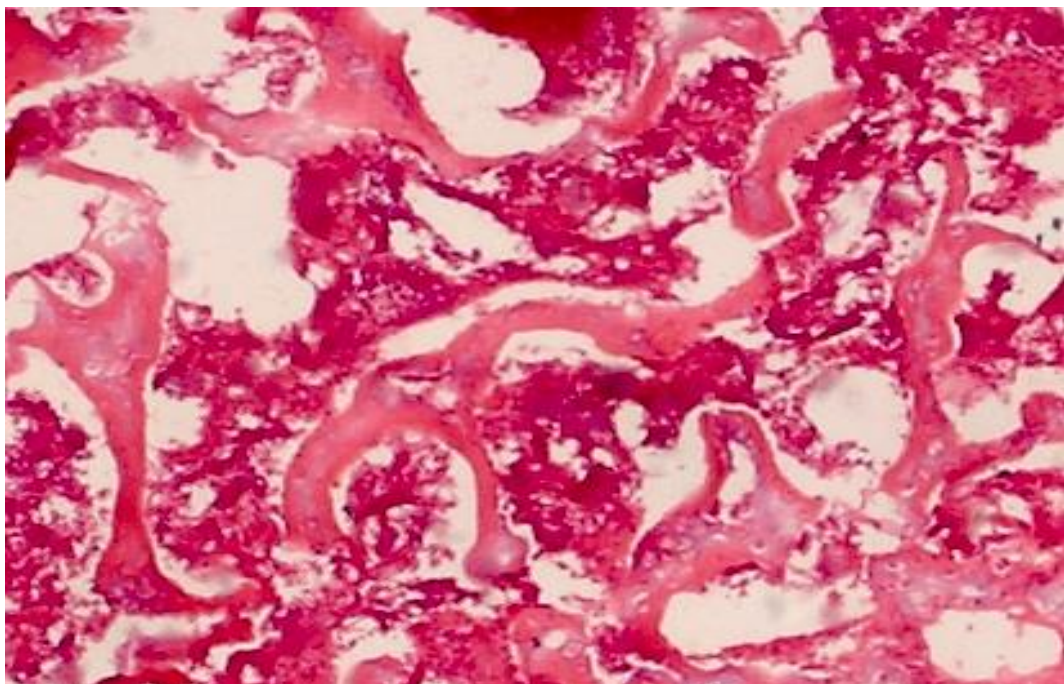


Рисунок 37 – Контрольная группа – зона обызвествлённого хряща  
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 50

На поперечном срезе рисунков 36–37 участка энхондрального окостенения в обызвествлённом матриксе хряща видны множественные округлые пространства, ограниченные костной тканью. Они представляют собой слившиеся лакуны в хрящевой матрице кости, в которой располагались гипертрофированные и погибшие хондроциты. Остеогенные клетки, вторгшиеся в обызвествлённый хрящ, дифференцировались в остеобласты и покрыли обызвествлённый хрящ костной тканью. Так как соседние лакуны отделены друг от друга стенками из обызвествлённого хряща, костная ткань откладывается остеобластами прямо на поверхность лакун. Поэтому костные трабекулы, которые на продольном срезе напоминают костные сталактиты, содержат в своей основе минерализованный матрикс хряща. Фактически, лакуны в хрящевой матрице кости выстланы костной тканью. Стенки между лакунами являются остатками кальцинированного хряща, ставшими основой, на которую была выработана кость.

При сравнении этих фотографий можно наблюдать значительное разволокнение костных балок в контрольной группе (рис. 37) относительно опытных, что может говорить о нарушениях процессов развития костной ткани в результате недостатка необходимых для этого компонентов.

Таким образом, введение в рацион цыплятам-бройлерам комплексного препарата силиостин в дозе 1,0 % к корму в течение длительного времени оказывает влияние на гистоструктуру костной ткани, проявляемую в увеличении интенсивности развития и пролиферации составных компонентов эпифизарной пластинки роста, а также прочности костных балок, что в перспективе влияет на прочность костей в целом и укрепление тазовых конечностей в частности.

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

Опыт по оценке влияния препарата картисилан проведен в условиях УПЦ по коневодству учебно-опытного хозяйства «Кубань» ФГБОУ ВО Кубанский ГАУ на лошадях (n=15) в возрасте до 7 лет с массой тела 500–600 кг. Для выявления животных с патологиями или нарушениями минерального обмена был собран анамнез, проведен клинический осмотр, а также отобрана кровь для биохимического исследования. По итогам скрининга были выявлены животные с артрозами, деформациями копыт, тендинитами (рис. 38, 39).



Рисунок 38 – Лошадь, Аватар, 5 лет, патология путового сустава



Рисунок 39 – Лошадь Эмир, 6,5 лет, деформации копыт

Рацион лошадей включал сено люцерновое, овес, кукурузу, соль поваренную. Никаких дополнительных подкормок и препаратов коррекции обмена веществ не применялось.

Предварительными исследованиями сыворотки крови у животных была установлена умеренная гипопроотеинемия, обусловленная снижением уровня альбуминов при одновременном увеличении количества бета-глобулиновой фракции, а также увеличение концентрации глюкозы, билирубина, триглицеридов и щелочной фосфатазы.

Гипопроотеинемия является довольно частым нарушением у лошадей и связана с усиленной потерей или разрушением белков и (или) снижением их образования. Абсолютная гипопроотеинемия может быть обусловлена блокированием синтеза белковых фракций (в первую очередь в печени), повышенной потерей их из плазмы или сочетанием этих факторов. Гиперальбуминемия, активность трансаминаз (АлАТ и АсАТ), повышенная концентрация билирубина и снижение концентрации бета-глобулинов также указывает на иммобилизацию активности гепатоцитов. Высокий уровень АсАТ – один из признаков некротических повреждений тканей. Он весьма высок при инфарктах миокарда, поражениях скелетных мышц, острых панкреатитах и панкреатонекрозах. В то время как повышение уровня АлАТ является более характерным для гепатитов, гепатозов, циррозов печени.

Холециститы, цитотоксические и иные поражения гепатоцитов любой природы, паразитарные заболевания, сопровождающиеся холестазом, сочетаются с уровнем ЩФ, превышающей видовые и возрастные нормы. Печеночноклеточный механизм повышения активности ЩФ часто выявляется при гепатитах аутоиммунных и токсического характера, гепатонекрозах, обусловленных гепатотоксическими и лекарственными препаратами. Повышение активности ЩФ при повреждении печени происходит вследствие высвобождения ее из гепатоцитов при их повреждении. Возможно усиление активности ЩФ связано также с нарушением минерального обмена (Васильев Ю. Г. Трошин Е. И., Любимов А. И., 2020). Последнее подтверждается результатами клинического исследования.

Гипергликемия и повышение уровня триглицеридов может указывать на несбалансированное питание. А гипохлоремия у лошадей, скорее всего, связана с тяжелой физической нагрузкой, которая сопровождается обильным потоотделением.

Длительность эксперимента составила 3 недели, на протяжении которых опытной группе лошадей (n=9) ежедневно задавались болюсы с картисиланом. Для изготовления последних и облегчения скармливания к препарату добавлялась ржаная мука и льняное масло (рис. 40).



Рисунок 40 – Внешний вид болюсов, содержащих препарат картисилан

Контрольная группа животных (n=6) медикаментозную терапию не получала, находясь на привычном рационе.

По итогам опыта был проведен клинический осмотр животных и взяты образцы крови для повторного биохимического исследования. Влияние картисилана на обменные процессы лошадей оценивалось по динамике основных биохимических показателей. Клинический осмотр животных и наблюдение за их поведением выявили улучшение качества шерстного покрова лошадей, роговой капсулы копыт, снижение хромоты, а также отсутствие хруста в суставах при ходьбе (рис. 41, 42).

Эти данные подтвердились и улучшением показателей гомеостаза крови лошадей (таблица 22). Так, уровень общего белка в опытной группе увеличился на 14,1 %, тогда как у животных, не получавших картисилан, этот показатель значимо не изменился.



Рисунок 41 – Улучшение состояния шерстного покрова и капсулы копыта после применения препарата картисилан



Рисунок 42 – Уменьшение отека у лошади с патологией сустава после применения препарата картисилан

Межгрупповые различия по общему белку к концу исследований составили 10,3 %. Отмечено увеличение альбуминовой фракции с приоритетом по опытным животным (на 30,4 % у лошадей, принимавших препарат, и на 21,2 % – у контрольных аналогов).

Нарушение белкового спектра сыворотки крови, регистрируемое в начале исследований и обусловленное повышением  $\beta$ -глобулинов, в опытной группе нормализовалось, характеризуясь восстановлением количественного соотношения различных фракций глобулинов. Так, количество бета фракции

у подопытных лошадей снизилось на 26,7 %, тогда как у контрольных аналогов их уровень все еще превышал референсные значения.

Таблица 22 – Биохимические показатели крови лошадей через 21 день применения картисилана ( $M \pm m$ )

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

Картисилан обеспечил регуляцию углеводного обмена, что отразилось на содержании в крови глюкозы. Через три недели применения препарата концентрация данного метаболита снизилась на 16,8 %, чего не было отмечено у контрольных лошадей.

Маркеры состояния печени и костной ткани, такие как аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, общий кальций и неорганический фосфор стабили-

зировались. Межгрупповые различия с контрольными животными по АсАТ составили 22,5 %, ЩФ –20,4 %, кальцию – 18,5 % и фосфору – 45,2 %. Под действием препарата в крови лошадей произошло увеличение цинка и меди – на 6,7 % и 7,0 % соответственно, чего не было выявлено у контрольных аналогов.

В патогенезе артрозов наиболее демонстративно выступают деструктивно-дистрофические изменения в гиалиновом покрытии суставных поверхностей, а также в прилежащих и подлежащих тканях. Строение хряща сложно организовано и строго иерархично. Направленность коллагеновых волокон и макромолекул основного вещества способствует равномерному распределению нагрузки. Регуляторами всех процессов, происходящих в хряще, являются хондроциты, и в результате их гибели вся структура хряща постепенно разрушается. От степени активности хондроцитов зависит количество вырабатываемого коллагена и протеогликанов. Так как стимуляция их активности осуществляется биологически активными веществами, вырабатываемые синовиальной оболочкой, то ее состояние определяет состояние хряща в целом (Ковалык А. С., Бадова О. В., 2021).

Благодаря своему уникальному составу картисилан положительно влияет на общее состояние организма, улучшая метаболические процессы в печени, стимулирует репаративные процессы в костной и хрящевой ткани, нормализует фосфорно-кальциевый обмен, оказывает хондростимулирующее, регенерирующее, противовоспалительное и анальгезирующее действие. Компоненты препарата участвуют в построении основного вещества хрящевой и костной ткани, стимулируют выработку хондроцитами протеогликанов, способствуют снижению выброса в синовиальную жидкость медиаторов воспаления и болевых факторов.

Таким образом, курсовое применение препарата картисилан оказало положительное влияние на клинический статус животных, в частности на состояние опорно-двигательного аппарата, и в первую очередь, суставов и копыт за счет усиления пролиферации остео- и хондробластов в костной и хрящевой

ткани. Кроме того, препарат способствовал активизации метаболических процессов в организме животных, обеспечивая нормализацию белкового, углеводного и минерального обменов.

### **2.3.3.5 Гистоморфологические изменения костной ткани белых крыс при длительном применении препарата картисилан**

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния препарата картисилан на костную ткань белых лабораторных крыс в рамках его предварительной оценки безопасности.

Дизайн хронического эксперимента предусматривал ежедневное скормливание белым крысам в составе болюсов двух доз препарата – 1200 мг/кг (первая опытная группа) и 600 мг/кг (вторая опытная группа) в течении 90 дней. Контрольная группа получала болюсы без исследуемого образца в эквиваленте и в том же режиме дозирования.

По окончании экспериментального периода для гистологического исследования костной ткани грызунов из каждой группы с соблюдением правил биоэтики эвтаназией было выведено по 3 крысы. Отбор проб для проведения гистологического исследования микропрепаратов костных тканей бедренных костей и голеней был проведен согласно общепринятым гистотехническим методам.

В результате гистологического исследования костной и хрящевой тканей у крыс из группы контроля были выявлены признаки деструктивных и воспалительных процессов. Так как животные подбирались по общим клиническим и физиологическим параметрам, велика вероятность, что и у крыс опытных групп могли регистрироваться нарушения минерального обмена и воспалительные процессы в костной ткани.

Следует отметить, что костная ткань состоит из клеток и кальцифицированного межклеточного вещества. В составе трубчатых костей различается

компактное и губчатое вещество (Гартнер Л. П., Хайатт Дж. Л., 2008; Борхунова Е. Н., 2022; Барсуков Н. П., 2022; Vlahser S., 1975).

На гистологических препаратах костей как контрольных (рис.43), так и опытных крыс (рис. 44–45), губчатое вещество располагается в диафизах, окруженное компактным веществом, имея большие, свободные костномозговые пространства, ограниченные тонкими анастомозирующими между собой костными балками – костными трабекулами, состоящими из нескольких слоёв костных пластинок. Далее идет компактный слой, тогда как снаружи кости покрыты соединительной тканью – надкостницей. Костномозговая полость выстлана эндостом, в котором располагаются остеогенные клетки и единичные остеокласты, и заполнена костным мозгом. Во всех изученных препаратах последовательность слоев и клеточный состав костной ткани трубчатых костей были сохранены.

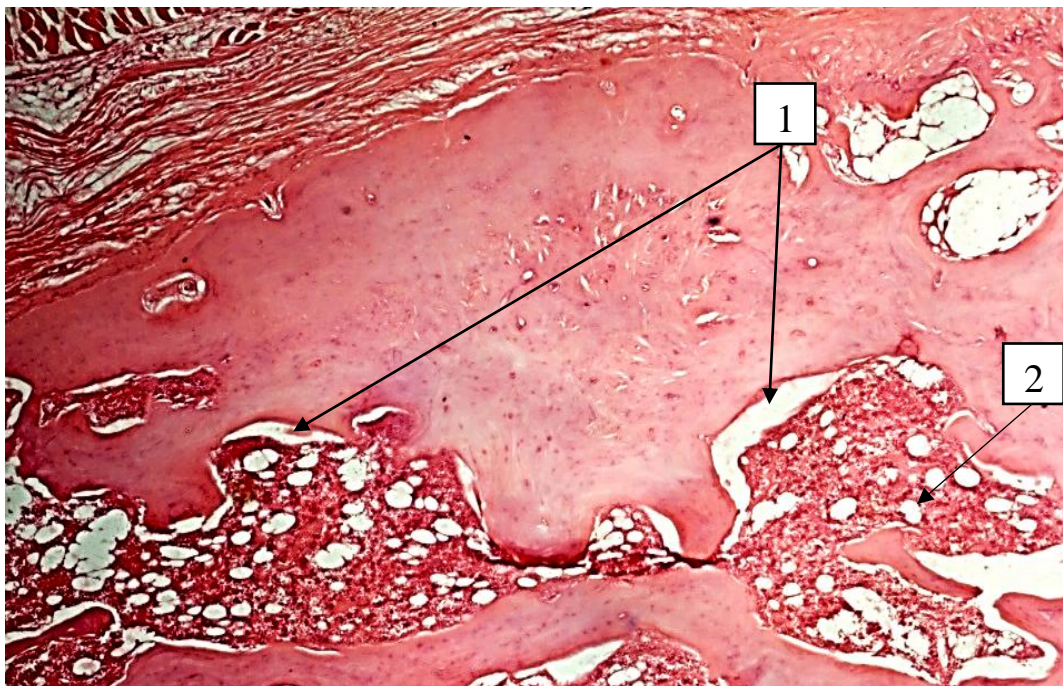


Рисунок 43 – Контрольная группа – диафиз бедренной кости, поперечный срез,  
 1 – костные трабекулы с костными балками;  
 2 – костномозговая полость с расположенными остеогенными клетками  
 Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

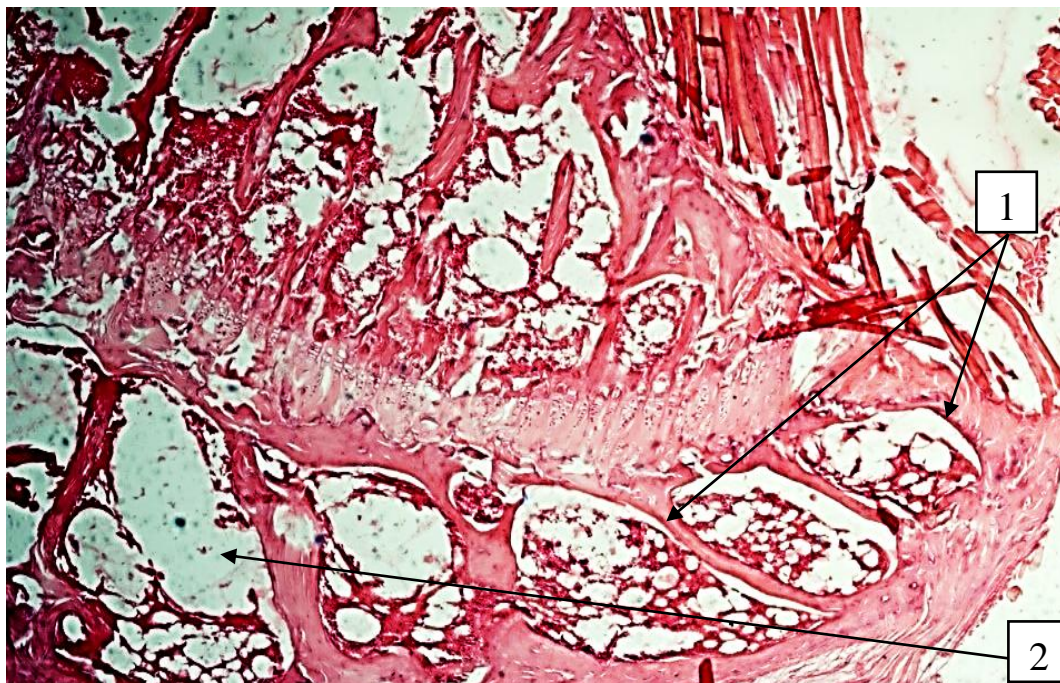


Рисунок 44 – 1 опытная группа – эпифиз бедренной кости, поперечный срез,  
 1 – костные трабекулы с костными балками;  
 2 – костномозговая полость с расположенными остеогенными клетками  
 Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

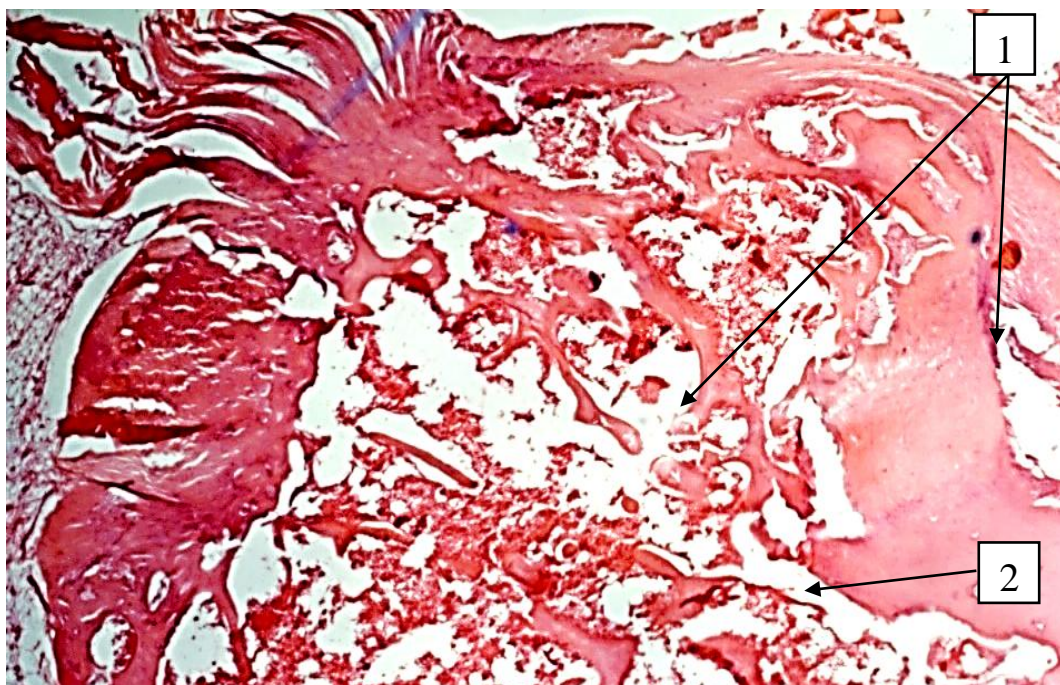


Рисунок 45 – 2 опытная группа – эпифиз бедренной кости, поперечный срез,  
 1 – костные трабекулы с костными балками  
 2 – костномозговая полость с расположенными остеогенными клетками  
 Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

Однако, в контрольной группе животных была выявлена гипертрофия пластинчатого слоя диафиза бедренной кости. При гиперостозе в костной ткани в эндостальном и периостальном направлениях происходят постепенные процессы пролиферации (Canalis E., 1993). При этом в зависимости от этиологии и характера основного заболевания возможны два варианта: в первом случае произойдет дальнейшее прогрессирование патологии и поражение всех остальных элементов костной ткани, в частности уплотнение и утолщение надкостницы, губчатого и коркового вещества за счет увеличения и преобладания незрелых клеток, атрофии костного мозга и замены его структуры на жировую или соединительную ткань, нарушения архитектоники кости в целом; во втором случае поражение остановится на уровне губчатого вещества с образованием очагов склероза.

На рисунке 46 диагностирован воспалительный процесс костного мозга, что может быть следствием вышеобозначенной патологии. На препарате отмечается гиперемия, кровоизлияние и очаговая диффузная инфильтрация лейкоцитами.

Кроме того, в контрольной группе отмечены деструктивные процессы в хрящевой ткани эпифиза (рис. 47), в частности умеренная лимфоцитарная инфильтрация, указывающая на воспалительные процессы. На гистопрепарате видно сглаживание границ гиалинового хряща, в частности размытость слоев надхрящницы, хондробластов и хондроцитов, нет четкости окружающей клетки хрящевого матрикса и хондроцитов, образующих клеточные территории. Видна неравномерность окраски препарата.

В препаратах, полученных от опытных животных патологий не выявлено (рис. 48, 49). При этом, если наше предположение о наличии воспалительных процессов в костях у всех крыс, верно, то изучаемый препарат положительно повлиял на восстановление структуры костной ткани и мозга, а также способствовал нормализации обменных процессов в клетках и межклеточном веществе.

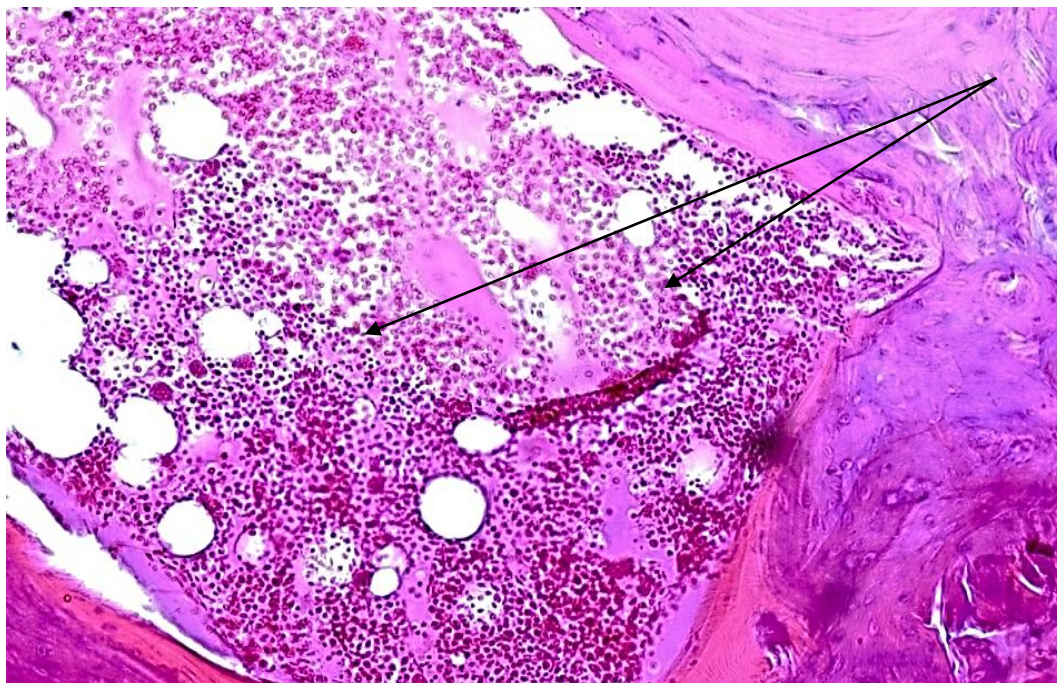


Рисунок 46 – Контрольная группа – гиперемия, кровоизлияние и очаговая диффузная инфильтрация лейкоцитами костного мозга (указано стрелками)  
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

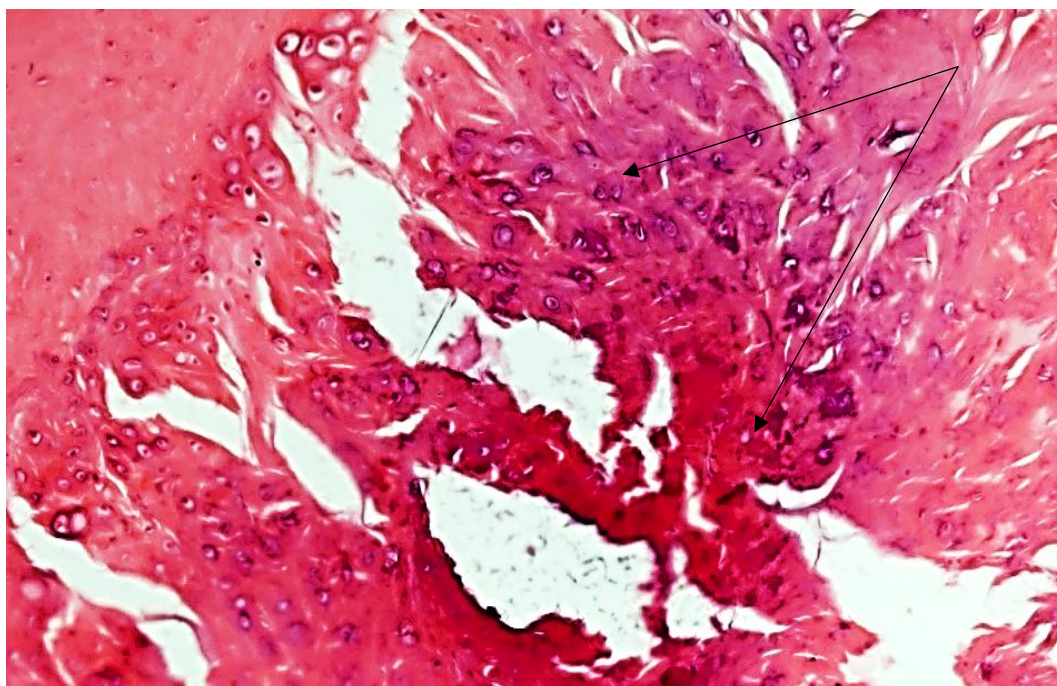


Рисунок 47 – Контрольная группа – деструктивные процессы в хрящевой ткани эпифиза бедренной кости (указано стрелками)  
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 50

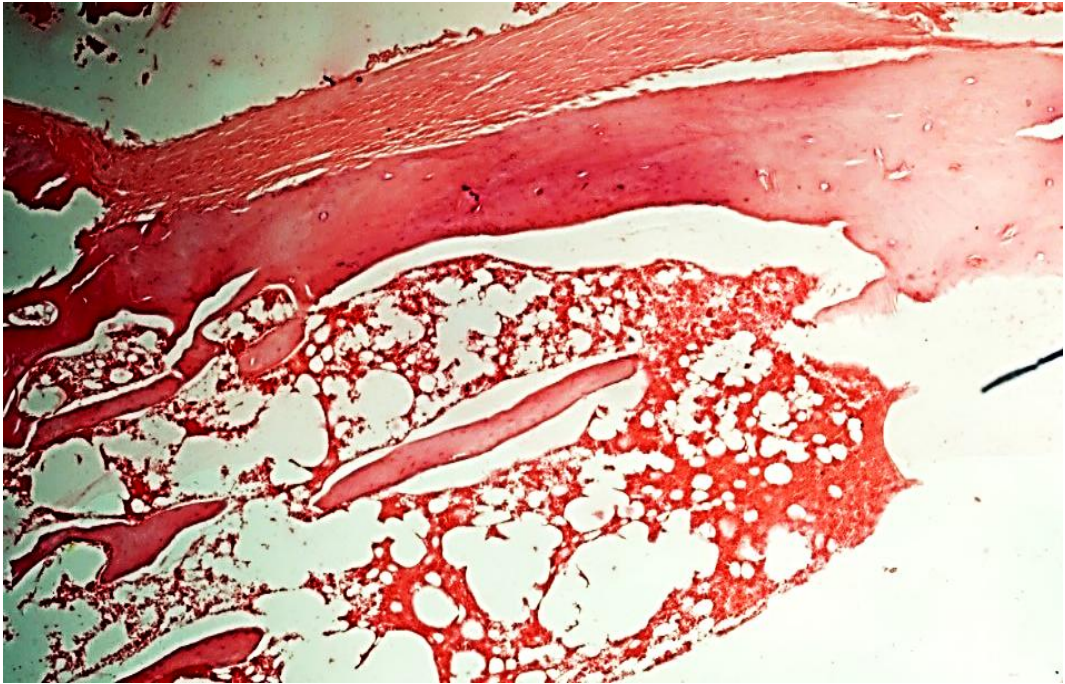


Рисунок 48 – 1 опытная группа – структура костной ткани диафиза голени без патологии (продольный срез)

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

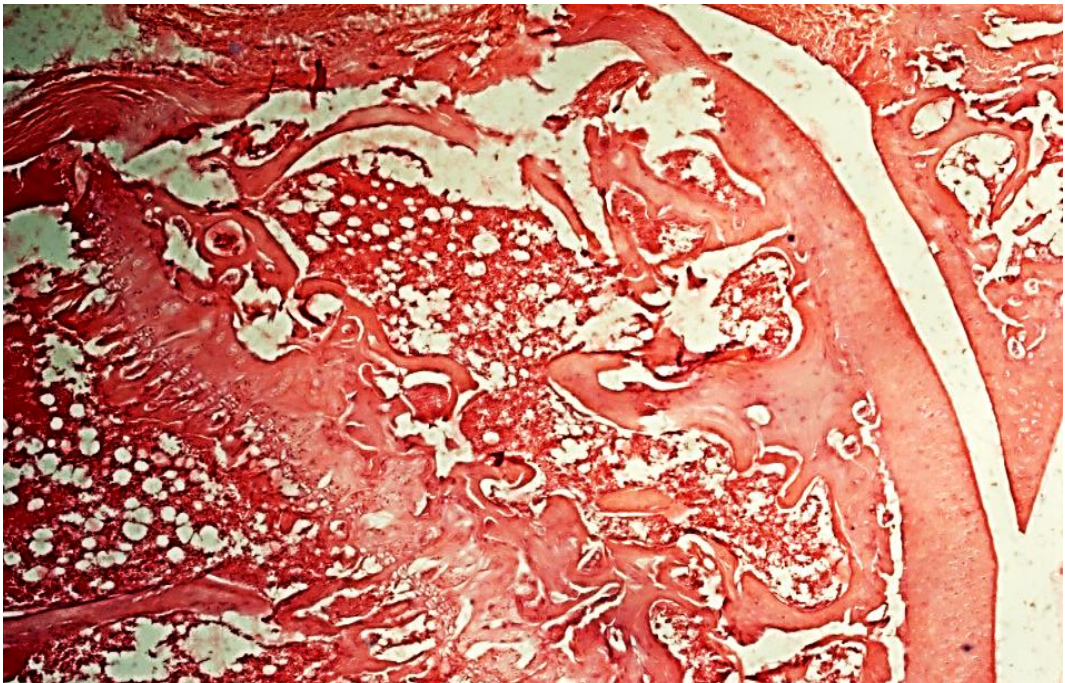


Рисунок 49 – 2 опытная группа – структура костной ткани диафиза голени без патологии (продольный срез)

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 25

Благодаря своему составу препарат картисилан улучшил обмен веществ в костной и хрящевой тканях, способствуя усвоению фосфора и кальция клетками организма, что повышает плотность костей, замедляет резорбцию костной ткани и снижает потери кальция. Благодаря ангиопротекторному и антиоксидантному действию компонентов препарата в красном костном мозге осуществляется стимулирование кроветворения, а также усиливаются обменные процессы в гиалиновом, волокнистом хрящах и субхондральной кости при одновременном ингибировании ферментов, вызывающих деградацию суставного хряща.

Таким образом, можно сделать вывод, что препарат картисилан оказал положительное влияние на костную и хрящевую ткани, нормализуя обменные процессы в клетках и межклеточном веществе. При его введении в рацион лабораторных животных произошло восстановление процессов обновления клеток, их ультраструктуры и количественного состава для нормального физиологического регулирования разрушения и ремоделирования костной ткани.

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

Опыт по оценке влияния препарата ковостим на биохимические показатели крови был проведен в условиях АО «Приазовское» Славянского района на коровах (n=20) в возрасте до 5 лет с массой тела 500–600 кг. Для выявления животных с нарушениями обменных процессов был собран анамнез, проведен клинический осмотр, а также отобрана кровь для биохимического исследования (таблица 23).

При анализе таблицы в биохимическом профиле животных установлен ряд отклонений от референсных значений, обусловленных гипопропротеинемией,

низким уровнем  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов, гипокальциемией и гипотриглицеридемией на фоне увеличения аспаратаминотрансферазы и умеренной гипергликемии.

Таблица 23 – Биохимические показатели крови коров до эксперимента  
( $M \pm m$ ;  $n=20$ )

Показатели		Значения	Пределы референсных границ
Белок, г/л		73,6 $\pm$ 6,23	79-89
Альбумины, %		48,2 $\pm$ 4,34	40-52
Глобулины, %	$\alpha$	11,6 $\pm$ 0,81	12,8-17
	$\beta$	7,3 $\pm$ 0,16	10-17
	$\gamma$	32,9 $\pm$ 2,83	25-40
Глюкоза, ммоль/л		4,2 $\pm$ 0,24	2,2-3,9
Мочевина, ммоль/л		7,8 $\pm$ 0,91	3,3-8,8
Холестерин, ммоль/л		4,8 $\pm$ 0,52	4,7-6,2
АсАТ, Ед/л		135,8 $\pm$ 7,40	45-110
АлАТ, Ед/л		32,2 $\pm$ 2,75	6,9-35
Кальций общий, ммоль/л		2,34 $\pm$ 0,31	2,48-3,8
Фосфор неорганический, ммоль/л		1,9 $\pm$ 0,27	1,4-2,3
Триглицериды, ммоль/л		0,23 $\pm$ 0,08	0,33-0,79
Щелочная фосфатаза, Ед/л		147,2 $\pm$ 8,16	17,5-152
Билирубин общий, мкмоль/л		11,3 $\pm$ 1,72	0,7-14

Эти данные указывают на нарушения белкового, жирового и минерального обменов у коров. Низкие показатели белка могут указывать на воспалительные процессы и возможную патологию почек или печени. В пользу подтверждения поражения паренхимы печени говорит и возрастание уровня трансфераз в части аспаратаминотрансферазы. Колебания уровня глюкозы, скорее всего, могли быть связаны с соматическими патологиями, стрессом и кормлением животных.

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

После мониторинга коровы были разделены на две группы. Опытной группе животных препарат ковостим задавался ежедневно с кормом на протяжении трех недель из расчета 50 г на голову. Контрольная группа содержалась только на кормовом рационе, принятом в хозяйстве.

По окончании эксперимента у животных была повторно взята кровь на биохимический анализ, по результатам которого установлено следующее (таблица 24).

Таблица 24 – Биохимические показатели крови коров в конце эксперимента  
( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатели		Опытная группа	Контрольная группа
Белок, г/л		79,7±5,41*	72,9±3,16
Альбумины, %		48,1±3,62	43,1±2,74
Глобулины, %	α	12,8±0,93	11,4±0,76
	β	9,5±0,71	6,7±1,12
	γ	29,6±2,70	38,8±2,41
Глюкоза, ммоль/л		3,7±0,52	2,6±0,76
Мочевина, ммоль/л		8,2±0,44	7,4±0,65
Холестерин, ммоль/л		5,1±0,28	4,2±0,50
АсАТ, Ед/л		112,8±4,36*	139,4±6,83
АлАТ, Ед/л		28,5±1,27	38,4±2,46
Кальций общий, ммоль/л		2,9±0,73*	2,3±0,37
Фосфор неорганический, ммоль/л		2,2±0,42	2,6±0,84
Триглицериды, ммоль/л		0,34±0,06	0,26±0,09
Щелочная фосфатаза, Ед/л		138,8±5,72	156,4±7,24
Билирубин общий, мкмоль/л		11,5±1,04	12,7±0,76

Степень достоверности: \*  $p \leq 0,05$  по отношению к контрольной группе

За три недели скармливания ковостима уровень общего белка в опытной группе животных увеличился на 8,3 % в сравнении с фоновыми значениями и на 9,3 % ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с группой контрольных аналогов. Отмечена стабилизация фракционного состава сыворотки крови, обусловленная перераспределением глобулинов в сторону снижения γ-глобулинов на фоне возраста-

ния фракции  $\alpha$ -глобулинов. Подобная картина характеризует снижение умеренного хронического воспалительного процесса, протекающего на фоне длительного раздражения системы фагоцитирующих мононуклеаров.

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

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

Активность щелочной фосфатазы в опытной группе снизилась на 11,2 %, однако, достоверности по показателю выявить не удалось.

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

### **2.3.4 Оценка возможности использования рентгеновской денситометрии в ветеринарии для ранней диагностики остеопатологий**

В данном разделе результаты исследования и их анализ опубликованы в виде научных статей в следующих изданиях: Сравнительная оценка рентгенографической картины костной ткани цыплят-бройлеров при использовании остеотропных соединений / А. А. Власенко, Д. П. Винокурова, М. П. Семеновко [и др.] // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2022. – № 99. – С. 202-207. – DOI 10.21515/1999-1703-99-202-207. Comparative evaluation of the integrative parameters of the bone tissue of lower limbs of broiler chickens when using osteotropic additives in the diet / M. Semenenko, A. Savinkov, D. Vinokurova [et al.] // E3S Web of Conferences 462, 01006 (2023) AFE-2023.

Нарушения минерального обмена существенно влияют на рост, развитие молодняка, а также на продуктивность и здоровье взрослых животных и птиц. Зачастую патология минерального обмена в большей степени диагностируется на тех стадиях, когда происходят структурные изменения в костях скелета, связанные с размягчением, остеопорозом и остеофиброзом костной ткани и приводящие к ее деформациям и переломам, возникающим даже при незначительных травмах (Bertazzo S., 2015; McCabe L. R., Parameswaran N., 2018).

Биохимические параметры сыворотки крови, характеризующие состояние минерального обмена, могут свидетельствовать о развитии дистрофических процессов в костях скелета только на второй стадии патологии (начало клинических проявлений) и позже. Тогда как на ранних стадиях нарушений минерального обмена требуются другие методы диагностики выявления дистрофических изменений в костях скелета с последующей возможностью проведения своевременных терапевтических мероприятий (Krakow D., 2015).

Основными характеристиками прочности костной ткани являются костная масса или ее эквивалент – минеральная плотность кости (МПК) и качество кости. Изменения минеральной плотности костной ткани при рентгенографии визуализируются только в том случае, когда потери костной массы составляют более 30–40 %. Поэтому стандартные способы рентгенологической оценки в основном ориентированы на явную деструктивную патологию с деформацией костей скелета и наличием выраженных элементов его деминерализации (Wang L., Zhang L., Gao M., 2021).

В гуманной медицине диагностика остеопатологий основывается на критериях ВОЗ, определяющих пороговый уровень разрушения костной массы с помощью денситометров (рентгенографических и ультразвуковых) – приборов, позволяющих оценить уровень кальция, плотность, структуру и толщину поверхностного слоя кости для последующего назначения пациенту специфической терапии.

В ветеринарии исследования с использованием денситометрической оценки состояния костей скелета проводились в нашей стране в 50–70 годах двадцатого столетия. В настоящее время, ввиду отсутствия соответствующих материалов и оборудования ветеринарного назначения, изготавливаемого промышленным способом, данные способы оценки состояния костной ткани в диагностической практике не применяются.

Однако, развитие современных компьютерных технологий и программного обеспечения позволяет разрабатывать и применять новые методики рентгеновской денситометрии с высокой визуализацией компьютерного изображения и проведения точных цифровых измерений снимков костей скелета животных (Bazzocchi A. et al., 2016; Handelberg F., Bellemans M. A., Opdecam P. [et al.], 1981; Scott M. L., 1978).

Опыт по сравнительной оценке интегративных показателей костной ткани нижних конечностей птицы мясного направления при использовании в

их рационе препарата силиостин, проведен на цыплятах-бройлерах кросса Arbor Acres, сформированных в 2 группы (n=30). В стартовый период птица получала только полнорационный комбикорм (ПК), но уже начиная с двухнедельного возраста и до 42 дня жизни (ростовой и финишный периоды) дизайном эксперимента было предусмотрено введение в кормовые рационы опытных цыплят силиостина из расчета 1 % к массе корма.

Цыплята содержались в одноярусных клеточных батареях с сетчатым полом, желобковыми (наружными) кормушками, вакуумными и ниппельными поилками. Условия содержания – световой и температурный режим, влажность, плотность посадки, соответствовали рекомендациям ВНИТИП (2005 г.). Межгрупповые различия по содержанию нормируемых питательных и биологически активных отсутствовали.

На 42 день опыта из каждой группы методом случайных выборок (по 6 птиц из каждой группы: 3 самки и 3 самца) был произведен контрольный убой с анатомической разделкой, отделением тазовых конечностей от тушек бройлеров и их последующей механической обвалкой для отделения большеберцовой и бедренной костей.

Очищенные кости подверглись рентгенодиагностике (в прямой проекции) с последующей оценкой рентгенограмм в скиалогическом аспекте (замеры кортикальной зоны диафизов и выявление интенсивности светооптических зон).

Замеры ширины суммы кортикальной зоны диафизов рентгеновских снимков костей, оценка ее средней яркости, а также оценка средней яркости срединной части кости производилось в срединной части кости с помощью цифровых инструментов компьютерной программы ВидеоТест – Размер 5.0 для проведения аналитической работы с рентгеновскими изображениями (рис. 50–51).



Рисунок 50 – Рентгеновское изображение бедренной и берцовой костей. Интерфейс программы ВидеоТест – Размер 5.0.

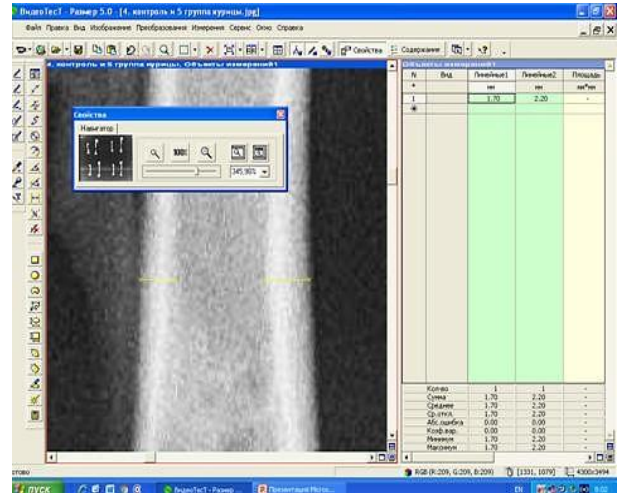


Рисунок 51 – Срединная зона кости для определения ширины кортексной зоны; средней яркости кортексной зоны и средней части кости. Интерфейс программы ВидеоТест – Размер 5.0.

Результаты рентгенографических исследований костей цыплят-бройлеров с учетом половой принадлежности представлены в таблицах 25–26.

В результате сравнения берцовых костей цыплят контрольной группы по половому признаку были установлены следующие изменения (таблица 25).

Таблица 25 – Сравнение рентгенологических показателей костей птицы контрольной группы в половом аспекте

Показатель	Сумма ширины зоны кортекса, мм	Средняя яркость зоны кортекса, пиксели	Средняя яркость срединной зоны кости, пиксели
<b>петушки ♂</b>			
Берцовая кость	4,27±0,066*	219,4±3,13	194,5±6,04*
Бедренная кость	2,95±0,047	227,7±4,87*	214,7±5,72
<b>курочки ♀</b>			
Берцовая кость	3,59±0,233	213,36±4,419	176,92±4,725
Бедренная кость	2,80±0,088	214,82±2,428	200,74±4,926

Примечание \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$  по отношению к контрольным значениям

У молодых самцов отмечался более широкий кортекс кости в средней ее части, что в суммарном значении левой и правой сторон было на 18,8 % ( $p \leq 0,05$ ) больше, чем у курочек.

При этом средняя яркость зоны кортекса костей у петушков была больше чем у курочек на 2,8 %. Средняя яркость мозговой зоны костей у петушков также была больше чем у курочек на 9,9 % ( $p \leq 0,05$ ).

При сравнительном анализе бедренных костей цыплят этой группы установлены следующие различия: у петушков сумма кортекса бедра в средней части превышала аналогичный параметр у курочек на 5,5 %, средняя яркость кортекса костей была выше значений курочек на 6,0 % ( $p \leq 0,05$ ), а средняя яркость срединной зоны бедра – больше на 7,0 %.

Таким образом, в соответствии с произведенными замерами установлены значимые половые различия, свидетельствующие о более интенсивном структурном развитии и минерализации оцениваемых костей скелета у самцов по отношению к показателям самок того же возраста.

При оценке рентгенологических показателей птицы опытной группы установлен ряд изменений (таблицы 2, 3). Так, включение в рацион птицы мясного направления препарата силиостин оказало влияние на минеральную плотность и качество кости опытных цыплят.

В берцовых костях бройлеров этой группы по отношению к контрольным аналогам выявляется следующее:

– у курочек – суммарная ширина кортекса в средней части выше на 4,5 %, средняя яркость кортекса – на 3,2 %, средняя яркость срединной зоны кости – на 2,6 %.

– у петушков, напротив, отмечено уменьшение суммы ширины кортекса в средней части кости на 2,7 % и средней яркости в зоне кортекса – на 3,8 %, тогда как в срединной зоне кости изменения яркости между оцениваемыми группами отсутствовали. Учитывая сопряженность средней яркости в зоне

кортекса и в средней части кости, отмеченные изменения можно расценивать как несущественные за счет естественной вариабельности признака.

Таблица 26 – Рентгенологические показатели костей петушков ( $M \pm m$ ;  $n=3$ )

Показатель	Сумма ширины зоны кортекса, мм	Средняя яркость зоны кортекса, пиксели	Средняя яркость срединной зоны кости, пиксели
<b>Опытная группа</b>			
Берцовая кость	4,15±0,050	211,1±0,300	194,45±1,350
Бедренная кость	3,15±0,118	218,3±1,508	192,8±0,471*
<b>Контрольная группа</b>			
Берцовая кость	4,27±0,066	219,4±3,13	194,5±6,04
Бедренная кость	2,95±0,047	227,7±4,87	214,7±5,72

Примечание \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$  по отношению к контрольным значениям

При оценке рентгенологической картины бедренных костей у курочек установлено снижение всех оцениваемых показателей. Сумма ширины кортекса уменьшилась на 15,9 % ( $p \leq 0,05$ ) средняя яркость зоны кортекса – на 2,6 % ( $p \leq 0,05$ ), срединная зона кости – на 9,2 % ( $p \leq 0,05$ ). Тогда как рентгенологические показатели бедренных костей петушков выявили увеличение суммарной ширины кортекса на 6,6 % при одновременном снижении средней яркости в зоне кортекса на 4,1 % и средней яркости в срединной части кости – на 10,2 % ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 27 – Рентгенологические показатели костей курочек ( $M \pm m$ ;  $n=3$ )

Показатель	Сумма ширины зоны кортекса, мм	Средняя яркость зоны кортекса, пиксели	Средняя яркость срединной зоны кости, пиксели
<b>Опытная группа</b>			
Берцовая кость	3,75±0,35	220,25±1,35	181,6±4,3
Бедренная кость	2,355±0,068*	223,85±2,475*	182,25±0,071*
<b>Контрольная группа</b>			
Берцовая кость	3,59±0,233	213,36±4,419	176,92±4,725
Бедренная кость	2,80±0,088	214,82±2,428	200,74±4,926

Примечание \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$  по отношению к контрольным значениям

Таким образом, внесение в рацион птицы 1 % силиостина оказывает влияние на некоторое увеличение исследуемых параметров в берцовых костях самок на фоне выраженного снижения этих же показателей в бедренных костях. В берцовых костях петушков происходит незначительное уменьшение ширины кортекса при несущественных колебаниях световой насыщенности кости. В бедренных костях отмечается увеличение ширины костного матрикса на фоне снижения показателей минерализации.

Данные различия в формировании костей можно объяснить более интенсивными темпами роста петушков, при которых формирование костей и их минерализация не успевают за темпами развития. У самок процессы роста происходят более равномерно, поэтому на фоне включения силиостина в рацион регистрируется положительная динамика.

Таким образом, исходя из полученных результатов можно сделать заключение, что у самок и самцов птицы мясного направления в период интенсивного роста и развития, использование силиостина приводит к неодинаковым изменениям в структуре и степени минерализации бедренных и большеберцовых костей конечностей.

При этом в опытной группе установлен единственный стабильный позитивный признак – увеличение ширины суммарной кортексной зоны в средней части бедренных костей.

Отсутствие стабильной картины со стороны других рентгенологических параметров следует рассматривать как часть сложных биохимических процессов в организме, сопровождающих рост и развитие молодняка птицы.

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

В данном разделе результаты исследования и их анализ опубликованы в виде научных статей в следующих изданиях: Possibility of Using a New Osteogenic Drug in the Prevention and Treatment of Dyschondroplasia in Broilers / A. Vlasenko, D. Vinokurova, D. Osepchuk [et al.] // 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. 277-286. – DOI 10.1007/978-3-030-91405-9\_30; Современные проблемы диагностики и лечения болезней костной системы у крупного рогатого скота / М. П. Семененко, Д. П. Винокурова, А. А. Власенко // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 106-109. – DOI 10.48612/gknu-94md-fnnt; Опыт использования препарата силиостин в восстановительном лечении переломов дистального отдела бедренных костей у трехмесячного котенка / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, А. А. Абрамов [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2022. – Т. 252, № 4. – С. 39-44. – DOI 10.31588/2413\_4201\_1883\_4\_252\_39.; Эффективность силиостина при замедленной консолидации полных оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей со смещением у собак / М. П. Семененко, Д. П. Винокурова, А. М. Сампиев [и др.] // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2022. – № 4(68). – С. 241-252. – DOI 10.32786/2071-9485-2022-04-29.; Опыт применения препарата картисилан для лечения дисплазии тазобедренного сустава у кошки / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко, К. А. Семененко, Т. В. Тараник // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2023. – № 4(25). – С. 85-93; 10. Влияние картисилана на консолидацию переломов у собак / М. П. Семененко, Д. П. Винокурова, А. А. Власенко [и др.] // Ученые записки

учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2023. – Т. 59, № 4. – С. 42–46; Оценка влияния картисилана на состояние опорно-двигательного аппарата и обменные процессы лошадей / Д. П. Винокурова, М. П. Семененко // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2024. – № 113. – С. 280–285; Эффективность медикаментозной терапии при дисплазии тазобедренных суставов категории С1 у собак / М. П. Семененко, Д. П. Винокурова, К. А. Железнякова, В. Ю. Бородин // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2025. – № 1(30). – С. 63–72. 20; Патент № 2785118 С1 Российская Федерация, МПК А23К 20/179, А61Р 19/00. композиция, стимулирующая репаративный остеогенез у собак и кошек : № 2022123213 : заявл. 29.08.2022 : опубл. 02.12.2022 / М. П. Семененко, А. М. Сампиев, Д. П. Винокурова [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» ФГБНУ КНЦЗВ; Патент № 2797918 С1 Российская Федерация, МПК А23К 20/28, А23К 10/30; Фармакологическое средство, обладающее направленным действием на процессы оссификации и остеогенеза у животных и птицы : № 2022117782 : заявл. 29.06.2022 : опубл. 13.06.2023 / М. П. Семененко, А. А. Власенко, Е. В. Кузьмина [и др.] ; Патент № 2848320 С1 Российская Федерация, МПК А23К 20/28. средство для цыплят-бройлеров, обладающее хондропротекторным действием : заявл. 07.05.2024 : опубл. 17.10.2025 / А. А. Власенко, М. П. Семененко, А. М. Сампиев [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» ФГБНУ КНЦЗВ.

### **2.3.5.1 Применение препаратов при костной патологии у собак и кошек**

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

Кошки являются неотъемлемой частью жизни большинства населения практически всех стран мира, относясь к так называемой группе «животных-компаньонов». И естественно, все больше внимания ветеринарными специалистами уделяется их здоровью, в том числе, лечению переломов и травм различного происхождения, которые у кошек занимают одно из лидирующих мест с обращениями владельцев в ветеринарные учреждения.

По данным Н.В. Сахно (2009), переломы костей, преимущественно конечностей, у кошек и собак встречаются в среднем в 30–47 % случаев. Основной причиной являются автотравмы, в результате которых возникают ушибы мягких тканей, контузии, переломы различных сегментов костей скелета, сочетанные травмы и др.

Лечение этих патологий осложняется длительным периодом восстановления и необходимостью иммобилизации травмированного участка.

На эффективность восстановления животного в значительной степени влияет тип поврежденной кости, ее локализация, функциональная нагрузка, сложность перелома, техника остеосинтеза, а также состояние минерального обмена и генетические или врожденные заболевания, обуславливающие развитие и прочность скелета.

Сращение переломов – это сложный и длительный физиологический процесс, определяющий в дальнейшем выживание и последующее качество жизни животного. Так, в процессе формирования эндохондральной мозоли есть вероятность незаращения костных отломков, что в последующем может приводить к ограничению функции опорно-двигательного аппарата или рецидиву.

Поэтому даже при, казалось бы, положительном исходе возможны повторные повреждения уже заживших костей при нарушениях минерального обмена у животного или недостатке других компонентов, обеспечивающих прочность и эластичность скелета (Артемьев Д. А., Козлов С. В., Лоцинин С. О., Егунова А. В., 2021). Другим нежелательным результатом лечения могут стать сформировавшиеся после переломов деформации из-за не анатомической репозиции костных отломков, например, сокращение или искривление конечности, а также нарушение биомеханики движений.

Таким образом, конечной целью лечения является анатомически и физиологически верное консолидирование перелома с полным возвращением прочности кости как до перелома.

В клинику Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института поступил трехмесячный котенок с закрытыми переломами в области обеих бедренных костей в результате травмы неизвестной этиологии. При поступлении был проведен клинический осмотр и рентгенография задних конечностей животного, по результатам которого назначен препарат силиостин в дозе 2 г внутрь ежедневно до восстановления костной структуры.

На протяжении экспериментального периода за котенком велось ежедневное наблюдение, при котором учитывалось клиническое состояние, сроки выздоровления, динамика биохимических показателей крови и рентгенография.

В результате первичного клинического осмотра установлено, что котенок не опирается на задние лапы, передвигаясь посредством передних конечностей, либо опирается на кончики задних конечностей, поднимая таз вверх. В положении «сидя» опускается на боковую поверхность бедра без нагрузки на кости голени (рис. 52). При попытке сесть или лечь у животного присутствует сильный тремор всего тела. Общее состояние характеризуется угнетением, вялостью, сниженным аппетитом. Пальпация травмированного участка конечностей болезненна, местная температура повышена до 39,9 °С, присутствует сильный отек мягких тканей, кожный покров не нарушен.



Рисунок 52 – Боковое положение тела при сидении, невозможность опираться на задние конечности

На рентгенограммах (рис. 53–54) визуально просматривается закрытый перелом дистальной трети диафиза обеих бедренных костей с умеренным смещением (стрелками указаны места переломов).



Рисунок 53 – Рентгенография бедренных костей во фронтальной проекции до лечения

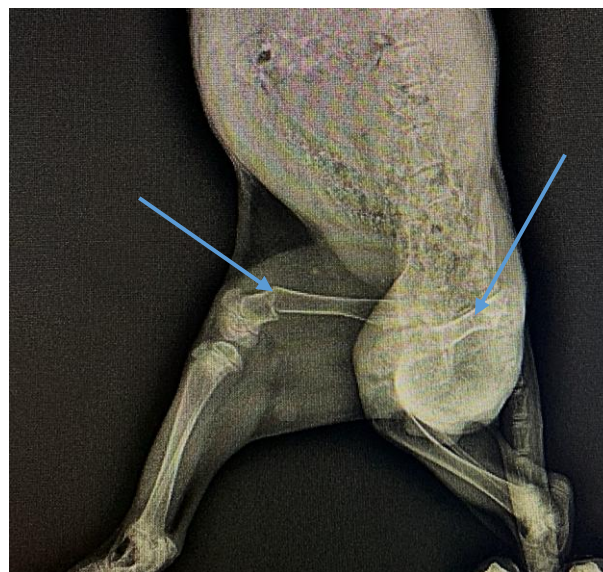


Рисунок 54 – Рентгенография бедренных костей в боковой проекции до лечения

На протяжении лечения ежедневно проводился клинический осмотр животного (таблица 28).

Таблица 28 – Дневник клинического осмотра кота Феликса (возраст 3 месяца)

День	Клинические показатели
2	Состояние животного стабильное, котенок на задние конечности полностью не опирается, сильный тремор
3	Состояние животного стабильное, изменений в динамике не наблюдается
4	Появилась положительная динамика, котенок стал передвигаться с помощью четырех конечностей, опираясь с опаской на задние лапы. Движения замедленные, присутствует сильная хромота, при пальпации задних лап животное испытывает дискомфорт, однако тремор стал менее выраженным
5	Хромота по-прежнему существенная, состояние стабильное
6	Выраженная хромота на правой задней лапе, на левую конечность при ходьбе опирается более уверенно, незначительный тремор. Начал появляться интерес к игрушкам и охоте
7	Умеренная хромота присутствует только на правой задней лапе, животное пытается бегать, тремор отсутствует
8	Хромота на правую заднюю лапу уменьшилась
9-10	Состояние стабильное без изменений
11-16	Котенок стал много бегать, незначительно прихрамывая на правую заднюю конечность
17	Хромота отсутствует. Котенок начал прыгать, отталкиваясь задними лапами, взбираться на дерево на высоту человеческого роста и спускаться с него самостоятельно. Активно играет с игрушками. Аппетит хороший.

Улучшения у животного стали появляться уже на 6 день, уменьшение хромоты было диагностировано на 8 день, а к 17 дню лечения она полностью исчезла. Согласно Е. Г. Василенко, В.А. Черванев, П.А. Тарасенко [и др.] (2010) и А.А. Стекольникову с соавт. (2021), процесс формирования костной мозоли происходит через 16–18 дней. Следует отметить, что в течение первых 48–72 часов после травмы зона перелома подготавливается к регенерации. Подготовительный период (первая фаза) характеризуется образованием между отломками кости, под отслоившейся надкостницей и в мягких тканях посттравматической гематомы в медуллярном канале. Эти данные согласуются с нашими наблюдениями – так, котенок первые 3 суток не опирался на конечности.

Вторая фаза остеорепарации – формирование соединительнотканной мозоли вокруг отломков – длится 48–72. В это время из сохранивших жизнеспособность клеток надкостницы, эндоста и костного мозга на некотором расстоянии от линии перелома начинается первоначальное развитие остеоидной ткани, которое распространяется от периферии к центру противоположных отломков. Одновременно остеогенные клетки камбиального слоя надкостницы, костного мозга и эндоста проникают в кровяной сгусток зоны перелома, размножаются и прорастают густой сетью кровеносных капилляров. Клеточные элементы такой соединительнотканной мозоли дифференцируются в остеобласты и костные клетки, а межклеточное вещество и коллагеновые волокна. В нашем случае, вторая фаза наступила уже на 4 сутки, т.е. быстрее минимум на 24 часа.

Третья фаза – окостенение мозоли – начинается на 10–12-е сутки, при этом процесс превращения хряща в кость сходен с эндохондральной оссификацией растущей кости. В этот период остеобластами интенсивно вырабатывается щелочная фосфатаза. Третья фаза, согласно нашим наблюдениям, у котенка также началась раньше, примерно на 8–9 сутки, что подтверждает рентгенограмма, на которой хорошо видна костная мозоль (рис. 55).

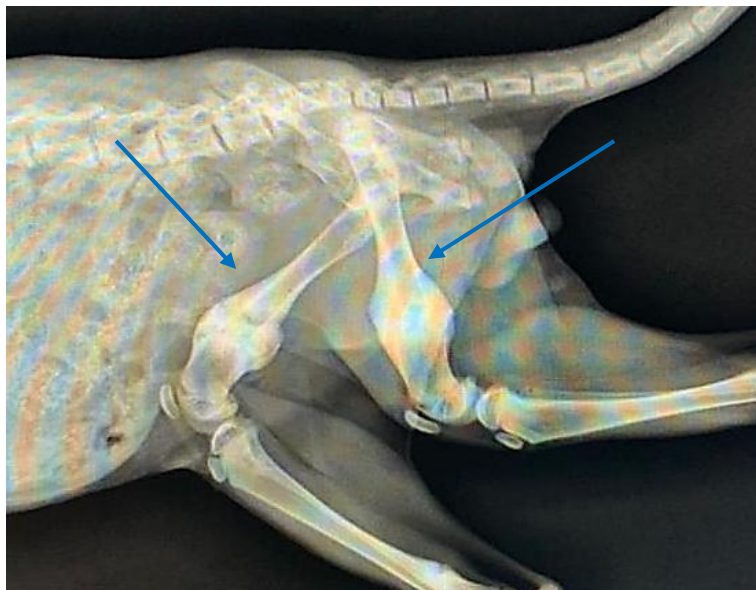


Рисунок 55 – Рентгенография бедренных костей в боковой проекции после лечения

Биохимическими исследованиями установлено, что ежедневное скормливание силиостина не оказало значимого изменения метаболического статуса организма котенка. Практически все основные показатели обменных реакций соответствовали значениям референсной нормы.

Двухнедельный период лечения переломов костей бедра у животного не привел к изменению в крови активности ферментов, отражающих функциональное состояние печени. Уровень трансаминаз не превышал значений аспарат- и аланинаминотрансферазы в крови котенка, оставаясь в пределах нормальных значений, тогда как концентрация щелочной фосфатазы была, в значительной степени, повышена (таблица 29).

Таблица 29 – Результаты биохимического исследования сыворотки крови кота Феликса

Показатель	Результат	Норма
Белок общий, г/л	76,2	54-79
Мочевина, ммоль/л	12,0	5,4-12,1
Глюкоза, ммоль/л	6,1	3,3-6,3
Триглицериды, ммоль/л	0,87	0,38-1,1
Холестерин, ммоль/л	2,9	1,6-3,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	44	8-60
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	8	до 70
Амилаза, Ед/л	712	500-1200
Щелочная фосфатаза, Ед/л	<b>414</b> ↑	20-130
Общий билирубин, мкмоль/л	7,0	2-12
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,1	0-5,5
Кальций, ммоль/л	2,8↑	2,0-2,7
Фосфор, ммоль/л	2,8	2,1-2,8
Хлориды, ммоль/л	109,2	107-129

Следует учитывать, что щелочная фосфатаза в организме представлена несколькими изоэнзимами, особенность которых заключается в том, что они сосредоточены в определенных органах. Благодаря этому, различают печеночную, костную, кишечную, плацентарную, холестатическую и почечную ЩФ.

Но наиболее часто выявляемыми являются костный и печеночный изоферменты щелочной фосфатазы (Некрасова И. И., Квочко А. Н., Цыганский Р. А. [и др.], 2021; Луцай В. И., Марюшкина Т. О., 2013).

Костная ЩФ продуцируется остеобластами – крупными одноядерными клетками, лежащими на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости. Благодаря внеклеточному расположению фермента в процессе кальцификации можно проследить прямую связь между заболеванием кости и появлением фермента в сыворотке крови. Отсутствие изменений со стороны аминотрансфераз позволяет нам исключить развитие патологических процессов в гепатоцитах печени, а, следовательно, повышение щелочной фосфатазы обусловлено увеличением концентрации костного изофермента в условиях интенсивного роста костной ткани в местах переломов. Таким образом, в 15–16 дневном терапевтическом восстановительном периоде костный изофермент щелочной фосфатазы как один из важных маркеров остеогенеза показал высокую активность, позволяя прогнозировать развитие нормального типа консолидации переломов бедренных костей у животного.

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

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

Собака (лат. *Canis familiaris*, или *Canis lupus familiaris*) – одно из наиболее популярных домашних животных-компаньонов, эмоционально связанных с человеком. Являясь социальным животным, ориентируясь на окружающих их людей, собаки проявляют по отношению к своим хозяевам искреннюю любовь и преданность. Возросшее в последние десятилетия в городах и мегаполисах поголовье собак различных пород связано со многими причинами – это и потребность в общении и самозащите человека, использование собак в лечебной и послеоперационной реабилитации, в качестве поводырей для людей с ограниченными физическими возможностями, в поисково-спасательных и служебно-розыскных операциях, а также увеличение спроса на декоративные породы собак, выполняющих функцию «партнера в общении и проведении досуга».

При этом, в связи с интенсивным ростом автотранспорта в населенных пунктах среди животных, и в первую очередь, собак, значительно возросло количество травм различного характера, а также сама тяжесть травмирования, когда оперирующим хирургам приходится иметь дело с множественными сочетанными повреждениями длинных трубчатых костей. Среди механических травм, переломы костей встречаются в 44,5 % случаев. Из них до 59 % приходится на переломы трубчатых костей конечностей (Еманов А. А., Горбач Е. Н., Антонов Н. И., 2015; Маслова Е. Н., Тилимбаева Н. С., 2018; Сахнова О. С., 2019; Михайлов К. А., 2021). Переломы костей диагностируются как самые распространенные морфологические нефункциональные нарушения опорно-двигательного аппарата животных.

Таким образом, проблема стимуляции остеогенеза является одной из актуальных, что обусловлено большим количеством больных животных ортопе-

дотравматологического профиля с повреждениями, протекающими с угнетением репаративного остеогенеза, а также заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в патогенезе которых лежит дисбаланс нормального костеобразования (Семеняк С. А., Рубленко С. В., Данилейко Ю. М., 2014).

На данный момент при сложных переломах чаще всего применяют остеосинтез, но даже, если удастся собрать кость, то не всегда исход лечения оказывается положительным. Восстановление может затягиваться на длительный период и переходить в хроническое, либо конечность приходится ампутировать. При некоторых полных оскольчатых и раздробленных переломах трубчатых костей со смещением ветеринарные врачи вообще не берутся за лечение. Одной из причин является отсутствие лекарственных средств для качественного и быстрого восстановления костной ткани за приемлемую для владельцев стоимость, не обладающих негативными побочными эффектами.

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

При поступлении в приют всем животным были проведены хирургические манипуляции разной сложности для репозиции костных отломков (остеосинтез), однако, несмотря на фиксацию, процесс оссификации был замедлен. Поэтому было принято решение опытным животным ежедневно с влажным кормом задавать препарат силиостин в дозе 0,6 г/кг массы тела. Другое медикаментозное лечение не проводилось. На протяжении экспериментального периода в динамике проводился отбор крови для оценки морфо-биохимического

гомеостаза и выявления маркеров метаболизма костной ткани, а также рентген-анализ поврежденных конечностей.

Кроме того, в ходе эксперимента регулярно учитывалось общее состояние животных, особенности их поведения, координация движений, интенсивность и характер двигательной активности, тонус скелетных мышц, наличие и степень хромоты, а также способность животных опираться на травмированную конечность.

Клиническими наблюдениями за животными отклонений в их индивидуальном и социальном поведении, а также физиологических показателях температуры, пульса и дыхания установлено не было. Общее состояние оценивалось как «удовлетворительное», однако со стороны двигательной активности были отмечены нарушения различной тяжести, проявляемые отсутствием опоры на травмированную конечность и болезненностью в области перелома. У одной из собак (кличка Казак) был снижен аппетит. При этом данные анамнеза болезни подтвердили отсутствие улучшений со стороны клинического состояния и замедленную консолидацию несросшихся костных переломов.

Анализ гематологических показателей крови собак выявил определенные изменения в показателях гемоглобина и некоторых клеточных эритроцитарных индексов (таблица 30).

Так, концентрация гемоглобина регистрировалась на нижних значениях видовой нормы, что в сочетании с пониженными показателями его содержания в эритроците при одновременном уменьшении объема самого эритроцита, может указывать на признаки начальной стадии железодефицитной анемии и отражать пролиферативную активность костного мозга с изменением популяции нормальных по объему эритроцитов.

Таблица 30 – Морфологические показатели крови собак до терапии  
силиостином (n=5, M±m)

Показатели	Значения	Границы референсных пределов
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,1±1,4	6,0-17,0
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,9±0,3	0,8-5,1
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,75±0,28	0-1,8
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,4±0,9	4-12,6
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	8,2±0,75	5,5-8,5
Гемоглобин, г/л	116,3±9,4	110-190
Гематокрит, %	37,3±2,7	39-56
Гранулоциты, %	68,0±4,6	60-83
Лимфоциты, %	23,6±5,1	12-45
Моноциты, %	8,4±0,7	2-9
Средний объём эритроцита, фл	47,6±7,0	62-72
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	14,3±1,9	20-25
Среднее количество гемоглобина в эритроците, г/л	303,5±23,1	300-380
Ширина распределения эритроцитов, % /	16,7±2,5	11-15,5
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	304±11,8	117-460
Средний объём тромбоцитов, фл	9,5±2,1	7-12,9
Тромбокрит, %	0,31±0,04	0,9-5,8

Тромбокрит зависит от числа тромбоцитов – первичного звена гемостаза, указывая на состояние свертывающей и противосвертывающей системы крови и при низких значениях может служить дополнительным критерием развития анемического состояния у собак, связанного с нарушением процессов эритропоэза в красном костном мозге.

Остальные показатели периферической крови у животных регистрировались в пределах средненормальных значений существенных изменений не претерпели.

В биохимических показателях сыворотки крови собак основные нарушения выявлялись в белковом и ферментном обменах (таблица 31).

Таблица 31 – Биохимические показатели сыворотки крови собак до терапии силиостином (n=5, M±m)

Показатели	Значения	Границы референсных пределов
Белок общий, г/л	100,6±9,2	55-71
Мочевина, ммоль/л	7,8±0,58	3,5-9,2
Глюкоза, ммоль/л	3,73±0,33	3,3-5,6
Холестерин, ммоль/л	3,62±0,4	2,8-6,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л /	34±4,1	15-58
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	42,7±3,9	16-43
Щелочная фосфатаза, Ед/л	352±19,7	10-100,7
Амилаза, Ед/л	1175,6±24,3	300-1500
Общий билирубин, мкмоль/л	7,6±0,8	1,7-10,6
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,57±0,2	0-2,5
Креатинин, ммоль/л	92,3±5,6	55-114
Хлориды, ммоль/л	100,4±7,0	107-126
Кальций общий, ммоль/л	2,06±0,07	2,3-3,3
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6±0,11	1,1-3

У всех животных в сыворотке крови до назначения препарата наблюдалась гиперпротеинемия, регистрируемая при воспалительных процессах и нарушении целостности тканей, а также при вторичных остеодистрофиях, ревматоидных артритах и эндотоксикозах. Выявляемая умеренная гипохлоремия, возможно, была связана с относительной дегидратацией и не может служить информативным показателем, поскольку эксперимент проводился в летнее время.

При оценке концентрации щелочной фосфатазы установлено ее значительное увеличение (более чем в 3,5 раза). Щелочная фосфатаза не является строго органоспецифическим ферментом и ее повышение наблюдается, в основном, при двух патологиях – заболеваниях печени и желчевыводящих путей и костной патологии. В костях щелочная фосфатаза образуется в остеобластах и при повышенном разрушении костной ткани может отмечаться увеличение ее уровня в крови. А если учитывать значения ряда биохимических тестов, формирующих, так называемый гепатологический профиль функционального

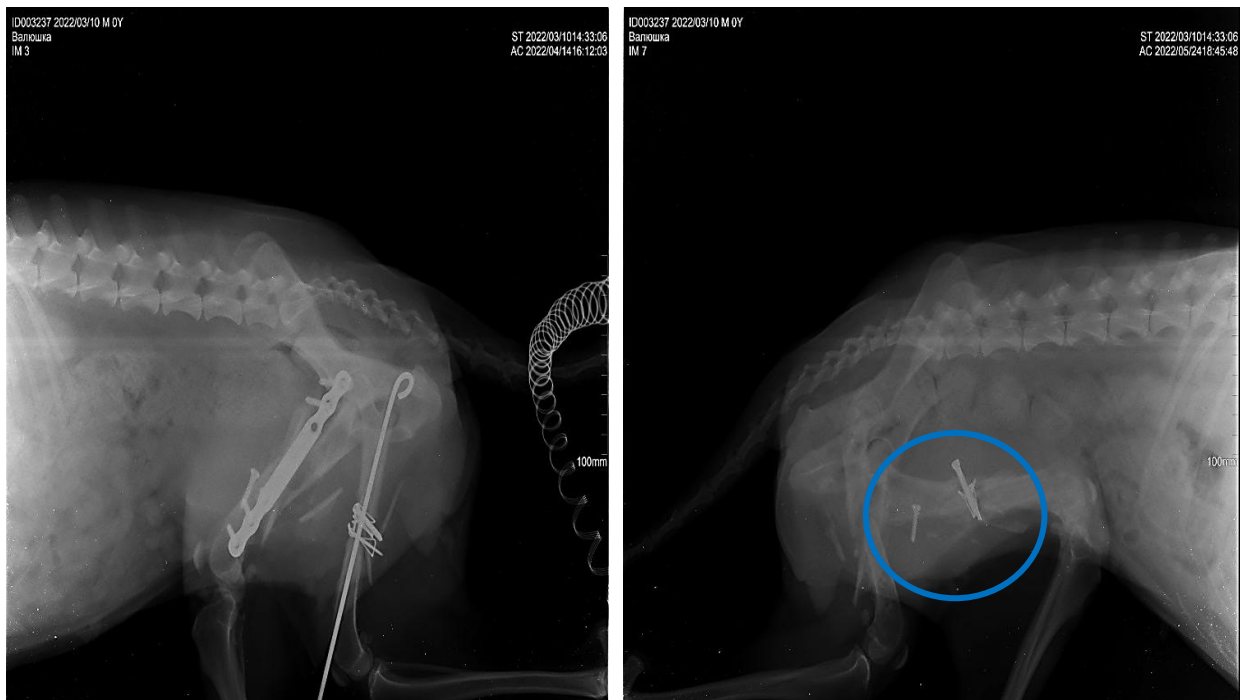
состояния печени, которые, в нашем случае, находились в пределах референсных значений, то можно говорить об увеличении в крови именно костной изоформы щелочной фосфатазы. Регуляторным механизмом остеогенеза может быть изменение концентрации остатков фосфорных кислот за счет отщепления щелочной фосфатазы от глицеро- или гексофосфатов. В результате изменяется соотношение фосфатных ионов и ионов кальция, что приводит к отложению нерастворимых минеральных солей – образованию минерального матрикса кости.

И здесь следует отметить, что на фоне происходящих регенерационных процессов, в сыворотке крови регистрируется достаточно низкий уровень общего кальция, который играет ключевую роль в минерализации костной ткани. Доказано, что любой перелом сопровождается потерей костной массы на 2–15 % и может привести к повышенному риску возникновения вторичного перелома в месте формирования костной мозоли. Поэтому, в период остеорепаляции дефицит кальция только усугубляет посттравматическую потерю костной массы. Это подразумевает клинически обоснованную терапевтическую потребность в повышенном кальции и может объяснить отсутствие улучшений со стороны состояния собак с травмами конечностей.

Применение силиостина оказало влияние на общее состояние животных, у собак снизилась болезненность в области перелома с сильной до умеренной/слабой, появилась возможность осторожной опоры на конечность с сохранением хромоты.

В норме стадии восстановления перелома делятся на следующие временные промежутки: соединительно-тканная мозоль формируется за 10–15 дней, а отломки срастаются в течении 35–45 дней. Однако у животных в эксперименте стадии были значительно удлинены и переломы длительное время не заживали (Стекольников А. А., Семенов Б. С., Суховольский О. К. [и др.], 2022).

На рентгеновских снимках собаки Валюшки (пример 1, рис. 56), выявлены переломы обеих бедренных костей, при которых был проведен накостный остеосинтез пластинами с дополнительной фиксацией проволокой, однако они не выдержали и их пришлось снять. При контрольной рентгенографии была установлена нестабильность накостного остеосинтеза и отсутствие признаков консолидации. У данной собаки ситуация была самой тяжелой, однако даже при таких умеренных улучшениях наблюдались постепенные процессы уплотнения костной ткани и формирование костной мозоли. На рентгенограмме, полученной через месяц, видны отчетливые признаки сближения отломков, отмечена консолидация перелома. Кость приняла нормальную анатомическую форму.



а

б

Рисунок 56 – Рентгенограммы бедренных костей собаки Валюшки

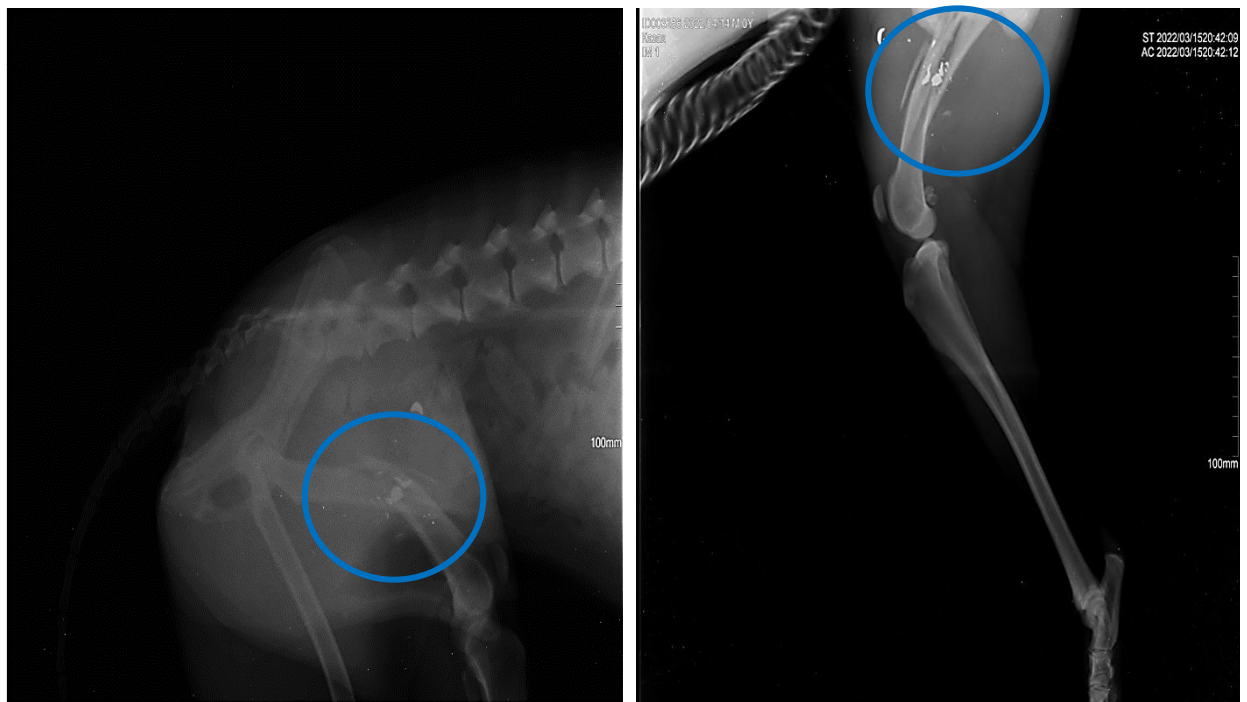
а – после накостного остеосинтеза пластиной с фиксацией свободного фрагмента проволокой;

б – через месяц после терапии силиостином

У Казака (пример 2, рис. 57), спустя длительный реабилитационный период без улучшений, применение силиостина активизировало третью фазу заживления перелома. На снимках «до» визуализируются разрозненные костные отломки, границы костей размыты, линия компактного вещества просматривается нечетко.

На контрольных рентгенограммах, сделанных через 30 дней, выявлены более четкие границы костей, выраженная плотность и контрастность, а также линия компактного вещества, что говорит о повышении минерализации костей. Хорошо просматривается соединение костных отломков и развитие четвертой фазы формирования костной мозоли.

Форма кости соответствует норме и не имеет отклонений, что в дальнейшем обеспечит полное восстановление двигательной активности собаки.



а

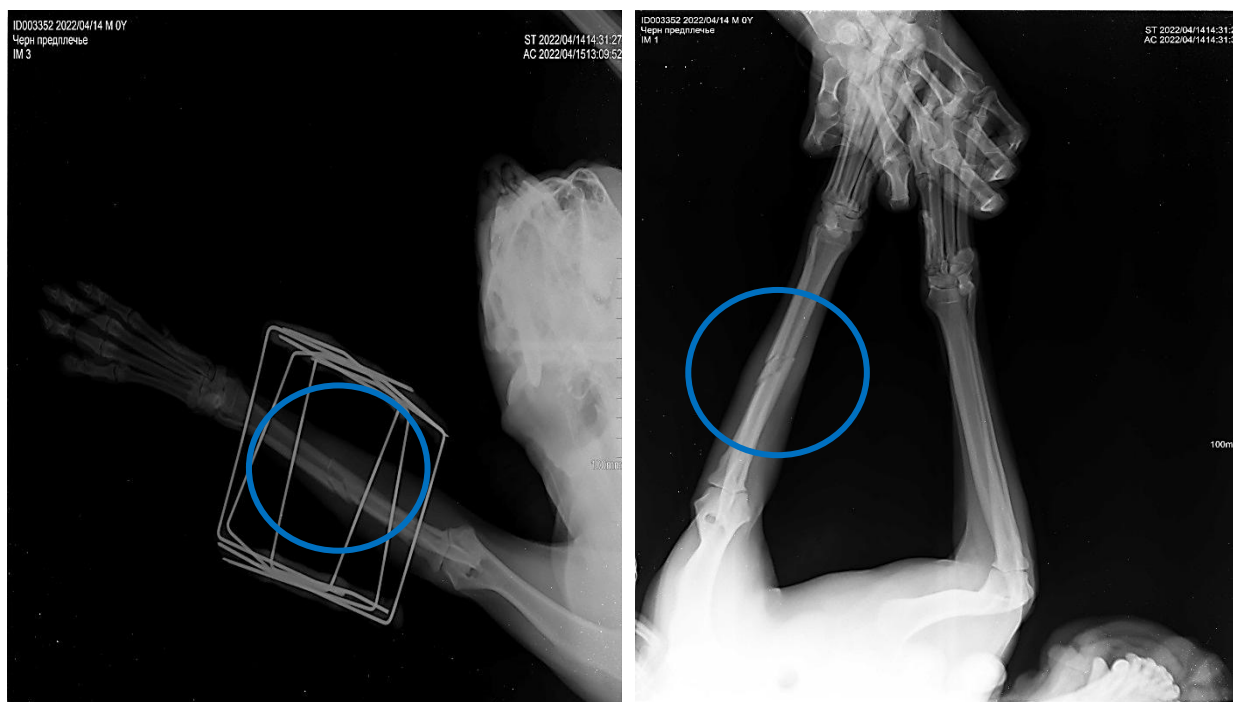
б

Рисунок 57 – Рентгенограммы бедренных костей собаки Казака (2 года)

а – разломы костных отломков

б – соединение костных отломков,  
восстановление структуры кости

Пес Весельчак (пример 3) поступил в приют с травмой и оскольчатой переломом верхней трети диафиза правой задней конечности. При назначении терапии силиостином был поставлен диагноз – замедленная консолидация перелома после остеосинтеза спицами; несостоятельность накостного остеосинтеза. Однако уже через две недели после начала эксперимента у собаки было диагностировано восстановление опоры. Через месяц накостный фиксатор был удален, после удаления спицы отмечена консолидация перелома и развитие третьей стадии восстановления костной ткани (рис. 58). Движения в смежных суставах сохранены в полном объеме.



а

б

Рисунок 58 – Рентгенограммы бедренных костей собаки Весельчака (1,5 года)

а – после реконструкции бедренной кости с фиксацией спицами;

б – четкий контраст компактного и губчатого вещества, восстановление костной ткани;

Результатами морфо-биохимического исследования крови животных установлено, что ежедневное использование силиостина в медикаментозной

терапии оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей со смещением у собак, оказало положительное влияние на гомеостаз крови (таблица 32, 33).

Таблица 32 – Морфологические показатели крови собак после терапии силиостином (n=5, M±m)

Показатели	Значения	Границы референсных пределов
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	9,2±0,9	6,0-17,0
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,0±0,41	0,8-5,1
Моноциты, $10^9/\text{л}$	1,1±0,33	0-1,8
Гранулоциты, $10^9/\text{л}$	5,1±0,76	4-12,6
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	8,1±0,50	5,5-8,5
Гемоглобин, г/л	137,4±8,7*	110-190
Гематокрит, %	40,4±3,6	39-56
Гранулоциты, %	65,8±5,1	60-83
Лимфоциты, %	27,9±3,8	12-45
Моноциты, %	6,3±0,53	2-9
Средний объём эритроцита, фл	57,2±5,5	62-72
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	19,4±0,83*	20-25
Среднее количество гемоглобина в эритроците, г/л	342,0±19,2	300-380
Ширина распределения эритроцитов, % /	15,2±1,97	11-15,5
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	324±9,0	117-460
Средний объём тромбоцитов, фл	9,2±1,88	7-12,9
Тромбокрит, %	0,47±0,02	0,9-5,8

Степень достоверности \*  $p \leq 0,05$  по отношению к начальным показателям

У всех животных через месяц использования препарата отмечено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение гемоглобина – на 18,4 %, что положительно отразилось на его содержании в эритроцитах. Динамика возрастания данного эритроцитарного индекса составила 35,7 %, характеризую насыщенность эритроцита гемоглобином без учета объема последнего. В данном случае, наличие в составе силиостина легкодоступных форм микроэлементов позволило нивелировать признаки железодефицитной анемии.

Биохимические показатели сыворотки крови собак выявили существенное снижение концентрации общего белка (до 23,4 %) в сравнении с фоновыми показателями. Силиостин, благодаря растительным и минеральным компонентам, способствовал уменьшению воспаления и снижению продукции воспалительных молекул (IL-2, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF-alpha), одновременно увеличивая выработку коллагена (Стекольников А. А., Семенов Б. С., Суховольский О. К. и др., 2022).

Таблица 33 – Биохимические показатели сыворотки крови собак после терапии силиостином (n=5, M $\pm$ m)

Показатели	Значения	Границы референсных пределов
Белок общий, г/л	<b>77,1<math>\pm</math>6,8*</b>	55-71
Мочевина, ммоль/л	7,3 $\pm$ 0,62	3,5-9,2
Глюкоза, ммоль/л	4,63 $\pm$ 0,71	3,3-5,6
Холестерин, ммоль/л	5,2 $\pm$ 0,18	2,8-6,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л /	42,3 $\pm$ 5,0	15-58
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	33,1 $\pm$ 2,7	16-43
Щелочная фосфатаза, Ед/л	<b>291<math>\pm</math>13,1</b>	10-100,7
Амилаза, Ед/л	1139,7 $\pm$ 10,5	300-1500
Общий билирубин, мкмоль/л	9,2 $\pm$ 0,73	1,7-10,6
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,2 $\pm$ 0,16	0-2,5
Креатинин, ммоль/л	93,2 $\pm$ 6,5	55-114
Хлориды, ммоль/л	<b>103,7<math>\pm</math>5,8</b>	107-126
Кальций общий, ммоль/л	<b>2,5<math>\pm</math>0,11**</b>	2,3-3,3
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,63 $\pm$ 0,24	1,1-3

Степень достоверности \* p $\leq$ 0,05; \*\* p $\leq$ 0,01 по отношению к начальным показателям

Выявлена тенденция к плавному динамическому снижению активности щелочной фосфатазы, что указывает на постепенное восстановление остеообластов поврежденной кости и нормализацию их функций. Различия с до тера-

пептическими значениями данного показателя составили 17,3 %. При этом силиостин оказал достоверное ( $p \leq 0,01$ ) влияние на концентрацию общего кальция в крови животных, уровень которого увеличился на 21,4 %.

Таким образом, применение силиостина собакам с оскольчатыми и раздробленными переломами конечностей при замедленной консолидации оказывает стимулирующее действие на остеогенез, в частности активизирует остеобласты, синтез органического матрикса и процессы кальцификации. При его использовании наблюдается положительный кальциевый баланс с одновременным снижением воспалительных и катаболических процессов в мягких тканях, а также нормализация уровня костного фермента щелочной фосфатазы, концентрации которых в крови рассматривают как основные маркеры остеогенеза, что позволяет одновременно охарактеризовать процессы формирования и резорбции кости для диагностики патологических состояний костной ткани с последующей своевременной коррекцией нарушений костного метаболизма.

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

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

Дисплазия тазобедренного сустава (ДТБС) – это недоразвитие суставной ямки тазовой кости, обусловленное, в основном, наследственными причинами. Для данного заболевания характерна недостаточно глубокая суставная впадина, края которой плохо охватывают головку бедренной кости. При увеличении массы тела животного, как правило, вследствие роста молодого организма, головка бедренной кости начинает смещаться. Это приводит к разви-

тию множества осложнений. Возраст животного и их тяжесть зависят от степени недоразвития суставной впадины. Незначительная степень дисплазии клинически обычно никак не проявляется, но она может быть обнаружена при рентгенологическом исследовании пораженного сустава пациента. При росте животного из-за перерастяжения капсулы сустава при избыточной подвижности головки бедренной кости в периоды активности животного проявляется самая легкая степень – хронический артрит тазобедренного сустава. При продолжении процесса воспаления часто происходит утолщение капсулы сустава, по краям суставной ямки появляются костные разрастания, которые углубляют ее, и таким образом, происходит компенсация недоразвития. Самые тяжелые осложнения наблюдаются при более выраженном недоразвитии суставной ямки (Самошкин И. Б., 1995; Lust G., Pronsky W., Sherman D., 1972). При этом головка бедренной кости не может задержаться в суставной впадине и с нарастанием массы тела при росте молодого организма постепенно из нее все больше и больше выходит – вплоть до полного вывиха тазобедренного сустава. При такой патологии суставы более уязвимы и при незначительных травмах, которые у животных без такой патологии не имели бы ни каких последствий, происходят неожиданные вывихи. Кроме этого, со временем возможно возникновение деформирующего артрита. Он проявляется достаточно сильной болью при движении тазобедренного сустава и выраженной хромотой (Семенов Б. С., Виденин В. Н., Нечаев А. Ю. [и др.], 2023).

У мелких домашних животных различные болезни опорно-двигательного аппарата встречаются часто. В возрастной период 12–24 мес. заболеваемости подвержены 44 % кошек, и 56 % собак. При этом оперативное лечение проводится гораздо реже, чем консервативное из-за высокой стоимости и длительного послеоперационного и реабилитационного периода (Keller G. G., Reed A. L., Lattimer J. C. [et al.], 1999; Барсегян Л. С., Ягников С. А., Кулешова О. А. [и др.], 2016; Поносков С. В., 2020).

К сожалению, вылечить генетические заболевания хирургическими методами невозможно. Исследования по улучшению качества жизни пациентов с дисплазией проводятся и в ветеринарной, и в гуманитарной медицине. Предлагаются все новые и новые методики по купированию таких процессов. Существует ряд лечебных воздействий, позволяющих приостановить процесс разрушения сустава или замедлить реализацию дисплазии с вторичным остеоартрозом. Эти воздействия можно разделить на две большие группы – консервативные (медикаментозное) и хирургические.

Консервативное лечение в основном направлено на прекращение воспалительных явлений и на восстановление гиалинового хряща сустава (хондропротекторы). Наиболее эффективным способом введения таких препаратов является инъекция внутрь сустава, хотя применяются и внутривенные, и внутримышечные введения. Используется и рассасывающая терапия в виде внутрисуставных введений препаратов, особенно при вторичном остеоартрозе (Самошкин И. Б., 1995).

Однако на данный момент целенаправленной фармакологической терапии и профилактики ДТБС в ветеринарии не существует, поэтому разработка препаратов, способных предотвращать или нивелировать осложнения, связанные с ДТБС, является актуальным направлением ветеринарной фармакологической науки.

В связи с чем, целью нашего исследования явилось изучение эффективности препарата картисилан при дисплазии тазобедренного сустава у кошки на основе комплексной оценки его терапевтического действия.

Эксперимент проведен в условиях клиники факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Кубанский ГАУ», куда поступила кошка шотландской породы Боня, возраст 1,4 года с диагнозом остеохондродисплазия (хондроартропатия) шотландских вислоухих кошек. Основной причиной обращения в клинику явились регулярные вывихи тазобедренного сустава правой конечности,

болезненность в области кистей и стоп, агрессивное поведение, при котором животное не позволяло прикасаться к себе, особенно к пораженным участкам.

При клиническом обследовании в области заплюсневого сустава было установлено структурное изменение с разрастанием костной ткани и патологическим развитием плюсневых костей (уменьшение их длины) (рис. 59). При рентгенографии выявлено патологическое смещение шейки бедра относительно головки, находящейся в вертлужной впадине (рис. 60), а также дисплазия тазобедренного сустава с правой стороны (рис. 61).



Рисунок 59 – кошка Боня, 1,4 года, неправильная постановка лап, увеличение дистальных отделов кистей и стоп



Рисунок 60 – Рентген тазовых конечностей



Рисунок 61 – Рентген области тазобедренного сустава, дисплазия с правой стороны

До поступления в клинику терапия животному не проводилась, поэтому после установления диагноза в качестве фармакологической поддержки кошке был назначен препарат картисилан, который задавался перорально в виде порошка с кормом курсом 1 раз в день в дозе 0,5 г/кг на протяжении 30 дней.

В течение эксперимента у кошки в динамике осуществлялся забор крови для проведения биохимического исследования, а также рентгенография для визуализации патологических процессов в тазобедренном суставе, также ки-

стях и стопах задних конечностей. Кроме этого, в ходе эксперимента регулярно учитывалось общее состояние животного, особенности поведения, координация движений, интенсивность и характер двигательной активности, тонус скелетных мышц, наличие и степень хромоты.

Результатами биохимических исследований сыворотки крови выявлено умеренное увеличение уровня общего белка (на 10,5 %), что, учитывая диагноз заболевания, может быть обусловлено длительным воспалительным процессом, характеризующимся увеличением глобулиновых фракций, и в первую очередь,  $\gamma$ -глобулинов (таблица 34).

Таблица 34 – Динамика биохимических показателей сыворотки крови кошки

Показатель	Фоновые значения	Через 30 дней	Границы референсных пределов
Общий белок, г/л	<b>87,3</b> ↑	<b>84,1</b>	54,0–79,0
Мочевина, ммоль/л	7,3	8,5	5,4–12,1
Креатинин, мкмоль/л	86,7	75,1	70,0–165,0
Глюкоза, ммоль/л	<b>9,2</b> ↑	4,3	3,3–6,3
Триглицериды, ммоль/л	0,44	0,45	0,38–1,1
Холестерин, ммоль/л	1,9	0,93	1,6–3,9
АсАТ, ЕД/л	32	31	9,0–45,0
АлАТ, ЕД/л	59	62	18,0–79,0
Амилаза, ЕД/л	1147	1063	500,0–1200,0
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	40	<b>64</b> ↑	0–55,0
Кальций общий, ммоль/л	2,2	1,9	2,0–2,7
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,3	1,8	1,1–2,3

Кроме того, развитие вторичной остеодистрофии часто сопровождается гиперпротеинемией. Подобный дисбаланс в белковом метаболизме в ряде случаев не связан напрямую с кальций-фосфорным обменом, при котором концентрации данных элементов в сыворотке крови находятся ниже границ референсных пределов. Нормальные значения общего кальция и неорганического фосфора в крови лишь подтверждают гипотезу о том, что в процессе обмена веществ концентрации минералов, даже при их достаточном количестве, не

встраиваются в очаг патологического процесса и не улучшают состояние костей и суставов.

Регистрируемая гипергликемия может быть обусловлена стрессовым состоянием, возникающим на фоне манипуляции со взятием крови. Однако следует учесть, что болевая реакция в конечностях на протяжении длительного времени сопровождающая животное и невозможность комфортного естественного движения, а также агрессия, проявляемая кошкой при прикосновениях к задним лапам, способна оказать влияние на концентрацию глюкозы (Курлыкова, Ю. А., 2019).

Однако терапия картисиланом оказала позитивные изменения на ряд биохимических констант крови, что проявилось снижением уровня общего белка, нормализацией концентрации глюкозы, а также умеренным возрастанием активности щелочной фосфатазы, обусловленным восстановлением клеточного матрикса костной ткани (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Любимов А. И., Берестов Д. С., 2020).

При повторной рентгенографии тазобедренного сустава, через месяц применения препарата, выявлено уплотнение в области шейки бедренной кости (рис. 62).



Рисунок 62 – Рентген области тазобедренного сустава после лечения, дисплазия с правой стороны

В зрелом возрасте невозможно полностью восстановить животное с диагнозом дисплазия тазобедренного сустава, однако картисилан позволил улучшить состояние костей, суставов и качество жизни.

У кошки нормализовалось общее состояние, движения стали мягче и комфортнее, она перестала проявлять агрессию при прикосновениях к участкам с патологией.

При дальнейшем наблюдении за животным в течении 2 месяцев после прекращения эксперимента случаев вывиха тазобедренного сустава выявлено не было, что подтверждает положительное влияние препарата на связки, их эластичность и прочность.

Таким образом, картисилан можно рекомендовать с профилактической целью как медикаментозное средство для предотвращения осложнений, связанных с ДТБС в период роста организма для кошек, находящихся в зоне риска, а также как средство для лечения у взрослых особей как симптоматическое средство для повышения качества жизни.

#### **2.3.5.1.4 Терапевтическая эффективность картисилана при консолидации переломов у собак**

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности действия препарата картисилан на собаках с полными оскольчатыми переломами на основе динамики клинической картины, рентгеновских снимков и биохимического анализа крови.

В клинику ветеринарного факультета ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» поступило две собаки с полными оскольчатыми переломами в средней трети диафиза локтевой и лучевой костей (рис. 63, 64).



Рисунок 63 – Рентгенография места перелома костей предплечья, собака Дик, 1 год, 5 месяцев

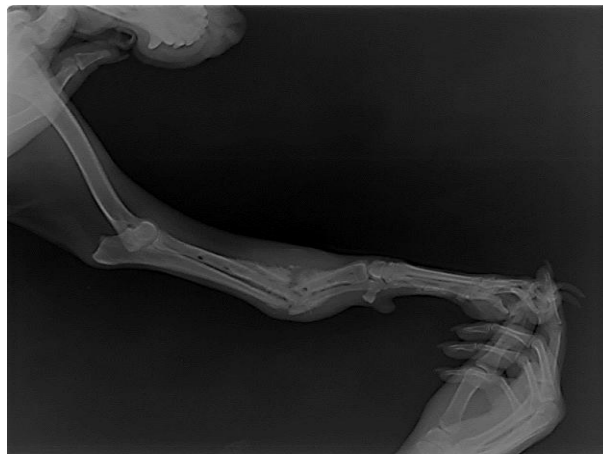


Рисунок 64 – Рентгенография места перелома костей предплечья, собака Дружок, 1 год, 8 месяцев

После проведения остеосинтеза животным в качестве лекарственной поддержки и ускорения процессов восстановления был назначен препарат картисилан, который задавался с влажным кормом один раз в день в течении 30 дней. В период исследования животные находились под постоянным клиническим наблюдением с контролем лабораторных исследований сыворотки крови и рентгенографии.

Следует учитывать, что процесс восстановления при любом патологическом процессе сопровождается как местными, так и общими изменениями в организме. Поэтому важно изучать не только изолированные процессы в костной ткани, но и общее состояние организма, так как это в последующем сказывается на последней фазе восстановления костной ткани и в результате приводит либо к полному функциональному и анатомически верному формированию кости, либо к осложнениям, таким как образования ложных суставов или нарушение механики движения в конечности.

Костная ткань в месте перелома, как известно, восстанавливается через образование костной мозоли. При этом в области травмы затрагиваются все слои трубчатой кости, в частности молодая соединительная ткань, эндотелий

сосудов гаверсовых каналов, костный мозг и эндост. Под влиянием остеобластов и фермента кислой фосфатазы в первые несколько часов после перелома происходит деминерализация концов отломков в условиях местного ацидоза, в зоне фрактуры образуется соединительнотканная мозоль, а вокруг костных отломков развивается грануляционная ткань. Клеточные элементы в последней постепенно проходят дифференцировку сначала в остеобласты и далее остециты, а формирующиеся из промежуточного вещества коллагеновые волокна составляют основную массу костной мозоли. Все процессы в организме и питательные вещества, необходимые в этот период, мобилизуются и важно, чтобы у животного извне поступало достаточно нутриентов для восполнения (Скубко О. Р., Шушакова О. Н., 2020; Стекольников А. А. с соавт., 2022).

Благодаря комплексному составу картисилана, он не только восполняет в организме элементы, необходимые для восстановления костной ткани, но и проявляет антиоксидантное, дезинтоксикационное, антитоксическое и противоотечное действие.

Примерно через 10–12 дней после перелома наступает третья фаза формирования костной мозоли, для которой характерны процессы оссификации. В этой фазе молодые костные клетки играют главную роль, вырабатывая щелочную фосфатазу. В данный период, костная ткань еще не имеет правильного физиологического и анатомического строения, но в дальнейшем, при восстановлении опорно-двигательной функции, она подвергается перестройке согласно законам механики и прилагаемой силе. Таким образом, в четвертой фазе происходит перегруппировка костных балок и перестройка сформированной костной мозоли. Костные балки, не испытывающие необходимой статико-динамической нагрузки, в этот период рассасываются, а испытывающие – по структуре приближаются к нормальной кости. Именно в этот период особенно важно наблюдать за животным, чтобы формирующаяся костная ткань приобрела необходимые качества прочности и анатомически и физиологически верное строение (Скубко О. Р., Шушакова О. Н., 2020).

При клиническом наблюдении за животными установлено, что собаки, получавшие препарат картисилан, старались оберегать травмированные конечности и начали включать их в опорную функцию, только когда костные отломки начали прочно фиксироваться образовавшейся костной мозолью. Обычно в месте фрактуры развивается воспалительный серозный отек и слабо выраженная пролиферация. И только через 10–15 дней начинает формироваться соединительно-тканная мозоль, а отломки костей срастаются через 35–45 дней.

Благодаря действию препарата у исследованных животных данные этапы были смещены в среднем на 2–5 дней и составили соответственно 8–9 и 29–32 дня (рис. 65, 66).

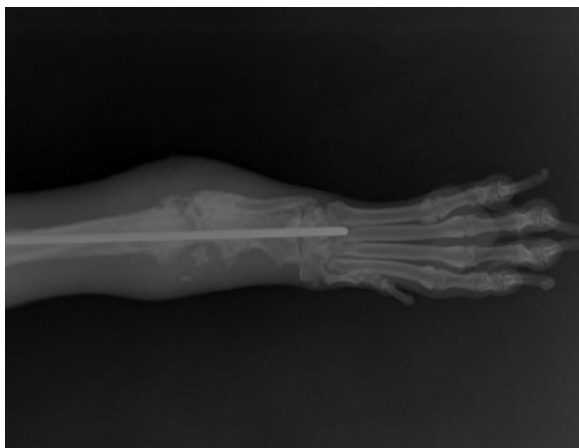


Рисунок 65 – Рентгенография места перелома костей предплечья, собака Дик, 1 год, 5 месяцев



Рисунок 66 – Рентгенография места перелома костей предплечья, собака Дружок, 1 год, 8 месяцев

В процессе применения препарата у животных регистрировались постепенные улучшения в клинической картине, в частности через 10 дней после начала лечения спал отек мягких тканей, отсутствовала болезненность, животные не боялись встать на травмированную лапу. Хромота и осторожность при ходьбе сохранялись еще в течение 7–10 дней, после чего собаки смогли уверенно наступать на конечность.

При анализе биохимических показателей сыворотки крови животных (таблица 35) до применения картисилана в ряде показателей гомеостаза были

выявлены изменения, характеризующие метаболические нарушения, и в первую очередь, связанные с белковым и минеральным обменами, что проявилось повышением уровня глобулинов на фоне снижения концентрации основных минеральных метаболитов – общего и ионизированного кальция, натрия и магния.

Таблица 35 – Биохимические показатели сыворотки крови собак (M±m)

Показатель	Значения				Границы референсных пределов
	фон	пределы отклонений %	через 30 дней	пределы отклонений %	
Общий белок, г/л	72,5±3,65		84,4±5,28	↑12,5	55-75
Альбумин, г/л	26,1±2,35		27,8±1,77		25-39
Глобулин, г/л	46,4±4,22	↑28,8	38,7±3,14	↑7,5	30–36
Креатинин, ммоль/л	52,7±2,74		84,4±6,32		26-130
Мочевина, ммоль/л	5,8±0,34		7,04±0,86		3,5-9,2
АсАТ, ЕД/л	52,9±5,07	↑25,9	25,7±3,14	норма	8-42
АлАТ, ЕД/л	23,2±4,25		21,9±2,70		10-58
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	69,5±5,12		135,2±7,29	↑76,0	10-70
а-Амилаза, ЕД/л	862,7±24,3		363,9±12,4		300-1500
ЛДГ, ЕД/л	232,4±9,17	↑5,6	43,8±2,51	норма	23-220
Билирубин общий, мкмоль/л	6,0±0,24		6,2±0,37		2-13,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,50±0,11		0,31±0,09		0,00-5,5
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,46±0,24		1,67±0,38		1,1-2,0
Кальций общий (Ca), ммоль/л	2,03±0,71	↓11,7	2,55±0,43	норма	2,3-3,3
Кальций ионизированный (iCa), ммоль/л	1,04±0,06	↓17,5	1,29±0,11	норма	1,26-1,50
Калий (K), ммоль/л	4,40±0,57		4,18±0,62		3,8-5,6
Натрий (Na), ммоль/л	137,6±6,18		147,1±7,51		140-154
Магний (Mg), ммоль/л	0,54±0,03	↓32,5	0,81±0,08	норма	0,80-1,4
Хлор (Cl), ммоль/л	111,0±5,32		114,4±4,93		96-122

У травмированных собак увеличен уровень глобулинов (на 28,8 %) от верхних границ нормы, что может быть связано с пролонгированным стрессом, обусловленным болевой реакцией в месте перелома. Кроме того, диспро-

теинемия в данном случае может служить показателем реакции системы иммунитета, когда происходит выработка антител и аутоантител, в том числе, при воспалении, коллагенозе и деструкции тканей.

Увеличение ферментной активности, в частности аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы, является признаком заболеваний опорно-двигательного аппарата, некротических повреждений тканей, при которых происходит цитолиз и утрата цитоплазмы и выход ферментов, особенно ЛДГ, в плазму крови (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Любимов А. И., 2022).

Снижение уровня общего кальция проявляется при нарушениях его всасывания или недостатке в получаемых кормах, гипопаратиреозе, гиповитминозе Д. Менее выражены проявления гипокальциемии при почечной недостаточности, и при хронических формах поражения часто сопровождаются нарастающим остеопорозом. В нашем случае не следует исключать явление относительной гипокальциемии, обусловленное стрессовым или шоковым состоянием. И, наконец, снижение уровня кальция в крови может быть связано с повышенной активностью глюкокортикоидных гормонов, которые, стимулируя резорбцию костной ткани, одновременно нарушают всасывание его через желудочно-кишечный тракт и активируют выведение кальция с мочой. Тогда как причиной снижения сывороточной концентрации ионизированного кальция может быть дефицит магния и витамина Д<sub>3</sub> (Васильев Ю. Г., Трошин Е. И., Любимов А. И., Берестов Д. С., 2020).

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

Через месяц применения картисилана у животных в биохимическом гомеостазе отмечена нормализация большинства показателей до пределов видовой нормы, таких как АсАТ, ЛДГ, кальций общий и ионизированный, калий,

натрий и магний. Повышенное содержание ЩФ и уровня общего белка в восстановительном периоде после переломов костей и на фоне разрушения костных тканей не является патологией, характеризуя снижение воспалительных и катаболических процессов в мягких тканях, а также нормализацию уровня костного изомера щелочной фосфатазы, концентрации которых в крови следует рассматривать как основные маркеры остеогенеза.

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

### **2.3.5.2 Вариабельность биохимических показателей сыворотки крови крупного рогатого скота в условиях Краснодарского края и их сопряженность с развитием остеопатологий (ретроспективный анализ)**

В настоящее время Краснодарский край является одним из крупнейших поставщиков молока в России. Регион занимает второе место в стране по объемам производства молока в хозяйствах всех категорий и первое место по производству питьевого молока. Одним из приоритетных направлений отрасли животноводства Кубани является увеличение поголовья крупного рогатого скота на фоне повсеместного внедрения прогрессивных отечественных и мировых технологий содержания и кормления.

Однако в последнее время в молочном скотоводстве наблюдается сокращение производственных мощностей, обусловленных высокими затратами на приобретение кормов, низкой закупочной ценой на продукцию, дефицитом племенного молодняка, низкой степенью модернизации производства, а также рядом проблем, связанных со здоровьем животных, и, в первую очередь, с развитием обменных патологий у молочных коров, являющихся пусковым механизмом многих болезней неинфекционного характера.

В череде метаболических нарушений особое место занимают нарушения минерального обмена, обусловленные дефицитом или дисбалансом ряда макро-и микроэлементов в организме животного, а также заболевания, сопряженные с их обменом – остеопатологии, которые у молочного скота проявляются остеодистрофиями и остеопорозом.

Высокопродуктивные коровы при недостатке кальция, фосфора, белка могут испытывать их острый дефицит, что приводит к мобилизации резервов организма, в том числе, за счет костной ткани.

Основная роль в поддержании здоровья костной ткани, безусловно, принадлежит кальцию, фосфору и витамину D. Кальций – основной минерал кости и именно он определяет, какова будет плотность костной массы. Фосфор

в виде фосфата необходим для формирования гидроксиапатита, а его дефицит может приводить к торможению роста и минерализации кости. Витамин D усиливает всасывание кальция и фосфата в кишечнике и реабсорбцию этих ионов в почечных канальцах.

Однако, проводимые в течение последних лет исследования показали, что для поддержания структуры костной ткани необходим ряд эссенциальных микроэлементов, таких как медь, цинк, железо, магний, являющихся кофакторами ферментов, ответственными за синтез коллагена и гликозаминогликанов и непосредственно участвующих в синтезе костного матрикса (Тяпкина Е.В., 2018).

Субклинический дефицит, обусловленный недостаточным потреблением или пониженным всасыванием этих веществ, приводит к снижению минерализации, плотности и массы кости, а также к увеличению резорбции костного матрикса (Дыдыкина И. С. с соавт., 2015).

В связи с вышесказанным, нами был проведен анализ статистических данных биохимического анализа сыворотки крови, полученной от крупного рогатого скота, содержащегося в Краснодарском крае.

Период учета количественных показателей, используемых для формирования интервалов гомеостатических констант составил 15 лет (с 2010 по 2024 годы). При этом, основной акцент был сделан на маркеры метаболизма костной ткани и сопряженных с ним показателей обмена веществ (таблица 36).

Таблица 36 – Биохимический анализ сыворотки крови коров за период 2010–2024 гг.

Проведено исследований, всего	Биохимические показатели, %							
	кальций общий,	магний	фосфор	железо	медь	цинк	общий белок	щелочная фосфатаза
<b>2010</b>								
<b>178577</b>	8342	9064	7643	5060	5243	4490	6230	3013
выше нормы	–	2,9	11,8	–	1,8	1,6	–	36,8
ниже нормы	22,0	4,4	7,5	6,8	19,5	30,0	16,2	0,5

<b>2011</b>								
<b>166429</b>	7370	10405	7203	5078	5480	4266	5860	2833
выше нормы	–	–	–	–	–	–	–	44,4
ниже нормы	20,0	6,7	–	2,5	28,5	47,6	30,3	–
<b>2012</b>								
<b>160456</b>	7530	7131	6804	4298	5711	5162	6144	3008
выше нормы	–	0,4	10,0	–	0,8	0,7	–	28,0
ниже нормы	19,0	5,0	6,0	5,0	15,0	22,0	17,4	0,03
<b>2013</b>								
<b>161646</b>	7480	7205	7305	4533	5873	4992	6720	3310
выше нормы	–	0,06	8,0	0,1	0,8	1,0	–	37,0
ниже нормы	19,0	7,0	8,0	6,0	15,0	21,0	19,0	0,5
<b>2014</b>								
<b>206585</b>	8130	5528	7220	4044	4954	4516	5945	2130
выше нормы	–	0,2	9,0	0,7	2,0	1,0	–	26,0
ниже нормы	20,0	5,4	8,0	7,0	16,0	14,0	10,0	0,8
<b>2015</b>								
<b>214249</b>	8361	5528	6740	4140	4753	4318	6273	3711
выше нормы	–	1,2	8,0	0,8	3,0	2,0	–	15,0
ниже нормы	22,0	12,0	6,0	9,0	17,0	15,0	18,0	0,8
<b>2016</b>								
<b>128837</b>	8435	4580	7055	3794	3629	3535	5814	2983
выше нормы	–	2,0	11,0	1,0	0,8	4,0	–	9,0
ниже нормы	26,0	5,0	7,0	10,0	13,0	21,0	21,0	0,7
<b>2017</b>								
<b>119737</b>	7590	4219	7133	3326	3477	3305	6034	3332
выше нормы	–	7,0	1,0	2,0	1,0	2,0	–	9,0
ниже нормы	22,0	4,0	8,0	14	16,0	28,0	20,0	0,5
<b>2018</b>								
<b>114380</b>	8341	4304	7059	3315	3240	3225	6240	1326
выше нормы	–	9,0	12,0	2,0	2,0	3,0	–	–
ниже нормы	20,0	5,0	9,0	11,0	16,0	27,0	21,0	1,0
<b>2019</b>								
<b>107083</b>	7950	4025	6933	2736	2503	2114	5976	3005
выше нормы	–	7,0	16,0	4,0	0,8	3,0	7,0	9,0
ниже нормы	22,0	4,0	6,0	5,0	19,0	15,0	19	0,03
<b>2020</b>								
<b>128553</b>	9108	4255	7792	3719	3479	3477	9164	3705
выше нормы	2,0	11,0	13,0	3,0	1,0	2,0	7,0	12,0
ниже нормы	22,0	3,0	6,0	7,0	20,0	22,0	21,0	0,0

2021								
<b>100445</b>	8670	4320	7250	2971	3048	2640	6433	3125
выше нормы	–	4,0	14,0	5,0	–	–	7,0	11,0
ниже нормы	21,0	7,0	4,0	14,0	12,0	17,0	24,0	19,0
2022								
<b>100196</b>	8466	5217	7150	4203	5307	3518	6730	2975
выше нормы	1,0	8,0	18,0	3,0	1,0	–	10,0	1,0
ниже нормы	19,0	10,0	6,0	8,0	5,0	11,0	17,0	13,0
2023								
<b>84463</b>	7830	4822	6870	3405	5028	3280	5844	3246
выше нормы	0,5	9,0	17,0	2,0	7,0	1,0	10,0	5,0
ниже нормы	19,0	7,0	8,0	9,0	1,0	12,0	19,0	10,0
2024								
<b>12958</b>	8120	5261	6377	3528	4952	3310	5684	3017
выше нормы	0,5	6,0	14,0	–	–	3,0	11,0	7,0
ниже нормы	20,0	5,0	8,0	11,0	6,0	10,0	21,0	13,0

(По данным ГБУ «Кропоткинская краевая ветеринарная лаборатория»)

Мониторинг распределения биохимических показателей сыворотки крови коров представлен на следующих диаграммах (рис. 67–75).

*Кальций.* Как видно из графика на рисунке 67, за весь анализируемый период у 19–26 % обследованных животных уровень кальция практически был ниже нормы, за исключением 2020 г., где у 2 % коров данный показатель превышал границы видовой нормы. Снижение уровня этого минерала говорит о таких патологиях как остеомаляция, остеопороз, а также нарушениях со стороны нервной и выделительной систем.

Особенно важно понимать, что недостаточность кальция в крови животных является фактором риска для высокопродуктивных коров в связи с большими его потерями в периоды лактации и беременности, что в дальнейшем может привести к серьезным проблемам и выбраковке животного.

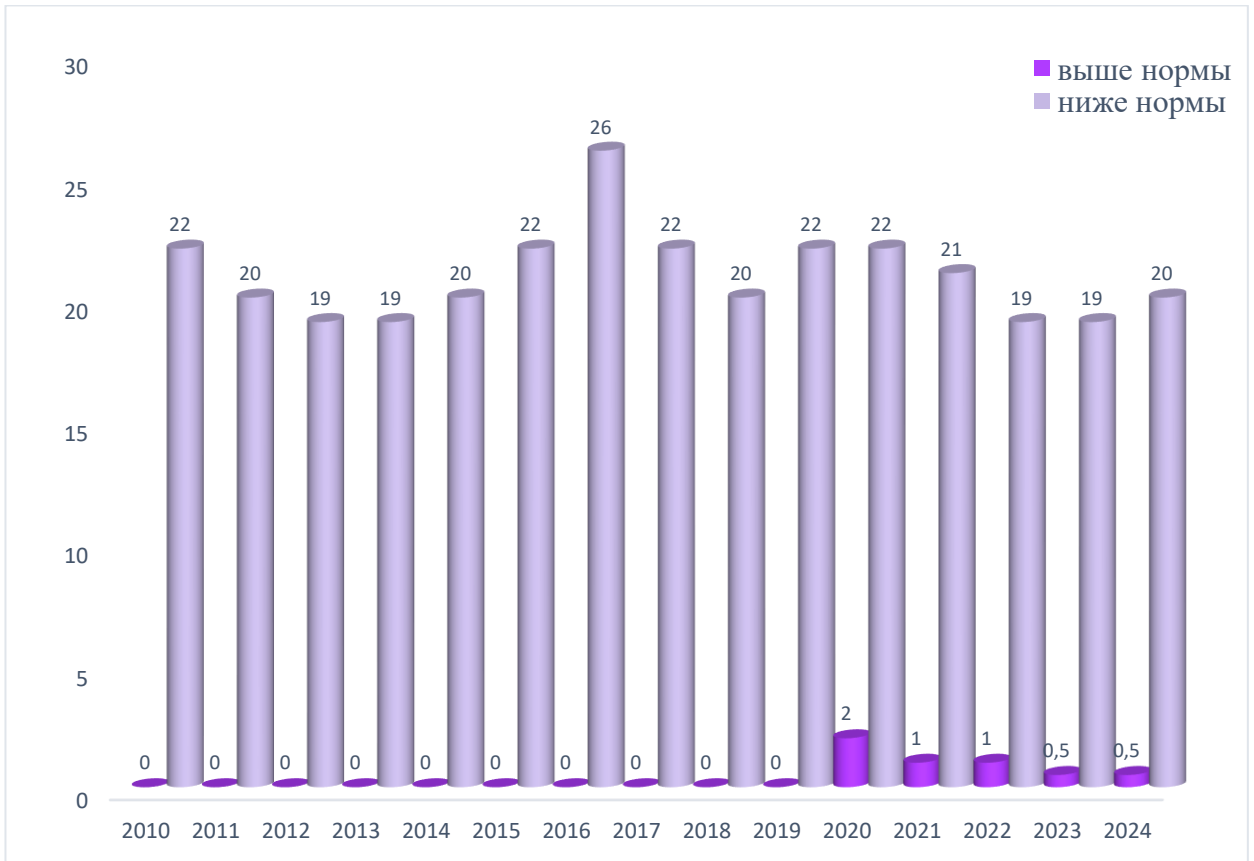


Рисунок 67 – Процент содержания кальция неорганического в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2024 гг.

*Магний.* На рисунке 68 видно, что динамика содержания данного элемента в сыворотке крови коров на протяжении 2010–2016 гг. находилось за нижними границами референсных значений нормы. И только у 0,6–2,9 % из обследованного поголовья отмечалось превышение уровня данного метаболита.

Однако, начиная с 2017 года прослеживается тенденция к увеличению данного показателя. При этом, наиболее выраженный дисбаланс регистрировался в 2020 году, когда у 11 % от обследованных животных уровень магния имел завышенные концентрации. В остальные годы диспропорция в соотношениях проявлялась не так существенно, колебания значений между высокими и низкими показателями составляли 1–2 % в ту или иную сторону в сравнении с нормальным уровнем макроэлемента в крови коров.

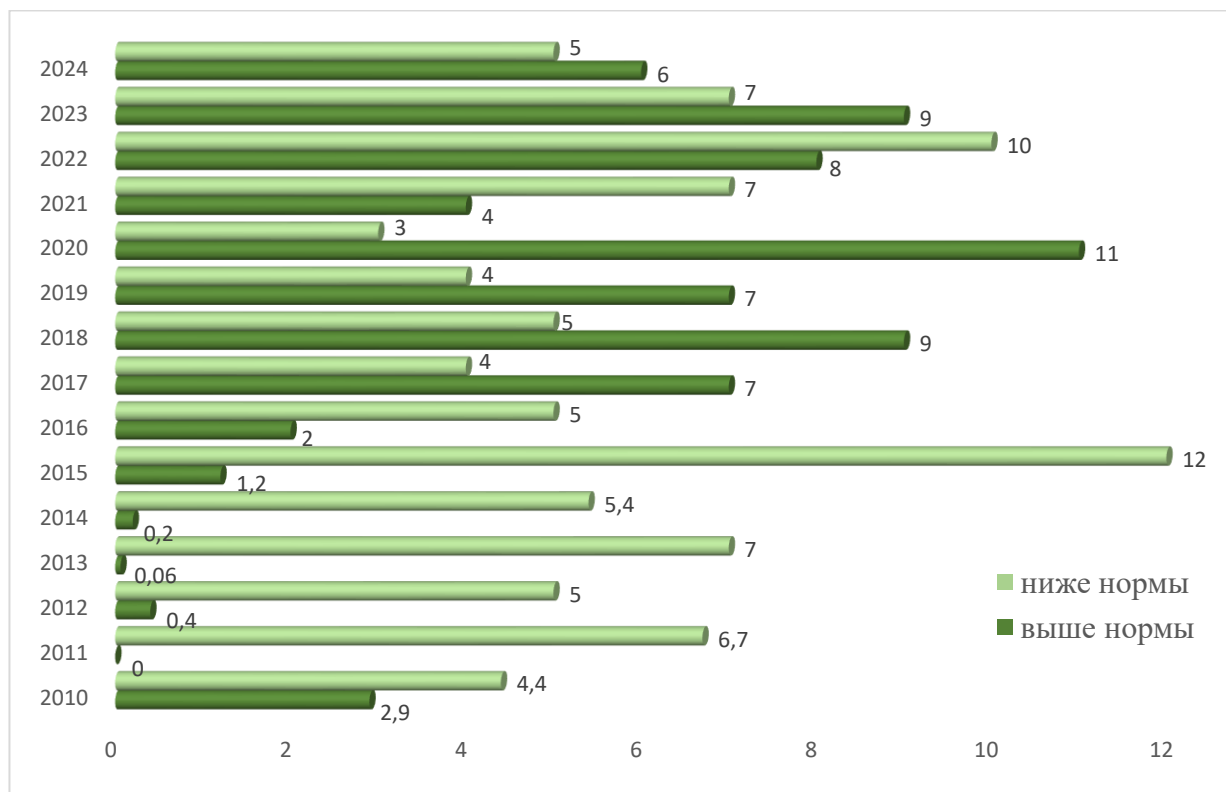


Рисунок 68 – Процент содержания магния в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2024 гг.

Магний является ключевым минералом для костной ткани, поскольку участвует в её минерализации, поддерживает прочность и плотность, а также регулирует баланс кальция и витамина D. Он входит в состав костной ткани и необходим для нормального функционирования клеток, участвующих в её формировании и разрушении, а его дефицит может приводить к снижению плотности костей и повышению риска остеопороза.

*Фосфор.* В ходе анализа содержания неорганического фосфора в биологических пробах крови было установлено, что на протяжении всего исследуемого периода в большинстве образцов крови он имел значения, выходящие за рамки референтных интервалов (рис. 69). В частности, в 2013 и 2014 годах наблюдалась относительная бимодальность распределения, при которой количество животных с повышенными и пониженными концентрациями фосфора

было сопоставимо. Однако, начиная с 2017 года, был зафиксирован значительный дисбаланс в сторону гипофосфатемии, что свидетельствует о наличии выраженных отклонений в фосфорно-кальциевом гомеостазе популяции.

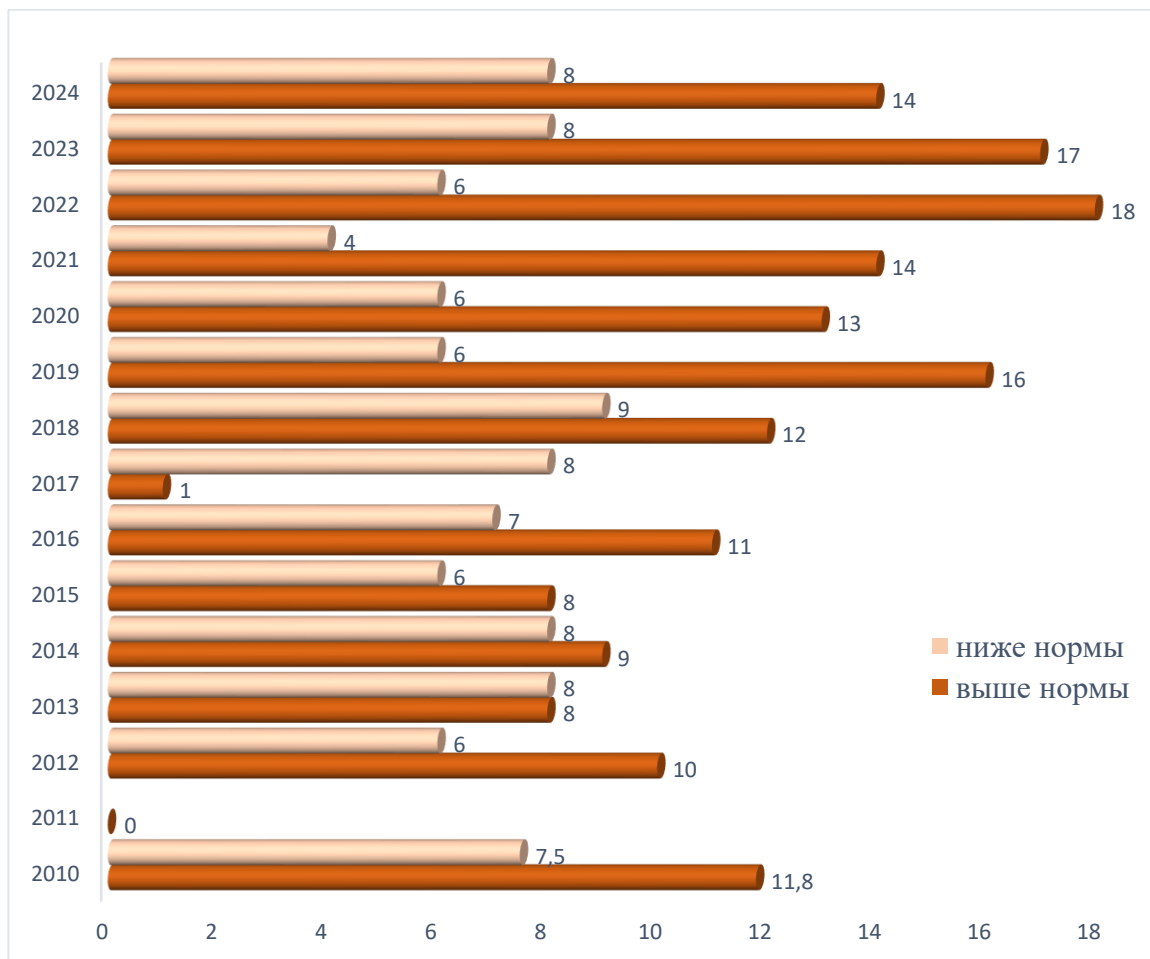


Рисунок 69 – Процент содержания фосфора в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2024 гг.

Значение фосфора для организма, подобно кальцию и магнию, является критически важным для поддержания гомеостаза и физиологических функций. Избыток фосфора, или гиперфосфатемия, может быть вызвана несколькими факторами, включая чрезмерное потребление минерала с пищей, гипокальциемию и почечную недостаточность. Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями, в частности, пониженным уровнем кальция у значительной части коров.

Фосфорный и кальциевый обмен представляют собой сложную систему взаимосвязанных процессов, где изменения концентрации одного из электролитов напрямую влияют на уровень другого. Так, при снижении концентрации кальция в плазме крови наблюдается компенсаторное повышение уровня фосфора, что обусловлено активацией механизмов регуляции гомеостаза. В свою очередь, повышенная концентрация фосфора стимулирует экскрецию кальция почками, что приводит к поддержанию баланса электролитов в организме (Васильев Ю. Г. Трошин Е. И., Любимов А. И., 2020).

Множество факторов, способствующих увеличению содержания кальция, одновременно снижают уровень фосфора, что свидетельствует о сложной и динамичной природе кальций-фосфорного гомеостаза. Нарушение этого баланса может привести к дисфункции метаболических процессов, в частности, к нарушению метаболизма костной ткани (Скрипникова И. А., Гурьев А. В., 2014; Алиев А. А., Рукавишникова С. А., Ахмедов Т. А. и др., 2021).

Таким образом, поддержание оптимального соотношения кальция и фосфора является ключевым аспектом здоровья и благополучия организма.

*Железо.* В рамках анализа динамики содержания железа в крови крупного рогатого скота, проведенного в период с 2010 по 2024 годы, было установлено, что у 6–6,8% обследованных коров наблюдалось снижение уровня данного микроэлемента. При этом показатели, характеризующие избыточное содержание железа, практически достигли нулевых значений (рис. 70).

Однако, начиная с 2014 года в ряде хозяйств наблюдается тенденция к увеличению масштабов дефицита железа, что выражается в росте доли поголовья скота с дефицитом данного микроэлемента до 10 % (2016 год) и 14 % (2017 год). Параллельно с этим в указанный период отмечается увеличение процента животных, страдающих от переизбытка железа, причем максимальный уровень данного явления фиксируется в 2019–2021 годах.

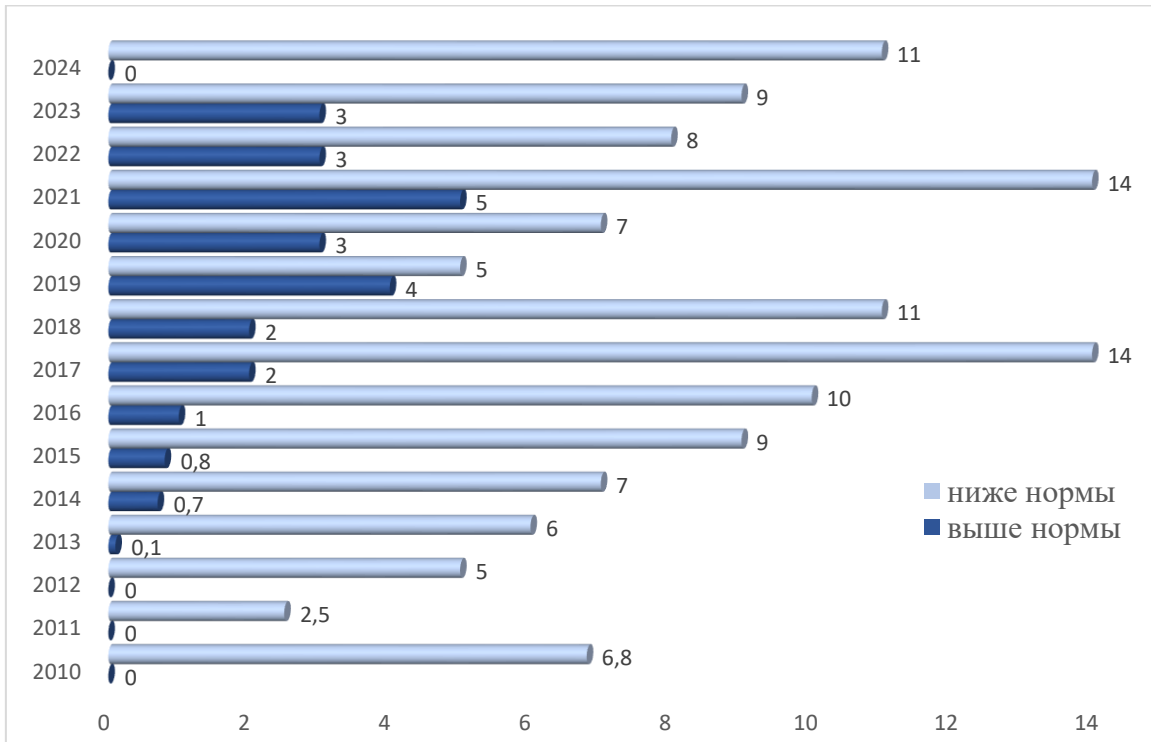


Рисунок 70 – Процент содержания железа в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2020 гг.

Железо играет ключевую роль в гемопоэзе, являясь неотъемлемым компонентом для синтеза эритроцитов в красном костном мозге. Несмотря на то, что этот микроэлемент не интегрируется непосредственно в костную ткань, его влияние на метаболические и регенеративные процессы в кости является значительным. Железо обеспечивает транспорт кислорода, что критически важно для поддержания жизнедеятельности остеобластов и других клеток костной ткани. В условиях дефицита железа наблюдаются нарушения в процессах восстановления и обновления костной ткани, что может привести к различным патологическим состояниям.

*Медь.* В рамках проведенного исследования установлено, что в диапазоне от 13 до 28,5 % у обследованных коров фиксировался уровень меди, не достигающий нормативных значений. В то же время лишь у 0,8–2 % животных концентрация данного микроэлемента превышала референсные показатели для данного вида (рис. 71).

Недостаток меди в организме жвачных животных приводит к значительным нарушениям в процессах костеобразования и дистрофическим изменениям в центральной нервной системе. Дефицит этого эссенциального микроэлемента сопровождается нейтропенией, остеопорозом и микроцитарной анемией. Приведенные данные коррелируют с пониженным уровнем железа, что подтверждает высокую вероятность развития анемического синдрома.

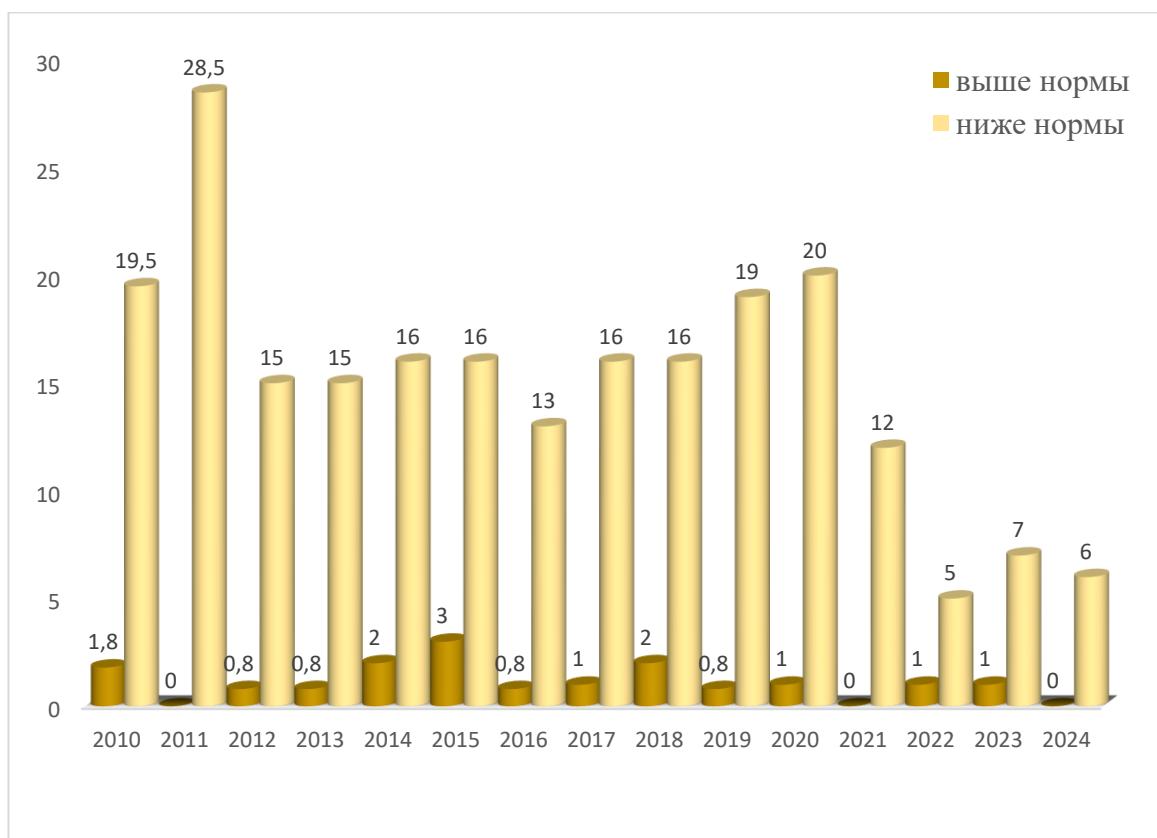


Рисунок 71 – Процент содержания меди в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2024 гг.

*Цинк.* Цинк, подобно железу и меди, не является прямым компонентом костной ткани, однако его значимость для нормального функционирования клеток и их пролиферации неоспорима. При анализе данных, представленных на рисунке 72, у 14–47,6 % исследуемых животных выявляется дефицит данного микроэлемента. Учитывая ключевые биологические функции цинка, можно заключить, что его недостаток оказывает существенное влияние на

процессы остеогенеза, включая образование и дифференцировку остеобластов, а также на процессы обновления костной ткани и её регенерации.

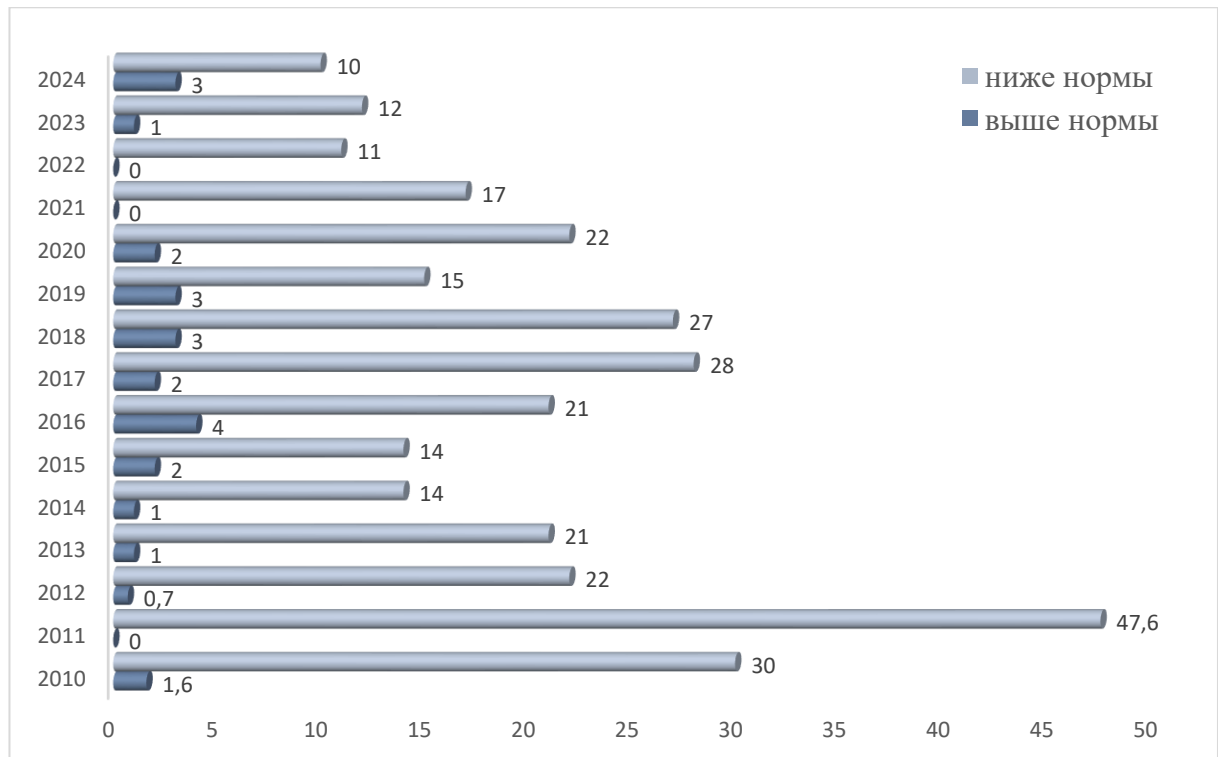


Рисунок 72 – Процент содержания цинка в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2024 гг.

Остеобласты, как известно, играют центральную роль в синтезе компонентов органического матрикса кости, а также в продукции цитокинов, факторов роста и матриксных пузырьков, которые являются ключевыми элементами в процессе минерализации костной ткани. Таким образом, можно констатировать опосредованное, но значительное влияние цинка на процессы минерализации скелета, что подчёркивает его критическую роль в поддержании гомеостаза костной ткани и обеспечении её структурной целостности (Н. П. Барсуков, 2022, Д. А. Кузьмина, П. В. Воронцов, 2018, <https://bioimplantat.ru/articles/articles/strukturnaya-organizatsiya-i-mekhanizm-regeneratsii-kostnoytkani>).

*Общий белок.* Данный показатель находился ниже нормативных значений в диапазоне от 10 до 21 % исследованных образцов, при этом лишь в 2019 и 2020 годах наблюдалось его повышение на 7 % (рис. 73).

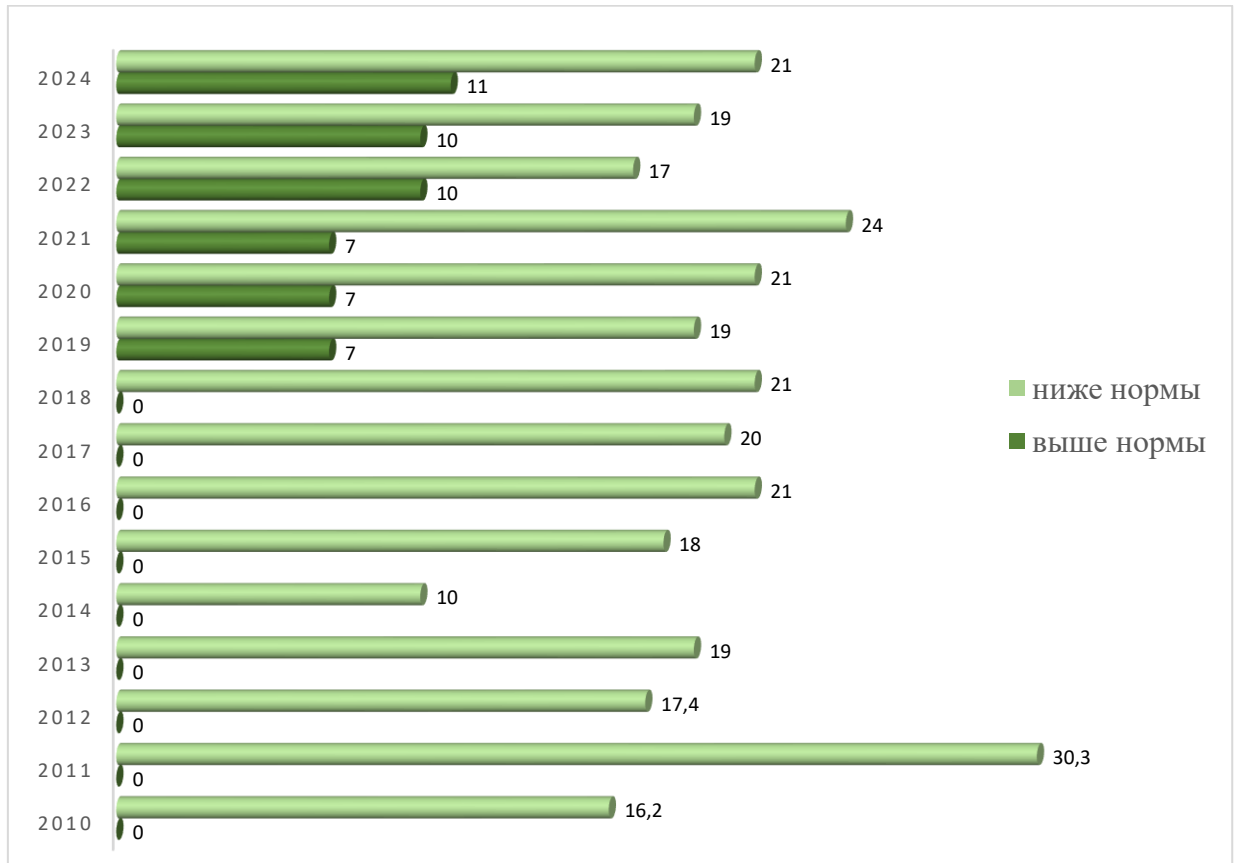


Рисунок 73 – Процент содержания общего белка в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2024 гг.

Белки организма представляют собой ключевой строительный материал для всех клеток и тканей организма животных. В частности, они являются неотъемлемым компонентом матрикса костной ткани. Таким образом, наблюдаемая картина, связанная с концентрацией общего белка, в контексте дефицита кальция, фосфора и магния может служить индикатором остеопороза.

Заболевания, ассоциированные с уменьшением уровня белков в крови, также включают определенные патологии печени (снижение синтеза белка), почек (экскреция альбуминов с мочой вследствие нарушения фильтрационной

функции почек) и эндокринные расстройства (дисфункция гормональной регуляции белкового метаболизма) (Коловская О. С., 2023).

*Щелочная фосфатаза (ЩФ)* не является строго органоспецифичным ферментом, однако её активность существенно возрастает при различных патологических состояниях, таких как заболевания печени, остеопороз и неестественный рост костей. В костных тканях ЩФ синтезируется остеобластами, которые играют ключевую роль в процессах костеобразования и ремоделирования (Фомичев, Ю. П., 2017). Таким образом, повышение активности ЩФ в сыворотке крови напрямую коррелирует с усилением метаболической активности остеобластов.

Анализ данных, представленных на рисунке 74, показывает, что в течение всего периода исследования у значительной части животных уровень ЩФ в сыворотке крови превышал нормативные значения, варьируя в диапазоне от 6 % до 44,4 %.

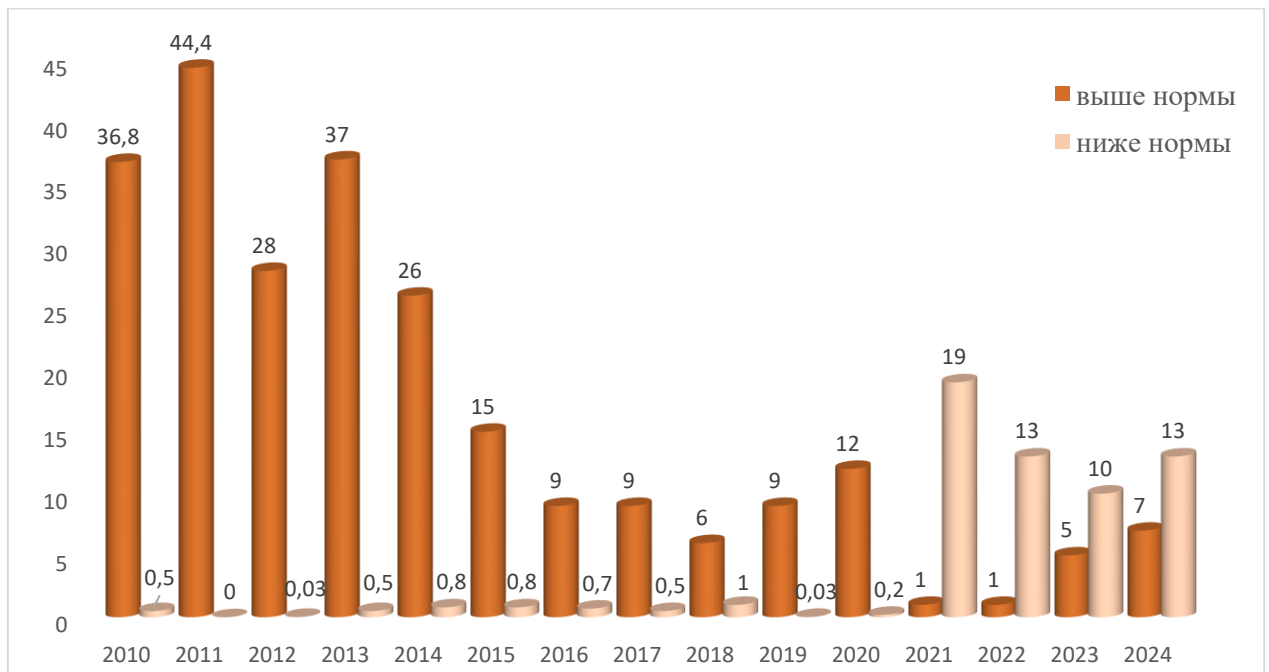


Рисунок 74 – Процент содержания щелочной фосфатазы в крови крупного рогатого скота в период с 2010 по 2024 гг.

Это позволяет предположить наличие остеомалации у коров, а также свидетельствует о том, что костная система животных не способна адекватно компенсировать постоянный дефицит необходимых компонентов для восстановления костной ткани. В результате остеобласты функционируют в условиях повышенной метаболической нагрузки, что приводит к усилению их активности и, как следствие, к увеличению уровня ЩФ в периферической крови.

Проведя ретроспективный анализ всех ключевых показателей за исследуемый период, можно выделить следующую тенденцию: на протяжении 14-летнего временного интервала содержание кальция в большинстве случаев превышало нормативные значения, что приводило к пониженным показателям фосфора. Уровень железа, меди, цинка и хлоридов, напротив, в основном был повышен. Следует отметить, что показатели магния до 2017 года и общего белка до 2019 года находились в избытке, однако затем наблюдалось их снижение. Уровень щелочной фосфатазы до 2020 года был преимущественно ниже нормативных значений, а с 2021 года – выше нормы (рис. 75).

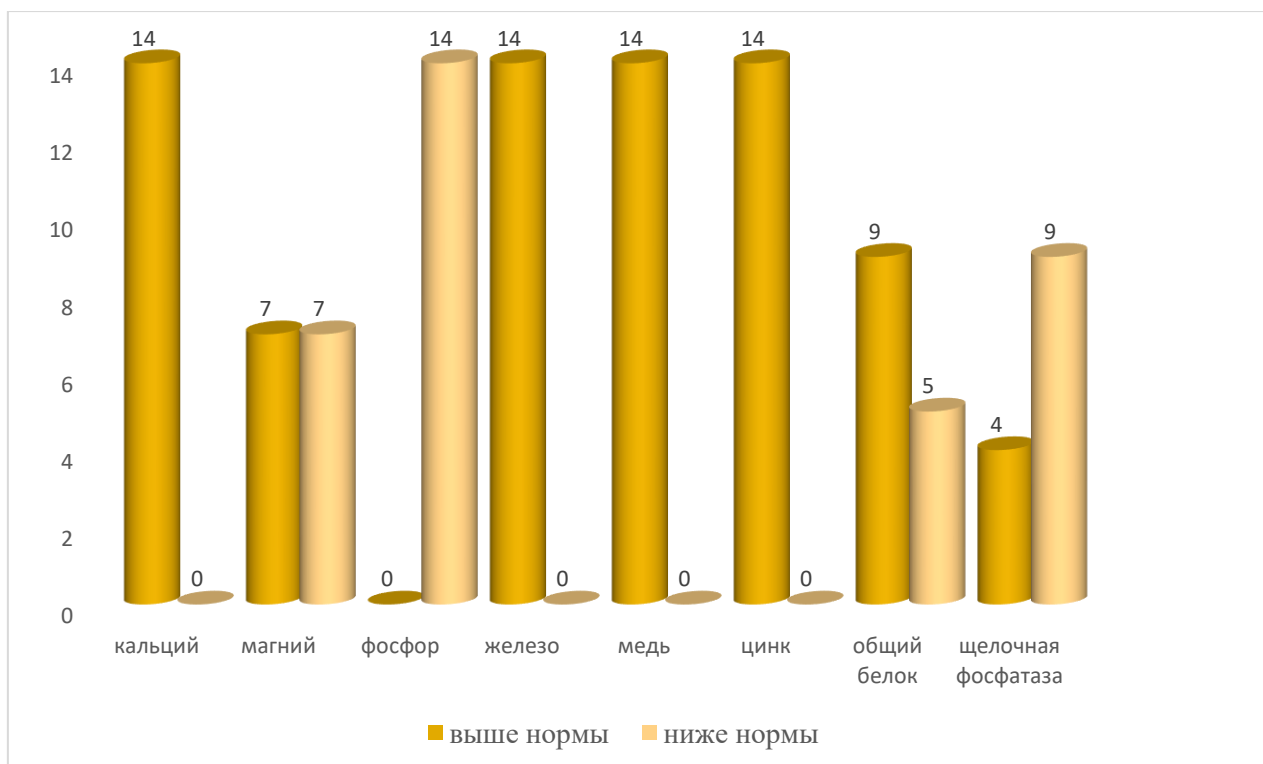


Рисунок 75 – Ретроспективный анализ основных показателей сыворотки крови за 2010–2024 годы

## **2.3.5.2 Применение ковестима для профилактики и терапии остеопатологий у крупного рогатого скота**

### **2.3.5.2.1 Влияние ковестима на клинико-физиологическое состояние, метаболический статус и продуктивность коров**

У коров в преддверии отела и лактации минеральный и электролитный обмен имеют особую важность из-за особенностей их физиологии и высокой молочной продуктивности. В период сухостоя, при оптимальном содержании минеральных веществ, и в первую очередь, кальция и фосфора, организм животного резервирует их для того, чтобы использовать в начале следующей лактации, поскольку потребность коров в этих минералах после отела самая высокая. В начале лактации высокопроизводительные коровы часть кальция и фосфора мобилизуют из костной ткани. Молокообразование напрямую влияет на состояние минерального обмена животных, поскольку при значительном увеличении количества молока из организма кальций начинает вымываться из костной ткани, а если учесть, что перед отелом усвояемость кальция через пищеварительный тракт коровы снижается, то в лактационный период у животных возникает дисбаланс макроэлементов, что приводит к развитию ряда патологий остеодистрофического характера.

Нарушение макроминерального обмена веществ чаще всего выражается гипокальциемией, одним из основных заболеваний, с которым коровы сталкиваются во время транзитного периода. Тяжесть гипокальциемии определяется субклинической и клинической формами.

Субклиническая форма гипокальциемии проявляется неявными симптомами, такими как снижение удоя и аппетита, задержкой плаценты, отеками, снижением моторики рубца и фертильности. Клиническая гипокальциемия проявляется парестезией, тетанией, энцефалопатией, сердечной недостаточностью, судорогами (в тяжелых случаях), а также нарушениями остеодистрофического характера – хрупкостью, деформацией и переломами костей.

Поэтому, учитывая физиологические аспекты производственного цикла коров, который включает в себя адаптационный механизм сухостойного периода, завершение беременности, роды, послеродовый период и активный процесс молокообразования, на фоне полноценного кормления молочных коров необходимо обеспечивать коррекцию минерального гомеостаза животных, в том числе, с помощью полифункциональных фармакологических средств, воздействующих на большинство ключевых патогенетических звеньев при остео-дистрофических заболеваниях у КРС и обладающих высокой профилактической и терапевтической эффективностью.

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

Предварительно, у глубокостельных коров ( $n=40$ , за 30 дней до отела), был собран анамнез, проведен клинический осмотр, а также отобрана кровь для оценки биохимического гомеостаза (таблица 37).

При анализе таблицы у коров установлены отклонения ряда констант крови, характеризующих основные обмены веществ организма стельных животных. В частности, регистрировалась умеренная гипопропротеинемия, обусловленная снижением уровня общего белка на 8,8 % от нижних границ референсной нормы. Уменьшение альбуминовой фракции коррелировало с дефицитным по протеину состоянием, определяя состояние относительной гипоальбуминемии. На этом фоне, в глобулиновом спектре протеинограмм отмечено незначительное увеличение уровня  $\alpha$ -глобулинов на фоне снижения фракции  $\beta$ -глобулинов. Такая диспротеинемия обусловлена усилением биосинтеза белков острой фазы и подавлением (вследствие интоксикации, отчасти компенсаторно) продукции альбумина в гепатоцитах печени.

Таблица 37 – Результаты биохимических исследований крови коров до начала эксперимента ( $M \pm m$ ;  $n=40$ )

Показатели		Фактические значения	Норма
Белок, г/л		72,6±4,18	79–89
Альбумины, %		38,4±3,15	40–52
Глобулины, %	α	18,2±1,73	12,8–17
	β	9,3±0,64	10–17
	γ	34,1±2,43	25–40
Глюкоза, ммоль/л		3,71±0,68	2,2–3,9
Мочевина, ммоль/л		5,46±0,27	3,3–8,8
Холестерин, ммоль/л		4,92±0,42	4,7–6,2
АсАТ, Ед/л		137,61±8,22	45–110
АлАТ, Ед/л		42,86±3,17	6,9–35
Щелочная фосфатаза, Ед/л		186,43±9,31	17,5–152
Триглицериды, ммоль/л		0,32±0,01	0,33–0,79
Билирубин общий, Мкмоль/л		10,67±1,26	0,7–14
Кальций общий, ммоль/л		2,51±0,45	2,48–3,8
Фосфор неорганический, ммоль/л		1,94±0,54	1,4–2,3

Концентрация глюкозы, как основного показателя энергетического обмена, у всех животных сохранялась на достаточно высоком уровне нормативных значений.

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

метаболитов крови, в частности, билирубина, как показателя холестаза и кальция с фосфором, являющихся индикаторами состояния костной ткани.

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

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

При клиническом осмотре нами были отобраны животные с артрозами, артритами, деформациями копыт и тенденитами, из которых сформированы три группы по 10 животных в каждой – контрольная, содержащаяся на основном рационе кормления, и две опытных (таблица 38).

Таблица 38 – Схема научно-хозяйственного опыта (n=10)

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

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

Кровь для биохимического исследования отбиралась на 5 и 30 день после родов.

Результатами исследований установлено, что у коров контрольной группы после отела в раннем периоде лактации регистрировалась гипопротемия, повышенная активность аминотрансфераз, а также снижение уровня общего кальция на фоне высоких значений фосфора (таблица 39).

Таблица 39 – Результаты биохимических исследований крови коров на пятый день после отела ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатели		Группы		
		Контрольная	1 Опытная	2 Опытная
Белок, г/л		70,4±5,21	75,3±3,18	75,8±4,28
Альбумины, %		36,9±2,14	46,2±0,92	47,4±3,05
Глобулины, %	α	19,3±0,67	13,4±1,12	12,9±1,44
	β	8,8±0,70	9,7±0,67	10,1±0,82
	γ	35,0±2,61	30,7±1,76	29,6±1,29
Глюкоза, ммоль/л		2,53±0,43	2,84±0,24	2,92±0,57
Мочевина, ммоль/л		5,31±0,95	6,25±0,65	5,91±0,53
Холестерин, ммоль/л		3,84±0,57	4,13±0,77	4,74±0,37
АсАТ, Ед/л		138,22±9,28	121,71±5,24	119,65±6,25
АлАТ, Ед/л		45,70±2,06	28,95±3,17*	25,70±2,43**
Щелочная фосфатаза, Ед/л		169,37±8,45	148,71±6,32	149,22±5,49
Триглицериды, ммоль/л		0,30±0,03	0,34±0,02	0,33±0,02
Билирубин общий, Мкмоль/л		9,56±1,23	8,57±0,84	8,91±0,73
Кальций общий, ммоль/л		2,16±0,85	2,63±0,19	2,78±0,26
Фосфор неорганический, ммоль/л		2,34±0,39	1,86±0,58	1,84±0,43

Примечание: различия достоверны при \*  $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$  по отношению к контролю

При этом, в опытных группах под действием препарата произошло увеличение показателей белкового обмена, в частности, концентрации общего белка и его альбуминовой фракции. В сравнительном аспекте с фоновыми значениями уровень общего белка в первой опытной группе увеличился на 3,7 %, во второй опытной группе – на 4,4 %. С группой контроля процент повышения данного метаболита составил 6,9 и 7,7 % соответственно. И хотя динамика увеличения общего белка в опытных группах прослеживалась на уровне тенден-

ции и не имела статистически значимой достоверности, в сравнении с контрольными аналогами, у которых после отела гипопропротеинемия только усугубилась, его возрастание у опытных коров может служить показателем активизации белоксинтетической функции печени под действием компонентов препарата ковостим. На это указывает и увеличение доли альбуминовой фракции в протеинограммах опытных животных (на 20,3 и 23,4 % соответственно). Тогда как в контроле состояние гипоальбунемии на 5 день после отела усилилось. Межгрупповые различия с опытными коровами составили 25,2 и 28,5 %.

Под действием различных доз препарата произошла оптимизация белкового спектра сыворотки крови, обусловленная снижением белков-реактантов ( $\alpha$ -глобулинов) до значений видовой нормы, тогда как в контрольной группе коров диспротеинемия сохранялась на прежнем уровне с незначительными колебаниями отдельных фракций.

По всем группам отмечено снижение уровня глюкозы как основного энергетического субстрата, обеспечивающего нормальный лактопоз.

Повышенное содержание гепатоиндикаторных ферментов в крови контрольной группы коров сохранялось, указывая на наличие деструктивных процессов в клетках печени. Тогда как у опытных животных отмечено снижение трансфераз – АсАТ – на 11,9 и 13,5%, АлАТ – в 1,57 и 1,78 раза ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ).

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

И здесь можно сделать заключение, что на фоне плавного снижения ЩФ в опытных группах, высокие концентрации которого были обусловлены выходом в кровь плацентарного изоинзима в последние дни стельности, увеличе-

ние ее активности в группе контроля без подтверждения холестатического состояния в печени, скорее всего, связано с появлением в сыворотке костного изофермента как результат компенсаторного механизма обеспечения потребности организма в неорганических фосфатах. Это подтверждается высокими показателями неорганического фосфора в контрольной группе, концентрация которого превысила уровни P опытных коров в среднем в 1,25 раза. А достаточно низкие значения общего кальция, указывающие на дефицит данного минерала, скорее всего, связаны с резким его расходом на производство молозива, к которому организм коровы не успевает адаптироваться.

В опытных группах, напротив, наблюдается выравнивание макроэлементного дисбаланса, при котором кальций-фосфорное соотношение составляет 1,43 : 1 и 1,5 : 1 против 0,92 : 1 контрольной группы. При этом, за период скармливания ковостима опытным коровам концентрация кальция в крови не только не снизилась, а, напротив, возросла на 4,8 и 10,7 %, сохраняя адекватное обеспечение кальция и фосфора в правильном соотношении, способствуя максимальной продуктивности коров в период лактации.

Следует учитывать, что отел и, в целом транзитный период, является наиболее сложным физиологическим периодом для животного, характеризующимся глубокими метаболическими изменениями в организме, связанными с перестройкой всех адаптационных систем, направленных на рождение теленка и последующую лактацию. На этом фоне, дефицит обменной энергии в первые недели после родов, а также резкое снижение концентрации кальция из-за высокой потребности организма в нем для производства молозива и молока, способствует развитию эндогенной интоксикации за счет нарушения функций нервной и мышечной систем, задержке движения содержимого кишечника, повышению риска развития инфекций и, как следствие, к образованию и накоплению в организме различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному метаболизму.

По результатам лабораторного исследования крови коров, участвующих в эксперименте, установлено, что применение препарата ковостим приводит к снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации (таблица 40).

Таблица 40 – Влияние ковостима на уровень эндогенной интоксикации в организме коров ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

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

Различия достоверны \*  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля

При измерении использовались различные длины волн: 237 нм (свидетельствуют о нарушении внутриклеточного гомеостаза и накоплении вторичных метаболитов, включая гидрофобные токсины, которые демонстрируют высокое структурное сходство с биологическими компонентами, присутствующими в плазме крови. Эти токсины находятся в связанном состоянии в форме комплексов с альбумином или липопротеинами низкой плотности), 254 нм (позволяют выявить фракции МСМ, обусловленные аккумуляцией промежуточных продуктов интенсивного протеолиза, таких как гормоны, серотонин и продукты деградации фибрина. Эти данные предоставляют информацию о метаболических изменениях, происходящих в клетках под воздействием исследуемых факторов.) и 280 нм (использовалась для анализа фракций МСМ, связанных с накоплением биологически активных веществ, включая остатки ароматических аминокислот (триптофан, тирозин, фенилаланин), компонентов нуклеиновых кислот, гетероциклических аминокислот (гистидин) и серо-содержащих аминокислот (цистин)).

Под действием препарата в опытных группах произошло умеренное снижение отдельных фракций среднемолекулярных пептидов.

При длине волны 237 нм уровень МСМ в первой опытной группе был ниже показателя контроля на 9,5 %, во второй опытной группе – на 13,1 %. При длине волны 254 нм – на 10,5 и 18,4 % и при длине волны 280 нм – на 16,1 и 19,6 % соответственно.

Из результатов таблицы следует, что наибольшее влияние препарат ко-востим оказывает на снижение эндотоксинов, связанных с веществами среднего молекулярного веса (при спектре их поглощения на длине волны 254 нм) и высокого молекулярного веса (регистрируемые при длине волны 280 нм).

При этом МСМ 254 нм образуются при катаболических процессах и являются продуктами распада клеток, ксенобиотиками, веществами микробной природы, обладающими высоким сродством к биологическим структурам, находящимся в плазме в практически полностью связанном состоянии в виде комплексов с альбумином или липопротеинами низкой плотности (Т.И. Виткина, 2014). Тогда как МСМ 280 нм относят к эндогенным соединениям, содержащим анаболические фракции биологически активных веществ.

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

Клинически у коров контрольной группы признаков гипокальцемии выявлено не было, однако животные отличались меньшей активностью и некоторым угнетением. Отмечено снижение аппетита.

В течение первых суток после отела у коров всех групп, участвующих в эксперименте, отбирались пробы молозива для определения химического состава и показателей минерального обмена – кальция и фосфора.

Молозиво представляет собой секрет молочной железы, вырабатываемый коровой после рождения теленка как основной продукт его питания в первые часы и дни жизни при переходе от плацентарного питания к питанию в условиях внешней среды. Молозиво является единственным источником питательных веществ новорожденного, обеспечивая его основные потребности в энергии, пластических и минеральных веществах (Федоров Ю.И. Иммунопрофилактика болезней новорожденных телят // Ветеринария. –1996. – № 11. – С. 3–6).

Продолжительность молозивного периода у коров колеблется от 5 до 7 дней, а далее, его состав и свойства постепенно приближается к показателям цельного молока.

Органолептически молозиво имело вид густого вещества желто-кремового цвета, солёного на вкус, вязкой консистенции. Основные физико-химические показатели молозива коров представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Влияние ковостима на физико-химические показатели и качество молозива коров ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатель	Группа		
	Контрольная	1 Опытная	2 Опытная
Кислотность, °Т	43,2±3,14	43,7±1,26	44,1±2,05
Массовая доля сухих веществ, %	25,9±0,84	26,1±1,22	26,0±0,67
Массовая доля жира, %	5,9±0,43	6,1±0,36	6,1±0,52
Массовая доля лактозы, %	2,3±0,16	2,2±0,24	2,4±0,09
Массовая доля общего белка, %	17,7±0,95	18,1±1,04	18,4±0,73
Массовая доля сывороточных белков, %	2,35±0,13	2,49±0,28	2,5±0,25
Са, мг	199,3±6,24	215,8±7,30*	229,7±5,42*
Р, мг	118,2±4,15	120,7±5,34	123,8±4,18

Различия достоверны \*  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля

Результатами исследований установлено, что по основным показателям качества молозиво от коров опытных групп превосходило молозиво, полученное от коров группы контроля.

Такой показатель, как кислотность был достаточно высоким по всем группам, что обусловлено увеличенным содержанием в нем белков, однако у коров, получавших на протяжении месяца ковостим, его значения превышали величину кислотности контрольных животных на 1,15–2,1 %, в зависимости от дозы скармливания препарата.

Аналогичные результаты прослеживались и по содержанию массовой доли сухих веществ, жира и белка. Максимальные межгрупповые различия по данным показателям составили 0,8; 3,4 и 3,9 %.

Концентрация сывороточных белков молозива коров первой опытной группы превышала значения контрольных животных на 5,9 %, второй опытной группы – на 6,4 %. Подобные различия указывают на то, что под воздействием препарата ковостим произошла активизация синтезирующих процессов в организме стельных коров, обеспечивающих, в первую очередь, увеличение пула иммуноглобулинов, а также концентрацию альбуминов. Именно сывороточные белки молозива способствуют защите новорожденного теленка от инфекций, формируя колостральный иммунитет, а также способствуют развитию его иммунной системы.

В молозиве подопытных коров всех групп регистрировались высокие концентрации кальция. Однако, его обеспеченность у животных, получавших с кормами ковостим, была достоверно выше – на 8,3 % по первой опытной группе и на 15,3 % – во второй опытной группе ( $p < 0,05$ ). Исходя из результатов эксперимента можно сделать вывод, что препарат ковостим обеспечивает более высокую биодоступность кальция за счет компонентов, входящих в его состав, одновременно с этим, снижая его мобилизацию из костной ткани коров.

Уровень фосфора в опытных группах превышал показатели контрольных коров на 2,1 и 4,7 % соответственно.

Через 30 дней после отела у коров, участвующих в эксперименте, повторно была отобрана кровь и молоко для выявления динамики изучаемых показателей (таблица 42, 43).

Таблица 42 – Результаты биохимических исследований крови коров на 30 день после отела ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатели		Группы		
		Контрольная	1 Опытная	2 Опытная
Белок, г/л		76,3±6,18	78,4±3,22	77,5±5,31
Альбумины, %		38,3±4,11	43,4±3,50	40,5±2,16
Глобулины, %	α	13,2±1,06	13,9±0,84	12,6±1,90
	β	8,2±0,53	12,2±0,39	11,7±0,42
	γ	40,3±3,18	30,5±2,43	35,2±2,73
Глюкоза, ммоль/л		2,63±0,18	2,57±0,31	2,61±0,40
Мочевина, ммоль/л		7,23±0,52	6,84±0,30	7,21±0,29
Холестерин, ммоль/л		4,41±0,22	5,14±0,53	4,80±0,48
АсАТ, Ед/л		113,42±5,81	102,19±6,43	106,53±7,04
АлАТ, Ед/л		33,20±1,47	29,18±0,76	27,31±2,14
Щелочная фосфатаза, Ед/л		126,50±6,41	84,17±3,29*	105,23±4,72
Триглицериды, ммоль/л		0,27±0,05	0,29±0,02	0,28±0,04
Билирубин общий, Мкмоль/л		7,13±0,95	7,22±0,57	7,61±0,81
Кальций общий, ммоль/л		2,33±0,41	2,48±0,37	2,50±0,34
Фосфор неорганический, ммоль/л		2,11±0,18	1,82±0,36	1,74±0,09*

Примечание: различия достоверны при \*  $p \leq 0,05$  по отношению к контролю

В биохимической картине сыворотки крови лактирующих коров всех групп прослеживалась тенденция к нормализации основных параметров обменных процессов, при которой исследуемые показатели соответствовали референсным значениям нормы.

Однако в опытных группах темпы роста ряда констант крови имели более высокие значения. Различия с контрольной группой по общему белку составили 1,5–2,8 %, альбуминам – 5,7–13,3 %, общему кальцию – 6,4–7,2 %. Одновременно с этим, прослеживалась направленность к снижению ферментной активности, в частности, по показателям аминотрансфераз установлено их снижение в опытных группах на 12,1 и 17,7 % (АлАТ) и 6,1 и 9,9 % (АсАТ). По щелочной фосфатазе межгрупповые различия с контролем составили 33,6 % ( $p \leq 0,05$ ; первая опытная группа) и 16,8 % (вторая опытная группа).

В результате проведенных исследований установлено, что молоко, полученное от коров опытных групп, по некоторым физико-химическим показателям превосходило молоко коров контрольной группы.

Таблица 43 – Физико-химические показатели молока коров через 30 дней после отела ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатель	Группа		
	Контрольная	1 Опытная	2 Опытная
Кислотность, °Т	19,2±1,24	19,4±1,07	19,4±0,86
Массовая доля сухих веществ, %	8,68±0,43	8,67±0,67	8,72±0,55
Массовая доля жира, %	3,17±0,18	3,16±0,09	3,23±0,24
Массовая доля лактозы, %	4,32±0,56	4,41±0,39	4,40±0,48
Массовая доля общего белка, %	2,82±0,43	3,01±0,14	2,96±0,08
Массовая доля сывороточных белков, %	7,96±0,57	8,18±0,28	8,01±0,36
Са, мг	117,6±6,28	121,4±7,04	120,9±5,42
Р, мг	93,5±3,72	96,9±4,22	97,7±4,9

В нем было больше сухого вещества и его компонентов, таких как белок, жир, молочный сахар (в среднем, на 2,6 %).

Различия по кальцию и фосфору составили по группам 3,2 и 3,6 % (первая опытная) и 2,8 и 4,5 % (вторая опытная) соответственно. Однако кальций-фосфорное соотношение во всех группах, включая контрольную, составило 1,26 : 1–1,24 : 1, что говорит о недостаточности в рационе кальция (в норме соотношение кальция и фосфора в молоке коров должно быть 1,4 : 1).

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

Однако, из-за резкого увеличения потребности организма в кальции после отела для производства молока и молозива у коров не происходит его депонирование в костной ткани, что и показали результаты наших исследований.

### 2.3.5.2.2 Терапевтическое действие ковостима при рахите телят

Рахит у телят представляет собой хроническое патологическое состояние, поражающее растущий молодняк крупного рогатого скота. Данное заболевание обусловлено дисфункцией фосфорно-кальциевого метаболизма и дефицитом витамина D. В результате этих нарушений происходит аномальная минерализация костной ткани, что приводит к её структурным деформациям, функциональной слабости и замедлению процессов роста. Клинические признаки рахита у телят чаще всего проявляются в возрастной период от 2 до 5 месяцев, что особенно характерно для зимне-стойлового сезона.

Опыт по изучению терапевтической эффективности препарата ковостим проведен на молодняке телят черно-пестрой породы 4–5 месячного возраста в условиях ЛПХ Халдаров И. Ю. (Российская Федерация, Самарская область).

Причиной проведения эксперимента в данном хозяйстве был высокий процент телят с нарушениями минерального обмена веществ. Основными причинами заболевания явилось нарушение минерального обмена у маточного поголовья или самих телят, а также недостаток активной формы витамина D, что приводит к плохому усвоению кальция из рациона.

Основные клинические признаки заболевания проявлялись отставанием в росте, слабостью, снижением аппетита и двигательной активности, тусклым шерстным покровом, нарушением тургора кожи, деформацией и болезненностью костей и суставов при пальпации, задержкой прорезывания зубов, обусловленные выраженными нарушениями метаболических функций организма животных (рис. 76).

Для подтверждения диагноза «рахит» был проведен биохимический анализ крови по основным показателям, характеризующим состояние опорно-двигательного аппарата телят (таблица 44).



Рисунок 76 – Телята с клиническими признаками рахита (слабость, снижение аппетита, тусклость шерстного покрова, нарушение тургора кожи, опухание запястных, локтевых и коленных суставов)

Таблица 44 – Биохимические показатели сыворотки крови телят до начала эксперимента ( $M \pm m$ ;  $n=20$ )

Показатели		Значения	Референсные пределы
Белок, г/л		59,6±3,95	56–69
Альбумины, %		41,4±2,81	40–49
Глобулины, %	α-глобулины	13,6±0,93	16–20
	β-глобулины	24,3±1,72	13,7–19
	γ-глобулины	20,7±2,11	20,4–21
Мочевина, ммоль/л		2,8±0,76	1,63–3,1
АсАТ, Ед/л		26,7±2,40	29–67
АлАТ, Ед/л		<b>136,2±11,74</b>	14–39
Щелочная фосфатаза, Ед/л		<b>175,7±8,52</b>	17–153
Кальций общий, ммоль/л		<b>1,8±0,71</b>	2,1–3,1
Фосфор неорганический, ммоль/л		2,9±0,43	1,48–2,9

Из анализа табличных данных установлено, что концентрация общего белка в сыворотке крови телят находилась на нижних границах референсной нормы, тем не менее, в белковом спектре выявлялась диспротеинемия, обусловленная снижением уровня α-глобулинов на фоне возрастания фракции β-

глобулинов. Подобная картина может быть обусловлена развитием патологического состояния, связанного, в том числе, с усиленной выработкой плазмочитов костного мозга, которые, скапливаясь в последнем, поражают кости скелета. Это косвенно подтверждается высокими значениями активности щелочной фосфатазы, свидетельствующими об интенсификации процессов формирования органического матрикса костной ткани у растущих животных. Однако в условиях дисбаланса минерального обмена, связанного с дефицитом кальция в сыворотке крови, это может привести к патологическим изменениям в зоне роста костей, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов регуляции этих процессов. Рост активности аланинаминотрансферазы указывает на сопутствующее поражение печени телят.

Для проведения эксперимента было отобрано 30 телят с диагнозом «рахит», разделенных на 2 группы – контрольную и опытную (n=15). Контрольная группа содержалась на кормах основного рациона, тогда как опытные телята в течение 30 дней получали болюсы с препаратом ковостим в дозе 25 грамм на животное один раз в день.

В течение эксперимента проводился ежедневный клинический контроль молодняка, участвующего в эксперименте, учитывалась симптоматика заболевания, а также оценка физиологического состояния и метаболического статуса животных по биохимическим показателям крови в начале и в конце опыта.

Следует учитывать, что в основе патогенеза рахита лежат нарушения окислительно-восстановительных процессов и минерального обмена веществ. Обычный путь превращения (цикл Кребса), происходящий при участии ферментов, при рахите нарушается. Это приводит к накоплению в крови и тканях недоокисленных продуктов межклеточного обмена, нарушению функций многих органов и систем, к сдвигу кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. Это ацидотическое состояние вызывает активизацию функции паращитовидных желёз и коры надпочечников. Паратгормон оказывает прямое стимулирующее действие на образование лимонной кислоты, которая, образуя

растворимые соединения с кальцием, транспортирует его из костного депо в кровь. Чем более активна стимуляция костной ткани паратгормоном, тем больше секретруется цитрата и тем большее количество кальция может раствориться и перейти из кости в плазму. Затем паратгормон вторично снижает реабсорбцию фосфатов в канальцах почек. Фосфаты выводятся из организма в большом количестве с мочой, вызывая гипофосфатемию. Таким образом, паратгормон способствует деминерализации костяка как непосредственно через цитратный механизм, так и путём увеличения почечной экскреции фосфатов. Всё это приводит к нарушению минерального обмена, расстройство которого является ведущим в патогенезе рахита. В сыворотке крови уменьшается уровень общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора (Гертман А. М., 2025; Маслова Т. В., 2008; Зуев Н.П. с соавт., 2024).

В ходе терапевтических мероприятий установлено, что у опытных телят, начиная с 9–10 дня скармливания ковостима, произошло улучшение аппетита и общей физиологической активности. При пальпации суставов у 11 из 15 телят к 24–27 дню эксперимента уменьшилась болезненность, снизилась хромота, улучшилось состояние шерстного покрова, повысился тургор кожи за счет восстановления питьевого режима. У контрольных аналогов, напротив, клинические показатели ухудшились, что проявлялось снижением массы тела, аппетита, двигательной активности. Хромота и болезненность при ходьбе сохранялась.

Повторное взятие крови телят через 30 дней опыта выявило позитивные сдвиги в гомеостазе (таблица 45). За период опыта уровень общего белка в группе, получавшей ковостим, увеличился на 14,8 %, тогда как в контрольной группе его показатель сохранялся в фоновых значениях с незначительной тенденцией к повышению на 3,0 %.

Таблица 45 – Биохимические показатели сыворотки крови телят на 30 день эксперимента (M±m; n=15)

Показатели		Опытная группа	Контрольная группа
Белок, г/л		68,4±13,82	61,4±5,23
Альбумины, %		43,60±3,52	40,8±1,85
Глобулины, %	α-глобулины	18,4±0,72	14,8±0,53
	β-глобулины	19,2±2,33*	22,6±1,49
	γ-глобулины	18,8±0,75	21,8±2,53
Мочевина, ммоль/л		3,2±0,43	2,9±0,62
АсАТ, Ед/л		35,5±4,07	23,7±3,45
АлАТ, Ед/л		<b>110,0±21,9</b>	<b>124,6±8,51</b>
Щелочная фосфатаза, Ед/л		124,4±11,42*	<b>183,5±13,38</b>
Кальций общий, ммоль/л		2,3±0,18	<b>1,9±0,34</b>
Фосфор неорганический, ммоль/л		2,7±0,53	3,2±0,60

Примечание: различия достоверны при \*  $p \leq 0,05$  по отношению к контролю

Выявляемая ранее диспротеинемия нивелировалась за счет нормализации глобулинового спектра протеинограмм. Уровень α-глобулинов снизился на 35,3 %, в то время как уровень β-глобулинов значительно уменьшился на 20,9 %, что подтверждается высокой степенью достоверности ( $p \leq 0,05$ ). Также были зафиксированы существенные изменения в ферментном обмене. Уровень аланинаминотрансферазы уменьшился на 19,2 %, тогда как уровень аспартатаминотрансферазы возрос на 31,8 %, оставаясь в пределах референсных значений. Тогда как в группе контроля динамика ферментов печени изменилась незначительно (АсАТ снизился на 11,2 %, АлАТ – на 8,5 % соответственно). При этом значения аланинаминотрансферазы все еще превышали границы видовой нормы, характеризуя функциональную нагрузку на гепатоциты печени вследствие развития общего метаболического синдрома у телят.

У опытных животных зарегистрировано повышение уровня общего кальция в крови в среднем на 27,8 % от первоначальных показателей, что указывает на постепенное увеличение как самого кальция в крови, так и на улуч-

шение его всасывание в кишечнике. При этом уровень фосфора наоборот снизился на 6,9 %. Межгрупповые различия по данным микроэлементам составили 21,1 % (Ca) и 18,5 % (P).

Одним из важнейших показателей метаболизма костной ткани у телят является щелочная фосфатаза, увеличение которой в сыворотке крови при рахите относится к компенсаторным механизмам обеспечения потребности организма в неорганических фосфатах. Снижение фермента у телят опытной группы явилось положительным прогностическим признаком, указывающим на эффективность проводимой терапии ковостимом, нормализацию костного метаболизма и прекращения разрушения костной ткани (повышение активности остеобластов). К концу исследований ее концентрация снизилась в 1,41 раза ( $p \leq 0,05$ ), тогда как у контрольных телят, напротив, значения ЩФ в сравнении с фоновыми показателями возросли на 4,4 %, а в сравнении с телятами, получавшими фармакологическую терапию разница составила 47,5 %.

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

Таким образом, применение препарата ковостим, содержащего в своем составе витаминные и минеральные остеотропные компоненты синтетического и природного происхождения, на фоне регулярного моциона обеспечивает стойкий терапевтический эффект при рахите у телят.

## 2.3.6 Экономическая эффективность остеотропных препаратов

### 2.3.6.1 Экономическая эффективность силиостина при терапии дисхондроплазии у индюков

Экономическая терапевтическая эффективность лекарственного средства в ветеринарной практике оценивается по результатам обеспечения продуктивного здоровья животных при возникновении определенной патологии в хозяйствах и на территориях, где они осуществляются, и определяется путем сопоставления потенциального и фактического экономического ущерба, причиняемого данной патологией, а также отношением предотвращенного ущерба к затратам на осуществление лечебных мероприятий.

Расчет экономической эффективности препарата силиостин проведен по результатам его применения как средства патогенетической терапии при дисхондроплазии сельскохозяйственной птицы на основе «Методики определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» и рекомендаций И. Н. Никитина по ее применению (2012).

Таблица 46 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения силиостина при лечении дисхондроплазии у индюков

Показатель	Опыт	Контроль
Оценочная стоимость г препарата, руб.	0,15	–
Кол-во препарата на гол. за 30 дней, г	0,368	–
Затраты корма на индюка в день, г	0,614	0,65
Стоимость 1 кг ПК-1, руб	68,8	
Закупочная стоимость одной индейки, руб	400,0	
Падеж птицы, гол.	0	0
Цена реализации мяса индейки за 1 кг, руб	520,0	
Средняя живая масса 1 птицы, кг	20,6	19,1

Экономическая эффективность ( $\mathcal{E}p$ ) применения препарата силиостин при терапии дисхондроплазии представляет собой отношение экономического эффекта ( $\mathcal{E}\mathcal{a}$ ) к ветеринарным затратам.

Определение экономических показателей проводилось сравнением опытной и контрольной групп птиц.

Экономический эффект ( $\mathcal{E}\mathcal{a}$ ) от проведения ветеринарных мероприятий является разностью показателей стоимости продукции ( $\mathcal{D}\mathcal{c}$ ) – полученной дополнительно в результате применения силиостина и затрат на ветеринарные и зоотехнические мероприятия ( $\mathcal{Z}\mathcal{v}\mathcal{z}$ ).

Формула расчёта данного показателя:

$$\mathcal{E}\mathcal{a} = \mathcal{D}\mathcal{c} - \mathcal{Z}\mathcal{v}\mathcal{z}, \text{ где:}$$

$\mathcal{D}\mathcal{c}$  – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения силиостина, руб.;

$\mathcal{Z}\mathcal{v}\mathcal{z}$  – затраты на ветеринарные и зоотехнические мероприятия, падеж, руб.

Формула расчета стоимости продукции, полученной дополнительно:

$$\mathcal{D}\mathcal{c} = (A \times \mathcal{C}\mathcal{I}_1 \times \mathcal{V}\mathcal{n}\mathcal{o}) - (A \times \mathcal{C}\mathcal{I}_1 \times \mathcal{V}\mathcal{n}\mathcal{b}),$$

где:

$\mathcal{V}\mathcal{n}\mathcal{o}$  – количество продукции, полученной от птиц опытной группы (расчет на одной индейки), руб.;

$\mathcal{V}\mathcal{n}\mathcal{b}$  – количество продукции, полученной от птиц контрольной группы (расчет на одной индейки), руб.;

$A$  – количество индеек в группе, голов;

$\mathcal{C}\mathcal{I}_{1,2}$  – цены реализации единицы продукции, руб.

Ветеринарные и зоотехнические затраты ( $\mathcal{Z}\mathcal{v}\mathcal{z}$ ) – представляют собой разность всех сумм расходов, связанных с проведением всех мероприятий и каких-либо других затрат, направленных на выращивание индеек в опытной группе, а также аналогичным затратам в контрольной группе.

Формула расчета ветеринарных и зоотехнических затрат:

$$\mathcal{Z}\mathcal{v}\mathcal{z} = \mathcal{Z}\mathcal{m} + \mathcal{Z}\mathcal{o}\mathcal{t} + \mathcal{O}\mathcal{o}\mathcal{t} \text{ где:}$$

$\mathcal{Z}\mathcal{m}$  – материальные затраты (стоимость препарата, затраты корма, материальные потери, связанные с падежом), руб.;

$Z_{от}$  – затраты на оплату труда, руб.;

$O_{от}$  – отчисления от оплаты труда, руб.

Итого:

Стоимость препарата, использованного в опытной группе за экспериментальный период 30 дней:  $0,15 \text{ рублей} \times 368,0 \text{ грамм} \times 14 \text{ голов} = 773,64 \text{ руб.}$

Исходя из этого стоимость материальных затрат составила:

$$Z_{вз_о} = 773,64 + (0,000614 \times 14 \times 30 \times 68,8) + (400,0 \times 14) = 6391,38 \text{ руб.}$$

$$Z_{вз_к} = (0,00065 \times 14 \times 30 \times 68,8) + (400,0 \times 14) = 5618,78 \text{ руб.}$$

$$Z_{вз} = 6391,38 - 5618,78 = 772,6 \text{ руб.}$$

$$O_{от} = 653,20 \text{ руб.}$$

$$Z_{вз} = 772,6 + 653,2 = 1425,8 \text{ руб.}$$

Стоимость мясной продукции, полученной дополнительно за счет применения силиостина, составила:

$$D_c = (14 \times 520,0 \times 20,6) - (14 \times 520,0 \times 19,1) = 10920 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность от применения препарата силиостин составила:

$$Ээ = 10920 - 1425,8 = 9494,2 \text{ руб.}$$

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат составила:

$$Эр = 9494,2 : 1425,8 = 6,7 \text{ руб.}$$

Таким образом, экономический эффект от применения препарата силиостин при терапии дисхондроплазии у индеек составил 6,7 рублей на один рубль затрат.

### 2.3.6.2 Экономическая эффективность ковостима при терапии рахита у телят

Для оценки экономической эффективности ковостима телятам при рахите в хозяйстве, из телят 4–5 месячного возраста было сформировано 2 группы (опытная и контрольная). Опытная группа телят (n=15) получала ковостим с кормом 1 раз в день в течение 30 дней, в дозе 25 г на голову. Контрольная группа (n=15) препараты не получала. Данные для расчета экономической эффективности применения ковостима телятам при рахите представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения ковостима телятам при рахите

Показатель	Опыт	Контроль
Оценочная стоимость препарата (25 г) на 1 теленка/день, руб.	4,42	–
Стоимость препарата на курс на 1 теленка, руб.	132,6	
Средняя масса телят по группе на начало опыта, кг	129,6	129,3
Средняя масса телят по группе на 30 день опыта, кг	149,8	136,2
Прирост массы тела за период опыта, кг	20,2	12,9
Средняя закупочная стоимость 1 кг живого веса говядины, руб.	550,0	
Затраты на оплату труда и отчисления от оплаты труда, руб.	7425,0	7425,0
Затраты корма на теленка в день, р	27,39	

Таким образом, на весь период эксперимента было израсходовано  $25 \times 15 \times 30 = 11250$  г ковостима.

Стоимость лечения одного теленка составила:  $4,42 \times 30 = 132,6$  руб.

Стоимость лечения опытных телят (n=15) за весь период опыта составила  $132,6 \times 15 = 1989,0$  руб.

Следовательно, материальные затраты на ветеринарные мероприятия с учетом затрат на оплату труда и отчисления от оплаты труда составили:

$$Зв = 7425 + 1989,0 = 9414,0 \text{ руб.};$$

Стоимость живой массы говядины, полученной дополнительно за счет применения препарата, составила:

$$Dc_o = 15 \times 550 \times 20,2 = 166650,0 \text{ руб.};$$

$$Dc_k = 15 \times 550 \times 12,9 = 106425,0 \text{ руб.};$$

Дополнительная стоимость от последующей реализации мяса:

$$Dc = 174900 - 106425 = 60225,0 \text{ руб.}$$

Исходя из этого стоимость материальных затрат составила:

$$60225,0 - 9414,0 = 50811,0 \text{ руб.}$$

Следовательно, экономический эффект от применения средства составляет:  $Ээ = 50811,0 \text{ руб.}$

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат составила:

$$Эр = 50811 : 9396 = 5,4 \text{ руб.}$$

Таким образом, экономический эффект от применения ковостима при рахите у телят составил 5,4 рубля на один рубль затрат.

### 3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в животноводстве наблюдается значительный интерес к исследованиям, направленным на разработку эффективных методов профилактики метаболических нарушений в организме животных, с особым акцентом на состояние костной ткани. Данная тенденция обусловлена увеличением частоты патологических изменений в метаболических процессах и заболеваний опорно-двигательного аппарата. Эти патологии характеризуются нарушениями двигательной функции, задержкой роста, снижением прироста массы тела и преждевременной выбраковкой продуктивных животных.

Метаболизм является фундаментальной функцией организма, которая лежит в основе всех его биологических процессов. Нарушения обмена веществ представляет собой одну из наиболее актуальных проблем в современном животноводстве различных стран. Особое внимание заслуживают патологии, связанные с дисбалансом минерального обмена, которые занимают значительное место среди незаразных заболеваний сельскохозяйственных животных.

Ключевым аспектом обеспечения оптимального функционирования костных тканей является синхронизация метаболических процессов органического матрикса с общим минеральным обменом организма. Проблема приобретает особую актуальность в скотоводстве, где исследования, посвященные особенностям регенерации костной ткани у крупного рогатого скота, представлены в ограниченном количестве (Нейланд Я. А., 1986; Михайлова Г. Н., 2010; Марус С. И. 2017).

Несмотря на значительную распространённость заболеваний остеодистрофического характера, они не вызывают столь же острой реакции у практикующих специалистов, как инфекционные заболевания, поскольку не приводят к внезапным и чрезвычайным ситуациям. Тем не менее, нарушения минерального обмена оказывают существенное негативное влияние на развитие и

продуктивность животных. На животноводческих предприятиях остеодистрофия у взрослого поголовья и рахит у молодняка являются одними из наиболее распространённых патологий, в основе которых лежит дефицит микро- и макроэлементов, характеризующаясь, прежде всего, нарушениями морфологического и структурного состава костной ткани. В случае мелких непродуктивных животных преобладают травмы, переломы и дисплазии. Однако эти патологии также затрагивают и другие функциональные системы организма, включая сердечно-сосудистую, нервную, дыхательную, пищеварительную и систему крови. Наиболее частые изменения характеризуются развитием алиментарной анемии, снижением адаптационных и резистентных свойств организма, нарушением параметров телосложения и развитием кахексии (Нестерова А. А. 1988; Циулина Е. П., 2004; Оножеев, А. А., 2006; Мовеаров Х. Д., 2007; Первозчиков Л. А., 2013).

В последние годы в мясном птицеводстве наблюдается тенденция к увеличению случаев развития различных остеопатологий, что обусловлено дефицитом макро- и микроэлементов в кормовых рационах сельскохозяйственной птицы. У высокопродуктивных бройлеров это приводит к дистрофическим нарушениям костной ткани, проявляющимся слабостью нижних конечностей (дисхондроплазией), остеопорозом и патологическими переломами костей.

Интенсивный рост массы тела цыплят-бройлеров с первых дней жизни, практически всегда опережает рост и развитие костной ткани, формирование которой связано с особенностями минерализации в остеогенезе. Подобное несоответствие вызывает негативные метаболические изменения в организме птицы, усугубляя риск возникновения остеопатологий.

Аналогичные проблемы репаративного остеогенеза привлекают внимание специалистов и в области терапии мелких домашних животных. Увеличение числа травм у животных и разнообразие осложнений при их лечении требуют разработки новых подходов к оптимизации репаративного остеогенеза.

На сегодняшний день в медицинской практике предложено значительное количество средств и способов для оптимизации репаративного остеогенеза, однако в практической ветеринарной деятельности врачи по-прежнему сталкиваются с проблемой длительно незаживающих переломов.

Это еще раз указывает на то, что необходимо дальнейшее выяснение биологических законов заживления переломов и, следовательно, изыскание средств, способствующих оптимизации репаративной регенерации костной ткани (Плотинская Л. В., 1994; Подобед, Л. И., 2014; Нуралиев Е. Р., 2017; Захарова, Е. В., 2018; Причард Э., 2020).

Препаратов целевого назначения, действующих непосредственно на процессы оссификации и репаративного остеогенеза опорно-двигательной системы животных, в ветеринарии, практически, нет. Для профилактики и лечения патологий костной системы различного генеза специалисты обычно прибегают к использованию комплексных препаратов, содержащих макроэлементы, такие как кальций и фосфор, а также витамин D. Однако, следует учитывать, что к остеотропным минералам относятся и ряд микроэлементов, включая цинк, марганец, магний, бор, которые играют ключевую роль в формировании и поддержании физиологических функций костного матрикса.

В дополнение к вышеизложенному, при разработке комплексных препаратов, обладающих специфическим действием на костную ткань, следует акцентировать внимание на кремний, который, являясь остеогенным минералом, принимает непосредственное участие в механизмах роста и репарации остеоцитов. Его максимальная концентрация находится внутри активных клеток кости – цитоплазме остеобластов (в митохондриях), участвующих в образовании межклеточного вещества и локализованных в области активного роста молодых костей. Формирование костной ткани зависит от активности остеобластов, которые синтезируют органический матрикс и модифицируют процессы кальцификации (Фомичев Ю. П., 2006, 2017; Мансурова Л. А., Федчишин О. В., Трофимов В. В. и др., 2009; Степанова Л. Г., 2014; Тяпкина Е. В., 2018).

В связи с вышеперечисленным, целью наших исследований явилась разработка, фармако-токсикологическая оценка и научно-обоснованная система практического применения препаратов, обладающих остеотропным действием при патологиях опорно-двигательного аппарата у животных и птицы.

Исследования проведены в период с 2018 по 2025 годы в условиях отдела фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии») в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального агентства научных организаций и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Клинические и научно-производственные эксперименты выполнялись в учебно-опытном хозяйстве «Кубань», ветеринарной клинике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», ветеринарных клиниках «Биосфера (ИП Решетникова Н.Г)» и «Ветеринарный лазарет», Краснодарской городской благотворительной общественной организации «Приют для пострадавших животных «Краснодог» (г. Краснодар), КФХ Ермакова Н. Л. (Краснодарский край), ЛПХ – Халдаров Исраил Юсупович (Самарская область).

Основными объектами исследования явились остеотропные препараты картисилан, силиостин и ковостим, дополнительными – лабораторные и продуктивные животные, сельскохозяйственная птица, кошки и собаки (беспородных и различных пород, собаки – лабрадор, овчарки, шпиц, джек-рассел-терьер, ретривер, кошки – британская, персидская, корниш-рекс, британская короткошерстная, шотландская вислоухая, сиамская).

Картисилан (*Kartisilan*) – комплексный препарат, в состав которого входят биологически активные вещества и компоненты, взаимодополняющие и синергидно действующие на многие звенья процесса репаративного остеогенеза – кальция глицерофосфат (*Calcii glycerophosphas*), холекальциферол

(*Cholecalciferol*), дигидрокверцетин (*Taxifolin*), хондроитина сульфат натрия (*Chondroitini sulfas*), глюкозамина гидрохлорид (*Glucosamine hydrochloridum*), метилсульфонилметан (*Methylsulfonylmethane*) и ортокремниевая кислота.

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

Ковостим (*Kovostim*) – комплексный препарат для профилактики и лечения остеодистрофических заболеваний у крупного рогатого скота, содержащий в своем составе менахинон 7 (*Menaquinon 7*), L-пролин (*L-Proline*), кальция аскорбат (*Calcium ascorbate*), кальция лактат (*Calcii lactas*) и бентонит (*Bentonite*) Кантемировского месторождения Воронежской области.

В ходе фармацевтической разработки определен компонентный состав и установлены основные физико-химические характеристики препаратов. Так, картисилан по внешнему виду представляет собой однородный мелкий белый порошок с легким кремовым оттенком. В качестве действующих веществ содержит (в г/100): кальция глицерофосфат – 17,0; витамин D<sub>3</sub> – 0,004; дигидрокверцетин – 17,0; хондроитина сульфат натрия – 11,0; глюкозамина гидрохлорид – 17,0; метилсульфонилметан – 17,0; шелуха риса (лузга) тонкоизмельченная – остальное.

Выпускается расфасованным по 100, 200 и 500 г в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги или в пластиковых банках из непрозрачного ПЭВП. Хранится в закрытой герметичной упаковке, в прохладном, с умеренной влажностью, защищенном от солнечных лучей месте. Температура хранения от 0 °С до + 25 °С при относительной влажности не более 75 %. Срок годности картисилана при соблюдении условий хранения составляет 2 года.

Силиостин по внешнему виду представляет собой сыпучий мелкодисперсный порошок молочно-коричневатого цвета с зеленым отливом, с глинисто-травяным запахом, не имеющий вкуса. В качестве действующих веществ силиостин содержит (г/100): траву хвоща полевого – 15,0; почки березы повислой – 10,0; холекальциферол – 1,0; бентонит – 74,0.

Выпускается расфасованным по 0,5 кг в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги.

Ковостим по внешнему виду представляет собой мелкий сыпучий однородный порошок со своеобразным запахом светло-серого цвета. В качестве действующих веществ содержит (в г/100): кальция аскорбат – 4,0; кальция лактат – 10,0; L-пролин – 4,0; менахион-7 (витамин К<sub>2</sub> в виде 1,3 % порошка) – 2,0 (20000 МЕ); холекальциферол – 0,001 (40000 МЕ), бентонит – остальное.

Выпускают расфасованным по 1 и 2 кг в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги или в пластиковых банках из непрозрачного ПЭВП.

Препараты силиостин и ковостим имеют аналогичные картисилану условия хранения и сроки годности.

Оценка потенциальной опасности и величина токсических параметров остеотропных препаратов проведена с целью выявления рисков причинения вреда от их использования как при кратковременном применении, так и в длительном периоде приема, применяемых дозах и продолжительности воздействия лекарственного вещества на живой организм.

Данные токсикологических исследований, являясь обязательной предпосылкой к дальнейшему изучению характеристик остеотропных препаратов, позволяют выявить степень их возможного повреждающего действия при длительном введении, выявления наиболее чувствительных органов и систем организма, исследования обратимости вызываемых повреждений, а также последующего проведения клинических испытаний.

В ходе изучения острой токсичности установлено, что однократное внутрижелудочное введение белым нелинейным крысам образцов препарата картисилан в дозе 6300 мг/кг массы тела, препарата силиостин в дозе 8810 мг/кг массы тела и препарата ковостим в дозе 7480 мг/кг массы тела, переносятся ими без видимых последствий, не вызывая признаков интоксикации и гибели, нарушений физиологического, клинического состояния и поведенческих реакций животных, а незначительные изменения, вызванные насильственным введением образцов, носят обратимый характер.

На основании токсикометрических данных, а также результатов многодневного наблюдения за лабораторными крысами в постинтоксикационном периоде острого отравления, установлено, что препараты картисилан, силиостин и ковостим согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», относятся к 4-му классу опасности – вещества малоопасные.

В рамках исследования субхронической и хронической токсичности остеотропных препаратов отклонений в клиническом статусе и физиологическом состоянии экспериментальных животных на протяжении всего периода наблюдений не установлено. Их длительное применение не оказывает негативного воздействия на выживаемость и параметры массы тела животных, а также способствует интенсификации метаболических процессов в организме, что подтверждается увеличением ряда морфологических и биохимических показателей крови в пределах референсных значений.

Анализ гравиметрических показателей установил положительную возрастную динамику массы тела крыс, участвующих в длительном эксперименте, при которой проявляется «дозозависимый эффект» действия препаратов – их максимальные дозы не только не угнетали физиологическое состояние животных, но и способствовали анаболической активности белоксинтети-

ческой функции печени. В группах с максимальной дозой препаратов среднесуточные приросты массы тела животных превышали показатели контрольной группы в среднем на 15,7–21,4 % при высокой степени достоверности ( $p \leq 0,05$ ).

Под действием препаратов происходит активизация эритро- и гемопоза, обусловленная увеличением концентрации эритроцитов на 9,3–11,1 %, гемоглобина – на 8,8–9,8 %. На фоне физиологически нормальных значений основных метаболических показателей, у грызунов опытных групп уровень общего белка возрастает на 6,0–8,7 %, кальция – на 13,8–39,3 %. Активность аланинаминотрансферазы, напротив, снижается, в среднем, на 10,4–25,7 % ( $p \leq 0,01$ ) соответственно.

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

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

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

Оценка влияния препарата силиостин на динамику изменения биохимических показателей сыворотки крови собак и кошек с переломами различной степени тяжести показала, что его включение во влажные корма животным в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 30 дней восстановительного периода после операционного хирургического вмешательства по репозиции костных отломков, обеспечило снижение уровня общего белка на 18,9–25,1 % и гамма-гло-

булинов на 27,1–31,8 % относительно фоновых значений. Поскольку гиперпротеинемия с одновременным возрастанием доли  $\gamma$ -глобулиновой фракции связана с усилением биосинтеза глобулинов в клеточных элементах системы фагоцитирующих мононуклеаров и увеличением синтеза белков острой фазы, снижение данных показателей после применения силиостина указывает на ослабление воспалительного процесса в области травмированной конечности.

Нормализация протеинсинтетической функции отразилась и на показателях мочевины и креатинина, концентрации которых снизилась на 21,2–10,6 % и 9,2–13,5 % соответственно. Гиперфосфатаземия, регистрируемая в начале исследований, через 30 дней применения силиостина достоверно снижалась в 1,27 раза (собаки) ( $p \leq 0,01$ ) и 1,58 раза (кошки) ( $p \leq 0,05$ ). Являясь показателем ремоделирования костной ткани, костный фермент щелочной фосфатазы служит маркером костеобразования, отражая активность остеобластов в месте перелома, поэтому ее плавное динамическое снижение указывает на существенное ослабление напряженности систем, отвечающих за метаболизм костной ткани у животных и инициацию минерализации костного матрикса в процессе ремоделирования сломанных костей. Уровень неорганического фосфора в группе собак увеличился в 1,9 раза ( $p \leq 0,01$ ) – общего кальция – на 19,3 %. В группе кошек содержание фосфора выросло в 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ), общего кальция – в 1,71 раза ( $p \leq 0,01$ ).

Применение силиостина 4-х месячным индюкам в условиях промышленного выращивания с признаками костно-суставной патологии (осторожное опирание конечностей на землю, хромота, отеки и уплотнение мягких тканей в области цевки и пальцев, болезненность при пальпации) в течение 30 дней в дозе 2 % к массе корма, обеспечило снижение хромоты, воспаления и отека мягких тканей. Препарат способствовал существенному увеличению количественных характеристик таких биофизических параметров костной структуры, как прочность, упругость и устойчивость к механической деформации. Костные цилиндры, полученные от птицы опытной группы в ходе послеубойного

исследования, в процессе компрессионных испытаний выдерживали нагрузку в 1,75 раза большую, чем такие же цилиндры из костей контрольных аналогов, не испытывая при этом значительной деформации до точки разлома кости, показывая лучшую сопротивляемость к необратимым повреждениям.

Введение в рацион цыплятам-бройлерам силиостина в дозах 1–2 % к корму оказывает влияние на гистоструктуру костной ткани, проявляемую увеличением интенсивности роста хондроцитов и остеоцитов – клеточных элементов эпифизарной зоны роста, минерализации компактного слоя костей конечностей, а также повышением прочности костных трабекул, что обеспечивает укрепление костной системы птицы на всем этапе выращивания.

Фармакодинамика картисилана, оцениваемая по активности основных биохимических показателей лошадей с признаками поражения конечностей (артрозы, деформации копыт, тендениты), характеризовалась улучшением ряда биохимических констант крови – маркеров состояния печени и костной ткани. Уровень общего белка у животных, получавших на протяжении 3 недель картисилан в виде болюсов в дозе 0,1 г на кг массы животного, увеличился на 14,1 %, альбуминов – на 30,4 % на фоне снижения фракции  $\beta$ -глобулинов на 26,7 %. Картисилан обеспечил регуляцию углеводного обмена, что отразилось на содержании в крови глюкозы, концентрация которой снизилась на 16,8 %, чего не было отмечено у контрольных лошадей.

Активность аминотрансфераз снизилась на 22,2 %, ЩФ – на 20,4 %, количество общего кальция увеличилось на 18,5 %, фосфора неорганического – на 45,2 %. Под действием препарата в крови лошадей произошло увеличение цинка и меди – на 6,7 % и 7,0 % соответственно. При клиническом осмотре улучшился аппетит, качество шерстного покрова, роговой капсулы копыт, произошло снижение хромоты при ходьбе.

Картисилан оказывает положительное влияние на костную и хрящевую ткань лабораторных животных, восстанавливая ее структуру, повышая плот-

ность костей, замедляя резорбцию костной ткани и нормализуя обменные процессы в клетках и межклеточном веществе, что подтверждалось результатами гистологического исследования.

Влияние ковостима на биохимический профиль крови коров характеризовался увеличением концентрации общего белка на 8,3–9,3 % ( $p \leq 0,05$ ), стабилизацией фракционного состава сыворотки крови, обусловленной снижением  $\gamma$ -глобулинов на 10,1 % на фоне возрастания фракции  $\alpha$ -глобулинов, кальция – на 23,9 %. Применение препарата способствовало снижению уровня АлАТ на 16,9–19,1 %, щелочной фосфатазы – на 11,2 %.

Клиническими испытаниями установлено, что препараты картисилан, силиостин и ковостим обладают выраженной лечебно-профилактической эффективностью при остеопатологиях различного генеза у животных.

Эффективность препарата силиостин в восстановительном лечении переломов дистального отдела бедренных костей оценивалась по его влиянию на клиническое состояние, сроки выздоровления и рентгенографию у 3-месячного котенка с закрытыми переломами в области обеих бедренных костей в результате травмы неизвестной этиологии. Проводимая силиостином фармакотерапия в дозе 2 г препарата внутрь ежедневно до восстановления костной структуры задних конечностей способствовала улучшению клинического состояния животного уже на 6 день лечения, уменьшению хромоты к 8 дню и полному выздоровлению на 17 день приема препарата. Силиостин ускорил процесс регенерации костной ткани и минерализацию костной мозоли травмированного котенка, а также раннюю консолидацию переломов, что подтверждалось результатами рентгенографии бедренных костей в боковой проекции.

Силиостин проявил высокую терапевтическую эффективность при лечении собак с наличием открытых и закрытых оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей (бедро и предплечье) со смещением. В ходе исследований, проведенных в условиях приюта «Краснодог» (г. Краснодар) на соба-

ках с застарелыми авто- и огнестрельными травмами установлено, что, несмотря на проведенные хирургические манипуляции разной сложности для репозиции костных отломков (остеосинтез), процесс оссификации был замедлен, в результате чего многие животные длительное время находились в лежачем состоянии, не проявляя попыток опираться на травмированную конечность вследствие сильной болезненности в области перелома. На этом фоне ежедневное применение собакам с влажным кормом препарата силиостин в дозе 0,6 г/кг массы тела, оказало положительное влияние на заживление переломов. Нестабильность костного синтеза и отсутствие признаков консолидации, выявляемые у животных при фоновых рентгенограммах, через 30 дней сопроводительной терапии силиостином, исчезли. На контрольных рентгенограммах выявлялись четкие границы костей, визуализировались признаки сближения и соединения костных отломков, выраженная плотность и контрастность, а также линия компактного вещества, указывающие на повышение минерализации костей и формирование костной мозоли.

Использование силиостина оказало положительное влияние на гомеостаз крови, обусловленное увеличением концентрации гемоглобина на 18,4 % ( $p \leq 0,05$ ), эритроцитов – на 13,4 %. Высокий уровень общего белка на фоне хронического воспаления снизился на 23,4 %, сохраняясь в рамках референсных границ, концентрация ЩФ уменьшилась на 17,3 %, общий кальций, напротив, увеличился на 21,4 % ( $p \leq 0,01$ ).

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

Таким образом, применение силиостина у пациентов с переломами конечностей разной степени тяжести способствует снижению интенсивности резорбции костной ткани и ускорению костного ремоделирования за счет активации

костеобразования с выраженным превалированием последнего. При его использовании наблюдается положительный кальциевый баланс с одновременным снижением воспалительных и катаболических процессов в мягких тканях, а также нормализация уровня костного фермента щелочной фосфатазы, концентрацию которой в крови рассматривают как один из маркеров остеогенеза.

Данная фармакологическая стимуляция в комплексе с хирургическим лечением сокращает сроки терапии у животных на 12–15 дней в зависимости от тяжести патологического процесса, а также способствует увеличению массы костной ткани и улучшению ее качества, что подтверждалось результатами рентгенографии.

Использование картисилана для предотвращения осложнений, связанных с ДТБС в период роста организма шотландских вислоухих кошек с диагнозом остеохондродисплазия (хондро-артропатия) показало, что на фоне его перорального применения с кормом курсом 1 раз в день в дозе 0,5 г/кг протяжении 30 дней клинические признаки заболевания – регулярные вывихи тазобедренного сустава правой конечности, болезненность в области кистей и стоп, агрессивное поведение, при котором животное не позволяет прикасаться к себе, особенно к пораженным участкам, структурные изменения с разрастанием костной ткани и патологическим развитием плюсневых костей (уменьшение их длины), а также патологическое смещение шейки бедра относительно головки, находящейся в вертлужной впадине (по результатам рентгенографии), нивелировались, происходит нормализация общего состояния, прекращается агрессия на прикосновения и случаи вывиха тазобедренного сустава.

Биохимическими исследованиями подтверждено позитивное влияние препарата на ряд констант крови, что проявляется снижением уровня общего белка на 10,3 %, нормализацией концентрации глюкозы, а также возрастанием активности щелочной фосфатазы – в 1,6 раза, обусловленным восстановлением клеточного матрикса костной ткани.

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

Фармакотерапия, проводимая картисиланом собакам с полными оскольчатыми переломами в средней трети диафиза локтевой и лучевой костей, уже через 10 дней после начала лечения показала улучшение клинического состояния животных – уменьшение или полное исчезновение отека мягких тканей, отсутствие болезненности, возможность опираться на травмированную лапу. Хромота и осторожность при ходьбе сохранялись еще в течение 7–10 дней, после чего собаки смогли уверенно наступать на конечность. Благодаря действию препарата полное восстановление костной мозоли у животных наступало на 2–5 дней раньше. В биохимической картине крови отмечалась нормализация большинства показателей до пределов видовой нормы, таких как АсАТ, ЛДГ, кальций общий и ионизированный, калий, натрий и магний.

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

Профилактическое применение ковостима коровам, находящимся на последнем месяце стельности и в раннем лактационном периоде, показало, что его ежедневное курсовое применение в дозах 50 и 100 грамм на голову в течение 60 дней, способствует увеличению уровня общего белка на 6,9–7,7 %, альбуминов – на 20,3–23,4 %, оптимизации белкового спектра сыворотки крови, обусловленной снижением белков-реактантов ( $\alpha$ -глобулинов) до значений видовой нормы. Уровень АсАТ снизился на 11,9–13,5 %, АлАТ – в 1,57–1,78 раза ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ), ЩФ – 19,9–20,2 %. Произошло выравнивание макроэлементного дисбаланса, при котором кальций-фосфорное соотношение составило

1,43 : 1 и 1,5 : 1 против 0,92 : 1 контрольной группы за счет увеличения концентрации кальция в крови на 4,8–10,7 %.

Применение препарата ковостим привело к снижению выраженности синдрома эндогенной интоксикации. При длине волны 237 нм уровень МСМ в опытных группах был ниже показателя контроля на 9,5–13,1 %, при длине волны 254 нм – на 10,5–18,4 % и при длине волны 280 нм – на 16,1–19,6 % соответственно.

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

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

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

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

Изучение терапевтической эффективности препарата ковостим, проведенное на молодняке телят черно-пестрой породы с подтвержденным диагнозом «рахит» показало, что его ежедневное скармливание в составе концентрированных кормов в дозе 25 г/животное в течение 30 дней уже с 9–10 дня лечения приводит к улучшению аппетита, снижению болезненности при пальпации суставов, снижению хромоты, улучшению шерстного покрова и повышению тургора кожи, а также оказывает влияние на биохимический профиль крови животных, увеличивая концентрацию общего белка на 14,8 % и оптимизируя его фракционный состав за счет повышения  $\alpha$ -глобулинов на 35,3 % и снижения уровень  $\beta$ -глобулинов на 20,9 % при высокой степени достоверности ( $p \leq 0,05$ ). Уровень аланинаминотрансферазы снижается на 19,2 %, аспаратаминотрансферазы – увеличивается на 31,8 % (в пределах референсных значений). Отмечается стабилизация кальций-фосфорного соотношения, обусловленная увеличением концентрации кальция на 27,8 % на фоне плавного снижения фосфора на 6,9 %. Концентрация щелочной фосфатазы к концу исследований снижается в 1,41 раза ( $p \leq 0,05$ ), что является положительным прогностическим признаком, указывающим на эффективность проводимой терапии ковостимом, нормализацию костного метаболизма и прекращение разрушения костной ткани (повышение активности остеобластов).

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

По результатам анализа данных, полученных в ходе экспериментов, можно утверждать, что препараты картисилан, силиостин и ковостим обладают мультимодальной фармакологической активностью, нормализуя уровень метаболических процессов в костной и хрящевой ткани, снижая деструктив-

ные изменения периферического костного скелета, а также синергидно действуя на многие взаимосвязанные звенья процесса репаративного остеогенеза, что позволяет сформулировать следующие **выводы** и рекомендации по практическому применению результатов исследования:

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

2. Экспериментальные исследования по определению токсикологических параметров остеотропных препаратов не выявили признаков интоксикации, летальности, нарушений физиологического, клинического состояния и поведенческих реакций у лабораторных животных. На основе токсикометрических данных и результатов длительного мониторинга в постинтоксикационном периоде острого отравления, установлено, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», картисилан, силиостин и ковостим относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные. Их длительное применение не оказывает негативного влияния на рост, развитие и функциональную активность органов и систем лабораторных животных, способствуя при этом увеличению среднесуточных

приростов на 15,7–21,4 % ( $p \leq 0,05$ ), активизации эритро- и гемопозеза за счет увеличения концентрации эритроцитов на 9,3–11,1 %, гемоглобина – на 8,8–9,8 %, а также стимуляции анаболической активности протеинтетической функции печени, проявляемой увеличением уровня общего белка на 6,0–8,7 %. Препараты не обладают потенциальными сенсibiliзирующими, раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами, как при экспресс-сенсibiliзации, так и при непосредственном нанесении на слизистые оболочки экспериментальных животных.

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

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

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

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

7. Клиническими испытаниями доказана выраженная лечебно-профилактическая эффективность препаратов картисилан, силиостин и остикор при остеопатологиях различного генеза у животных. Эффективность силиостина и картисилана в восстановительном лечении переломов дистального отдела бедренных, а также оскольчатых переломов в средней трети диафиза локтевой и лучевой костей у собак и кошек способствует улучшению клинического состояния на 10–12 день лечения, уменьшению отека и болезненности в области перелома, возвращению опороспособности и подвижности суставов, отсутствию хромоты и полному выздоровлению на 17–22 день приема препарата, а

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

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

9. Терапевтическое применение препарата ковостим молодняку телят с подтвержденным диагнозом «рахит» уже с 9–10 дня лечения способствует улучшению аппетита, снижению болезненности при пальпации суставов и хромоты, улучшению шерстного покрова и повышению тургора кожи, а также ока-

зывает влияние на биохимический профиль крови животных, увеличивая концентрацию общего белка на 14,8 % и оптимизируя его фракционный состав за счет повышения  $\alpha$ -глобулинов на 35,3 % и снижения уровня  $\beta$ -глобулинов на 20,9 % при высокой степени достоверности ( $p \leq 0,05$ ). Уровень АлАТ снижается на 19,2 %, АсАТ – увеличивается на 31,8 % (в пределах референсных значений). Отмечается стабилизация кальций-фосфорного соотношения, обусловленная увеличением концентрации кальция на 27,8 % на фоне плавного снижения фосфора на 6,9 %. Концентрация ЩФ снижается в 1,41 раза ( $p \leq 0,05$ ), являясь положительным прогностическим признаком, указывающим на прекращение разрушения костной ткани и эффективность проводимой терапии.

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

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

– с лечебной целью силиостин применяют в смеси с кормовым рационом: сельскохозяйственной птице – из расчета 2,0 % препарата на тонну корма (20 кг) 1 раз в день в течение 21–28 дней; молодняку сельскохозяйственных

животных в дозе 0,3 г/кг массы тела ежедневно в течении 30 дней; взрослым продуктивным животным – из расчета 0,5 г на каждые 10 кг веса до исчезновения клинических признаков заболевания.

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

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

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

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

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алабут, А. В. Хондроитина сульфат: стратегии лечения остеоартрита / А. В. Алабут // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5. – № 2. – С. 102–106.
2. Альтман, Р. Д. Лечение остеоартроза коленного сустава глюкозамином: вопросы фармакокинетики (обзор литературы) / Р. Д. Альтман // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – № 1 (586). – С. 101–110.
3. Александровская, О. В. Цитология, гистология, эмбриология / О. В. Александровская, Т. Н. Радостина, Н. А. Козлов // М.: Агропроиздат, 1987.
4. Анализ нарушений обмена веществ у высокопродуктивных коров / Мищенко В. А., Мищенко А. В. [и др.]. // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2014. – № 8. – С. 19–27.
5. Анализ нарушений обмена веществ у высокоудойных коров / Мищенко В. А., Мищенко А. В., Думова В. В. [и др.] // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 6. – С. 15–17.
6. Анников, В. В. Клинико-биохимическое обоснование использования каффорсена при переломах трубчатых костей / В. В. Анников, А. И. Карпова // Проведение научных исследований в области сельскохозяйственных наук. – Мичуринский ГАУ. – Мичуринск, 2009. – Ч. 2. – С. 122–125.
7. Анников, В. В. Морфометрическая характеристика костного регенерата при его оптимизации с помощью аллопланта / В. В. Анников, Н. А. Слесаренко // Ветеринарная практика. – 2005. – № 1 (28). – С. 14–18.
8. Афанасьев, К. А. Инструментальная диагностика нарушений минерального обмена у крупного рогатого скота / К. А. Афанасьев, А. А. Эленшлегер // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 2 (148). – С. 132–138.

9. Афанасьев, К. А. Морфологический статус крови у стельных коров при остеомалации / К. А. Афанасьев, А. А. Эленшлегер // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 5 (151). – С. 132–136.
10. Афанасьев, К. А. Физиологическая и патологическая остеомалация у стельных коров : специальность 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Афанасьев Константин Александрович ; Алтайский государственный аграрный университет. – Барнаул, 2018. – 20 с. – Библиогр.: с. 18–19.
11. Афоничева, М. Н. Стимуляция остеорепарации при диафизарных переломах костей голени у собак / М. Н. Афоничева, В. И. Самчук // Вестник Омского государственного аграрного университета. – Омск. – 2009. – № 1. – С. 34–36.
12. Бадочкин, В. В. Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат / В. В. Бадочкин // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 92.
13. Барсегян, Л. С. Ортопедические патологии кошек: инцидентность, диагностика, лечение / Л. С. Барсегян, С. А. Ягников, О. А. Кулешова [и др.] // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2016. – № 6. – С. 10–18.
14. Барсуков, Н. П. Цитология, гистология, эмбриология: учебное пособие для вузов / Н. П. Барсуков // Санкт-Петербург: Лань. – 2022. – 268 с.
15. Батаева, А. П. Способы выявления субклинической формы минеральной недостаточности у свиней / А. П. Батаева, С. Г. Кузнецов, В. В. Пустовой // Биологические основы высокой продуктивности сельскохозяйственных животных. – Боровск, 1990. – № 41. – С. 65–67.

16. Батраков, А. Я. Профилактика и лечение гипокальцемии, кетоза и сопутствующих болезней новотельных коров / А. Я. Батраков, Ю. А. Шумов // Эффективное животноводство. – 2023. – № 5(187). – С. 30–32.
17. Башкатова, Н. А. Рациональные способы лечения и стимуляции остеогенеза у собак при переломах трубчатых костей : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Башкатова Нелли Алексеевна ; Воронежский государственный аграрный университет и Донской государственный аграрный университет. – Воронеж, 2000. – 23 с. – Библиогр.: с. 20.
18. Белоусов, А. И. Нарушение минерального обмена у крупного рогатого скота / А. И. Белоусов, И. А. Шкуратова, М. В. Ряпосова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2016. – № 3. – С. 95–97.
19. Белоусов, А. И. Эффективность применения микроэлементов для коррекции нарушения обмена веществ у коров / А. И. Белоусов, Л. В. Валова // Ветеринария Кубани. – 2008. – № 5. – С. 16–17.
20. Бизюк, Л. А. Антиоксидант дигидрокверцетин: клинико-фармакологическая эффективность и пути синтеза / Л. А. Бизюк, М. П. Королевич // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2013. – № 1(29). – С. 13–19.
21. Биodeградируемый материал на основе гидроксиапатита для замещения костной ткани в эксперименте на животных / Бочкарев В. В., Виденин В. Н., Дружинина Т. В. [и др.] // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2016. – № 2 (30). – С. 54–60.
22. Бонас, Т. Трепанобиопсия костной ткани в диагностике минеральной недостаточности у КРС : специальность 16.00.05 – ветеринарная хирургия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Бонас Тольно ; Московская государственная академия

- ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – М., 1989. – 16 с. – Библиогр.: с. 16.
23. Борисевич, В. Б. Биопсия костной ткани в изучении состояния минерального обмена у коров / В. Б. Борисевич, Б. Только, К. К. Ним // Сборник научных трудов Ленинградского ветеринарного института. – 1989. – № 102. – С. 38–41.
  24. Борисевич, В. Б. Влияние тривита на содержание минеральных веществ в костной ткани и сыворотке крови коров / В.Б. Борисевич, Т. Бонас, К. К. Нии // Ветеринария. – 1989. – № 7. – С. 52–55.
  25. Борисевич, В. Б. Изменение минерализации костяка коров под влиянием тривитамина / В. Б. Борисевич // Ветеринария. – 2000. – № 1. – С. 41–44.
  26. Борисевич, В. Б. Содержание минеральных веществ в костяке откармливаемых бычков в норме и при остеодистрофии / В. Б. Борисевич, Н. Н. Мельникова, А. В. Кудрявченко // Ветеринария. – 1991. – № 11. – С. 46–47.
  27. Борисевич, В. Б. Состояние костяка бычков, больных остеодистрофией и дермофиброзом, при откорме хлебной бардой / В. Б. Борисевич // Ветеринария. – 1996. – № 3. – С. 46–50.
  28. Борисевич, В. Б. Трепанобиопсия костной ткани в определении состояния минерализации костяка у крупного рогатого скота / В. Б. Борисевич, Н. Н. Мельникова // Вестник сельскохозяйственной науки. – 1990. – № 5 (404). – С. 133–136.
  29. Борисевич, В. Б. Трепанобиопсия костной ткани у коров / В. Б. Борисевич, Т. Бонас, А. В. Кудрявченко // Ветеринария. – 1988. – № 6. – С. 41–43.
  30. Борисевич, В. Б. Эндогенная остеомалация у выбракованных коров / В. Б. Борисевич // Ветеринария. – 1995. – № 8. – С. 17–20.
  31. Борисов, М. С. Эффективность ультразвука в сочетании с ферментами и глюкокортикоидами при заболеваниях опорно-двигательного аппарата

- у животных / М. С. Борисов // Сборник научных трудов Ленинградского ветеринарного института. – 1989. – № 102. – С. 41–44.
32. Борхунова Е. Н. Цитология и общая гистология. Методика изучения препаратов: учебно-методическое пособие / Е. Н. Борхунова // Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 144 с.
33. Братюха, С. И. Особенности патологии конечностей КРС в хозяйствах промышленного типа / С. И. Братюха // Болезни конечностей сельскохозяйственных животных. – М., 1988. – С. 30–34.
34. Братюха, С. И. Состояние опорно-двигательного аппарата у бычков, откармливаемых жомом / С. И. Братюха, М. А. Терес, В. П. Сухонос, О. Ф. Петренко // Ветеринария. – 1989. – № 11. – С. 55–59.
35. Бузлама, В. С. Биохимические основы профилактики нарушений обмена веществ и повышения резистентности животных в промышленных хозяйствах / В. С. Бузлама // Проблемы диагностики, терапии и профилактики незаразных болезней сельскохозяйственных животных в промышленном животноводстве. – Воронеж, 1986. – Ч. 1. – С. 10.
36. Булатов, Р. Н. Применение остеопластического материала при открытых переломах у кошек / Р. Н. Булатов, М. А. Ушаков // Стратегия развития сельского хозяйства в современных условиях – продолжение научного наследия Листопада Г. Е. – Волгоградский ГАУ. – Волгоград, 2019. – Т. 2. – С. 385–390.
37. Бурцева, К. А. Гематологическая картина крови и анализ рентгенограммы при остеодистрофии у КРС в условиях Забайкальского края / К. А. Бурцева, Н. В. Мантатова // Ветеринарная медицина – агропромышленному комплексу России. – Южно-Уральский ГАУ. – Челябинск, 2017. – С. 40–45.
38. Ваганова, Л. А. Перспективы применения синтетических аминокислотных комплексов для восполнения дефицита кальция : специальность

- 03.01.04 – биохимия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Ваганова Людмила Анатольевна ; ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет. – Казань, 2014. – 20 с. – Библиогр.: с. 19–20.
39. Василевич, Ф. И. Биохимические показатели костной ткани у собак в норме и при патологии / Ф. И. Василевич, М. А. Дерхо // Вопросы физико-химической биологии в ветеринарии. – М., 2003. – С. 81–88.
40. Василевич, Ф. И. Роль изменений минеральной фазы и органического матрикса в механизме остеогенеза / Ф. И. Василевич, М. А. Дерхо // Вопросы физико-химической биологии в ветеринарии. – М., 2003. – С. 220–223.
41. Васильев, Ю. Г. Ветеринарная клиническая гематология : учебное пособие / Ю. Г. Васильев, Е. И. Трошин, А. И. Любимов. – Санкт-Петербург : Лань, 2022. – С. 269.
42. Васильев, Ю. Г. Цитология, гистология, эмбриология / Ю. Г. Васильев, Е. И. Трошин, В. В. Яглов. – 4-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2023. – 576 с.
43. Ватников, Ю. А. Особенности посттравматической регенерации костной ткани под влиянием тирокальцитонина / Ю. А. Ватников, Н. В. Краснова // X Московский международный ветеринарный конгресс (материалы) : М., 2001. – С. 265–266.
44. Ватников, Ю. А. Структурная и функциональная организация репаративного остеогенеза у животных (экспериментальные и клинические исследования) : специальность 16.00.02 – патология, онкология и морфология животных : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Ватников Юрий Анатольевич ; Московский государственный университет прикладной биотехнологии. – М., 2004. – 40 с. – Библиогр.: с. 35 – 38.

45. Ватников, Ю. А. Теоретические аспекты регуляции восстановительного остеогенеза у животных / Ю. А. Ватников // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, ветеринарно-санитарного контроля и биологической безопасности сельскохозяйственной продукции. – Московский государственный университет прикладной биотехнологии. – М., 2004. – С. 131 – 133.
46. Вековцев, А. А. Использование биологически активного комплекса в качестве монокорректора остеогенеза при переломах длинных трубчатых костей / А. А. Вековцев, М. М. Шамова, В. М. Позняковский // АПК России. – 2020. – Т. 27. – № 1. С. 179–185.
47. Власенко, А. А. Дефицит остеотропных минералов как фактор развития незаразной патологии у сельскохозяйственной птицы / А. А. Власенко, К. А. Семенов, О. И. Василиади // Интеграция науки, образования, общества, производства и экономики : Сборник научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции, Уфа, 19 января 2021 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2021. – С. 21-29.
48. Власенко А. А. Разработка, фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров: дис. ....канд. вет. наук / А. А. Власенко. – Краснодар, 2023. – 188 с.
49. Власенко А. А. Разработка, фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата силиостин при дисхондроплазии цыплят-бройлеров: автореферат дис. ....канд. вет. наук / А. А. Власенко. – Краснодар, 2023. – 24 с.
50. Влияние автолизата дрожжей на морфобиохимические показатели крови и молочную продуктивность коров при алиментарной остеодистрофии / Савинков А. В., Лаптева Е. И., Суворов Б. В. [и др.] // «Труды

- Кубанского государственного аграрного университета». – 2019. – № 1 (76). – С. 177–184.
51. Влияние гермивита на минеральный обмен у молодняка крупного рогатого скота / Донник И. М., Шкуратова И. А., Топурия Г. М. [и др.] // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 1. – С. 13–15.
  52. Влияние гипербарической оксигенации при иммобилизационном остеопорозе (экспериментальное исследование / С. В. Гюльназарова, А. Ю. Кучиев, Е. Б. Трифонова, И. П. Кудрявцева // Вопросы гипербарической медицины. – 2010. – № 3. – С. 8–17.
  53. Влияние стронция ранелата (бивалоса) на минеральную плотность кости, костные маркеры и качество жизни при лечении постменопаузального остеопороза / Рожинская Л. Я., Арапова С. Д., Дзеранова Л. К. [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54. – № 4. – С. 31–37.
  54. Возрастные особенности морфологических показателей большеберцовой кости, динамика содержания кальция и фосфора в крови и костной ткани у цыплят-бройлеров кросса «КОББ АВИАН 48» / Волкова М. В., Исаенков Е. А., Тимофеева Г. С. [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2008. – № 5 (47). – С. 57–59.
  55. Воронков, М. Г. Кремний и жизнь / М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Э. Я. Лукевиц – Рига. Зинатне, 1971. – 328 с.
  56. Воронов, Д. В. Эффективность профилактики гипокальциемии у коров с использованием кальциболуса и мела кормового / Д. В. Воронов, Ю. Н. Бобер // Иппология и ветеринария. – 2014. – № 2. – С. 51–55.
  57. Виткина Т.И. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при хроническом необструктивном бронхите / Т.И. Виткина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – № 2 (56). – С. 70–72.
  58. Внутренние болезни животных. Профилактика и терапия : учебник / Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов, Б. М. Анохин [и др.] ; под редакцией Г. Г.

- Щербакова. – 5-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : Лань, 2009. – 736 с.
59. Гальченко, А. В. Условно эссенциальные микроэлементы в питании вегетарианцев и веганов: фтор, кремний, бром, бор / А. В. Гальченко, А. А. Шерстнева, М. М. Левина // Микроэлементы в медицине. – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 32–43.
60. Гартнер, Л. П. Цветной атлас гистологии / Л. П. Гартнер, Дж. Л. Хайатт // Пер. с англ.; под ред. В. П. Сапрыкина. – М.: Логосфера, 2008. – 480 с.
61. Гематология: учебное пособие для вузов / И. И. Некрасова, А. Н. Квочко, Р. А. Цыганский [и др.]. // 2-е изд., стер. – Санкт-Петербург: Лань, 2021. – 208 с.
62. Гематология: учебник / Ю. Г. Васильев, Е. И. Трошин, А. И. Любимов, Д. С. Берестов // Санкт-Петербург: Лань, 2020. – С. 217.
63. Гематологическое исследование голубей при применении биокомпозиционных покрытий имплантов для остеосинтеза / Д. А. Артемьев, С. В. Козлов, Я. Б. Древко, А. Д. Клюкина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2023. – № 6(104). – С. 277-283.
64. Гертман, А. М. Фармакологическая эффективность вермикулина при остеодистрофии коров в условиях техногенно-загрязненной территории Южного Урала / А. М. Гертман // Материалы I съезда ветеринарных фармакологов России. – Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии. – Воронеж, 2007. – С. 195–200.
65. Гессе, И. Ю. Иммуноморфологические аспекты цитокиновой оптимизации репаративного остеогенеза у собак в условиях внешней стержневой фиксации : специальности 16.00.02 – патология, онкология и морфология животных, 16.00.05 – ветеринарная хирургия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук /

- Гессе Ирина Юрьевна ; ФГОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова». – Саратов, 2008. – 22 с. – Библиогр.: с. 21.
66. Горидовец, Е. В. Лечение при внутренней полиморбидной патологии у высокопродуктивных коров / Е. В. Горидовец // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2016. – № 1(3). – С. 3–5.
67. Григорьев, В. С. Основы ветеринарии [Текст] : учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению подготовки 111100 "Зоотехния" (квалификация (степень) "бакалавр") / В. С. Григорьев, Г. А. Трифионов, Д. А. Сотников // М-во сельского хоз-ва Российской Федерации, ФГБОУ ВПО "Самарская гос. сельскохозяйственная акад." – Самара : Самарская ГСХА, 2012. – 253 с.
68. Григорьева, Т. И. Эффективность профилактики нарушений обмена веществ у коров и новорожденных телят / Т. И. Григорьева, Л. Б. Леонтьев // Проблемы инфекционной, инвазионной и незаразной патологии животных в Нечерноземной зоне РФ. – Н. – Новгород, 2001. – С. 138–141.
69. Гринь, В. А. Экспериментальная фармакология и клиническое применение селенсодержащих препаратов при заболеваниях печени у животных и птицы : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Гринь Владимир Анатольевич, 2023. – 413 с.
70. Гринь, В. А. Экспериментальная фармакология и клиническое применение селенсодержащих препаратов при заболеваниях печени у животных и птицы : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Гринь Владимир Анатольевич, 2023. – 49 с.
71. Грищенко, Н. В. Влияние лазерного излучения и препарата комбидаф на регенерацию костной ткани при переломах трубчатых костей у собак : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Грищенко Наталья Викторовна ; Воронежский государственный аграрный

- университет и Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии. – Воронеж, 2000. – 23 с. – Библиогр.: с. 20.
72. Гудман, С. А. Влияние кормов с различным содержанием кальция и фосфора на ортопедические показатели щенков датского дога / С. А. Гудман, Р. Д. Монтгомери // Российский ветеринарный журнал мелких домашних и диких животных. – 2005. – № 3. – С. 30–32.
73. Гулюк, А. Г. Взаимосвязь маркеров остеогенеза и процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс / А. Г. Гулюк, Е. В. Желнин // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7. – С. 534–539.
74. Гюльназарова, С. В. Ремоделирование кости при экспериментальном остеопорозе под воздействием различных режимов гипербарической оксигенации / Гюльназарова С. В., Трифонова Е. Б. Кучиев А. Ю. // Гипербарическая физиология и медицина. – 2005. – № 2. – С. 7–11.
75. Давыдов, А. А. Ультразвуковая диагностика остеодистрофии у высокопродуктивных коров / А. А. Давыдов // Профилактика незаразных болезней продуктивных животных. – Казань, 1987. – С. 38–40.
76. Давыдов, А. А. Ультразвуковая диагностика остеодистрофии у КРС : специальность 16.00.01 – диагностика и терапия животных : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Давыдов Анатолий Арсентьевич ; Омский государственный ветеринарный институт. – Омск, 1988. – 19 с. – Библиогр.: с. 18.
77. Давыдов, В. Б. Методы моделирования остеоартроза у животных / В. Б. Давыдов // Ветеринария. – 2000. – № 7. – С. 54–55.
78. Давыдов, В. Б. Сравнительная оценка эффективности применения различных хондропротективных средств при остеоартрозах у собак : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Давыдов Вилен Борисович ; Московская государственная академия ветеринарной

- медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – М., 2000. – 30 с. – Библиогр.: с. 28 – 29.
79. Дыдыкина, И. С. Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике / И. С. Дыдыкина, П. С. Коваленко, А. А. Коваленко // Медицинский совет. – 2020. – № 8. – С. 113–119.
80. Данилевский, В. М. Профилактика незаразных болезней в промышленном животноводстве / В. М. Данилевский // Сборник научных трудов. – Московская ветеринарная академия. – 1980 (1081). – Т. 117. – С. 3–7.
81. Данилевский, Н. Ф. Влияние остеогенной цитотоксической сыворотки (Стимобласт) на динамику изменений в альвеолярной кости при пародонтозе / Н. Ф. Данилевский, И. Ф. Батюк, А. И. Пушенко, А. Г. Токарев // Стоматология. – 1976. – 55(2). – С. 18–21.
82. Дедушев, С. В. Нарушение минерального обмена в костях скелета коров некоторых физиологических состояний / С. В. Дедушев // Биоразнообразие и биоресурсы Урала и сопредельной территории. – Оренбург, 2002. – С. 157–159.
83. Дерезина, Т. Н. Гуморальная регуляция процессов костного ремоделирования и минерального гомеостаза у коров при патологии витаминно-минерального обмена на фоне иммунодепрессивного состояния и ее фармакокоррекция / Т. Н. Дерезина, Т. М. Ушакова // Иппология и ветеринария. – 2018. – № 4. – С. 67–73.
84. Дерхо, М. А. Взаимосвязь процесса минерализации костных регенератов с уровнем кальция и фосфора в крови / М. А. Дерхо, С. Ю. Концевая, Т. Ф. Ремезов // Вопросы общей биологии в ветеринарии. – М., 2000. – С. 80–82.
85. Дерхо, М. А. Показатели фосфорно-кальциевого обмена костного регенерата при лечении переломов трубчатых костей у собак / М. А. Дерхо,

- С. Ю. Концевая, Г. Ф. Ремезов // Вопросы общей биологии в ветеринарии. – М., 2000. – С. 79–80.
86. Десятниченко, К. С. Выделение из костной ткани свиней полипептидов, обладающих остеоиндуцированной активностью, и перенесение изготовленного на их основе остеоиндуцированного материала для возмещения дефекта костей / К. С. Десятниченко // Вопросы физико-химической биологии в ветеринарии. – Московская государственная академия ветеринарной медицины и биологии. – М., 2006. – С. 257–262.
87. Долгих, Г. В. Результаты гистологических исследований регенерата области перелома / Г. В. Долгих, В. А. Шестаков // Инновационные технологии производства и переработки сельскохозяйственной продукции. – Омский ГАУ. – Омск, 2006. – С. 298–300.
88. Долецкий, С. П. Биохимические изменения крови лактирующих коров при нарушении минерального обмена веществ / С. П. Долецкий // Ветеринария и кормление. – 2014. – № 4. – С. 16–17.
89. Долецкий, С. П. Экспресс-диагностика и профилактика энзоотической остеодистрофии у молочных коров : специальность 06.02.01 «диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Долецкий Станислав Павлович ; Украинская сельскохозяйственная академия. – Киев, 1989. – 17 с. – Библиогр.: С. 15–16.
90. Донник, И. М. Влияние гермивита на минеральный обмен у молодняка КРС / И. М. Донник, И. А. Шкуратова // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 1. – С. 13–15.
91. Доронова, Я. Д. Коррекция нарушения минерального обмена и восстановление воспроизводительной функции у коров при применении препарата «Маримикс» / Я. Д. Доронова, К. В. Племяшов // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 3. – С. 124–128.

92. Дочилова, Е. С. Нарушение функции опорно-двигательного аппарата у животных на примере ветеринарных клиник города Омска / Е. С. Дочилова, С. В. Чернигова, Ю. В. Чернигов // Омский научный вестник. – 2015. – № 2(144). – С. 207–209.
93. Дрогалев, А. А. Использование кремнийсодержащих препаратов в птицеводстве / А. А. Дрогалев // Вестник КрасГАУ – 2017. – № 1. – С. 44–51.
94. Дронов, В. В. Способ фармакокоррекции нарушений минерального обмена у коров / В. В. Дронов // Вестник Воронежского ГАУ. – Воронеж. – 2017. – Вып. 4 (55). – С. 58–62.
95. Дыдыкина, И. С. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее / И. С. Дыдыкина, П. С. Дыдыкина, А. В. Наумов // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – № 7. – С. 388–390.
96. Дымко, Е. Ф. Ультразвуковая диагностика минеральной недостаточности у коров / Е. Ф. Дымко, А. Ермаханов // Проблемы диагностики, терапии и профилактики незаразных болезней сельскохозяйственных животных в промышленном животноводстве. – Воронеж, 1986. – Ч. 2. – С. 94–95.
97. Дымко, Е. Ф. Рентгено-эхоостеометрическая диагностика остеодистрофий у коров / Е. Ф. Дымко, А. Ермаханов, А. Колибарбеков // Вестник сельскохозяйственной науки Казахстана. – 1990. – № 6. – С. 80–82.
98. Еманов А. А. Особенности восстановления бедренной кости при диафизарных переломах в условиях чрескостного и интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза (экспериментальное исследование) / А. А. Еманов, Е. Н. Горбач, Н. И. Антонов // Ветеринария Кубани. – 2015. – № 6. – С. 15–19.
99. Енгальчева Г. Н. Подготовка доклинического обзора для лекарственного препарата по данным научной литературы / Г. Н. Енгальчева, Р. Д.

- Сюбаев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2021. – Т. 11. – № 4. – С. 263–272.
100. Ермошкина, Т. В. Экспериментальное обоснование distractionно-компрессионного остеогенеза трубчатых костей у собак и особенности его гуморальной регуляции : специальность 16.00.05 - ветеринарная хирургия : автореферат диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Ермошкина Тамара Васильевна ; ФГОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины». – Казань, 2006. – 20 с. – Библиогр. с. 18.
101. Ефимов, А. А. Роль микроэлементов в патогенезе остеодистрофии (КРС) / А. А. Ефимов // Диагностика и лечебно-профилактическая мероприятия при незаразных болезнях. – Л., 1988. – С. 27–30.
102. Житлова, Е. А. Количественная этапная оценка костного регенерата в зоне индуцированной травмы при введении препарата на основе дифосфатов / Е. А. Житлова, Ф. В. Шакирова // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 3. – С. 43–48.
103. Житлова, Е. А. Экспериментальное обоснование влияния бисфосфоната на репаративный остеогенез у животных : специальность 06.02.04 «ветеринарная хирургия» : автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Житлова Елена Анатольевна ; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – Казань, 2018. – 18 с. – Библиогр.: с. 16–17.
104. Житлова, Е.А. Этапная количественная оценка репаративного остеогенеза при индуцированной травме / Е. А. Житлова, Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов // Ветеринарный врач. – 2015. – № 6. – С. 54–58.
105. Жуков, В. М. Остеогенез у яичных и мясных цыплят / В. М. Жуков // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 1990. – № 4. – С. 66–72.

106. Завьянцев, В. Е. Остеохондроз у быков мясных пород вследствие недостатка в рационах минеральных веществ и витаминов. (Великобритания) / В. Е. Завьянцев // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2002. – № 4. – С. 1145
107. Залялов, И. Н. Структурная оценка влияния минеральной кормовой добавки «майнит» и препарата «янтарос» на рост и развитие скелетных тканей у свиней / И. Н. Залялов, М. Г. Зухрабов, Э. Н. Булатова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана. – 2011. – Т. 207. – С. 202–207.
108. Захарова, Е. В. Дигидрокверцетин в БАД для птицы / Е. В. Захарова // Агропромышленный комплекс: проблемы и перспективы развития : Материалы всероссийской научно-практической конференции. В 2-х частях, Благовещенск, 11 апреля 2018 года. Том Часть 1. – Благовещенск: Дальневосточный государственный аграрный университет, 2018. – С. 267–268.
109. Земнухова, Л. А. Свойства кремния, полученного из растительного сырья / Л. А. Земнухова, А. Е. Панасенко, Г. А. Федорищева [и др.] // Неорганические материалы. – 2012. – Т. 48. – № 10. – С. 1097.
110. Злобин, А. В. Профилактика и терапия нарушений обмена веществ у крупного рогатого скота комплексными препаратами ферраминовит и стимулин: специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Злобин Андрей Валерьевич ; Казанская государственная академия ветеринарной медицины. – Казань, 2018. – 145 с. – Библиогр.: с. 98–124.
111. Зухрабова, З. М. Состояние метаболизма костной ткани коров в динамике беременности и методы их коррекции : специальность 16.00.01 «диагностика болезней и терапия животных», 16.00.07 «ветеринарное

- акушерство и биотехника репродукции животных» : автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Зухрабова Зульфият Мирзабековна ; Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова. – Саратов, 2008. – 20 с. – Библиогр.: с. 17–18.
112. Иванов, Г. Н. Минерально-солевые смеси в профилактике нарушений минерального обмена у КРС / Г. Н. Иванов, Н. Е. Егоров // Микроэлементы в биологии и их применение в медицине и сельском хозяйстве. – Чебоксары, 1986. – Т. 3. – С. 154.
113. Ивановский, С. А. Ультразвуковая эхоостеометрия у коров / С. А. Ивановский // Ветеринария. – 1991. – № 9. – С. 51–53.
114. Изготовление и использование микрокапсул из биоактивного гидроксипатита / Зеличенко Е. А., Гузеев В. В., Гузеева Т. И. [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2016. – № 24. – С. 607–612.
115. Илиеш, В. Д. Морфофункциональные изменения суставов у КРС при патологии обмена веществ: специальность 16.00.02 «патология, онкология и морфология животных» : автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Илиеш Василий Дмитриевич ; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – М., 2006. – 24 с. – Библиогр.: с. 22–23.
116. Иль, Е. Н. Выявление нарушений обмена веществ у высокопродуктивных коров / Е. Н. Иль, М. В. Заболотных // Вестник Курского ГАУ. – Курск. – 2019. – № 2. – С. 83–89.
117. Имаметдинова, Г. Р. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины / Г. Р. Имаметдинова, Н. В. Чичасова // РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 22. – С. 1481–1488.

118. Исмагилова, Э. Р. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения обмена веществ у высокопродуктивных коров / Э. Р. Исмагилова // Современные научные и практические проблемы животноводства, ветеринарной медицины и перспективы их решения. – Уфа, 1999. – С. 76–78.
119. Исмагилова, Э. Р. Клинические и патоморфологические изменения костной ткани у коров в биотехногенной провинции республики Башкортостан / Э. Р. Исмагилова // Современные проблемы интенсификации производства в АПК. – Всероссийский научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов. – М., 2005. – С. 115–118.
120. Использование биоцефита и кальцефита при нарушении минерального обмена у собак / Ярцев М. Я., Столяров С. Г., Сиротин А. П., Чуваев И. В. // Ветеринария. – 2000. – № 10. – С. 52–54.
121. Использование природных высокоструктурированных кремний содержащих добавок для получения органической продукции животноводства / С. В. Дежаткина, В. А. Исайчев, М. Е. Дежаткин [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 247, № 3. – С. 58–64.
122. Диетология. Руководство. / А. Ю. Барановский, Л. К. Пальгова, Э. А. Кондрашина [и др.] // С. Пб: Питер. – 2017. – 1104 с.
123. Кабыш, А. А. Содержание кальция и фосфора в отдельных биологических жидкостях и состояние здоровья / А. А. Кабыш, Г. С. Аббазова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины. – Троицк, 2002. – С. 67–68.
124. Казакова, И. А. Механизмы влияния макрофагов на репаративную регенерацию : специальность 03.03.01 - физиология : автореферат диссертации па соискание ученой степени кандидата биологических наук / Казакова Ирина Александровна ; Институт иммунологии и физиологии УрО.

- РАН. – Екатеринбург, 2014. – 26 с. – Библиогр. с. 21–25.
125. Казарцев, В. В. Унифицированная система биохимического контроля за состоянием обмена веществ коров / В. В. Казарцев, А. Н. Ратошный // Научные основы ведения животноводства и кормопроизводства. – Краснодар, 1999. – С. 323–330.
  126. Кальницкий, Б. Д. и др. Методические указания по изучению минерального обмена у сельскохозяйственных животных / Б. Д. Кальницкий [и др.] // – Боровск, 1988.
  127. Камирова, А. М. Комплексная оценка влияния минеральных веществ в ультрадисперсной форме на рубцовое пищеварение / А. М. Камирова, Е. А. Сизова // Пермский аграрный вестник. – 2023. – № 1(41). – С. 88–98.
  128. Камышко, В. Е. Морфофункциональная характеристика репаративной регенерации костной ткани у мелких домашних животных : специальность 06.00.02 «патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Камышко Владимир Евгеньевич ; Московский государственный университет прикладной биотехнологии. – М., 2000. – 22 с. – Библиогр.: с. 20–21.
  129. Камышко, В. Е. Морфо-функциональная характеристика репаративной регенерации костной ткани у мелких домашних животных : специальность 16.00.02 : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Камышко Владимир Евгеньевич. – Москва, 2000. – 185 с.
  130. Каргина, И. Г. Комплекс остеопротегерин-кальцитонин в системе остеогенеза при рахите / И. Г. Каргина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5.
  131. Карпова, А. И. Клинико-морфологическое обоснование эффективности применения кафорсена при переломах трубчатых костей у животных :

- специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Карпова Александра Игоревна ; Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова. – Саратов, 2011. – 22 с. – Библиогр.: с. 20–21.
132. Карпова, А. И. Клинико-рентгенологическая и морфологическая характеристики репаративного остеогенеза на фоне применения кафорсена / А. И. Карпова, В. В. Анников // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 170–172.
133. К вопросу о поведении кремния в природе и его биологической роли / В. В. Вапиров, В. М. Феоктистов, А. А. Венскович, Н. В. Вапирова // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2017. – № 2(163). – С. 95–102.
134. Ким В. А. Получение технического кремния и карбида кремния из рисовой шелухи / В. А. Ким, Т. Требухова, С. Х. Кударин [и др.] // Труды университета. – 2014. – № 1(54). – С. 18–21.
135. Киргизова, И. А. Роль оксида азота (II) в регуляции обмена кальция и фосфора в организме / И. А. Киргизова, А. И. Зайдуллина // Известия Оренбургского ГАУ. – 2017. – № 1. – С. 195–197.
136. Кирилова, И. А. Анатомио-функциональные свойства кости как основа создания костно-пластических материалов для травматологии и ортопедии : монография / И. А. Кирилова // Москва : ФИЗМАТЛИТ. – 2019. – 256 с.
137. Клиническая гематология: учебник для вузов / А. А. Алиев, С. А. Рукавишников, Т. А. Ахмедов [и др.] // Санкт-Петербург: Лань. – 2021. – 120 с.
138. Ковалык, А. С. Навикулярный синдром у спортивных лошадей / А. С. Ковалык, О. В. Бадова // Молодежь и наука. – 2021. – № 2.

139. Коваль, О. В. Морфологические, биомеханические и химические показатели костей телят в условиях техногенного загрязнения при включении в рацион БАВ / О. В. Коваль, В. Н. Минченко // Иппология и ветеринария. – 2016. – № 2. – С. 74–79.
140. Козлов, Н. А. Влияние Коллапана на остеорепарацию при экстрамедуллярном остеосинтезе длинных трубчатых костей у собак : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Козлов Николай Андреевич ; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – М., 2001. – 19 с. – Библиогр.: с. 17–18.
141. Козлов, Н. А. Стимуляция остеорепарации у собак / Н. А. Козлов // Ветеринария. – 2000. – № 6. – С. 54–56.
142. Козлов, Н. А. Эффективность костных препаратов при переломах костей (обзор литературы) / Н. А. Козлов, В. А. Лукьяновский // Ветеринария. – 2000. – № 9. – С. 51–53.
143. Коледа, А. Г. К вопросу о необходимости изучения баланса кремния в биосистеме «человек - среда обитания» / А. Г. Коледа // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. – 2023. – Т. 13. – С. 354–371.
144. Кольцова, Л. В. Ультразвуковая диагностика остеодистрофии у КРС / Л. В. Кольцова, А. М. Самотин // Новые методы диагностики, способы профилактики и лечения незаразных болезней животных. – Воронеж, 1990. – С. 22–23.
145. Кондрахин, И. П. Вторичная остеодистрофия коров / И.П. Кондрахин // Ветеринария. – 1980. – № 9. – С. 52–54.
146. Кондрахин, И. П. Вторичная остеодистрофия у бычков при интенсивном откорме / И. П. Кондрахин // Ветеринария. – 1983. – № 1. – С. 47–49.

147. Кондрахин, И. П. Вторичная остеодистрофия у бычков при интенсивном откорме / И. П. Кондрахин // Ветеринария. – 1986. – № 1. – С. 53–54.
148. Кондрахин, И. П. Кетоз, остеодистрофия и ожирение у коров в условиях интенсивного животноводства (этиология, диагностика, профилактика и лечение) : специальность 16.00.01 – диагностика и терапия животных : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Кондрахин Иван Петрович ; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – М., 1979. – 38 с. – Библиогр.: с. 36–37.
149. Кондрахин, И. П. Мероприятия по гигиене кормления и профилактике болезней обмена веществ у молочных коров / И. П. Кондрахин, И. Д. Шпильман // Повышение эффективности промышленного животноводства. – М., 1985. – С. 112–118.
150. Кондрахин, И. П. Минеральные добавки для профилактики болезней обмена веществ / И. П. Кондрахин // Ветеринария. – 1984. – № 2. – С. 19–23.
151. Кондрахин, И. П. Основные болезни обмена веществ у КРС: научные достижения, проблемы / И. П. Кондрахин // Лечение и профилактика внутренних незаразных болезней сельскохозяйственных животных. – М., 1991. – С. 68–72.
152. Кондрахин, И. П. Основные формы болезней обмена веществ у коров и пути их профилактики / И. П. Кондрахин // В книге: Основные пути повышения эффективности сельскохозяйственного производства Нечерноземной зоны РСФСР в свете решений XXVI съезда КПСС. Брянск. – 1982. – С. 128.
153. Кондрахин, И. П. Послеродовая гипокальциемия коров / И. П. Кондрахин, И. Ф. Ганджаев, О. А. Мухина // Актуальные вопросы гастроэнтерологии и метаболической патологии. – М., 1986. – С. 59–62.

154. Кондрахин, И. П. Применение неспецифических добавок кетост для профилактики кетоза и вторичной остеоодистрофии у коров / И. П. Кондрахин // Сборник научных трудов. – Московская ветеринарная академия. – 1979. – Т. 108. – С. 4–7.
155. Кондрахин, И. П. Применение средств химического и микробиохимического синтеза для профилактики нарушений обмена веществ у продуктивных животных : Лекция для студентов ветеринарных институтов и факультетов. – Московская ветеринарная академия. – М., 1982. – 23 с.
156. Кондрахин, И. П. Профилактика болезней обмена веществ / И. П. Кондрахин // Ветеринария. – 1981. – № 11. – С. 10–13.
157. Кондрахин, И. П. Профилактика и лечение послеродовой гипокальциемии высокопродуктивных коров / И. П. Кондрахин, О. А. Мухина // Ветеринария. – 1987. – № 3. – С. 66–67.
158. Кондрахин, И. П. Профилактика нарушений обмена веществ / И. П. Кондрахин // Ветеринария. – 1982. – № 10. – С. 7–10.
159. Константинова, И. С. Основы цитологии, общей гистологии и эмбриологии животных : учебное пособие / И. С. Константинова, Э. Н. Булатова, В. И. Усенко. – Санкт-Петербург : Лань, 2022. – 240 с.
160. Консолидация переломов костей собак и кошек / Д. А. Артемьев, С. В. Козлов, С. О. Лощинин, А. В. Егунова // Научная жизнь. – 2021. – Т. 16. – № 6 (118). – С. 735–742.
161. Концевая, С. Ю. Стимуляция остеогенеза при переломах костей у собак : специальность 16.00.05 «Ветеринарная хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Концевая Светлана Юрьевна ; Яральский государственный институт ветеринарной медицины. – Троицк, 1999. – 163 с. – Библиогр.: С. 116–139.
162. Кормовые фосфаты отечественного производства в кормлении цыплят-бройлеров Domestically Produced Feed-Grade Phosphates in Diets for

- Broiler Chicks / Андрианова Е. Н., Егоров И. А., Присяжная Л. М. [и др.] // Птицеводство. – 2016. – № 3. – С. 20–23.
163. Корочкина, Е. А. Витаминно-минеральные препараты при нарушении обмена веществ высокопродуктивных коров / Е. А. Корочкина // Ветеринария. – 2012. – № 7. – С. 51–54.
164. Корочкина, Е. А. Профилактика гипокальциемии у высокопродуктивных коров в послеотельный период / Е. А. Корочкина, Н. В. Племяшов // Ветеринария. – 2014. – № 7. – С. 41–43.
165. Корочкина, Е. А. Современный способ профилактики нарушения обмена веществ у высокопродуктивных коров / Е. А. Корочкина // Современное состояние и перспективы продовольственного обеспечения населения севера РФ и его научное сопровождение. – Российская академия наук, Северо-Западный региональный научный центр. – Мурманск, 2014. – С. 65–57.
166. Корочкина, Е. А. Эффективность применения болюсов «КальцийИнтенсив» и «КальцийЭкстра» для высокопродуктивных коров / Е. А. Корочкина // Иппология и ветеринария. – 2014. – № 2. – С. 56–60.
167. Косов, А. В. Формирование костной ткани и её минерализация у цыплят-бройлеров при использовании витаминно-минеральной добавки : специальность 03.00.04 «Биохимия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Косов Александр Владимирович ; Белгородская государственная сельскохозяйственная академия. – Боровск, 2009. – 190 с. – Библиогр.: С. 151–178.
168. Котарев, В. И. Обмен минеральных веществ и продуктивные показатели цыплят-бройлеров при использовании кормовой добавки «ликвипро» / В. И. Котарев, Л. В. Лядова, Н. Н. Иванова // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2019. – № 4 (9). – С. 27–36.

169. Котомцев, В. В. Стимуляция процессов репаративной регенерации костной ткани «Коллапаном-Д» / В. В. Котомцев, С. Ю. Медведев // Аграрный вестник Урала. – 2011. – № 12 – 2. С. 28–30.
170. Кощаев, А. Г. Хелатные соединения и их использование для коррекции микроэлементозов сельскохозяйственных животных (обзор литературы) / А. Г. Кощаев, Н. Е. Горковенко, А. В. Косых, Д. В. Антипова // Ветеринария сегодня. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 136–142.
171. Кравайнис, Ю. Я. Ранняя диагностика нарушений обмена веществ у коров и пути их профилактики / Ю. Я. Кравайнис, А. В. Коновалов // Аграрный научный журнал. – 2016. – № 7. – С. 16–20.
172. Кремний, его биологическое действие при энтеральном поступлении в организм и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор литературы / Ю. А. Рахманин, Н. А. Егорова, Г. Н. Красовский [и др.] // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96, № 5. – С. 492–498.
173. Круглова, А. С. Исследование активного кремния в отходах плодовых оболочек риса и соломы / А. С. Круглова, А. А. Селина, П. С. Минакова // Евразийское Научное Объединение. – 2020. – № 9–3(67). – С. 168–170.
174. Крупник, Я. Г. Морфофункциональные изменения в суставах при остео дистрофии молодняка КРС : специальность 16.00.05 – ветеринарная хирургия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Крупник Ярослав Григорьевич; Львовская ветеринарная академия. – Львов, 1987. – 21 с. – Библиогр.: С. 19–20.
175. Крыгин, В. А. Морфофункциональные изменения в костной системе высокопродуктивных коров при патологии обмена веществ: острый кетоз, вторичная остео дистрофия : специальность 16.00.02 «патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Крыгин Владимир Алек-

- сандрович; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – М. 1991. – 16 с. – Библиогр.: С. 15.
176. Крысенко, Ю. Г. Влияние витаминно-минеральной смеси на обмен веществ у сухостойных коров / Ю. Г. Крысенко // Инновационные технологии для реализации программы научно-технического развития сельского хозяйства. – Ижевский ГАУ. – Ижевск, 2018. – Т. 1. – С. 271–276.
177. Кузнецов, С. Г. Биохимические критерии обеспеченности животных минеральными веществами (обзор) / С. Г. Кузнецов // Сельскохозяйственная биология. Серия биология животных. – 1991. – № 2. – С. 16–33.
178. Кузьменко, Д. В. Сопоставление ферментативной активности тромбоцитарного фактора роста с сонографической картиной у больных с замедленной консолидацией костных отломков / Д. В. Кузьменко, Г. В. Лобанов, О. П. Шатова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 29. – № 2. – С. 154–158.
179. Кузьмина, Д. А. Биохимические методы оценки костного метаболизма. Маркеры и их клиническое значение / Д. А. Кузьмина, П. В. Воронцов // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3. – № 3. – С. 99–106.
180. Кулова, Ф. М. Улучшение обмена кальция и фосфора у телят / Ф. М. Кулова, Р. Б. Темираев, Т. Н. Чеходараиди, К. Е. Хутиев // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и борьбы с болезнями сельскохозяйственных животных. – Ставрополь, 1999. – с. 290.
181. Курилович, А. М. Применение препарата «Витам» при лечении коров, больных остеодистрофией / А. М. Курилович, Н. П. Коваленок // Ветеринарный фармакологический вестник. – 2018. – № 4. – С. 34–40.
182. Курлыкова, Ю. А. Клиническая диагностика: учебное пособие / Ю. А. Курлыкова // Самара: СамГАУ, 2019. – С. 134.

183. Кухаренко, Н. С. Морфофункциональные изменения органов иммунной системы коров при остеодистрофии : специальность 16.00.02 «патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Кухаренко Наталья Степановна; Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана. – Казань, 1990. – 36 с. – Библиогр.: С. 34–35.
184. Кучеров, В. А. Возможности лечения дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (Литературный обзор) / В. А. Кучеров, Ю. А. Кравцов, М. В. Яворская, С. В. Матвеев // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (170). – С. 20–25.
185. Лаптева, Е. И. Эффективность использования минерально-белковой добавки остеомин при алиментарной остеодистрофии коров: специальность 06.02.03 «Ветеринарная фармакология и токсикология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Лаптева Елена Игоревна ; Самарский государственный аграрный университет. – Самара, 2020. – 147 с. – Библиогр.: С. 115–143.
186. Ласкавый, В. Н. Новые подходы в решении проблемы нарушения обмена веществ у высокопродуктивных молочных коров / В. Н. Ласкавый, М. Л. Малинин // Проблемы ветеринарной медицины в условиях реформирования сельскохозяйственного производства. – Прикаспийский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт. – Махачкала, 2012. – С. 241–250.
187. Левченко, В. И. Нарушения обмена веществ и хирургическая патология у скота / В. И. Левченко // Проблемы хирургической патологии сельскохозяйственных животных. – Белая Церковь, 1991. – С. 119–120.
188. Лошади. Биологические основы. Использование. Пороки. Болезни / А. А. Стекольников, Г. Г. Щербаков, А. В. Яшин [и др.] ; под редакцией А. А. Стекольников. – 3-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2023. – 576 с.

189. Лукьяновский, В. А. Биохимический метод определения изменений костной ткани после перелома / В. А. Лукьяновский, Н. А. Козлов // Ветеринария. – 2001. – № 8. – С. 49–51.
190. Лукьяновский, В. А. Применение препарата коллапан для воздействия на остеорепарацию у собак / В. А. Лукьяновский // Материалы международной научно-практической конференции посвященной 85-летию академии. – Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии. – М., 2004. – Ч. 2. – С. 146–151.
191. Лукьяновский, В. А. Состояние учения о заболеваниях конечностей крупного рогатого скота / В. А. Лукьяновский // Вестник сельскохозяйственной науки. – 1991. – № 5. – С. 155 – 157.
192. Лукьяновский, В. А. Болезни костной системы животных / В. А. Лукьяновский, А. Д. Белов, И. М. Беляков // Москва : Колос, 1984. – 254 с.
193. Луцай, В. И. Исследования содержания ионизированного кальция, паратиреотропного гормона, витамина Д и костной щелочной фосфатазы в крови щенков с синдромом мальабсорбции / В. И. Луцай, Т. О. Марюшкина // Ветеринарная клиника. – 2013. – № 1 – 2. – С. 9–11.
194. Маевска, Т. Индюки – это не куры / Т. Маевска // Эффективное животноводство. – 2015. – № 5(114). – С. 9–12.
195. Малышкина, С. В. Процессы остеорепарации у животных разного возраста при пластике костных дефектов биоактивной керамикой на основе гидроксиапатита / С. В. Малышкина // Ветеринарная медицина. – 1998. – Вып. 74. – С. 308–319.
196. Мальцева, Б. М. Стрессовая миопатия и остеохондроз у свиней как результат разведения на максимальную продуктивность. (ФРГ) / Б. М. Мальцева // Ветеринария. Реферативный журнал. – 2001. – № 4. – С. 1125.

197. Мамаев, Н. И. Алиментарная остеодистрофия у бычков на откорме / Н. И. Мамаев, М. Г. Халипаев // Профилактика незаразных болезней сельскохозяйственных животных и ветеринарно-санитарное обеспечение животноводческих помещений. – Новочеркасск, 1991. – С. 9–13.
198. Мамаев, Н. Х. Минеральные премиксы в молочном скотоводстве Прикаспийского региона / Н. Х. Мамаев, И. Н. Джамалудинова // Проблемы ветеринарной медицины в условиях реформирования сельскохозяйственного производства. – Махачкала, 2003. – С. 126–127.
199. Марус, С. И. Фармакокоррекция нарушений минерального обмена у коров дойного стада / С. И. Марус // Ветеринарная медицина – агропромышленному комплексу России. – Южно-Уральский ГАУ. – Челябинск, 2017. – С. 132–138.
200. Маслова, Е. Н. Анализ распространения переломов костей у непродуктивных животных в условиях г. Тюмени / Е. Н. Маслова, Н. С. Тилимбаева // Сборник статей международной научно-практической конференции «Интеграция науки и практики для развития Агропромышленного комплекса», Тюмень, 03 декабря 2018 года / Государственный аграрный университет Северного Зауралья. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2018. – С. 144–150.
201. Матамасов, В. П. Семиотика болезней конечностей / В. П. Матамасов, А. А. Лапшин // Сборник научных трудов Ленинградского ветеринарного института. – 1989. – Вып. 102. – С. 147–149.
202. Матвиенко, В. П. Получение остеогенной цитотоксической сыворотки на основе костного регенерата и изучение ее влияния на репаративный остеогенез: автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. (140016) / Матвиенко Валерий Павлович ; Моск. мед. стоматол. ин-т. Центр. науч.-исслед. ин-т стоматологии. – Москва, 1973. – 15 с.

203. Машейко, И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе / И. В. Машейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 149–153.
204. Мезин, А. В. Методика замещения костного дефекта / А. В. Мезин // Инновационная практика в АПК. – Российский университет дружбы народов. – М., 2012. – С. 137–138.
205. Мезин, А. В. Применение биокомпозитного наноструктурного материала «КоллапАН» как дополнительный фактор для ускорения остеогенеза при замещении диафизарного дефекта трубчатой кости методом Мезина / А. В. Мезин // Современная ветеринарная медицина. – 2012. – № 5. – С. 12–13.
206. Мельников, С. А. Исследование влияния препарата неколлагеновых белков костной ткани свиньи на изменения биохимических маркеров остеогенеза при сращении перелома голени у лабораторных мышей / С. А. Мельников, А. Н. Накоскин, С. Н. Лунева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 5. – С. 511–514.
207. Мельников, С. А. Исследование изменений биохимических маркеров остеогенеза при внутрибрюшинном введении препаратов низкомолекулярных белков костной ткани быка на разных этапах сращения перелома голени у лабораторных мышей / С. А. Мельников, А. Н. Накоскин, С. Н. Лунева // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – N 1.
208. Мельников, С. А. Оценка влияния низкомолекулярных белков костной ткани различных видов млекопитающих на динамику сращения перелома трубчатой кости : специальность 03.03.01 - физиология : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Мельников Сергей Александрович ; ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный педагогический университет». – Челябинск, 2015. – 24 с. – Библиогр. С. 22–23.

209. Меньшикова, Л. А. Особенности доклинических исследований инновационных лекарственных препаратов / Л. А. Меньшикова, И. Г. Печенкина, Н. С. Береза // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1 (2). – С. 62–65.
210. Методические рекомендации по определению общего экономического эффекта от использования результатов научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в Агропромышленном комплексе. – М: РАСХН, 2007. – 12 с.
211. Методические указания по оценке аллергизирующих свойств фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – М.: Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
212. Методы биохимического анализа : Справочное пособие / Под общей редакцией Б. Д. Кальницкого. – Боровск : Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания сельскохозяйственных животных, 1997. – 356 с.
213. Михайлова, А. С. Корреляция уровня общего кальция в сыворотке крови и минерализации межпозвоночных дисков у собак хондродистрофоидных пород / А. С. Михайлова, Б. С. Семенов // Вопросы нормативно-правовой регуляции в ветеринарии. – 2019. – № 2. – С. 76–78.
214. Михайлов, К. А. Мониторинг травматизма мелких домашних животных на территории Псковской области / К. А. Михайлов // Актуальные вопросы студенческой науки: сборник материалов и докладов 57-й Международной научной студенческой конференции, Великие Луки, 28–29 апреля 2021 года / Под общей редакцией Н.М. Максимова, Е.В. Филипповой. – Великие Луки: Великолукская государственная сельскохозяйственная академия, 2021. – С. 25–26.

215. Михайлова, Г. Н. Диагностика и коррекция нарушения обмена у коров при субклинической остеодистрофии : специальность 06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Михайлова Галина Николаевна ; Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. – Санкт-Петербург, 2010. – 22 с. – Библиогр.: С. 20–21.
216. Мищинин, В. Т. Гистоморфологические изменения костной ткани бычков в условиях промышленного откорма при нарушении витаминно-минерального обмена / В. Т. Мищинин // Морфологи Украины – сельскому хозяйству. – Киев. – 1988. – С. 85–86.
217. Мкртчян, М. Э. Цитология, эмбриология и общая гистология : учебно-методическое пособие / М. Э. Мкртчян, Д. И. Сафронов, Э. Н. Таймусова // Санкт-Петербург : СПбГУВМ, 2022. – 115 с.
218. Мовеаров, Х. Д. Коррекция обмена веществ у коров с применением бентонит-глины «Ирлит-7» / Х. Д. Мовеаров, Р. Х. Гадзаонов // Ветеринарный врач. – 2007. – № 3. – С. 35–37.
219. Морфологические исследования в ветеринарных лабораториях: (диагностика, исследование сырья и продукции) / Методические указания по патоморфологической диагностике болезней животных, птиц и рыб в ветеринарных лабораториях: (сб. метод. указ. и рек.) / Ред.: А.В. Жаров, М. И. Гулюкин, И.И. Барабанов, Ю.П. Жарова. – М., 2008. – С. 93-163.
220. Морфология и химический состав бедренной кости цыплят-бройлеров в постинкубационный период и при введении в рацион БАВ / В. Н. Минченко, П. П. Донских, А. Е. Штомпель, Е. С. Бас // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 5 (69). – С. 24–32.
221. Мотников, Н. К. Метаболические аспекты течения экспериментального репаративного остеогенеза под влиянием гипоксена / Н. К. Мотников, О.

- П. Ильина // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии. – Улан-Удэ. – 2009. – № 31 (16). – С. 25–28.
222. Мохамед, Э. М. А. Показатели активности фосфатаз при заживлении переломов трубчатых костей у рогатого скота и стимуляции остеогенеза травертином и радиоактивным фосфором (р-32) : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Мохамед Эль-Мустафа Монзали Абд-Эль-Магид ; Московская ветеринарная академия. – М., 1963. – Библиогр.: с. 22.
223. Набиев, Ф. Г. Современные ветеринарные лекарственные препараты : справочник / Ф. Г. Набиев, Р. Н. Ахмадеев // 2-е изд., перераб. – Санкт-Петербург : Лань, 2021. – С. 334.
224. Накоскин, А. Н. Биохимические маркеры остеогенеза и воспаления в сыворотке крови при ксеноимплантации / А. Н. Накоскин, М. А. Ковинька, И. А. Талашова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 1–1. – С. 82–85.
225. Насырова, А. А. Биологические активные добавки в кормлении служебных собак старшего возраста / А. А. Насырова, О. Н. Журавлева // Научное обозрение. Биологические науки. – 2017. – № 3. – С. 80–88.
226. Незаразная патология крупного рогатого скота в хозяйствах с промышленной технологией / А. В. Яшин, Г. Г. Щербаков, И. И. Калюжный [и др.] // под редакцией А. В. Яшин. – 2-е изд., стер. – Санкт-Петербург : Лань, 2023. – 220 с.
227. Некоторые морфометрические показатели бедренной и плечевой костей у собак разных пород / Ю. В. Пичугин, Е. М. Марьин, В. А. Ермолаев [и др.] // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2022. – № 6(98). – С. 192-198.
228. Ненашев, И. В. Распространенность ортопедических болезней дистального отдела конечностей у крупно рогатого скота в зависимости от условий содержания / И. В. Ненашев, Е. М. Марьин // Известия Самарской

- государственной сельскохозяйственной академии. – 2024. – № 4. – С. 103-108.
229. Никитин, И.Н. Организация ветеринарного дела / И.Н. Никитин. - СПб.: Лань, 2012. - 288 с.
230. Новиков, В. Е. Хондропротекторы / В. Е. Новиков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – № 2. – Т. 8. – С. 41–47.
231. Новцева, Е. Ю. Диоксид кремния и его влияние на организм человека и животных / Е. Ю. Новцева, Е. В. Зайцева // Иппология и ветеринария. – 2022. – № 2(44). – С. 89–95.
232. Новые способы стимуляции репаративного остеогенеза / Н. А. Кононович, М. А. Ковинька, М. В. Стогов, Е. Н. Горбач // Ветеринария. – 2010. – №7. – С. 51–53.
233. Нуралиев, Е. Р. Остеопороз кур-несушек в промышленном птицеводстве / Е. Р. Нуралиев, И. И. Кочиш // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – Самара. – 2017. – Вып. 3. – С. 74–79.
234. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный // СПб: Наука, 2008.
235. Об этиологии и патогенезе заболеваний конечностей КРС при откорме в специализированных хозяйствах / С. И. Братюха, М. А. Терес, Г. Н. Калиновский, В. П. Сухонос // Болезни конечностей сельскохозяйственных животных. – М., 1988. – С. 26–30.
236. Оножеев, А. А. Профилактика нарушений минеральной недостаточности у КРС : монография / А. А. Оножеев // ФГБОУ ВО «Бурятская сельскохозяйственная академия». – Улан – Удэ. – 2006.
237. Остеосинтез костей птиц имплантатами, оснащёнными биокomпозиционным покрытием и селеном / Д. А. Бугаенко, Д. А. Артемьев, С. В. Козлов, И. В. Зирук // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2025. – № 6(116). – С. 201-207.

238. Оперативная хирургия у животных / Б. С. Семенов, В. Н. Виденин, А. Ю. Нечаев [и др.]. // 3-е изд., доп. – Санкт-Петербург: Лань, 2023. – С. 607.
239. Остеотропные минералы: роль в восстановлении и поддержании костной ткани. Интервью с О.А. Громовой // РМЖ. – 2015. – № 25. – С. 1496 – 1498.
240. Панина, Н. В. Минеральный обмен и формирование костной ткани у цыплят-бройлеров при скармливании марганца аскорбината : специальность 03.00.13 «Физиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Панина Надежда Всеволодовна ; Белгородская государственная сельскохозяйственная академия. – Курск, 2006. – 22 с. – Библиогр.: С. 21–22.
241. Панкратова, Ю. В. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты / Панкратова Ю. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №2 (35).
242. Патент № 2528837 С1 Российская Федерация, МПК А23L 1/304. Добавка из растительного сырья и способ ее получения : № 2013122490/13 : заявл. 15.05.2013 : опубл. 20.09.2014 / Д. В. Полубояров, А. В. Макаров, Н. М. Киреева.
243. Патент 2240122. Российская Федерация, А 61 К 31/485, А 61 Р 19/10, 19/00. Средство для стимуляции нормального и репаративного остеогенеза : № 2003109108/15: заявл. 31.03.2003: опубл. 20.11.2004 / А. В. Лисков, С. А. Павловичев, Б. А. Фролов, В. А. Лисков. – 25 с.
244. Патент № 2315580 С2 Российская Федерация, МПК А61В 17/56. Способ оптимизации репаративного остеогенеза : № 2006102390/14 : заявл. 27.01.2006 : опубл. 27.01.2008 / О. В. Бейдик, В. В. Анников, П. В. Глыбочко [и др.].

245. Певень, Т. В. Влияние физических методов стимуляции на остеорепарацию при чрескостном остеосинтезе костей голени у собак : специальность 16.00.05 – ветеринарная хирургия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Певень Татьяна Валериевна; ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины». – Троицк, 2005. – 24 с. – Библиогр.: С. 21–22.
246. Петренко, Р. А. Методы стимуляции костного регенерата при переломах костей у собак (экспериментально-клинические исследования) : специальность 16.00.05 – ветеринарная хирургия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Петренко Роман Александрович ; ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины». – Троицк, 2004. – 28 с. – Библиогр.: С. 19–20.
247. Перевозчиков, Л. А. Роль нарушений обмена веществ в возникновении патологии дистального отдела конечностей КРС / Л. А. Перевозчиков, Е. А. Михеева // Вестник Ижевской государственной сельскохозяйственной академии. – Ижевск. – 2013. – № 2 (35). – С. 49–51.
248. Переломы костей и их лечение у мелких домашних животных: Лекция для самостоятельной работы студентов очной и заочной форм обучения ФВМ и Б / Е. Г. Василенко, В.А. Черванев, П.А. Тарасенко [и др.] // Брянск – 2010.
249. Персон, А. Гипокальциемия у собак и кошек / А. Персон, С. Бюфф // Современная ветеринарная медицина. – 2010. – № 2. – С. 6–12.
250. Перспективы использования остеоиндуцированных материалов для возмещения дефектов костей в ветеринарной практике / Десятниченко К. С., Слесаренко Н. А. [и др.] // Российский ветеринарный журнал мелких домашних и диких животных. – 2005. – № 4. – С. 16–18.

251. Петренко, Р. А. Методы стимуляции костного регенерата при переломах костей у собак (Экспериментально-клинические исследования) : специальность 16.00.05 : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Петренко Роман Александрович. – Омск, 2004. – 168 с.
252. Петросян, А. Б. Влияние минералов на качество скорлупы / А. Б. Петросян // Птица и птицепродукты. – 2016. – № 6. – С. 36–38.
253. Пичугин, Ю. В. Опыт лечения переломов трубчатых костей у собак при совместном использовании биокompозита и облегченной конструкции аппарата внешней фиксации / Ю. В. Пичугин, В. А. Ермолаев, Е. М. Марьян // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 3(47). – С. 131–136.
254. Племяшов, К. В. Воспроизводительная функция у высокопродуктивных коров при нарушении обмена веществ и ее коррекция : специальность 06.02.06 – ветеринарное акушерство и биотехника репродукции животных: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Племяшов Кирилл Владимирович; Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. – Санкт-Петербург, 2010. – 38 с. – Библиогр.: С. 36–37.
255. Плотинская, Л. В. Влияние дисбаланса электролитов (хлор, фосфор, марганец, натрий, калий, силен) на возникновение и проявление дисхондроплазии большой берцовой кости у бройлеров / Л. В. Плотинская, Р. С. Шемет // Информационный бюллетень. – Украинская академия аграрных наук. Институт экспериментальной клинической ветеринарной медицины. – 1994. – С. 170.
256. Побел, Е. А. Маркеры костного метаболизма при сращении переломов длинных костей / Е. А. Побел, Л. М. Бенгус, Н. В. Дедух // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – № 2. – С. 25–32.

257. Подобед, Л. И. Влияние кремния на организм птицы / Л. И. Подобед // Годівля. – 2014. – № 7(140). – С. 11–14.
258. Подобед, Л. И. Эффективность хелатного кремния в составе нанобиологического катализатора при оптимизации рационов кормления сельскохозяйственной птицы / Л. И. Подобед, Д. В. Полубояров // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2013. – № 1. – С. 5–9.
259. Поваженко, И. Е. Остеодистрофия у КРС в свете анатомических изменений : лекция / И. Е. Поваженко // Украинская сельскохозяйственная академия. – Киев, 1987. – 24 с.
260. Поносков, С. В. Частота встречаемости дисплазии суставов у мелких домашних животных / С. В. Поносков // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2020. – № 4(84). – С. 221–224.
261. Практикум по общей хирургии: учебное пособие / А. А. Стекольников, Б. С. Семенов, О. К. Суховольский [и др.]. // Санкт-Петербург: Лань, 2022. – 368 с.
262. Практикум по внутренним болезням животных : учебник / Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов, Б. М. Анохин [и др.] ; под редакцией Г. Г. Щербакова. — 2-е изд. — Санкт-Петербург : Лань, 2004. — 544 с. Применение кормовой добавки «Монокальцийфосфат» для лечения и профилактики остеодистрофии КРС / Рязанов И. Г. [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2019. – № 1. – С. 37–43.
263. Применение селенита натрия как биоантиоксиданта для профилактики незаразных заболеваний у крупного рогатого скота / Л. А. Фролова, И. П. Кондрахин, Л. А. Леонова, Н. В. Соболева // Тезисы всесоюзного совещания Биоантиоксидант. – Черногловка. – 1983. – С. 183–184.
264. Причард, Э. Кремниевые добавки влияют на минеральный метаболизм, но не на плотность или прочность костей у самцов бройлеров / Э. Причард, К. Робисон, Т. Нгуен, Б. Д. Нильсен // Plos one. – 2020. – № 15(12).

265. Причины, признаки, профилактика недостаточности кальция и магния у коров / Г. Г. Щербаков, А. П. Курдеко, В. Н. Иванов, Г. В. Куляков // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 3. – С. 109–112.
266. Профилактика нарушений обмена веществ у сельскохозяйственных животных / А. Алиев, В. Барей, П. Бартко [и др.]. // под ред. Л. Врзгула. – М.: Агропромиздат, 1986. – 384 с.
267. Прудеева, Е. Б. Обогащенный микроэлементами цеолит в профилактике энзоотической болезни минерального обмена молодняка сельскохозяйственных животных / Е. Б. Прудеева // Сборник научных трудов. – Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – М., 2005. – Т. 117. – С. 305–308.
268. Пчельников, Д. В. Экспериментальная оценка эффективности биокоординационных соединений серии гемовит при гипомикроэлементозах сельскохозяйственных животных : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Пчельников Дмитрий Владимирович, 2025. – 371 с.
269. Рахимов, А. Р. Применение природных цеолитов Майнского месторождения для профилактики нарушения минерального обмена у коров : специальность 16.00.01 «диагностика болезней и терапия животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Рахимов Альберт Раифович ; Казанская государственная академия ветеринарной медицины. – Казань., 2001. – 21 с. – Библиогр.: С. 19–20.
270. Рахманов, А. Д. Рентгенологические показатели последних хвостовых позвонков у ремонтных телочек в комплексах в условиях жаркого климата при нарушении минерального обмена / А. Д. Рахманов, М. С. Хабиев // Сборник научных трудов Ленинградского ветеринарного института. – 1990 (1991). – № 106. – С. 130–134.

271. Рентгенографическое и биомеханическое исследование эффективности применения компонентов на основе этидронатов ионов лантаноидов и кальция в зону перелома / Д. А. Коробейников, Ф. В. Шакирова, О. А. Саченков, О. В. Герасимов // Ветеринарный врач. – 2019. – № 6. – С. 37–44.
272. Рогов, Р. В. Распространение алиментарной остеодистрофии у коров дойного стада / Р. В. Рогов, Ю. С. Круглова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2017. – № 10. – С. 11–17.
273. Родичкин, П. В. Клиническая фармакология хондропротекторов / П. В. Родичкин, Н. С. Шаламанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – № 3. – Т. 10. – С. 18–27.
274. Романова, Ю. А. Роль кремния в организме животных / Ю. А. Романова // В мире научных открытий : Материалы V Международной студенческой научной конференции, Ульяновск, 20–21 мая 2021 года. Том V. Часть 4. – Ульяновск: Ульяновский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина, 2021. – С. 111–113.
275. Савинков, А. В. Влияние кормления бентонита на морфобиохимические показатели крови и продуктивность коров с алиментарной остеодистрофией и анемией / А. В. Савинков, О. С. Гусева // Ветеринария. – 2018. – № 3. – С. 42–47.
276. Савинков, А. В. Влияние минеральной добавки диатомит на биохимические показатели дойных коров / А. В. Савинков // Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики. – Краснодарский НИВИ. – Краснодар, 2016. – С. 216–219.
277. Савинков, А. В. Динамика минеральной насыщенности костей скелета коров черно-пестрой породы в течении беременности / А. В. Савинков // Актуальные проблемы производства продуктов животноводства. – Самара, 2001. – С. 39–40.

278. Савинков, А. В. Применение препарата Силимикс при нарушениях минерального обмена у КРС и свиней / А. В. Савинков, О. О. Датченко // Известия Самарской государственной сельскохозяйственной академии. – Самара. – 2017. – Вып. 2. – С. 56–60.
279. Савинков, А. В. Фармакокоррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена у животных в средневолжском регионе : специальность 06.02.03 «Ветеринарная фармакология и токсикология» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Савинков Алексей Владимирович ; Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2012. – 350 с. – Библиогр.: с. 300–350.
280. Савинков, А. В. Усовершенствование диагностических, лечебных и профилактических мероприятий при алиментарной остеодистрофии крупного рогатого скота / А. В. Савинков, А. И. Лаптева, М. М. Орлов. – Кинель : Самарский государственный аграрный университет, 2024. – 223 с.
281. Савинков, А. В. Профилактика алиментарной остеодистрофии лактирующих коров кормовой добавкой Остеомин / А. Савинков, Е. Наговицина, И. Пузиков, Е. Лаптева // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2024. – № 1. – С. 35-43.
282. Самотаев, А. А. Динамика морфометрических ультразвуковых показателей костей скелета коров при искусственной гиперкальцемии / В. В. Самотаев, А. В. Савинков // Экологические проблемы патологии, фармакологии и терапии животных. – Воронеж, 1997. – С. 129–130.
283. Самотаев, А. А. Изменение скорости ультразвука в костях коров в период родов / А. А. Самотаев // Ветеринария. – 1996. – № 12. – С. 44–46.
284. Самотаев, А. А. Корреляционно-регрессионные взаимодействия морфометрических и ультразвуковых показателей костей скелета коров при искусственной гиперкальцемии / А. А. Самотаев, А. В. Савинков // Актуальные вопросы ветеринарии. – Оренбург, 1997. – С. 27–28.

285. Самотаев, А. А. Рентгенофотометрическая диагностика остеодистрофии у коров в период раздоя / А. А. Самотаев // Ветеринария. – 1988. – № 12. – С. 48–49.
286. Самотаев, А. А. Суточные морфометрические изменения костей у коров / А. А. Самотаев, С. В. Дедушев // Ветеринария. – 2002. – № 10. – С. 39–43.
287. Самотаев, А. А. Ультразвуковая диагностика остеодистрофии и рахита / А. А. Самотаев, В. А. Лукьяновский // Ветеринария. – 1988. – № 8. – С. 43–46.
288. Самотаев, А. А. Ультразвуковые, рентгенографические изменения тела 5 хвостового позвонка у беременных лактирующих коров различной продуктивности и пород / А. А. Самотаев, Т. Ю. Паршина // Актуальные проблемы патологии животных и человека. – Барнаул, 1996. – С. 62–63.
289. Самотин, А. М. Некоторые итоги изучения болезней обмена веществ / А. М. Самотин // Итоги и перспективы научно-исследовательской работы по проблемам патологии животных и разработка средств и методов терапии и профилактики. – Воронеж, 1995. – С. 71–76.
290. Самошкин, И. И. Морфологическое обоснование остеоиндуктивного действия деминерализованного костного матрикса при замещении диафизарных дефектов у собак // И. И. Самошкин, Н. А. Слесаренко // Ветеринарная патология. – 2007. – № 2. – С. 156–159.
291. Самошкин И. Б. Дисплазия тазобедренных суставов у собак / И. Б. Самошкин // ZOO ПАРК. – 1995, №1. – С. 42–43.
292. Самсонова, Н. Е. Кремний в растительных и животных организмах / Н. Е. Самсонова // Агрехимия. – 2019. – № 1. – С. 86–96.
293. Сапожников, А. Ф. Лечебная эффективность «Кетоста» при вторичной остеодистрофии у высокопродуктивных коров / А. Ф. Сапожников // Основные итоги и приоритеты научного обеспечения АПК Евро-Северо-

- Восток. – Западный научно-исследовательский институт сельского хозяйства Северо-Восток. – Киров, 2005. – Т. 2. – С. 318–320.
294. Сапожников, А. Ф. Применение минерально-витаминной добавки «Ке-тост» и 1а оксихолекальциферола при вторичной остеодистрофии у высокопродуктивных коров : специальность 16.00.01 «диагностика болезней и терапия животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Сапожников Александр Федорович ; Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова. – Саратов, 2005. – 21 с. – Библиогр.: С. 19–20.
295. Сапожников, А. Ф. Сравнительная эффективность витаминных препаратов при вторичной остеодистрофии высокопродуктивных коров / А. Ф. Сапожников // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней животных и птиц. – Уральский научно-исследовательский ветеринарный институт. – Екатеринбург, 2008. – Вып. 2. – С. 419–424.
296. Саргсян, А. А. Восстановление костных дефектов с помощью трансплантации культуральных штаммов костно-мозговых фибробластов в условиях эксперимента : специальность 14.00.23 гистология, цитология, эмбриология : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Саргсян Анаида Агвановна ; НИИ морфологии человека АМН СССР. – М., 1990. – 22 с. – Библиогр. С. 18–20.
297. Сато, Т. МК-7 и его влияние на качество и прочность костей / Т. Сато, Н. Инаба, Т. Ямасита // Питательные вещества. – 2020. – № 12(4).
298. Сахно, Н. В. Влияние тимогена на репаративную регенерацию трубчатых костей собак / Н. В. Сахно // Ветеринария. – 2008. – № 9. – С. 47–50.
299. Сахно, Н. В. Оптимизация репаративного остеогенеза при костных травмах у мелких домашних животных : специальность 06.02.04 «Ветеринарная хирургия» : диссертация на соискание ученой степени доктора вете-

- ринарных наук / Сахно Николай Владимирович ; Орловский государственный аграрный университет. – Орел, 2012. – 397 с. – Библиогр.: С. 266–309.
300. Сахно Н. В. Стимуляция репаративных процессов костной ткани при переломах трубчатых костей у мелких домашних животных и профилактика хирургической инфекции / Н. В. Сахно // СПб. – 2009. – 38 с.
301. Сахнова О. С. Статистика возникновения различных переломов в условиях ГОРСББЖ Красноармейского района / О. С. Сахнова // Разработки и инновации молодых исследователей: материалы II Всероссийской научно-практической конференции молодых исследователей, Волгоград, 13–14 ноября 2018 года. – Волгоград: Волгоградский государственный аграрный университет, 2019. – С. 42–44.
302. Сверлова, Н. Б. Профилактика минеральной недостаточности у КРС в хозяйствах Иркутской области / Н. Б. Сверлова, А. М. Семенов // Зоогигиена, профилактика и терапия больных сельскохозяйственных и мелких домашних животных. – Новосибирск, 1999. – С. 51–52.
303. Селимов, Р. Н. Влияние минеральной кормовой добавки «хелавит» на минеральный обмен лошадей : специальность 06.02.05 «Ветеринарная санитария, экология, зоогигиена и ветеринарно-санитарная экспертиза» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Селимов Ренат Наилевич ; Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины. – Санкт-Петербург, 2011. – 19 с. – Библиогр.: С. 17–18.
304. Семенов, М. П. Фармако-токсикологические свойства и применение моренита в ветеринарии / Семенов М.П.: дисс. ... кандидата ветеринарных наук / Краснодар, 2002. – 169 с.
305. Семенов, Б. С. Структура болезней конечностей у коров в промышленном комплексе, их этиология и лечение / Б. С. Семенов, В. Н. Виденин // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 2. – С. 122–129.

306. Семенов, Б. С. Анализ лечения оскольчатых переломов трубчатых костей конечностей у кошек и собак / Б. С. Семенов, Т. Ш. Кузнецова, Е. А. Коняева // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2023. – № 2. – С. 67–72.
307. Семеняк, С. А. Структура переломов костей у собак в условиях мегаполиса / С. А. Семеняк, С. В. Рубленко, Ю. М. Данилейко // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2014. – № 13. – С. 218–223.
308. Сергеев, В. Н. Обоснование состава лечебно-профилактических рационов питания при заболеваниях опорно-двигательного аппарата / В. Н. Сергеев // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 2. – С. 58–65.
309. Серeda, И. В. Способ биогенной стимуляции репаративного остеогенеза у животных / И. В. Серeda // Ветеринарная медицина. – 2007. – № 4. – С. 19–22.
310. Симонова, В. Н. Динамика ортопедической патологии у коров / В. Н. Симонова, П. М. Ляшенко // Ветеринарный врач. – 2009. – № 5. – С. 38–40.
311. Система лабораторно-инструментальной оценки состояния метаболизма костной ткани / Гладкова Е. В., Федонников А. С., Царева Е. Е. [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 925–928.
312. Скальный, А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков // М.: Мир, 2004. – с. 272
313. Складчук, Е. Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Складчук Евгений Дмитриевич ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – М., 2009. – 230 с. – Библиогр.: С. 207–230.

314. Скрипникова, И. А. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремний / И. А. Скрипникова, А. В. Гурьев // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 2. – С. 36–40.
315. Скубко, О. Р. Морфофункциональные особенности и болезни костей животных : учебное пособие / О. Р. Скубко, О. Н. Шушакова // Омск : Омский ГАУ, 2020. – с. 47.
316. Слесаренко, Н. А. Использование биоматериала «Аллоплант» для стимуляции репаративного остеогенеза при лечебной коррекции переломов длинных трубчатых костей у животных / Н. А. Слесаренко, И. В. Середа // Ветеринария Кубани. – 2007. – № 4. – С. 32–33.
317. Слесаренко, Н. А. Способы стимуляции остеорепарации трубчатых костей у собак / Н. А. Слесаренко, И. Б. Самошкин // IX Московский международный ветеринарный конгресс. Сатериалы. – М., 2001. – с. 296.
318. Слесаренко, Н. А. Функциональная морфология коленного сустава собак в условиях моделирования остеоартроза и лечении глюкозамином / Н. А. Слесаренко, Н. В. Бабичев // Актуальные проблемы ветеринарной науки. – М., 1999. – С. 153–155.
319. Слободяник, В. И. Препараты различных фармакологических групп. Механизм действия : учебное пособие / В. И. Слободяник, В. А. Степанов, Н. В. Мельникова // Санкт-Петербург : Лань, 2021. – с. 179.
320. Смирнов, А. М. Научно-методологические аспекты исследования токсических свойств фармакологических лекарственных средств для животных / А. М. Смирнов, В. И. Дорожкин // Россельхозакадемия. – М. – 2008. – с. 120.
321. Содержание кремния в биологических субстратах человека и животных (обзор литературы) / Н. А. Морозова, Р. И. Михайлова, И. Н. Рыжова [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2022. – Т. 23, № 2. – С. 24–30.

322. Соколов, В. Д. Ветеринарная фармация : учебник / В. Д. Соколов, Н. Л. Андреева, Г. А. Ноздрин, С. Н. Преображенский // 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : Лань, 2022. – с. 19.
323. Соколов, В. Д. Фармакология : учебник / В. Д. Соколов // 4-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург, 2013. Изд. Лань. – с. 358.
324. Соколов, В. И. Цитология, гистология, эмбриология : Учеб. для студентов вузов по спец. 310800 «Ветеринария» / В.И. Соколов, Е.И. Чумасов // Москва : КолосС, 2004. – с 350.
325. Состояние ног и типичность походки яичных цыплят по периодам роста при клеточном содержании молодняка кур в условиях промышленного производства / А. И. Киселёв, В. С. Ерашевич, С. В. Косьяненко, Т. В. Петрукович // Ветеринарный журнал Белоруссии. – 2021. – № 1 (14). – С. 76–79.
326. Спиричев, В. Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей / В. Б. Спиричев // Вопросы детской диетологии. – 2003. – Т. 1. – № 1. – С. 40–49.
327. Стекольников, А. А. Заболевания конечностей у крупного рогатого скота при интенсивном ведении животноводства, пути профилактики и лечения / А. А. Стекольников // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2013. – № 1. – С. 26–29.
328. Стекольников А. А. Практикум по общей хирургии: учебное пособие / А. А. Стекольников, Б. С. Семенов, О. К. Суховольский [и др.]. – Санкт-Петербург: Лань, 2021. – 368 с.
329. Степанова, Л. Г. Применение репаративного костнозамещающегося материала на основе природных компонентов с полной резорбцией в ветеринарной хирургии / Л. Г. Степанова, Е. А. Насонова // Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных. – Казанская государственная академия ветеринарной медицины. – Казань, 2014. – С. 187–189.

330. Стрелков, Н. С. Обмен коллагена при развитии экспериментальной остеомиелита / Н. С. Стрелков, Н. Г. Наумова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 127. – № 6. – С. 691–692.
331. Структура болезней конечностей у коров в промышленных комплексах, их этиология и лечение / Семенов Б.С., Виденин В.Н., Батраков А.Я. [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 2. – С. 122–129.
332. Суворов, С. В. Профилактика профессиональных заболеваний кожи рабочих железнодорожного транспорта как комплексная гигиеническая проблема / С. В. Суворов // М., 1974. – С. 103–122.
333. Сухонос, В. П. К вопросу о морфогенезе суставного хряща / В. П. Сухонос // Морфологические особенности млекопитающих и птиц в норме и при патологии. – Киев. – 1990. – С. 49–56.
334. Сюбаев, Р. Д. Доклиническая оценка безопасности препаратов, содержащих комбинации известных лекарственных средств / Р. Д. Сюбаев, И. Н. Немкова, Г. Н. Енгальчева [и др.] // Токсикологический вестник. – 2014. – № 5 (128). – С. 2–7.
335. Талашова, И. А. Возмещение дефектов губчатой кости животных / И. А. Талашова, Н. А. Кононович, Т. А. Силантьева // Ветеринария. – 2009. – № 8. – С. 51–54.
336. Танкова, О. В. Нарушение минерально-витаминного обмена у коров : специальность 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Танкова Ольга Владимировна ; Алтайский государственный аграрный университет. – Барнаул, 2011. – 21 с. – Библиогр.: С. 19–20.
337. Татаурова, Е. А. Систематика заболеваний опорно-двигательного аппарата у собак по Свердловской области / Е. А. Татаурова // Молодежь и наука. – 2016. – № 3. – с. 23.

338. Тимофеев, С. В. Современные представления о репаративной регенерации костной ткани при оперативном лечении переломов костей у животных : учебное пособие / С. В. Тимофеев, С. Ю. Концевая // Казань: Изд-во Центр инновационных технологий, 2007. – 327 с.
339. Торшков, А. А. Механизмы повышения продуктивности цыплят-бройлеров при использовании Алексанат Зоо / А. А. Торшков // Ученые записки казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2014. – Т. 217 – № 1. – С. 275–279.
340. Трemasов, М. Я. Энзоотическая остеодистрофия у бычков-откормочников / М. Я. Трemasов, К. Х. Папуниди // Ветеринария. – 2015. – № 4. – С. 53–54.
341. Тушина, Н. В. Биохимические маркеры костеобразования и воспаления у собак при удлинении костей голени по Илизарову / Н. В. Тушина, И. А. Талашова, Н. А. Кононович // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 5. – С. 21–23.
342. Тяпкина, Е. В. Фармакология препаратов на основе природных алюмосиликатов и их применение в ветеринарии : специальность 06.02.03 «Ветеринарная фармакология и токсикология» : диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / Тяпкина Евгения Викторовна ; Кубанский государственный аграрный университет. – Краснодар, 2018. – 366 с. – Библиогр.: С. 317–359.
343. Убираев, С. П. Обеспечение здоровья собак. Амбулаторная практика / С. П. Убираев, И. И. Калюжный // Санкт-Петербург : Лань, 2023. – 336 с.
344. Уразаев, Н. А. Профилактика нарушений обмена веществ у крупного рогатого скота / Н. А. Уразаев // Л. : Агропромиздат, 1986. – с. 159.
345. Февапраситчай, С. Сравнение эффективности рентгенографии и компьютерной томографии при диагностике дисконгруэнтности локтевого сустава у собак / С. Февапраситчай, С. В. Позябин // Ветеринарная патология. – 2020. – № 1(71). – С. 67–72.

346. Федоров Ю.И. Иммунопрофилактика болезней новорожденных телят / Ю.И. Федоров // Ветеринария. – 1996. – № 11. – С. 3–6.
347. Фессенмейер, М.О. Кость как элемент диагностики / М. О. Фессенмейер // ООО "Невский ракурс". – 2016. – 100 с.
348. Физиологическая роль кремния / Мансурова Л. А., Федчишин О. В., Трофимов В. В. [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 7. – С. 16–18.
349. Филиппов, Ю. И. Полимерные элементы для соединения мягких и костных тканей / Ю. И. Филиппов // Ветеринария. – 2003. – № 12. – С. 41–42.
350. Фомичев, Ю. П. Использование хитозана и цеолита в качестве регулятора обмена микроэлементов в организме молочных коров / Ю. П. Фомичев, М. А. Веротченко // Биоэлементология (приложение). – Оренбургский государственный университет. – Оренбург, 2006. – С. 286–288.
351. Фомичев, Ю. П. Повышение жизнеспособности и реализации биопотенциала продуктивности высокоудойных коров путем применения в питании комплексной натуральной биологически активной кормовой добавки / Ю. П. Фомичев // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2017. – Т. 53. – № 3. – С. 109-115.
352. Френкель, Л. А. Модификация микроэлементов определения содержания лимонной кислоты в костной ткани / Л. А. Френкель // Вопросы медицинской химии. – 1977. – 22, 3. – С. 410–413.
353. Фюрль, М. Новое в диагностике нарушений обмена веществ у коров / М. Фюрль, Л. Луцевич // Наука – производству. – Гродно. – 1996. – С. 170–171.
354. Характеристика маркеров нормального и патологического ремоделирования костной ткани в крови детей и подростков / М. В. Дворниченко, А. Е. Сизикова, Л. А. Дмитриева [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. – 2016. – № 15(3). – С. 24–32.

355. Хэм, А. Гистология : в 5-ти т. / А. Хэм, Д. Кормак // Перевод В. Л. Быкова и Б. А. Лейбовича ; под ред. Ю. И. Афанасьева и Ю. С. Ченцова. – Москва : Мир. – 1983.
356. Циулина, Е. П. Сравнительная оценка способов стимуляции репаративного остеогенеза при переломах трубчатых костей у собак / Е. П. Циулина // Материалы VII межрегиональной научно-практической конференции «Перспективные направления научных исследований молодых ученых и специалистов Урала и Сибири». – Троицк, 2003. – С. 43–44.
357. Циулина, Е. П. Стимуляция репаративного остеогенеза методом лазерной остеоперфорации при лечении переломов трубчатых костей у собак (клинико-экспериментальные исследования) : специальность 16.00.05 - ветеринарная хирургия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Циулина Елена Петровна ; Уральская государственная академия ветеринарной медицины. – Троицк, 2004. – 24 с. – Библиогр.: С. 22.
358. Циулина, Е. П. Стимуляция репаративного остеогенеза методом лазерной остеоперфорации при переломах трубчатых костей у собак : специальность 16.00.05 : диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Циулина Елена Петровна. – Троицк, 2004. – С. 129.
359. Чантурия, В. М. Сравнительная характеристика трех методов определения минеральной плотности костной ткани у бычков / В. М. Чантурия, А. М. Самогин // Новые методы диагностики, способы профилактики и лечения незаразных болезней животных. – Воронеж, 1990. – С. 50.
360. Чеходариди, Ф. Н. Травматизм КРС, его распространенность, экономический ущерб и профилактика / Ф. Н. Чеходариди // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и борьбы с болезнями сельскохозяйственных животных. – Ставрополь, 1999. – С. 332–334.

361. Чуваев, И. В. Анализ использования низкочастотной импульсной магнитотерапии при лечении межпозвонкового остеохондроза у собак (Клиническое исследование) / И. В. Чуваев, О. А. Соколова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2009. – № 3(3). – С. 22–27
362. Хохлов, Р. Ю. Морфология животных. Общая гистология с основами цитологии : учебное пособие / Р. Ю. Хохлов // Пенза : ПГАУ, 2020. – С. 128.
363. Шабунин, С. В. Высокотехнологичное бройлерное птицеводство: проблемы и решения / С. В. Шабунин, В. Н. Долгополов // Птицеводство. – 2014. – № 8. – С. 42–48.
364. Шабунин, С. В. Основные причины патологии обмена веществ у скота, завозимого в Россию / С. В. Шабунин, Ю. Н. Алехин // Ветеринарный врач. – 2007. – № спецвыпуск. – С. 37–41.
365. Шабунин, С. В. Роль витаминной недостаточности в промышленном птицеводстве, профилактика и лечение / С. В. Шабунин, В. Н. Долгополов // Птицеводство. – 2015. – № 5. – С. 13–20.
366. Шакиров, Г. Ш. Лабораторная диагностика нарушений обмена веществ у продуктивных животных / Г. Ш. Шакиров // Ветеринарный врач. – 2001. – № 3. – С. 50–52.
367. Шакиров, Г. Ш. Лабораторная диагностика нарушений обмена веществ сельскохозяйственных животных / Г. Ш. Шакиров // Труды II съезда ветеринарных врачей республики Татарстан. – Казань, 2001. – С. 289–293.
368. Шакирова, Ф. В. Морфодинамика репаративной регенерации в костной ткани у собак // Ф. В. Шакирова // Ветеринарный врач. – 2009. – № 6. – С. 52–54.
369. Шарабрин, И. Г. Внутренние незаразные болезни / И. Г. Шарабрин // М. : Колос, 1976. – С. 600.
370. Шарабрин, И. Г. Новые методы исследования при нарушении обмена веществ у животных / И. Г. Шарабрин // В кн. : Методические указания по

- проведению исследований при профилактике, диагностике и лечении незаразных болезней животных. – М., 1973. – С. 12–18.
371. Шарабрин, И. Г. Патология обмена веществ и ее профилактика у животных специализированных хозяйств промышленного типа / И. Г. Шарабрин, В. М. Данилевский, Л. Г. Замарин // М.: Колос, 1983. – 144 с.
372. Шарабрин, И. Г. Повышение естественной резистентности и укрепление здоровья высокопродуктивных коров в системе диспансеризации / И. Г. Шарабрин // В Кн. : Этиология, диагностика и профилактика патологии обмена веществ высокопродуктивных животных. – М., 1982 (1983). – С. 5–8.
373. Шарабрин, И. Г. Теоретические основы групповой терапии молочных коров в промышленных комплексах и специализированных хозяйствах (при нарушении обмена веществ). – Сборник научных трудов. – Московская ветеринарная академия. – 1979. – Т. 108. – С. 3–4.
374. Шарапова, Е. П. Применение препаратов Артра и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины / Е. П. Шарапова, Л. И. Алексеева // Медицинский совет. – 2019 – № 9. – С. 96–100.
375. Шилин, В. А. Стимуляция репаративного остеогенеза в эксперименте на модели ложного сустава у крыс / В. А. Шилин, А. А. Сафронов, Т. Г. Кожанова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 3 (178). – С. 218–222.
376. Шленкина, Т. М. Возрастная динамика остеогенеза молодняка свиней при введении в их рацион кремнеземистого мергеля : специальность 03.00.13 «Физиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Шленкина Татьяна Матвеевна ; Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия. – Ульяновск, 2003. – 143 с. – Библиогр.: С. 116–128.

377. Шнякина, Т. Н. Причины, методы предупреждения и лечения болезней конечностей у КРС / Т. Н. Шнякина // Инновационные технологии в ветеринарии, биологии и экологии: материалы международной научно-практической конференции. – Кральская государственная академия ветеринарной медицины. – Троицк, 2014. – С. 131–133.
378. Шотников, Н. К. Морфолого-метаболические аспекты защитного действия гипоксена при переломах кости и глюкокортикоидном остеопорозе : специальность 16.00.02 «Патология, онкология и морфология животных» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Шотников Николай Кириллович ; Дальневосточный государственный аграрный университет. – Благовещенск, 2009. – 22 с. – Библиогр.: С. 21–22.
379. Щемеров, В. Ю. Остеохондроз у лошадей / В. Ю. Щемеров // Альманах мировой науки. – 2016. – № 7(10). – С. 39–42.
380. Щербаков, Г. Г. К патогенезу остеодистрофии / Г. Г. Щербаков, А. А. Ефимов // Сборник научных трудов Ленинградского ветеринарного института. – 1985. – Вып. 82. – С. 119–121.
381. Экспериментальное применение биокомпозитных материалов в ветеринарной травматологии / Ю. В. Пичугин, А. В. Сапожников, В. А. Ермолаев, С. Н. Золотухин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. – № 3(15). – С. 78–80.
382. Эленшлегер, А. А. Использование суспензии хлореллы в профилактике нарушения белково-минерального обмена у коров и телят : специальность 16.00.05 – ветеринарная хирургия : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Эленшлегер Андрей Андреевич ; Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина. – М., 1982. – 21 с. – Библиогр.: С. 20.

383. Эленшлегер, А. А. Использование суспензии хлореллы при нарушении белково-минерального обмена веществ у телят / А. А. Эленшлегер // В кн. : Этиология, диагностика и профилактика патологии обмена веществ высокопродуктивных животных. – М., 1982 (1983). – С. 36–38.
384. Эленшлегер, А. А. Адаптационная и патологическая остеомалация у стельных коров / А. А. Эленшлегер, К. А. Афанасьев // Материалы международной научно-практической конференции посвященной 100-летию Кабыша А. А. – Южно- Уральский ГАУ. – Троицк, 2017. – С. 461–470.
385. Эленшлегер, А. А. Биохимический статус крови у стельных коров при остеомалации / А. А. Эленшлегер, К. А. Афанасьев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 4 (150). – С. 105–110.
386. Эленшлегер, А. А. Биохимический статус крови у стельных коров при остеомалации / А. А. Эленшлегер, А. В. Требухов, Н. А. Пашенко // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2014. – № 9 (119). – С. 90–92.
387. Эленшлегер, А. А. Диагностика остеодистрофии у коров / А. А. Эленшлегер, К. А. Афанасьев // Инновации и продовольственная безопасность. – Новосибирский ГАУ. – Новосибирск, 2016. – № 3 (13). – С. 33–36.
388. Эленшлегер, А. А. Диагностическая оценка микроэлементного обмена у коров / А. А. Эленшлегер // В книге: Проблемы незаразной патологии сельскохозяйственных животных в Алтайском крае. – Барнаул, 1982. – С. 52–54.
389. Эленшлегер, А. А. Инструментальная экспресс-диагностика остеодистрофии КРС / А. А. Эленшлегер // Зоогигиена, профилактика и терапия больных сельскохозяйственных и мелких домашних животных. – Новосибирск, 1999. – С. 15–16.

390. Эленшлегер, А. А. К вопросу белково-минерального обмена у коров / А. А. Эленшлегер, И. Г. Шарабрин // В книге: Профилактика и терапия болезней животных Алтая с учетом изменений морфологии. – Барнаул, 1981. – С. 30–32.
391. Эленшлегер, А. А. К проблеме нарушения минерального обмена веществ у коров / А. А. Эленшлегер, К. А. Афанасьев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2017. – № 3 (149). – 143–148.
392. Эленшлегер, А. А. Клинико-физиологические показатели при нарушении белково-минерального обмена у телят / А. А. Эленшлегер // В книге: Морфофизиологические и биохимические особенности крупного рогатого скота, маралов и оленей в условиях Западной Сибири. – Новосибирск, 1984. – С. 32–36.
393. Эленшлегер, А. А. Остеодистрофия – биогеоэкологическая патология животных / А. А. Эленшлегер // Инновации и продовольственная безопасность. – Новосибирский ГАУ. – Новосибирск, 2016. – № 21 (12). – С. 35–37.
394. Эленшлегер, А. А. Показатели статуса у новорожденных телят в ОАО «Пригородное» / А. А. Эленшлегер, А. В. Требухов, Н. А. Пащенко // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2014. – № 9 (119). – С. 92–93.
395. Эффективность применения глауконитового песчаника абадзехского месторождения в рационе дойных коров с целью профилактики остеодистрофии / Н. В. Ляшенко, А. В. Ярмоц, М. С. Галичева, А. Н. Ратошный // «Труды Кубанского государственного аграрного университета». – 2017. – № 1 (64). – С. 178–181.
396. Яхья, И. Э. Диагностика и профилактика нарушений кальциевого обмена у высокопродуктивных коров в зоне микроэлементной недостаточ-

- ности : специальность 16.00.01 – диагностика и терапия животных : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Яхья Ибрагим Эльхаг ; Украинская сельскохозяйственная академия. – Киев, 1989. – 20 с. – Библиогр.: С. 19.
397. Aaron, J. Histology and microanatomy of bone / J. Aaron // *Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism*. – 1976. – P. 283–356.
398. Addison, F. C. Enzyme histochemical' properties of chicken osteoclasts in bone imprint preparations / F. C. Addison // *Am. J. Histochem.* – 1978. – Vol. 10. – № 6. – P. 645–656.
399. Acidic Osteoid Templates the Plywood Structure of Bone Tissue / M. Robin, Ch. Djediat, A. Bardouil [et al.] // *Advanced Science*. – 2024. – Vol. 11. – № 9.
400. Anderson, G. Effect of exercise on mineral and organic bone turnover in swine /G. Anderson, L. Millin, W. Cracel // *J. Appl. Physiol.* – 1971. – Vol. 30. – P. 810.
401. Bertazzo, S. Biomineralization / S. Bertazzo // *Semin Cell Dev Biol*. – 2015 – № 46:1.
402. McCabe, L. R. Advances in Probiotic Regulation of Bone and Mineral Metabolism / L. R. McCabe, N. Parameswaran // *Calcif Tissue Int.* – 2018. – № 102(4). – P. 480–488.
403. Bioavailability of a novel form of silicon supplement / D.V. Scholey, D. J. Belton, E. J. Burton & C. C. Perry // *Scientific Reports*. – 2018. – № 8.
404. Blahser, S. Nitrogen anabolic effect of calcitonin on bone in rats / S. Blahser // *Acta Endocr.* – 1975. – V. 80. – Suppl. 199. – P. 546.
405. Влияние добавления гликозаминогликанов на развитие костей и хрящей цыплят-бройлеров / С. Сгавиоли, И. Др. Сантос, Л.Л. Борхес [и др.] // *Poult Sci.* – 2017. – № 1;96 (11). – P. 4017–4025.

406. Blumentkrant, N. Biosynthesis of collagen 14 C hydroxyproline and 14C hydroxylysine during maturation of chicken embryos / N. Blumentkrant, G. Asboe-Hansen // *Mech. Ageing. Develop.* – 1973. – Vol. 1. – № 5 – 6. – P. 445–450.
407. Bomstein, P. Structurally distinct collagen types / P. Bomstein, F. Sage // *Annu. Rev. Biochem. Palo Alto. Calif.* – 1980. – Vol. 49. – P. 957–1003.
408. Bonsebiante, M. Effecti sulla fertilita bovina della carenza di beta carotene / M. Bonsebiante, G. Bitante // *Informatione Agraria Verona.* – 1982. – Vol. 38. – № 24. – P. 403–414.
409. Burton, E. J. Эффективность и стабильность новой добавки кремнезема для улучшения развития костей у бройлеров / E. J. Burton, D. V. Scholey, D. J. Belton, M. R. Bedford & C. C. Perry // *British Poultry Science.* – 2020. – № 61(6). – P. 719–724.
410. Canalis, E. Regulation of bone remodeling / E. Canalis // In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 2nd ed. – Raven Press : N.Y, 1993. – P. 33.
411. Characterization of bone diagenesis by histology in forensic contexts: a human taphonomic study / Y. Delannoy, B. Ludes, T. Colard [et al.] // *International Journal of Legal Medicine.* – 2018. – Vol. 132, No. 1. – P. 219–227.
412. Cleeve, H. Effect of thyroid hormone on the vitamin D metabolism and bone pathology of adult, female Wistars rats / H. Cleeve, J. Brown, B. Tua // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1981. – Vol. 69. – P. 675–678.
413. CT-based radiomics can identify physiological modifications of bone structure related to subjects' age and sex / R. Levi, F. Garoli, M. Battaglia [et al.] // *La Radiologia Medica.* – 2023. – Vol. 128. – № 6. – P. 744–754.
414. Cullum, M. C. Vitamins and nutrition research / M. C. Cullum, J. B. Connor // *Zelle.* – 1984. – Vol. 54. – P. 297–305.

415. De Luca, H. P. Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system / H. P. De Luca // *J. Steroid Biochem.* – 1979. – Vol. 11. – P. 35–52.
416. De Boer, H. H. Dry bone histology of bone tumours / H. H. De Boer, G. J. R. Maat // *International Journal of Paleopathology.* – 2018. – Vol. 21. – P. 56–63.
417. Donaldson, C. H. Effect of prolonged bedrest on bone mineral / C. H. Donaldson, S. P. Hulley // *Metabolism.* – 1990. – Vol. 19. – № 12. – P. 1074–1084.
418. DXA: Technical aspects and application / Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. // *Eur J Radiol.* – 2016 – № 85(8) – P. 1481–92.
419. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy / H. Dobnig, A. Sipos, Y. Jiang [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005 – № 90 (7) – P. 70–77.
420. Efficacy and stability of a novel silica supplement for improving bone development in broilers / Burton E. J., Scholey D. V., Belton D. J. [et al.] // *Nutrition & Metabolism.* – 2020. – P. 719–724.
421. Evans, G. W. New aspect of biochemistry and metabolism of copper / G. W. Evans // *Zinc and copper in clinical medicine.* – New York – London, 1978. – Vol. 2. – P. 113–118.
422. Fujita, S. The study of vitamins in poultry feed / S. Fujita, J. Hakamura // *Hiwatori - NO-Ken Kyu.* – 1990. – Vol. 65. – № 1. – P. 54–64.
423. Glimcher, M. J. Composition structure and organization of bone and other mineralised tissues and the mechanism of calcification / M. J. Glimcher // *Baltimore, Maryland.* – 1976. – P. 15–16.
424. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly / S. L. Greenspan, E. R. Myers, L. A. Maitland [et al.] // *JAMA,* 1994. – V. 271. – P. 128.

425. Grippa, P. Beta-carotene: elemento della fertilita bovina / P. Grippa // *Informatore Zootecnicol.* – Vol. 29. – № 1. – 1982. – P. 16–19.
426. Haudley, C. J. The structure of proteoglycans of articular cartilage (review) / C. J. Haudley, D. A. Lowther, D. J. Quilla // *Cell. Biol.* – 1985. – Vol. 9. – P. 753–782.
427. Holtrop, I. E. The ultrastructure of the osteoclast and its functional implications / I. E. Holtrop, G. A. King // *Clin. Orthop.* – 1977. – Vol. 123. – P. 177.
428. Hulan, H. W. The effect of different totals and ratios of dietary calcium and phosphorus on the performance and incidence of leg abnormalities of male and 174 female broiler chickens / H. W. Hulan, G. H. Groote, G. H. Fontaine // *Poultry Sci.* – 1985. – Vol. 64. – P. 1157–1169.
429. Krakow, D. Skeletal dysplasias / D. Krakow // *Clin Perinatol.* – 2015. – № 42(2). – P. 301–319.
430. Lust, G. Biochemical studies on developing canine hip joints / G. Lust, W. Pronskey, D. Sherman // *Bone Joint Surg.* – 1972. – Vol. 54. – №5. – P. 986–992.
431. McCabe, L.R. Advances in Probiotic Regulation of Bone and Mineral Metabolism. / L.R. McCabe, N. Parameswaran // *Calcif Tissue Int.* – 2018. – № 102 (4). – P. 480–488.
432. Mechanism of bone loss and modes of action of antiresorbitive therapies / H. Fleisch, E. Amsterdam, S. E. Papapoulos [et al.] // *In: Osteoporosis.* – 1996. – P. 7.
433. Mundy, G. R. Osteoblast function and the mechanism of action of bone-forming agents / G. R. Mundy, E. Amsterdam, S. E. Papapoulos // *In: Osteoporosis.* – 1996. – P. 17–28.
434. Nelson, T. S. Leg weakness in broilers / T. S. Nelson // *Arkansas Nutrition Conf. North Littl Back. Ark. Proc.* – 1989. – P. 43–49.
435. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера Т. 1 / Д. Нельсон // М. Кокс. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. – 694 с.

436. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера Т. 2 / Д. Нельсон // М. Кокс. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.
437. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера Т. 3 / Д. Нельсон // М. Кокс. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 448 с.
438. Keller, G.G. Hip dysplasia: a feline population study / G.G. Keller, A.L. Reed, J.C. Lattimer [et al.] // *Veterinary Radiology & Ultrasound*. – 1999. – Vol. 40. – No. 5. – P. 460–464.
439. Nogoibaev, M. D. Morphobiochemical and immune parameters of blood of cows and their calves in environmental problems / M. D. Nogoibaev, R. S. Nogoibaeva, Zh. S. Sagyndykov // *Vestnik of the Kyrgyz National Agrarian University K.I. Scriabin*. – 2020. – № 2(53). – P. 104–110.
440. Nusgens, B.K. Bone collagen metabolism in aging rats / B. K. Nusgens, C. M. Lapiere // *Isr. J. Med. Sci.* – 1971. – Vol. 7. – № 3. – P. 464–465.
441. Prichard, V. V. A cytological and histochemical study of bone and cartilage formation in the rat / V. V. Prichard // *J. Anat.* – 1972. – Vol. 86. – № 3. – P. 259–278.
442. Proline-dependent regulation of collagen metabolism / E. Karna, L. Szoka, T. Y. L. Huynh, J. A. Palka // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2019. – № 77(10). – P. 1911–1918.
443. Proline provides site-specific flexibility for in vivo collagen / W. Y. Chow, C. J. Forman, D. Bihan [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – № 8. – Article 1.
444. Predicting trabecular bone elastic properties from measures of bone volume fraction and fabric on the basis of micromagnetic resonance images / M. Wald, J. Magland, C. Rajapakse, Y. Bhagat, F. Wehrli // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2011. – № 68(2). – P. 463–73.
445. Ryan, T. M. The three-dimensional structure of trabecular bone in the femoral head of strepsirrhine primates / T. M. Ryan, R. A. Ketcham // *Journal of Human Evolution*. – 2002. – Vol. 43. № 1. – P. 1–26.

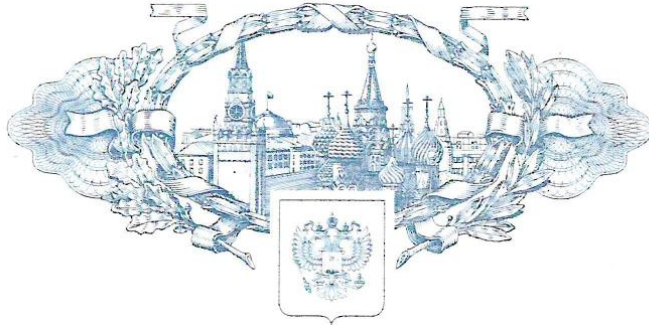
446. Reddy, C. V. Calcium for layers / C. V. Reddy // *Poultry Intern.* – 1988. – Vol. 27. – № 7. – P. 22–24.
447. Riddeil, C. A. Pathology of the skeleton and tendons of broiler chickens reared to roaster weights / C. A. Riddeil, M. W. King, K. R. Gunasekera // *Normal Chickens Avian Dis.* – 1983. – Vol. 27. – № 4. – P. 980–991.
448. Sauveur, T. B. Dietary factors as causes of leg abnormalities in poultry. A review / T. B. Sauveur // *World's Poultry Sci. J.* – 1984. – Vol. 40. – № 3. – P. 195–200.
449. Semenenko, M. Biochemical markers of bone tissue metabolism in broiler chickens / M. Semenenko, E. Kuzminova, K. Semenenko, A. Vlasenko, I. Zholobova // *E3S Web of Conferences.* – 2021. – № 273, 02017.
450. Scott, M. L. Heredity and diet factors in leg weakness problems / M. L. Scott // *Poultry Digest.* – 1978. – Vol. 37. – № 441. – P. 566.
451. Silicon supplementation affects mineral metabolism but not bone density or strength in male broilers / A. Pritchard, C. Robison, T. Nguyen, B. D. Nielsen // *Plos one.* – 2020. – № 7;15(12).
452. Stadnyk, A. M. Vitamins A, D, E at osteocalcin in blood of cows at enzootic osteodystrophy and in the process of complex therapy / A. M. Stadnyk, V. L. Fedorovych // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.* – 2008. – Vol. 10. – № 3–1(38). – P. 234–239.
453. Stadnyk, A. M. Prophylaxis of enzootic osteodystrophy of cows in the conditions of biotgeochemical zone of region / A. M. Stadnyk, V. L. Fedorovych // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.* – 2008. – Vol. 10, No. 2-1(37). – P. 336–343.
454. Taylor, T. G. The regulation of calcium metabolism in birds / T. G. Taylor // *Adv. Physiol. Sci.* – 1983. – Vol. 33. – P. 311–318.

455. Tellone, C. I. The role of glycosaminoglycans and proteoglycans in the onset of calcification / C. I. Tellone, D. M. Kochhar // *Teratology*. – 1983. – Vol. 27. – № 2. – P. 79–80.
456. The use of computerised tomographs in the diagnosis of thoracolumbar injury / F. Handelberg, M. A. Bellemans P. Opdecam [et al.] // *J. Bone Jt Surg.*, 1981. – № 3. – P. 336.
457. Uhl, E. W. The pathology of vitamin D deficiency in domesticated animals: An evolutionary and comparative overview / E. W. Uhl // *International Journal of Paleopathology*. – 2018. – Vol. 23. – P. 100–109.
458. Wassermann, F. Fine structure of the osteocyte capsule and of the wall of the lacunae in bone / F. Wassermann, J. A. Yaeger // *Cell and Tissue Research*. – 1965. – Vol. 67. – № 5. – P. 636–652.
459. Weiss, E. Changes in the plasma concentration of vitamin A, vitamin E and beta-carotene in polytrauma patients and in patients with osteitis in relation to course of illness / E. Weiss, I. Bucholz, F. Schweigert // *Zentralbl. Chir.* – 1998. – Vol. 123. – № 11. – P. 1277–1283.
460. William, S. W. Bovine bone cells synthesis. Bone - specific matrix proteins / S. W. William, M. C. Wilbur // *J. Cell. Biol.* – 1984. – Vol. 99. – № 2. – P. 607–610.
461. Wise, E. R. Shaky leg syndrome and hip lesions in turkeys / E. R. Wise // *Vet. Rec.* – 1978. – Vol. 103. – № 10. – P. 206–209.
462. [https://kpfu.ru/portal/docs/F\\_1806894129/Soedinitelnaya.tkan.2.pdf](https://kpfu.ru/portal/docs/F_1806894129/Soedinitelnaya.tkan.2.pdf) (дата обращения 03.02.2024). Текст: электронный.
463. <https://bioimplantat.ru/articles/articles/strukturnaya-organizatsiya-i-mekhanizm-regeneratsii-kostnoy-tkani> (дата обращения 11.09.2024). Текст: электронный.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

4228

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2642052

**Способ профилактики и лечения нарушений обмена веществ  
и повышения резистентности организма у коров**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
"Кубанский государственный аграрный университет имени  
И.Т. Трубилина" (RU)*

Авторы: *Сиренко Владимир Владимирович (RU),  
Винокурова Диана Петровна (RU)*

Заявка № 2017108374

Приоритет изобретения 13 марта 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 23 января 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 марта 2037 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Г.П. Изrael



31-01-2018

4997

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2635468

**Способ получения комплексного препарата для  
оптимизации воспроизводительной функции коров при  
нарушении обмена веществ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
"Кубанский государственный аграрный университет имени  
И.Т. Трубилина" (RU)*

Авторы: *Сиренко Владимир Владимирович (RU),  
Винокурова Диана Петровна (RU)*

Заявка № 2017108303

Приоритет изобретения 13 марта 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 13 ноября 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 13 марта 2037 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

*Г.П. Ивлиев* Г.П. Ивлиев



6x.21.11.17

## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2797918

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ  
НАПРАВЛЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ПРОЦЕССЫ  
ОССИФИКАЦИИ И ОСТЕОГЕНЕЗА У ЖИВОТНЫХ И  
ПТИЦЫ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)*

Авторы: *Семененко Марина Петровна (RU), Власенко Артем Андреевич (RU), Кузьминова Елена Васильевна (RU), Винокурова Диана Петровна (RU), Осепчук Денис Васильевич (RU), Семененко Ксения Андреевна (RU), Сампиев Абдулмуталип Магаметович (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Рогалева Евгения Викторовна (RU)*

Заявка № 2022117782

Приоритет изобретения **29 июня 2022 г.**

Дата государственной регистрации  
в Государственном реестре изобретений  
Российской Федерации **13 июня 2023 г.**

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает **29 июня 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Ю.С. Зубов*



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2785118

**КОМПОЗИЦИЯ, СТИМУЛИРУЮЩАЯ  
РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ У СОБАК И  
КОШЕК**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)*

Авторы: *Семененко Марина Петровна (RU), Сампиев Абдулмуталип Магаметович (RU), Винокурова Диана Петровна (RU), Осепчук Денис Васильевич (RU), Кузьминова Елена Васильевна (RU), Семененко Ксения Андреевна (RU), Власенко Артем Андреевич (RU)*

Заявка № 2022123213

Приоритет изобретения **29 августа 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **02 декабря 2022 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **29 августа 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Ю.С. Зубов*



## РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ  
№ 2848320

**СРЕДСТВО ДЛЯ ЦЫПЛЯТ-БРОЙЛЕРОВ,  
ОБЛАДАЮЩЕЕ ХОНДРОПРОТЕКТОРНЫМ  
ДЕЙСТВИЕМ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)*

Авторы: *Власенко Артем Андреевич (RU), Семенов Марина Петровна (RU), Сампиев Абдулмуталип Магаметович (RU), Винокурова Диана Петровна (RU), Кузьминова Елена Васильевна (RU), Абрамов Андрей Андреевич (RU), Семенов Ксения Андреевна (RU), Рогалева Евгения Викторовна (RU)*

Заявка № 2024112612

Приоритет изобретения 07 мая 2024 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 17 октября 2025 г.

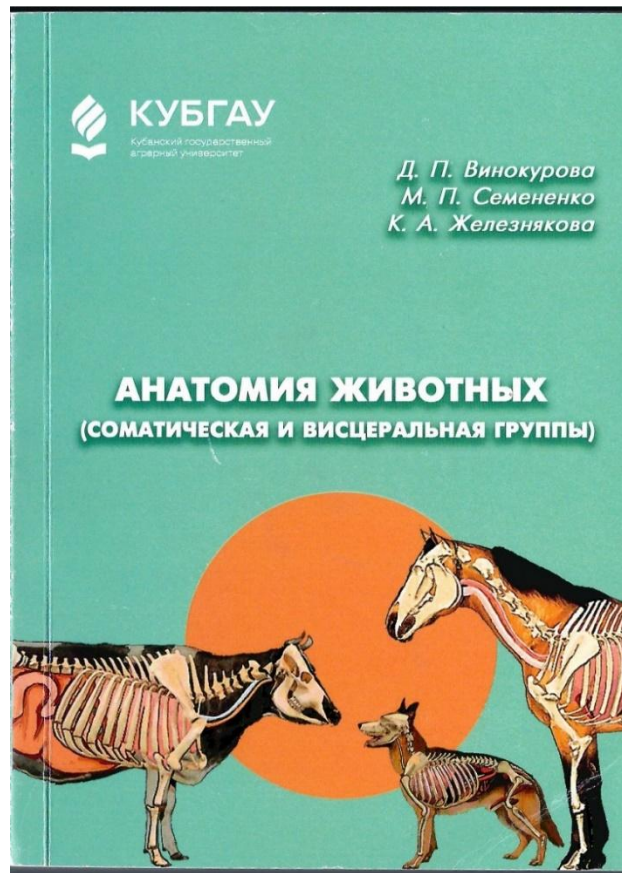
Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 07 мая 2044 г.

Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов





Министерство сельского хозяйства Российской Федерации  
 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный  
 университет имени И. Т. Трубилина»  
 Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный  
 институт – обособленное структурное подразделение  
 ФГБНУ «Краснодарский научный центр  
 по зоотехнии и ветеринарии»

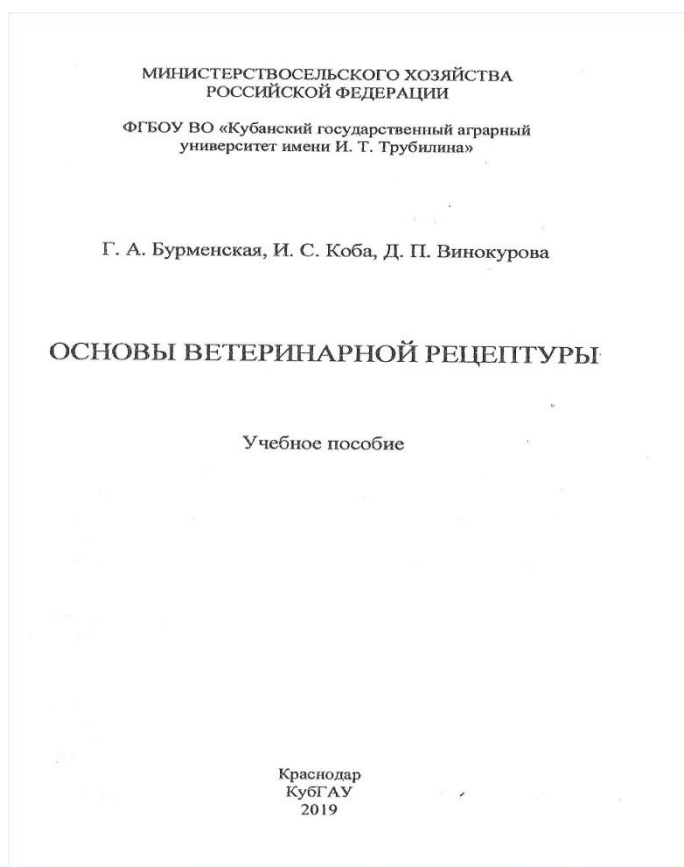
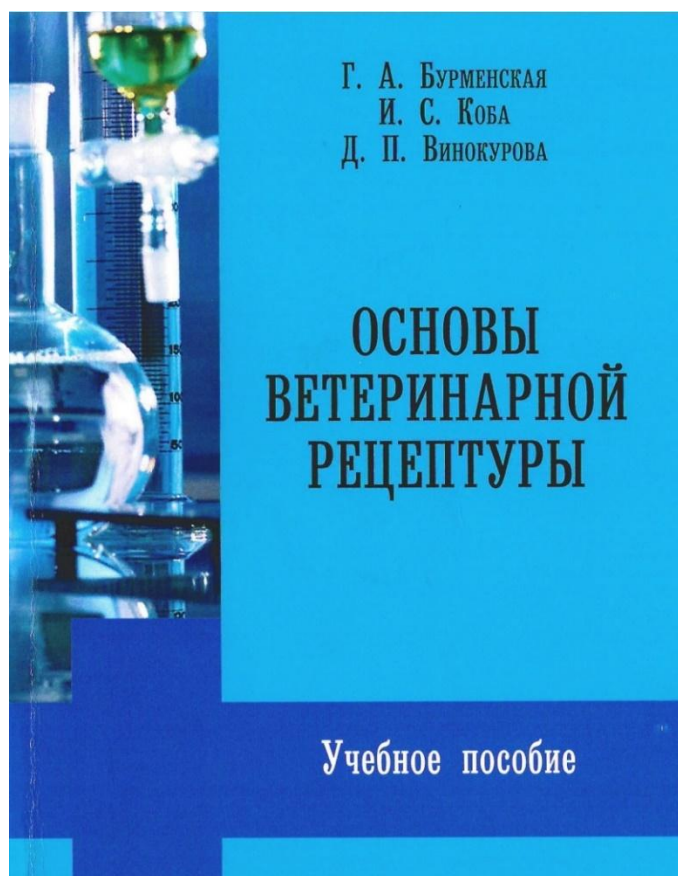
Д. П. Винокурова, М. П. Семенов, К. А. Железнякова

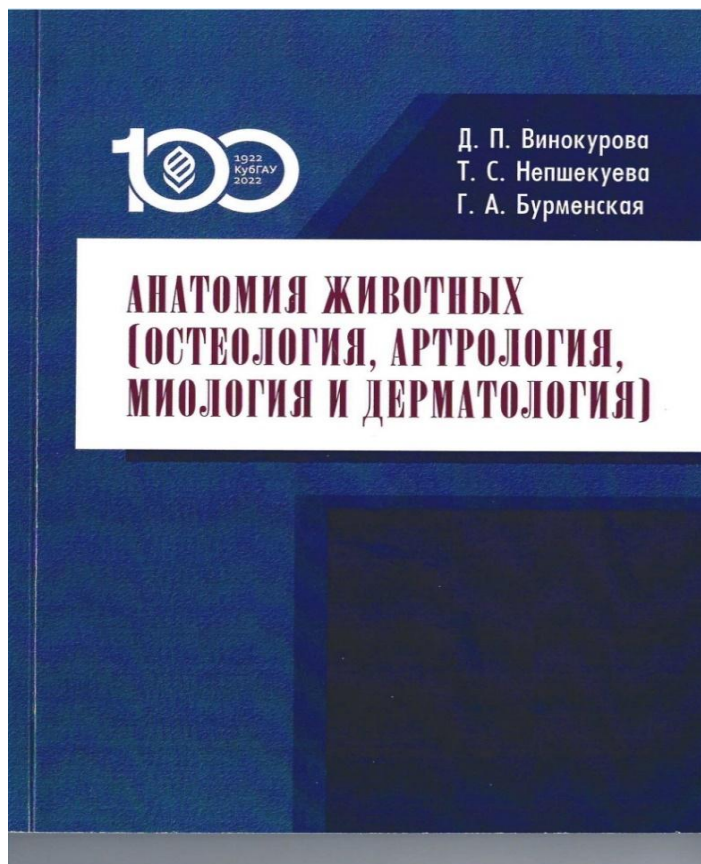
**АНАТОМИЯ ЖИВОТНЫХ**  
**(соматическая и висцеральная группы)**

Учебник

Допущен федеральным УМО в системе высшего образования  
 по укрупненной группе специальностей и направлений подготовки  
 36.00.00 Ветеринария и зоотехния в качестве учебника для реализации  
 в образовательных организациях, реализующих программы высшего  
 образования по специальности 36.05.01 Ветеринария (специалитет).

Краснодар  
 КубГАУ  
 2025





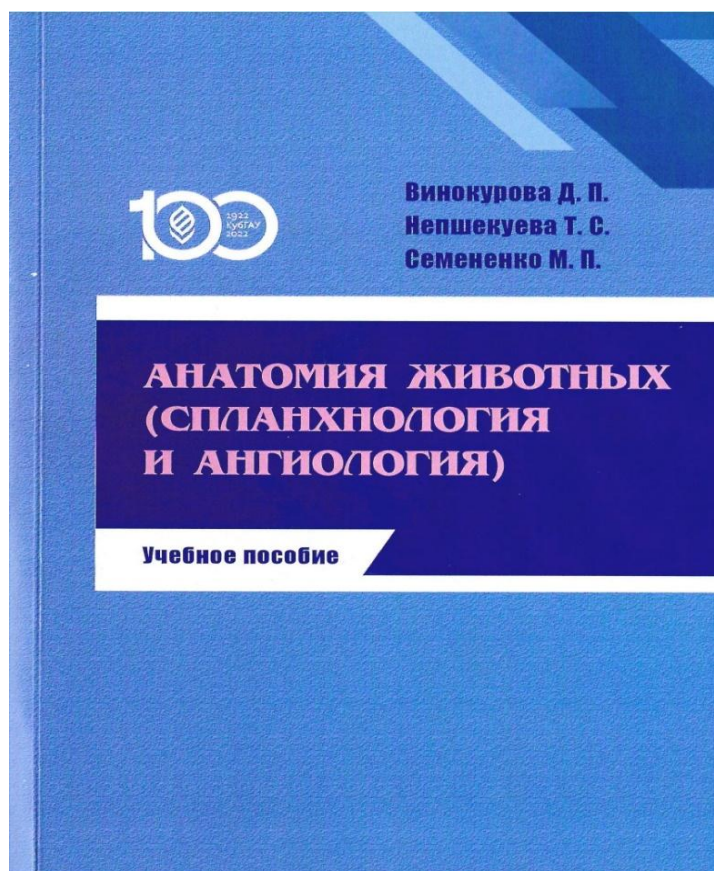
МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный  
аграрный университет имени И. Т. Трубилина»

Д. П. Винокурова, Т. С. Непшекуева, Г. А. Бурменская

**АНАТОМИЯ ЖИВОТНЫХ  
(ОСТЕОЛОГИЯ, АРТРОЛОГИЯ, МИОЛОГИЯ И  
ДЕРМАТОЛОГИЯ)**

Учебное пособие

Краснодар  
КубГАУ  
2021



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный  
аграрный университет имени И. Т. Трубилина»

Д. П. Винокурова, Т. С. Непшекуева, М. П. Семенов

АНАТОМИЯ ЖИВОТНЫХ (СПЛАНХНОЛОГИЯ  
И АНГИОЛОГИЯ)

Учебное пособие

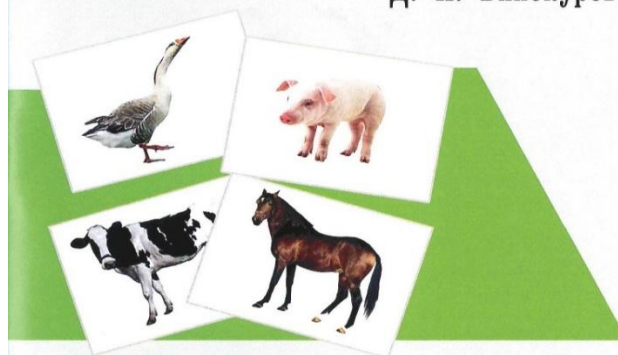
Краснодар  
КубГАУ  
2022

Учебное  
пособие

 КУБГАУ

# АНАТОМИЯ ИНТЕГРИРУЮЩЕЙ ГРУППЫ ОРГАНОВ У ЖИВОТНЫХ. АНАТОМИЯ ПТИЦ

Д. П. Винокурова



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РФ  
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный  
аграрный университет имени И. Т. Трубилина»

Д. П. Винокурова

АНАТОМИЯ ИНТЕГРИРУЮЩЕЙ ГРУППЫ ОРГАНОВ  
У ЖИВОТНЫХ. АНАТОМИЯ ПТИЦ

Учебное пособие

Краснодар  
КубГАУ  
2025

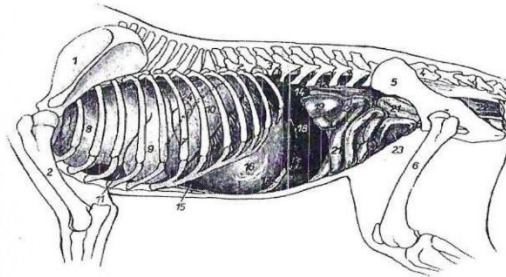
Министерство сельского хозяйства и продовольствия  
Российской Федерации  
Кубанский государственный аграрный университет

**А.Ю. Шантыз**

**Д.П. Винокурова**

**Г.С. Шантыз**

**АНАТОМИЯ ЖИВОТНЫХ**  
(СПЛАНХНОЛОГИЯ, АНГИОЛОГИЯ,  
НЕРВНАЯ СИСТЕМА, АНАТОМИЯ ПТИЦ)



**Краснодар**

А.Ю. Шантыз, Д.П. Винокурова, Г.С. Шантыз.  
Анатомия животных (спланхнология, ангиология,  
нервная система, анатомия птиц). Методическое  
пособие. Краснодар, КГАУ, 2014 г. 157 с.

Методические указания для самостоятельной ауди-  
торной и внеаудиторной работы студентов факуль-  
тета ветеринарной медицины по специальности  
111900.62 – бакалавр по ветеринарно-санитарной  
экспертизе

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФГБОУ ВПО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Факультет ветеринарной медицины

Кафедра анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии

**ОПЕРАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ  
С ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИЕЙ**

**Методические рекомендации**  
к практическим занятиям  
для студентов очного и заочного обучения  
факультета ветеринарной медицины

Краснодар  
КубГАУ  
2016

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Кубанский государственный аграрный университет  
имени И. Т. Трубилина»  
Факультет ветеринарной медицины  
Кафедра анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии

**ОПЕРАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ  
С ТОПОГРАФИЧЕСКОЙ АНАТОМИЕЙ  
Часть 2**

Методические указания  
к практическим занятиям  
для студентов факультета ветеринарной медицины

Краснодар  
КубГАУ  
2017



## ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата СИЛИОСТИН в ветеринарии и животноводстве  
(в порядке производственных испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»  
350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, д.1.

### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Силиостин (Siliostin) представляет собой комплексный препарат, обладающий остеотропным действием на организм животных и птицы. Применяется для профилактики и терапии костных патологий различного генеза (рахит, остеодистрофия, дисхондроплазия, некроз головки бедренной кости, переломы).

2.1 В качестве действующих веществ силиостин содержит (г/100): траву хвоща полевого (*Herba Equiseti Arvense*) – 15,0; почки березы повислой (*Gemmae Betulae*) – 10,0; холекальциферол (*Cholecalciferol*) – 1,0; бентонит (*Bentonite*) – 74,0.

3.1 Силиостин не содержит в своем составе генно-инженерно-модифицированных продуктов.

4.1 Предельно допустимые нормы вредных примесей не превышают значения, действующие в Российской Федерации.

5.1 По внешнему виду представляет собой сыпучий мелкодисперсный порошок молочно-коричневатого с зеленым отливом цвета с глинисто-травяным запахом, не имеющий вкуса.

### 2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1. Выпускают силиостин расфасованным по 0,5 кг в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги.

2.2. Каждую единицу фасовки маркируют с указанием: наименования организации-производителя, ее адреса, названия, назначения и способа применения препарата, состава и гарантируемых показателей, номера партии, даты изготовления, срока и условий хранения, массы нетто, информации о

соответствии, регистрационного номера, надписи «Для животных» и снабжают инструкцией по применению на русском языке.

2.3. Хранить силиостин рекомендуется в закрытой герметичной упаковке организации-производителя, в прохладном, с умеренной влажностью, защищенном от солнечных лучей месте. Температура хранения от 0 °С до +25 °С, относительная влажность не более 75 %.

2.4. Срок годности силиостина, при соблюдении условий хранения, со дня производства составляет 2 года. Использование после истечения срока годности не рекомендуется.

### 3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Оптимальное соотношение компонентов препарата оказывает выраженное остеотропное действие за счет потенцирования его компонентов, способствуя процессам осси- и кальцификации, костной резорбции и остеогенеза, восполняя при этом запасы костного депо по остеотропным микро- и макроэлементам, нормализуя соотношения кальция и фосфора в организме, а также содержания кремния в костной ткани.

Потенцированием активных веществ *хвоца полевого* достигается обменностимулирующее действие, детоксикационные свойства, а также нормализация процессов минерализации и реминерализации костной ткани в организме.

*Почки березы* содержат сесквитерпеновые лактоны, богатые смолистыми веществами, дубильные вещества, сапонины, флавоноиды, фитонциды, витамин С и ряд различных макро- и микроэлементов, в том числе необходимых для формирования костной ткани у животных и человека.

*Холекальциферол* участвует в регуляции соотношения Са : Р в крови и стимулирует их всасывание в кишечнике, способствует переносу ионов Са<sup>+</sup> из стенки кишечника в плазму крови и в костную ткань, активизирует деятельность щелочной фосфатазы в очагах окостенения и поддерживает в плазме крови на определенном уровне произведение концентрации (Са<sub>2</sub><sup>+</sup>)\*(НРО<sub>4</sub><sup>2-</sup>).

*Бентонит* является источником минеральных веществ.

3.2 В рекомендуемых дозах препарат оказывает профилактическое и терапевтическое действие при заболеваниях костной ткани, нарушениях минерального обмена у сельскохозяйственных животных и птицы.

3.3. Силиостин относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), не обладает местно-раздражающим, эмбриотоксическим и тератогенным свойствами.

### 4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1. Силиостин назначают животным и птице для профилактики и в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата – рахита, дисхондроплазии, остеодистрофии, остеомалации, остеопороза, артрита, коррекции минерального обмена, а также для стимуляции остеогенеза и процес-

сов кальцификации в реабилитационный период после переломов и хирургических вмешательств.

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

4.3 С лечебной целью силиостин применяют в смеси с кормовым рационом: сельскохозяйственной птице – из расчета 2,0 % препарата на тонну корма (20 кг) 1 раз в день в течение 21–28 дней; молодняку сельскохозяйственных животных в дозе 0,3 г/кг массы тела ежедневно в течении 30 дней; взрослым продуктивным животным – из расчета 0,5 г на каждые 10 кг веса до исчезновения клинических признаков заболевания. Собакам и кошкам при замедленной консолидации оскольчатых и раздробленных переломов трубчатых костей – ежедневно с влажным кормом в дозе 0,6 г/кг массы тела до клинического улучшения. При необходимости курс лечения повторяют через 2–3 недели.

4.4. При использовании препарата в рекомендуемых дозах и схемах побочных явлений и осложнений не установлено. Симптомы передозировки не установлены.

4.5. Противопоказаний и особенностей применения силиостина самкам в период беременности и лактации не установлено.

4.6. Применение силиостина не исключает использования других лекарственных препаратов этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

4.7. Продукция животных после применения препарата, а также после вынужденного убоя может использоваться без ограничений.

## 5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1. При применении силиостина следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности.

5.2. Пустые упаковки из-под силиостина запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана:

Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»

350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

Рассмотрено и одобрено Ученым советом  
ФГБНУ «Краснодарский научный центр  
по зоотехнии и ветеринарии»  
Протокол №10 от 10 декабря 2024 года  
Председатель совета, доктор с.-х. наук



Д. В. Осепчук

« 10 » 12 2024 г.

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата КАРТИСИЛАН в ветеринарии  
(в порядке клинических испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»  
350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, д.1.

### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Картисилан (Cartisilan) – комплексное фармакологическое средство в форме лекарственного порошка для стимулирования процессов остеогенеза, репарации и замедленной консолидации при переломах костей у собак и кошек.

1.2 В качестве действующих веществ картисилан содержит (в г/100): кальция глицерофосфат – 17,0; витамин D3 – 0,004; дигидрокверцетин – 17,0; хондроитина сульфат натрия – 11,0; глюкозамина гидрохлорид – 17,0; метилсульфонилметан – 17,0; шелуха риса (лузга) тонкоизмельченная – остальное.

1.3 Картисилан в своем составе не содержит генно-инженерно-модифицированных продуктов.

1.4. По внешнему виду представляет собой сыпучий мелкий однородный белый порошок с легким кремовым оттенком.

### 2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1. Выпускают картисилан расфасованным по 100, 200 и 500 г в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги или в пластиковых банках из непрозрачного ПЭВП.

2.2. Каждую единицу фасовки маркируют с указанием: наименования организации-производителя, ее адреса, названия, назначения и способа применения препарата, состава и гарантируемых показателей, номера партии, даты изготовления, срока и условий хранения, массы нетто, информации о соответствии, регистрационного номера, надписи «Для животных» и снабжают инструкцией по применению на русском языке.

2.3. Хранить препарат рекомендуется в закрытой герметичной упаковке производителя, в прохладном, с умеренной влажностью, защищенном от солнечных лучей месте. Температура хранения от 0 °С до + 25 °С при относительной влажности не более 75 %.

2.4. Срок годности картисилана при соблюдении условий хранения составляет 2 года. Не рекомендуется использование средства после истечения срока годности.

### 3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Картисилан – комплексное средство, стимулирующее процессы репаративного остеогенеза и метаболизма в соединительной ткани. Фармакологический эффект препарата обусловлен синергетическим действием входящих в его состав компонентов, направленным на ускорение консолидации переломов и восстановление структурной целостности костей и суставов у собак и кошек.

Эффект и механизм действия препарата вызван сочетанием входящих в его состав активных компонентов:

*Кальция глицерофосфат и витамин D3 (Холекальциферол)* обеспечивают восполнение дефицита кальция и фосфора. Витамин D3 регулирует их обмен, увеличивая абсорбцию в кишечнике и реабсорбцию в почках, что способствует минерализации костного матрикса при переломах.

*Глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат* являются естественными компонентами хрящевой ткани. Они стимулируют синтез гликозаминогликанов, препятствуют деградации хряща и способствуют формированию первичной (мягкой) костной мозоли.

*Метилсульфонилметан (MSM)* является источником биоусвояемой серы. Обладает выраженным противовоспалительным и анальгезирующим действием, снижает отечность в области травмы и поддерживает синтез коллагена.

*Дигидрокверцетин* относится к мощным антиоксидантам и капилляропротекторам. Улучшает микроциркуляцию в зоне повреждения, снижает проницаемость сосудов и защищает клетки от окислительного стресса, возникающего при травме, что обеспечивает бесперебойную доставку нутриентов к остеобластам и способствует быстрому снятию посттравматического отека.

*Рисовая лузга* является источником органического кремния, который играет роль «цементирующего» фактора в органическом матриксе кости. Он необходим для синтеза коллагена I типа (костного) и стабилизации костной ткани, повышая её прочность на изгиб.

### 4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

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

#### 4.2. Способ введения и дозировка:

Препарат предназначен для перорального применения. Порошок вводят индивидуально, смешивая с небольшим количеством привычного корма (влажного корма, фарша или каши).

4.3. Суточная терапевтическая доза: 300 мг порошка на 1 кг массы тела животного.

4.4. Суточную дозу рекомендуется разделять на два приема (утреннее и вечернее кормление).

#### 4.5. Продолжительность курса:

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

#### 4.6. Особенности применения:

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

### 5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1. При применении картисилана следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности.

5.2. Пустые упаковки из-под препарата запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана:

*Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»*

*350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.*

Рассмотрено и одобрено Ученым советом  
ФГБНУ «Краснодарский научный центр  
по зоотехнии и ветеринарии»  
Протокол № 12 от 19 ноября 2025 года  
Председатель совета, доктор с.-х. наук



Д. В. Осепчук  
2025 г.

### ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата КОВОСТИМ в ветеринарии и животноводстве  
(в порядке производственных испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»  
350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, д.1.

#### 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 Ковостим (KOVOSTIM) представляет собой комплексное фармакологическое средство в форме лекарственного порошка для профилактики и лечения остеоидиофических заболеваний у крупного рогатого скота.

1.2 В качестве действующих веществ содержит (в г/100): кальция аскорбат – 4,0; кальция лактат – 10,0; L-пролин – 4,0; менахион-7 (витамин К2 в виде 1,3 % порошка) – 2,0 (20000 МЕ); холекальциферол – 0,001 (40000 МЕ). В состав ковостима входит вспомогательный компонент: бентонит – до 100,0 %.

1.3 Ковостим не содержит в своем составе генно-инженерно-модифицированных продуктов.

1.4. По внешнему виду препарат представляет собой мелкий однородный сыпучий порошок со своеобразным запахом светло-серого цвета.

#### 2. ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

2.1. Ковостим выпускают расфасованным по 1 и 2 кг в герметичных светонепроницаемых пакетах из пергаментной бумаги или в пластиковых банках из непрозрачного ПЭВП.

2.2. Каждую единицу фасовки маркируют с указанием: наименования организации-производителя, ее адреса, названия, назначения и способа применения препарата, состава и гарантируемых показателей, номера партии, даты изготовления, срока и условий хранения, массы нетто, информации о соответствии, регистрационного номера, надписи «Для животных» и снабжают инструкцией по применению на русском языке.

2.3. Хранить препарат рекомендуется в закрытой герметичной упаковке производителя, в прохладном, с умеренной влажностью, защищенном от солнечных лучей месте. Температура хранения от 0 °С до + 25 °С при относительной влажности не более 75 %.

2.4. Срок годности ковостима при соблюдении условий хранения составляет 2 года. Не рекомендуется использование средства после истечения срока годности.

### 3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1. Ковостим относится к комплексным препаратам, регулирующим минеральный обмен и костную регенерацию. Терапевтический эффект средства обусловлен синергидным действием входящих в его состав компонентов, направленным на оптимизацию метаболизма кальция, фосфора и формирование органического матрикса кости.

Кальция аскорбат и кальция лактат являются источниками биодоступного кальция. Кальций участвует в формировании костной ткани, свертывании крови, передаче нервных импульсов и сокращении скелетных и гладких мышц. Сочетание этих форм обеспечивает высокую скорость абсорбции и минимальное раздражающее действие на ЖКТ.

Холекальциферол (Витамин D3) – ключевой регулятор обмена кальция и фосфора. Он стимулирует синтез кальций-связывающих белков в кишечнике, увеличивая всасывание минералов, и способствует их реабсорбции в почках. D3 критически важен для минерализации костей (профилактика рахита и остеопороза).

Менахинон-7 (Витамин K2) играет решающую роль в активации остеокальцина – белка, который связывает кальций и направляет его непосредственно в костную ткань. Витамин K2 препятствует отложению кальция в мягких тканях и сосудах, обеспечивая его целевое использование для укрепления скелета.

L-пролин – аминокислота, составляющая основу коллагена (около 15–20 %). Она необходима для синтеза органического матрикса кости, сухожилий и связок. Пролин обеспечивает прочность и эластичность костных структур, предотвращая их хрупкость.

Бентонит является природным источником кремния и микроэлементов (магний, марганец, медь). Кремний стимулирует синтез гликозаминогликанов и способствует фиксации кальция в костной ткани, выступая в роли катализатора процессов минерализации.

Применение препарата ковостим нормализует уровень ионизированного кальция в крови, активизирует деятельность остеобластов, подавляет избыточную функцию остеокластов и восстанавливает структуру костей при дистрофических изменениях (остеопороз у коров, рахит у молодняка КРС).

3.2 В рекомендуемых дозах препарат оказывает профилактическое и терапевтическое действие при остео дистрофических заболеваниях, нарушениях минерального обмена у крупного рогатого скота.

3.3. Ковостим относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), не обладает местно-раздражающим, эмбриотоксическим и тератогенным свойствами.

#### 4. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1. Ковостим назначают крупному рогатому скоту для профилактики и в комплексной терапии остео дистрофических заболеваний (остеомаляции, рахита и др.), коррекции минерального обмена, а также для стимуляции остеогенеза и процессов кальцификации.

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

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

4.4. При использовании препарата в рекомендуемых дозах и схемах побочных явлений и осложнений не установлено. Симптомы передозировки не установлены.

4.5. Ковостим может применяться как в качестве монотерапии при остео дистрофических заболеваниях у крупного рогатого скота, так и в составе комплексной терапии совместно с этиотропными, патогенетическими и симптоматическими лекарственными средствами.

4.6. Продукция животноводства после применения препарата, а также после вынужденного убоя может использоваться без ограничений.

#### 5. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1. При применении ковостима следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности.

5.2. Пустые упаковки из-под препарата запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

*Инструкция разработана:*

Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»  
350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

УТВЕРЖДАЮ:

Главный врач ветеринарной клиники  
«Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)»,  
г. Краснодар  
Решетникова Н.Г.

"17" февраля 2026 г.

### АКТ

#### **по изучению эффективности препарата силиостин на собаках и кошках**

Нами, заведующей отделом фармакологии, доктором ветеринарных наук Семененко М. П., ведущим научным сотрудником, доктором фармацевтических наук Сампиевым А. М., кандидатом ветеринарных наук Винокуровой Д. П. и кандидатом ветеринарных наук, ветеринарным врачом клиники «Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)» г. Краснодар Власенко А.А., составлен настоящий акт о том, что в условиях ветеринарной клиники «Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)» (в период 2024 по 2026 гг.) проведены исследования по изучению эффективности препарата силиостин на собаках и кошках.

В результате применения препарата собакам (n=56) и кошкам (n=38), поступающим в клинику с переломами различной степени тяжести после проведенного остеосинтеза, было установлено, что его включение во влажные корма животным в дозах от 0,6 до 1,0 г/кг массы тела оказало положительное влияние на улучшение клинического состояния, которое проявлялось полным исчезновением отека мягких тканей, отсутствием болезненности, восстановлением опоры на травмированную лапу.

При оценке результатов рентгенографии в процессе восстановительного периода установлено, что препарат способствовал более быстрому формированию костной мозоли, а сроки выздоровления наступали на 9–12 дней быстрее.

При оценке биохимических показателей сыворотки крови отмечено снижение уровня общего белка на 18,9–25,1 % и гамма-глобулинов на 27,1–31,8 % относительно фоновых значений, обусловленных ослаблением

резорбции костной ткани и ускорению костного ремоделирования за счет активации костеобразования с выраженным превалированием последнего.

Зав. отделом фармакологии,  
доктор ветеринарных наук



Семенов М.П.

Ведущий научный сотрудник отдела фармакологии,  
доктор фармацевтических наук



Сампиев А.М.

Кандидат ветеринарных наук



Винокурова Д.П.

Ветеринарный врач клиники



Костялко Н.О.

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ветеринарной клиники  
«Ветеринарный лазарет», г. Краснодар  
Витрук В. В.

01 \_\_\_\_\_ 2026 г.



### АКТ

#### по изучению эффективности препарата силиостин на собаках и кошках

Нами, заведующей отделом фармакологии, доктором ветеринарных наук Семененко М. П., ведущим научным сотрудником, доктором фармацевтических наук Сампиевым А. М., кандидатом ветеринарных наук Винокуровой Д. П. и ветеринарным врачом клиники «Ветеринарный лазарет» г. Краснодар, составлен настоящий акт о том, что в условиях ветеринарной клиники «Ветеринарный лазарет» (в период 2024 по 2026 гг.) проведены исследования по изучению эффективности препарата силиостин на собаках и кошках.

В результате применения препарата собакам (n=56) и кошкам (n=38), поступающим в клинику с переломами различной степени тяжести после проведенного остеосинтеза, было установлено, что его включение во влажные корма животным в дозах от 0,6 до 1,0 г/кг массы тела оказало положительное влияние на улучшение клинического состояния, которое проявлялось полным исчезновением отека мягких тканей, отсутствием болезненности, восстановлением опоры на травмированную лапу.

При оценке результатов рентгенографии в процессе восстановительного периода установлено, что препарат способствовал более быстрому формированию костной мозоли, а сроки выздоровления наступали на 9–12 дней быстрее.

При оценке биохимических показателей сыворотки крови отмечено снижение уровня общего белка на 18,9–25,1 % и гамма-глобулинов на 27,1–31,8 % относительно фоновых значений, обусловленных ослаблением воспалительных процессов в организме животного, а также возрастанием концентрации общего кальция – на 32,7–41,6 %.

Таким образом, применение силиостина у пациентов с переломами конечностей разной степени тяжести способствует снижению интенсивности

воспалительных процессов в организме животного, а также возрастанием концентрации общего кальция – на 32,7–41,6 %.

Таким образом, применение силиостина у пациентов с переломами конечностей разной степени тяжести способствует снижению интенсивности резорбции костной ткани и ускорению костного ремоделирования за счет активации костеобразования с выраженным превалированием последнего.

Зав. отделом фармакологии,  
доктор ветеринарных наук



Семенов М.П.

Ведущий научный сотрудник отдела фармакологии,  
доктор фармацевтических наук



Сампиев А.М.

Кандидат ветеринарных наук



Винокурова Д.П.

Ветеринарный врач клиники,  
кандидат ветеринарных наук



Власенко А.А.

## УТВЕРЖДАЮ:



## по изучению эффективности препарата картисилан на собаках

Нами, заведующей отделом фармакологии Семенов М.П., ведущим научным сотрудником Кузьминовой Е.В., докторантом Винокуровой Д.П. (ФГБНУ «КНЦЗВ») и ветеринарным врачом клиники «Ветеринарный лазарет» г. Краснодар, составлен настоящий акт о том, что в условиях ветеринарной клиники «Ветеринарный лазарет» (в период 2021-2026 гг.) проведены исследования по изучению эффективности препарата картисилан на собаках.

Результаты фармакотерапии картисиланом собакам с полными оскольчатыми переломами показала улучшение клинического состояния животных – уменьшение или полное исчезновение отека мягких тканей, отсутствие болезненности, возможность опираться на травмированную лапу уже через 10 дней после начала лечения. Хромота и осторожность при ходьбе сохранялись еще в течение 7–10 дней, после чего собаки смогли уверенно наступать на конечность. Благодаря действию препарата полное восстановление костной мозоли у животных наступало на 2–5 дней раньше. В биохимической картине крови отмечалась нормализация большинства показателей до пределов видовой нормы, таких как АсАТ, ЛДГ, кальций общий и ионизированный, калий, натрий и магний.

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

Зав. отделом фармакологии,  
доктор вет. наук

 Семенов М.П.

В.н.с. отд. фармакологии,  
доктор вет. наук

 Кузьминова Е.В.

Докторант

 Винокурова Д.П.

Ветеринарный врач клиники

 Костянко Н.О.

**УТВЕРЖДАЮ:**  
 Директор ветеринарной клиники  
 «Ветеринарный лазарет», г. Краснодар  
 Витрук В. В.  
 « 12 » \_\_\_\_\_ 2026 г.



**АКТ**

**по изучению эффективности препарата картисилан на кошках**

Нами, заведующей отделом фармакологии Семененко М.П., ведущим научным сотрудником Кузьминовой Е.В., докторантом Винокуровой Д.П. (ФГБНУ «КНЦЗВ») и ветеринарным врачом клиники «Ветеринарный лазарет» г. Краснодар, составлен настоящий акт о том, что в условиях ветеринарной клиники «Ветеринарный лазарет» (в период 2021-2026 гг.) проведены исследования по изучению эффективности препарата картисилан на кошках.


По итогам применения картисилана для предотвращения осложнений, связанных с ДТБС в период роста организма шотландских вислоухих кошек с диагнозом остеохондродисплазия (хондро-артропатия) показало, что на фоне его перорального применения с кормом курсом 1 раз в день в дозе 0,5 г/кг на протяжении 30 дней показало улучшение со стороны клинических признаков, происходит нормализация общего состояния, прекращается агрессия на прикосновения и случаи вывиха тазобедренного сустава.

Биохимическими исследованиями подтверждено позитивное влияние препарата на ряд констант крови, что проявляется снижением уровня общего белка на 10,3 %, нормализацией концентрации глюкозы, а также возрастанием активности щелочной фосфатазы – в 1,6 раза, обусловленным восстановлением клеточного матрикса костной ткани.


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

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

Зав. отделом фармакологии,  
доктор вет. наук

 Семененко М.П.

В.н.с. отд. фармакологии,  
доктор вет. наук

 Кузьминова Е.В.

Докторант

 Винокурова Д.П.

Ветеринарный врач клиники

 Костянко Н.О.

**УТВЕРЖДАЮ:**

Главный врач ветеринарной клиники  
«Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)»,  
г. Краснодар  
Решетникова Н.Г.

"29" января 2026 г.

**АКТ****по изучению эффективности препарата картисилан на кошках**

Нами, заведующей отделом фармакологии Семенов М.П., ведущим научным сотрудником Кузьминой Е.В., докторантом Винокуровой Д.П. (ФГБНУ «КНЦЗВ») и кандидатом ветеринарных наук, ветеринарным врачом клиники «Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)» г. Краснодар Власенко А.А., составлен настоящий акт о том, что в условиях ветеринарной клиники «Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)» (в период 2021-2026 гг.) проведены исследования по изучению эффективности препарата картисилан на кошках.

По итогам применения картисилана для предотвращения осложнений, связанных с ДТБС в период роста организма шотландских вислоухих кошек с диагнозом остеохондродисплазия (хондро-артропатия) показало, что на фоне его перорального применения с кормом курсом 1 раз в день в дозе 0,5 г/кг на протяжении 30 дней показало улучшение со стороны клинических признаков, происходит нормализация общего состояния, прекращается агрессия на прикосновения и случаи вывиха тазобедренного сустава.

Биохимическими исследованиями подтверждено позитивное влияние препарата на ряд констант крови, что проявляется снижением уровня общего белка на 10,3 %, нормализацией концентрации глюкозы, а также возрастанием активности щелочной фосфатазы – в 1,6 раза, обусловленным восстановлением клеточного матрикса костной ткани.

Несмотря на то, что консервативными методами восстановить животных с диагнозом «дисплазия тазобедренного сустава» невозможно, применение

картисилана показало высокую эффективность как симптоматическое средство для повышения их качества жизни.

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

Зав. отделом фармакологии,  
доктор вет. наук



Семенов М.П.

В.н.с. отд. фармакологии,  
доктор вет. наук



Кузьмина Е.В.

Докторант  
Ветеринарный врач клиники,  
кандидат вет. наук



Винокурова Д.П.



Власенко А.А.

**УТВЕРЖДАЮ:**

Главный врач ветеринарной клиники  
«Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)»,  
г. Краснодар  
Решетникова Н.Г.

"04" марта 2026 г.

**АКТ****по изучению эффективности препарата картисилан на собаках**

Нами, заведующей отделом фармакологии Семененко М.П., ведущим научным сотрудником Кузьминовой Е.В., докторантом Винокуровой Д.П. (ФГБНУ «КНЦЗВ») и кандидатом ветеринарных наук, ветеринарным врачом клиники «Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)» г. Краснодар Власенко А.А., составлен настоящий акт о том, что в условиях ветеринарной клиники «Биосфера (ИП Решетникова Н.Г.)» (в период 2021-2026 гг.) проведены исследования по изучению эффективности препарата картисилан на собаках.

Результаты фармакотерапии картисиланом собакам с полными оскольчатыми переломами показала улучшение клинического состояния животных – уменьшение или полное исчезновение отека мягких тканей, отсутствие болезненности, возможность опираться на травмированную лапу уже через 10 дней после начала лечения. Хромота и осторожность при ходьбе сохранялись еще в течение 7–10 дней, после чего собаки смогли уверенно наступать на конечность. Благодаря действию препарата полное восстановление костной мозоли у животных наступало на 2–5 дней раньше. В биохимической картине крови отмечалась нормализация большинства показателей до пределов видовой нормы, таких как АсАТ, ЛДГ, кальций общий и ионизированный, калий, натрий и магний.

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



Зав. отделом фармакологии,  
доктор вет. наук

 Семененко М.П.

В.н.с. отд. фармакологии,  
доктор вет. наук

 Кузьминова Е.В.

Докторант  
Ветеринарный врач клиники, к.в.н.

 Винокурова Д.П.  
 Власенко А.А.

УТВЕРЖДАЮ

Директор учебно-опытного хозяйства  
«Кубань» ФГБОУ ВО «Кубанский ГАУ»  
Логойда Т. В.  
« 2 » \_\_\_\_\_ 2023 г.



АКТ

внедрения результатов научно-инновационной деятельности

**1. Наименование внедряемого мероприятия:** внедрение методологии применения препаратов, обладающим обменностабилизирующим и остеотропным действием, крупному рогатому скоту и лошадям.

**2. Каким научно-исследовательским учреждением предложено к внедрению:** Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии».

**3. Краткая характеристика внедряемой разработки:** внедрение методологии применения препаратов для оптимизации воспроизводительной функции коров при нарушении обмена веществ, лошадям и крупному рогатому скоту. Был внедрен способ получения комплексного препарата (Патент № 2635468 С Российская Федерация, МПК А61К 31/7004, А61К 33/06, А61К 33/14. Способ получения комплексного препарата для оптимизации воспроизводительной функции коров при нарушении обмена веществ : № 2017108303) и способ профилактики и лечения нарушений обмена веществ и повышения резистентности организма у коров (Патент № 2642052 С1 Российская Федерация, МПК А61К 33/14, А61К 31/7004, А61К 33/06).

**4. Наименование организации, где произведено внедрение:** учебно-опытное хозяйство «Кубань» ФГБОУ ВО «Кубанский ГАУ», Краснодарский край.

**5. Год и объем внедрения:** 2023 г., поголовье из 100 коров голштинской породы, находящихся в сухостойном периоде, 30 лошадей.

**Результаты внедрения.** При внедрении разработанной методологии фармакорегуляции, включающей препараты при нарушении обмена веществ, сохранность коров после отела повысилась на 3,6 %, новорожденных телят – на 6,8 %. Препараты оказали позитивное влияние на метаболические процессы организма животных, способствуя профилактике остеодистрофических заболеваний.

Применение методологии лошадям обеспечило снижение заболеваемости конечностей животных, профилактику артрозов и тенденитов.

Таким образом общий экономический эффект от внедрения системы мероприятий составил 630 тыс. рублей.

Ответственные за внедрение:

от Краснодарского НИВИ – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»

директор, доктор вет. наук  
 М. П. Семененко

доцент кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина», кандидат ветеринарных наук

 Д.П. Винокурова

от Учебно-опытного хозяйства «Кубань» ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина»

главный ветеринарный врач  
 П. Н. Толочко

2.10 2023 г.



**УТВЕРЖДАЮ**  
 Директор Краснодарской городской  
 благотворительной общественной  
 организации приют для пострадавших  
 животных «Краснодог» (КГБОО Приют  
 для Пострадавших Животных «Краснодог»)  
 \_\_\_\_\_ И. С. Сторчилова  
 " 24 " 04 2025 г.

### АКТ

#### по изучению эффективности препарата картисилан при замедленной консолидации переломов у собак

Нами, заведующей отделом фармакологии, д-ром вет. наук Семененко М. П., канд. вет. наук Винокуровой Д. П. и ветеринарным врачом КГБОО Приют для Пострадавших Животных «Краснодог» (г. Краснодар) Гринько Д.А., составлен настоящий акт о том, что в период 2025 гг. были проведены исследования по изучению эффективности препарата картисилан на собаках, поступивших в приют с травмами различной степени тяжести (открытыми и закрытыми оскольчатыми и раздробленными переломами трубчатых костей).

При клиническом наблюдении за животными (n=19) в послеоперационном периоде в ряде случаев было установлено отсутствие улучшений со стороны травмированных конечностей и замедленная консолидация несросшихся отломков кости. Поэтому, в качестве сопроводительной терапии после проведения остеосинтеза собакам для ускорения процессов восстановления был назначен препарат картисилан, который задавался индивидуально в дозе 0,3 г/кг массы тела с влажным кормом один раз в день в течении 30 дней.

При клиническом наблюдении за животными установлено, что собаки, получавшие препарат картисилан, начали включать травмированную конечность в опорную функцию через 13–16 день. Признаки воспаления – отек, болезненность – исчезли. После удаления накостного фиксатора через месяц была отмечена консолидация перелома и развитие третьей стадии восстановления костной ткани, что подтверждалось результатами рентгенографии. Движения в смежных суставах сохранялись в полном объеме.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что препарат картисилан может быть показан к применению при осложненных и длительно незаживающих переломах, когда естественные процессы восстановления замедлены.

Зав. отделом фармакологии,  
доктор ветеринарных наук

\_\_\_\_\_ Семененко М.П.

Кандидат ветеринарных наук

\_\_\_\_\_ Винокурова Д.П.

Ветеринарный врач

\_\_\_\_\_ Гринько Д.А.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и  
стратегическому развитию ФГБОУ  
ВО «Удмуртский государственный  
аграрный университет», доктор  
сельскохозяйственных наук,

С.И. Коконов

« 02 » \_\_\_\_\_ 2026 г.



## КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Винокуровой Дианы Петровны по диссертационной работе на тему «Экспериментальная фармакология и клиническое применение в ветеринарии препаратов, обладающих остеотропным действием», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий при изучении следующих дисциплин «Ветеринарная фармакология. Токсикология», «Анатомия животных», «Общая и частная хирургия» и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный аграрный университет».

Декан факультета ветеринарной медицины,  
кандидат биологических наук, доцент

И.С. Иванов

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ВО Белгородского ГАУ,  
кандидат экономических наук

Е.А. Пархомов

» \_\_\_\_\_ 2026 г.



### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Винокуровой Дианы Петровны по диссертационной работе на тему: «Экспериментальная фармакология и клиническое применение в ветеринарии препаратов, обладающих остеотропным действием», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий по фармакологии и терапии при изучении следующих дисциплин: «Внутренние незаразные болезни животных», «Ветеринарная фармакология. Токсикология», «Клиническая биохимия и гематология» и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина».

Декан факультета  
ветеринарной медицины  
ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ  
доктор ветеринарных наук

В. В. Дронов

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО

Кубанский государственный аграрный  
университет имени И.Т. Трубилина», доктор  
биологических наук, профессор, академик РАН

Коцаев А. Г.

2026 г.

## КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Винокуровой Дианы Петровны по диссертационной работе на тему: «Экспериментальная фармакология и клиническое применение препаратов, обладающих остеотропным действием, в ветеринарии», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий при изучении следующих дисциплин «Внутренние незаразные болезни» и «Ветеринарная фармакология. Токсикология», и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей института ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина».

Директор института ветеринарной  
медицины, зоотехнии и биотехнологии

Гнеуш А.Н.



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по инновационной  
деятельности ФГБОУ ВО  
«Башкирский государственный  
аграрный университет»,

доктор биологических наук,  
профессор



И. В. Чудов

» \_\_\_\_\_ 2026 г.

#### КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Результаты научных исследований Винокуровой Дианы Петровны по диссертационной работе на тему: «Экспериментальная фармакология и клиническое применение препаратов, обладающих остеотропным действием, в ветеринарии», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий при изучении следующих дисциплин «Внутренние незаразные болезни животных» и «Ветеринарная фармакология. Токсикология», и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей факультета биотехнологий и ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет».

Декан факультета биотехнологий и  
ветеринарной медицины

Г. В. Базекин

**УТВЕРЖДАЮ**

Врио ректора

ФГБОУ ВО Чувашский ГАУ,

кандидат биологических наук, доцент

Н.В. Алтынова

«19» мая 2026 г.

**КАРТА ОБРАТНОЙ СВЯЗИ**

Результаты научных исследований Винокуровой Дианы Петровны по диссертационной работе на тему: «Экспериментальная фармакология и клиническое применение препаратов, обладающих остеотропным действием, в ветеринарии», приняты к внедрению в учебный процесс. Они используются как справочный материал для лекций и лабораторно-практических занятий при изучении следующих дисциплин: «Внутренние незаразные болезни животных», «Ветеринарная фармакология» и «Токсикология», и будут учтены при выполнении научных исследований аспирантов и соискателей факультета ветеринарной медицины и зоотехнии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный аграрный университет».

Декан факультета ветеринарной  
медицины и зоотехнии,  
кандидат сельскохозяйственных наук,  
доцент

Г.М. Тобоев