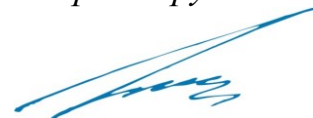


На правах рукописи



СОБОЛЕВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА
ЭСВЕЛАН И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ПЕЧЕНИ У СОБАК**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Краснодар 2020

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

Научный руководитель: **Кузьмина Елена Васильевна**,
доктор ветеринарных наук, доцент

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

Никулин Иван Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I», профессор кафедры терапии и фармакологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской государственный аграрный университет»

Защита состоится «26» марта 2020 г., в 13 часов 00 минут в аудитории № 1 факультета ветеринарной медицины на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 при ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, тел.: 8(861) 221-56-37, e-mail: kubsau@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» и на сайте <http://www.kubsau.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Винокурова Диана Петровна

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Положительная динамика в распространении гепатопатий у животных, сложность диагностики и вариативность терапевтических подходов вызывает у ветеринарных специалистов необходимость изучения этой проблемы.

Современные проблемы экологии, гиподинамия, неправильно подобранные программы кормления приводят к нарушениям обмена веществ и функции печени у животных. В последнее время важным аспектом в этиологии гепатопатий является массовое применение в ветеринарной практике химиотерапевтических препаратов, которые позволяют достичь не только запланированного лечебного эффекта, но и приводят к проявлению побочного, часто токсического действия, обуславливая поражение печени – центрального органа метаболизма ксенобиотиков (Антипов В.А., 2005; Минушкин О.Н., 2013; Семененко М.П., 2016; Мерзленко Р.А., 2014).

В связи с чем, потребность в лекарственных средствах, повышающих резистентность печени и нормализующих ее метаболизм в условиях напряжения детоксицирующей функции, остается высокой. При это, решающими факторами в пользу выбора препаратов подобной направленности является эффективность, безопасность и возможность длительного приема (Уразаев Д.Н., Дорожкин В.И., 2009; Мухин Н.А., 2009; Мищенко В.А., 2015; Никулин И.А., 2019).

На протяжении последних лет установлено, что одной из ключевых составляющих патогенеза при заболеваниях печени является высокая интенсивность реакций перекисного окисления липидов, при снижении уровня антиоксидантной защиты (Виноградова Л.Ф., 2000; Давыдов В.В., 2004). В этой связи, при разработке новых гепатопротекторов, целесообразно включение в состав веществ, проявляющих антиоксидантную активность.

По современным представлениям фармакологии эффективность гепатопротекторного средства должна также реализовываться за счет улучшения репарации мембран гепатоцитов. Учитывая то, что все клеточные мембраны примерно на 75 %, а мембрана митохондрий – на 92 % состоят из фосфолипидов, то самая большая группа гепатопротекторов в своем составе по действующему веществу имеет эссенциальные фосфолипиды (Ипатова О.М., 2005; Малявина В.В., 2007).

Исходя из этого, объектом настоящего исследования стал разработанный препарат, включающий эссенциальные фосфолипиды и вещества с гепатопротекторным и антиоксидантным действием, а предметом – его фармако-токсикологические свойства.

Степень разработанности проблемы. Решению проблемы фармакокоррекции гепатопатий у животных посвящено множество научных исследований, как отечественных, так и зарубежных ученых – Б.В. Уша (1979-2008), В.Н. Байматова (1982-2000), Ю.Н. Алехина (1990-2011), Е.В. Душкина (2009-2012), И.П. Кондрахина (1989-1991), И.И. Калюжного (2007-2011), Р.А. Мерзленко (2012-2014), Е.В. Кузьминовой (2011-2019), М.П. Семененко (2016-2018), И.А.

Никулина (2011-2018), С.В. Козлова (2012-2016), H.J. West (1989-1990), S.A. Center (2010) и многих других.

Однако несмотря на имеющиеся разработки, ассортимент отечественных препаратов для лечения заболеваний печени у животных крайне недостаточен и практикующие ветеринарные врачи нередко сталкиваются с проблемой отсутствия эффективных и при этом доступных по цене гепатопротекторов. Все вышеизложенное послужило основанием для определения цели исследования и решения, связанных с нею задач.

Цель и задачи исследований. Цель работы – разработка гепатопротекторного препарата, изучение его фармако-токсикологических свойств и эффективности при заболеваниях печени у собак.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- провести мониторинг распространённости и структуры заболеваний печени у собак в условиях клиник города-курорта Анапы Краснодарского края и города Советская Гавань Хабаровского края;
- разработать состав препарата эсвелан, изучить его физико-химические свойства, стабильность и определить срок годности;
- провести доклинические исследования эсвелана, включающие токсикологическую оценку, а также изучение гепатопротекторной активности при экспериментальном поражении печени лабораторных животных;
- изучить эффективность эсвелана при лекарственном поражении печени собак;
- определить эффективность препарата при гепатозе собак.

Научная новизна. В результате проведенных исследований в сравнительном аспекте изучена структура заболеваний печени у собак в условиях клиник Краснодарского и Хабаровского края. Разработан и стандартизирован препарат эсвелан, установлен срок его годности. Впервые проведено определение комплекса токсикологических показателей эсвелана, позволившее выявить степень безопасности применения препарата. Определено гепатопротекторное действие препарата на двух экспериментальных моделях повреждения печени лабораторных животных – тетрациклином и тетрахлорметаном. Разработаны подходы к снижению гепатоповреждающего эффекта от длительного применения преднизолона собакам, основанные на применении гепатопротекторов. Установлена эффективность эсвелана при терапии хронического жирового гепатоза у собак.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы заключается в том, что была изучена степень взаимодействия комплекса веществ, имеющих разноплановый механизм действия, с гепатобилиарной системой организма животных.

Для ветеринарной медицины предложен новый гепатопротекторный препарат эсвелан, позволяющий сократить сроки лечения и достигнуть положительных результатов при терапии заболеваний печени у собак.

Проведённые исследования содержат новое решение проблемы снижения побочных эффектов при длительном применении синтетических глюкокортикостероидов, заключающееся в мониторинге состояния печени у животных и дополнительном применении препаратов гепатопротекторного действия (в ка-

честве средств сопровождения при проведении комплексного лечения). Использование эсвелана на фоне гормональной терапии устраняет развитие лекарственно-индуцированного поражения печени у собак.

По результатам научных исследований разработана временная инструкция по применению эсвелана, утвержденная в установленном порядке.

Изложенные в диссертационной работе материалы могут быть использованы при составлении научно-информационной литературы, в учебном процессе сельскохозяйственных ВУЗов, а также в ветеринарной терапевтической практике.

Методология и методы исследований. Методологической основой выполнения работы явилось изучение вопросов современной фармакокоррекции патологических процессов гепатобилиарной системы, представленные в работах отечественных и зарубежных ученых.

Методика исследований основана на применении современного сертифицированного оборудования. Исследования проводились с использованием токсикологических, фармакологических, клинических, биохимических, гематологических и статистических методов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- распространённость и структура заболеваний печени у собак в условиях клиник города-курорта Анапы Краснодарского края и города Советская Гавань Хабаровского края;
- состав, физико-химические свойства и контроль качества эсвелана;
- токсикологическая оценка препарата;
- изучение гепатопротекторной активности эсвелана на экспериментальных моделях повреждения печени лабораторных животных – тетрациклином и тетрахлорметаном;
- эффективность эсвелана при лекарственно-индуцированном поражении печени у собак;
- эффективность препарата при жировом гепатозе собак.

Степень достоверности и апробация работы. Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы, а достоверность полученных результатов проанализирована и подтверждается статистической обработкой данных.

Материалы исследований, полученные при выполнении диссертации, были представлены и обсуждались: на заседаниях Ученого совета Краснодарского НИВИ (2014-2019 гг); Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (Краснодар, 2016); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве» (Екатеринбург, 2017); Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, посвященный 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию со дня образования Краснодарского края «Научное обеспечение агропромышленного комплекса» (Краснодар, 2017); Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных»

(Краснодар, 2018); Международной научно-практической конференции «Пени-тенциарная система и общество: опыт взаимодействия» (Пермь, 2018); Международной научно-практической конференции «Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы» (Майкоп, 2019); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и методические подходы к диагностике, лечению и профилактике болезней животных» (п. Персиановский, 2019).

Личное участие автора. Все приведенные в диссертации данные получены при личном участии автора, как на этапе постановки задач и разработки методических подходов к их выполнению, так и при наборе первичных фактических данных, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании и оформлении публикаций. Выводы диссертации сформулированы автором.

Публикации. Результаты диссертационных исследований опубликованы в 15 научных работах, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций (рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ) и 1 статья, входящая в международную библиографическую и реферативную базу данных «Scopus».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы, приложения. Список использованной литературы включает 253 источника, в том числе иностранных – 75. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 27 рисунками.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнялась в 2015-2019 гг. в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии». Клинические исследования на собаках проведены в ветеринарных клиниках города-курорта Анапы Краснодарского края и города Советская Гавань Хабаровского края. В период 2016-2018 гг. на базе этих клиник было изучалось распространение и структура заболеваний печени у собак (всего обследовано 2100 животных).

Исследования проводились в соответствии с требованиями к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления и содержания животных в период проведения работы и учета результатов. При постановке опытов использовались клинические, токсикологические, фармакологические, морфологические, биохимические, инструментальные и другие методы исследований.

Объект исследований – препарат эсвелан, содержащий в 1 мл: лецитин (в пересчете на фракцию PPh) – 100 мг; метионин – 30 мг; силимарин (в пересчете

на силибинин) – 20 мг; дигидрокверцетин – 2 мг; вспомогательные вещества – остальное.

Стабильность эсвелана определялась по содержанию действующих веществ и других показателей качества препарата, согласно ОФС.1.1.0009.15 «Определение сроков годности лекарственных средств».

Общетоксические свойства эсвелана оценивали путем определения острой и хронической токсичности препарата в соответствии с «Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии» (1998) и согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под общей редакцией проф. Р.У. Хабриева (2005), при соблюдении правил, предусмотренных «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью» (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

При проведении токсикометрии длительность карантина для животных составляла 14 дней, при котором проводился ежедневный осмотр – оценивались поведение, общее состояние, заболеваемость и падеж. На первом этапе исследований животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы методом ранжирования, при котором в качестве основных критериев использовались возраст, пол и масса тела. Индивидуальные показатели массы тела не отклонялись от среднего значения по группе более чем на 10 %.

В первой серии экспериментов токсикометрические параметры препарата эсвелан определяли в остром опыте при его однократном пероральном введении нелинейным крысам и собакам в дозах от 0,94 г/кг до 15,9 г/кг массы тела.

Во второй серии экспериментов при определении хронической токсичности эсвелана, проведенной на лабораторных крысах использовались 3 дозы препарата – 0,26; 0,65 и 1,3 г/кг массы тела. Режим введения предусматривал однократное ежедневное пероральное применение эсвелана на протяжении 60 дней. При ежедневном осмотре животных оценивалось их общее состояние, сохранность, взвешивание выполнялось в начале опыта, через 30 дней и по его окончанию. В конце исследования у пяти животных из каждой группы проводилось изучение биохимического профиля и комплексный гематологический анализ периферической крови. У этих же крыс после эвтаназии проводили макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов.

Лабораторные исследования крови проводились на автоматическом биохимическом анализаторе «Vitalab Flexor» и на автоматизированном анализаторе «Mythic 18 vet».

Тестирование препарата эсвелан с целью определения его возможного местно-раздражающего действия проводилось на двух видах животных – кроликах с массой тела 3-3,2 кг и морских свинках весом 300-350 г.

В первом опыте для постановки пробы пяти кроликам под верхнее веко правого глаза закладывали эсвелан, левый глаз у кроликов был контрольным и в него закапывали физиологический раствор. После этого веки соединяли и

держали в таком положении в течение 1-2 секунд. Реакцию оценивали через 15 минут (быстрая реакция), через 24 и 48 часов (реакция замедленного типа).

Во втором опыте раздражающее действие эсвелана изучалось на морских свинках методом кожных аппликаций. За два дня до начала эксперимента у трех морских свинок выстригалась шерсть на спине, затем по поверхности выстриженного участка равномерно распределяли образец препарата эсвелан в дозах 0,02; 0,05 и 0,10 мл/см². Общая площадь нанесения препарата составляла 5 % от общей поверхности тела. Всех животных содержали в индивидуальных клетках и крепили на шею воротники из пластика, предотвращающие слизывание эсвелана. Реакцию кожи на воздействие препарата оценивали в течение 3 суток после однократного нанесения.

Эмбриотоксическое и тератогенное действие определяли согласно «Методическим указаниям по изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ».

Изучение фармакологической активности эсвелана проведено на лабораторных животных в двух экспериментах – при лекарственно-индуцированном повреждении печени тетрациклином и токсическом повреждении печени CCl₄ в соответствии с «Методическими указаниями по изучению гепатопротекторной активности фармакологических веществ» (2005).

В первом опыте экспериментальное поражение печени у животных вызывали внутрибрюшинным введением тетрациклина гидрохлорида в виде суспензии с Tween-80 (1:10) в дозе 0,5 г/кг массы тела ежедневно в течение 7 дней. Эксперименты проводили на нелинейных крысах, которых разделили на пять групп по 10 животных в каждой. При этом крысам первых трех групп за час до применения антибиотика и в последующие 7 дней ежедневно внутрь вводили эсвелан в дозах – 0,1; 0,2 и 0,3 мл/кг массы тела. В четвертой группе были животные с лекарственно-индуцированным поражением печени, без лечения. Пятую группу составляли здоровые интактные крысы.

Во втором опыте токсическое поражение печени у крыс моделировали однократным внутрибрюшинным введением четыреххлористого углерода в виде 50 %-ного раствора на оливковом масле в дозе 0,4 мл/кг массы тела животного. Крысам первой группы за час до применения CCl₄ и в последующие 30 дней ежедневно *per os* вводили эсвелан в дозе 0,2 мл/кг массы тела животного. Вторая группа после затравки находилась без лечения. Третья группа состояла из здоровых животных, получавших растительное масло в эквиваленте гепатопротектора по аналогичной схеме.

Эффективность гепатопротекторного действия эсвелана оценивали по выживаемости крыс, гравиметрическим показателям их массы тела, клиническим признакам, а также степени изменения биохимических факторов крови и показателей перекисного окисления липидов. Оценку системы ПОЛ-АОЗ проводили в соответствии с методическим пособием ВНИВИПФиТ по изучению процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма у животных (1997).

Через сутки после завершающего введения эсвелана животных подвергали эвтаназии и изучали макро- и микроструктуру их органов. Также проводили

определение концентрации МДА в ткани печени экспериментальных животных с помощью спектрофотометрического теста с тиобарбитуровой кислотой.

Изучение эффективности эсвелана при лекарственно-индуцированном поражении печени собак проводилось на фоне длительного применения преднизолона в терапии иммуноопосредованных артритов. Динамическое исследование приводилось в два этапа: изучение состояния печени собак при длительном применении глюкокортикостероидов; разработка подходов к снижению гепатотоксического действия преднизолона у животных с использованием гепатопротекторов. Для формирования групп в течение двухлетнего периода было отобрано 100 собак разных пород и полов, возраст животных был в диапазоне 5-6 лет, весовая категория от 19 до 29 кг. В период исследований собакам в группах была подобрана примерно одинаковая программа кормления лечебными кормами. Всем животным проведено несколько курсов лечения преднизолоном (продолжительность курса 30 дней, максимальная суточная доза 0,6 мг на 1 кг массы тела задавалась перорально 2 раза в день в течение 3 недель, отмена производилась постепенным снижением дозы до 0,25 мг на 1 кг в течение 10 дней). Также были назначены хондропротекторы и физиотерапия, при необходимости применялись обезболивающие средства.

На втором этапе исследований отбирали животных с признаками поражения печени, которых разделили на 3 группы по 10 особей в каждой. В первой опытной группе собак дополнительно к базовому лечению применяли эсвелан – индивидуально внутрь 1 или 2 раза в день (с общей суточной дозой 0,2 мл на 1 кг массы тела) месячными курсами с перерывом в 2 недели. Животные второй опытной группы в качестве гепатопротектора получали препарат гепавет в дозе 0,1 мл/кг массы тела внутрь за 30 минут до кормления три раза в день в течение 30 дней, также с двухнедельными перерывами. Третья группа собак была контрольной, где длительное лечение животных преднизолоном проходило без применения гепатопротекторов.

Эксперименты по разработке показаний к применению эсвелана проводили при хроническом жировом гепатозе собак. Для исследований методом парных аналогов формировали две группы собак, по 20 животных в каждой. Кровь для лабораторных исследований у собак отбирали три раза – при постановке диагноза, на 21 и 30 сутки опыта. УЗИ-диагностика проводилась с помощью ветеринарного ультразвукового сканера «Logiq 5 Expert».

Лечение собак включало: диетическое кормление; в 1 группе – эсвелан внутрь 1 или 2 раза в день, с общей суточной дозой 0,2 мл на 1 кг массы тела; во 2 группе – гепавет в дозе 0,1 мл/кг массы тела внутрь за 30 минут до кормления три раза в сутки; по показаниям желчегонные препараты.

Полученные в опытах цифровые данные подвергнуты биометрической обработке с помощью программного обеспечения фирмы Mikrosoft ®, фирмы CarlZeiss ®. Критерий достоверности определяли по таблице Стьюдента.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространение и структура заболеваний печени у собак

При изучении распространения и структуры заболеваний печени у собак, проведенном в период 2016-2018 гг. на базе ветеринарных клиник города-курорта Анапы Краснодарского края и города Советская Гавань Хабаровского края установлено, что в структуре незаразной патологии у собак лидирующее место принадлежит болезням печени и органов пищеварения – от 49 до 52 %. В структуре заболеваний печени преобладают гепатозы – 49-54 %, гепатиты регистрируются в 30-33 % случаев, очаговые заболевания печени – в 4-11 % и прочие патологии печени – в 7-12 %. Наиболее часто гепатопатии у собак развиваются в возрасте от 8 лет и старше, при этом пик заболеваемости приходится на период 9-10 лет. В курортной зоне Черноморского побережья Кавказа выявлено, что значимой долей в патологии печени у собак являются гепатопатии регистрирующиеся при пироплазмозе. При этом тяжелее всего переносят заболевание и имеют сопутствующее поражение печени шарпеи, чау-чау, кавказские и среднеазиатские овчарки.

3.2 Состав, физико-химические свойства и стабильность эсвелана

Выбор оптимального состава эсвелана проводили методом биотестирования на модели с *Paramecium caudatum* в отношении антиоксидантного и мембранотропного действия композиций антиоксидантов и фосфолипидов, на основании этих данных состав эсвелана включает в 1 мл: лецитин (в пересчете на фракцию PPh) – 100 мг; метионин – 30 мг; силимарин (в пересчете на силибинин) – 20 мг; дигидрокверцетин – 2 мг; вспомогательные вещества (Na-КМЦ, вода очищенная, спирт этиловый не более 1,0 %) – остальное.

Основой препарата являются лецитины, вырабатываемые из растительных масел – подсолнечных, соевых, рапсовых в соответствии с ГОСТ 32052 – 2013. Предпочтительнее использовать рапсовые лецитины, которые обладают наиболее выраженными фармакологическими свойствами.

Лекарственная форма препарата эсвелан – гель, однородный по консистенции, от желто-коричневого до коричневого цвета. Срок годности эсвелана составляет 1,5 года со дня изготовления.

3.3 Токсикологическая оценка эсвелана

Острую токсичность эсвелана определяли в первом опыте при его однократном пероральном введении нелинейным крысам, при этом средняя испытанная доза составляла 13043 мг/кг массы тела. Второй опыт проводили на собаках, которым эсвелан вводили внутрижелудочно в дозах от 0,94 г/кг до 15,9 г/кг массы тела.

В результате установлено, что при однократном внутрижелудочном введении препарата в диапазоне доз от 940 до 15900 мг/кг массы тела гибели животных не регистрировали. Следовательно, эсвелан в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные.

Хроническую токсичность эсвелана изучали на 40 нелинейных белых крысах с массой тела в диапазоне от 160 до 165 грамм, разделенных по принципу пар-аналогов на 4 группы по 10 в каждой (три группы – опытные, одна – контрольная). В эксперименте использовались следующие дозы препарата (расчет производился от максимальной дозы эсвелана, полученной в остром опыте для крыс – 13 г/кг массы тела): 1 группа – 1/10 (1,3 г/кг массы тела); 2 группа – 1/20 (0,65 г/кг массы тела); 3 группа – 1/50 (0,26 г/кг массы тела); 4 группа – контроль. Схема опыта предусматривала однократное ежедневное пероральное применение эсвелана на протяжении 60 дней. Навеску препарата смешивали с зерновой смесью и готовили болюсы, при этом осуществлялся обязательный контроль индивидуального потребления образцов подопытными крысами, после чего через 1,5 часа всем животным скармливались корма основного рациона.

В результате проведенных исследований по изучению длительного применения эсвелана в токсичных дозах лабораторным животным клинических симптомов интоксикации не установлено, сохранность крыс в группах была 100 %. При оценке влияния препарата на массу тела животных зарегистрировано, что наиболее выраженное увеличение массы тела было в 1 опытной группе, где различие с фоновыми данными составило 18,3 %. Следовательно, установлена прямая зависимость, определяемая как «доза-эффект», когда введение животным наибольшей дозы (1/10 от максимально введенной в остром опыте) в течение длительного времени привело к наибольшему приросту массы тела. В других группах по завершению эксперимента масса тела (в среднем) составила: 182,0±2,55 г (2 группа) и 184,4±2,69 г (3 группа), против 177,9±1,95 г в контроле. В процентном отношении различия между опытными крысами и их контрольными аналогами составили не более 2 % (табл. 1).

Таблица 1 – Динамика массы тела крыс при изучении хронической токсичности эсвелана ($M \pm m$; $n=10$)

Группа	Масса тела, г			Прирост, %
	начальная	на 30 день	на 60 день	
1 опытная	162,3±1,31	176,6±0,84	192,0±1,14*	18,3
2 опытная	165,3±3,17	179,7±3,37	182,0±2,55	16,7
3 опытная	160,2±1,96	172,4±2,73	184,4±2,69	15,1
4 контрольная	163,0±2,15	171,4±2,43	177,9±1,95	14,9

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

Биохимическими исследованиями сыворотки крови установлено, что длительное применение крысам эсвелана оказало влияние на протеиновый обмен, так как концентрация общего белка была больше данных контроля в 1 группе на 10,4 % ($p \leq 0,05$), во 2 – на 8 % и в 3 – на 4 %. В уровне мочевины в 1 и 2 опытных группах зарегистрировано достоверное увеличение этого метаболита на 15,5 % и 12,1 % в сравнении с контролем. В третьей группе ее содержание возросло на уровне тенденции, и разница составила 5,2 %.

Во всех опытных группах выявлено увеличение ряда показателей липидного обмена с максимальной разницей в группе, получавшей эсвелан в дозе 1,3 г/кг

массы тела. Разница в сравнении с контрольными крысами составила: по холестерину на 14,3 %, 7,9 % и 6,4 % соответственно по группам; по триглицеридам – на 21,9 %, 10,2 % и 3,1 %. При этом среднее значение этих метаболитов в крови крыс не выходило за верхние границы нормы для данного вида животных. Возможно, выявленные сдвиги в биохимической картине крови проявились в результате влияния на организм животных лецитинового компонента препарата, эффектом применения которого является активация липидного обмена за счет увеличения поступления жиров в организм.

Проведенные в конце опыта патологоанатомические и гистологические исследования органов и тканей крыс не выявили существенной патологии у животных всех групп. Разница в массе внутренних органов животных между группами была несущественной, что свидетельствует об отсутствии токсической нагрузки на органы при длительном применении эсвелана.

Экспериментально доказано отсутствие у эсвелана местного раздражающего действия, а также эмбриотоксического и тератогенного эффекта.

3.4 Фармакологические свойства эсвелана

Проблема лекарственной гепатотоксичности в настоящее время особенно актуальна, учитывая тенденцию к постоянному увеличению случаев регистрации побочных эффектов у различных фармацевтических препаратов. В большинстве прецедентов лекарственно-индуцированные поражения печени связывают с приемом антимикробных и нестероидных противовоспалительных средств. С учетом этого, тетрациклиновое поражение печени у животных широко используется в фармакологических экспериментах при изучении лекарственных препаратов гепатопротективного профиля.

В первой серии опытов по изучению фармакологической активности эсвелана лекарственно-индуцированное поражение печени лабораторных животных вызывали внутрижелудочным введением тетрациклина гидрохлорида. Крысам опытных групп за час до применения антибиотика и в последующие 7 дней ежедневно внутрь вводили эсвелан в разных дозах.

В результате проведенных экспериментов установлено, что гибели животных не было ни в одной из групп. Гравиметрические исследования показали, что у крыс 4 группы (без лечения) на протяжении всего эксперимента регистрировалась потеря массы тела (достоверная разница на конец опыта составила 14,3 %), тогда как в группах с применением эсвелана к концу опытного периода вес животных хотя и снизился, но изменения были незначительные. Разница в массе тела между фоновыми данными и показателями в конце опыта составила по группам: 1 – 5,7 %; 2 – 5,6 %; 3 – 4,7 %. У интактных животных зарегистрирован положительный прирост массы тела с прибавкой в 4,3 %.

При воспроизведении лекарственно-индуцированного поражения печени у крыс развивался процесс деструкции гепатоцитов, подтвержденный повышением активности ферментов-маркеров состояния печени. Так, в группе крыс без лечения выявлено повышение активности АсАТ в 1,5 раза и АлАТ в 1,8 раза относительно интактных животных. В опытных группах при лечении

эсвеланом, разница в содержании ферментов по отношению к контролю (4 группа) составила: по АсАТ – в 1 на 17,8 %, во 2 на 25,5 % ($p \leq 0,05$) и в 3 на 27,8 % ($p \geq 0,001$); по АлАТ – в 1 на 33,2 % ($p \leq 0,05$), во 2 на 43,6 % ($p \geq 0,001$) и в 3 на 37,7 % ($p \leq 0,05$). Повышение содержания ЩФ в первых трех опытных группах – на 9,6 % (1 группа), на 7,7 % (2 группа) и на 7,1 % (3 группа) относительно к интактной группе свидетельствует о развитии малопроявляемых холестатических нарушений у крыс, тогда как в группе без лечения разница составила 20,4 % (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние эсвелана на активность ферментов крови крыс при экспериментальном лекарственном поражении печени ($M \pm m$; $n=5$)

Группа	Показатель, Ед/л		
	ЩФ	АсАТ	АлАТ
1 – опытная	428,2 $\pm$ 11,7	118,7 $\pm$ 3,9	40,3 $\pm$ 2,4*
2 – опытная	421,2 $\pm$ 9,9	111,4 $\pm$ 4,5*	37,4 $\pm$ 3,1**
3 – опытная	418,3 $\pm$ 8,5	109,4 $\pm$ 6,3**	39,0 $\pm$ 2,5*
4 – контроль	470,2 $\pm$ 16,3	139,8 $\pm$ 5,7	53,7 $\pm$ 3,6
5 – интактная группа	390,5 $\pm$ 15,6	96,8 $\pm$ 4,2	29,6 $\pm$ 2,8

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \geq 0,001$) в сравнении с животными 4 группы

Концентрация общего билирубина сыворотки крови крыс с лекарственно-индуцированным поражением печени в конце опыта достоверно превышала данные интактных животных: 1 группа в 1,54 раза ($p \geq 0,01$); 2 группа в 1,4 раза ($p \leq 0,05$); 3 группа в 1,48 раз ($p \leq 0,05$); 4 группа в 2,1 раза ($p \geq 0,001$). Максимальная разница между группой с лечением и без применения гепатопротекторов составила 56,3 %.

Метаболические расстройства организма экспериментальных животных, сопровождающие развитие поражения печени приводили к активации процессов ПОЛ, что отражалось в увеличении концентрации продуктов липопероксидации в крови (табл. 3).

Таблица 3 – Влияние эсвелана на концентрацию продуктов ПОЛ крыс при экспериментальном лекарственном поражении печени ($M \pm m$; $n=5$)

Группа	Показатель		
	ДК ₍₂₃₂₎ , опт.ед	КД ₍₂₇₃₎ , опт.ед	МДА ₍₅₃₇₎ , мкМ/л
1 – опытная	0,18 $\pm$ 0,01**	0,17 $\pm$ 0,04	2,48 $\pm$ 0,15*
2 – опытная	0,16 $\pm$ 0,03*	0,15 $\pm$ 0,01*	2,34 $\pm$ 0,24*
3 – опытная	0,15 $\pm$ 0,05***	0,14 $\pm$ 0,04**	2,37 $\pm$ 0,11**
4 – контроль (без лечения)	0,22 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,03	3,23 $\pm$ 0,26
5 – интактная группа	0,14 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,02	1,58 $\pm$ 0,19

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \geq 0,01$; *** $p \geq 0,001$) в сравнении с животными 4 группы

Анализ полученных данных свидетельствуют о наличии у препарата эсвелан антиоксидантных свойств, что проявилось в снижении содержания продуктов липопероксидации в опытных группах в сравнении с крысами без лечения: ДК – в 1 на 22,2 % ($p \geq 0,01$), во 2 на 37,5 % ($p \leq 0,05$) и в 3 на 47 % ($p \geq 0,001$); КД – в 1 на 11,8 %, во 2 на 26,7 % ($p \leq 0,05$) и в 3 на 35,7 % ($p \geq 0,01$); МДА – в 1 на 30,2 % ($p \leq 0,05$), во 2 на 38 % ($p \leq 0,05$) и в 3 на 36,3 % ($p \geq 0,01$).

Проведенные гистологические исследования подтвердили эффективность эсвелана при лекарственно-индуцированном поражении печени крыс. При этом лучший результат получен во 2 и 3 опытных группах, где эсвелан применялся в дозах 0,2 и 0,3 мл/кг массы тела, с учетом этого в дальнейших экспериментах терапевтическая доза препарата будет составлять 0,2 мл/кг массы тела.

Во второй серии экспериментов изучение фармакологической активности эсвелана проведено при токсическом повреждении печени CCl_4 . Лабораторные крысы были разделены на три группы ($n=10$): животным 1 группы за час до применения гепатотоксиканта и в последующие 30 дней ежедневно *per os* вводили эсвелан в дозе 0,2 мл/кг массы тела животного; 2 группа находилась без лечения; 3 группа состояла из здоровых крыс, получавших растительное масло в эквиваленте гепатопротектора по аналогичной схеме.

В результате проведенных исследований установлено, что при введении крысам CCl_4 в группе без терапии уже на 2 день опыта начали проявляться внешние признаки интоксикации: угнетение, отсутствие аппетита, одышка, у некоторых крыс повышение температуры тела. На 3 день одна крыса пала, а у животных группы, получавших эсвелан, клинические проявления интоксикации были менее выражены, и регистрировалось только к 4 суткам от начала опыта, при 100 % сохранности.

Взвешивание животных показало, что у крыс второй группы на протяжении опыта происходила потеря массы тела, а в группе с лечением эсвеланом к концу эксперимента вес, хотя и не достиг показателей интактных крыс, но увеличивался с положительной динамикой. При пересчете процента прироста массы тела первой и второй группы разница составила 12,7 %.

Проведенными биохимическими исследованиями сыворотки крови крыс установлено, что при интоксикации четыреххлористым углеродом происходит повышение активности аминотрансфераз, свидетельствующее о повреждении гепатоцитов, а также гибели клеток печени под действием токсиканта, приводящее к выходу внутриклеточных субстанций в кровь. Данный процесс сопровождался внутрипеченочным холестазом и нарушением протеинсинтетической функции печени. Тогда как применение эсвелана улучшает параметры биохимических показателей и состояния печени подопытных крыс на фоне токсического поражения.

При определении в конце опыта концентрации МДА в ткани печени экспериментальных животных установлено, что воздействие на организм крыс четыреххлористого углерода приводило к интенсификации ПОЛ, которое подтверждалось достоверным ($p \leq 0,05$) повышением концентрации МДА ($55,6 \pm 1,85$ и $80,4 \pm 3,17$ мкМ/г ткани соответственно по 1 и 2 опытным группам) по сравне-

нию с группой здоровых животных ($35,4 \pm 1,26$ мкМ/г ткани). Разница между группами с применением эсвелана и без лечения составила 44,6 %.

3.5 Разработка показаний к применению эсвелана

3.5.1 Эффективность при лекарственно-индуцированном поражении печени у собак

В результате проведенных исследований установлено, что у собак ($n=100$), получавших длительное лечение преднизолоном в 48 % случаев развивалась патологические изменения в печени – воспалительного характера (16 %) и дистрофического (32 %). При биохимическом анализе в крови у этих животных наблюдались изменения, указывающие на гепатоцеллюлярную утечку и холестаза.

По результатам второго этапа исследований установлено, что длительное лечение собак преднизолоном при включении в схему терапии гепатопротекторов устраняет развитие патологических изменений в печени. К концу опыта у собак 1 опытной группы при клиническом обследовании болезненность в области печени и увеличение ее размеров отсутствовали, при этом ультразвуковое исследование не выявило значимых патологических изменений в структуре органа. Во 2 опытной группе у 20 % собак были выявлены признаки гепатопатии, тогда как у контрольных животных патология диагностирована у 70 % животных.

Динамика биохимических показателей крови собак (табл. 4) свидетельствует об эффективности гепатотропной терапии – в опытных группах уровень АсАТ, АлАТ, ЩФ и билирубина соответствовал параметрам нормы, что свидетельствует об отсутствии цитолитического синдрома и холестаза в печени.

Таблица 4 – Влияние гепатопротекторов на биохимические показатели крови собак с лекарственно-индуцированным поражением печени ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	1 опытная	2 опытная	3 контроль
АлАТ, Ед/л	$52,7 \pm 1,3^*$	$57,4 \pm 3,3$	$69,4 \pm 1,8$
АсАТ, Ед/л	$35,5 \pm 2,5^*$	$41,8 \pm 3,9$	$44,7 \pm 2,6$
ЩФ, Ед/л	$92,9 \pm 4,2$	$95,3 \pm 5,7$	$103,6 \pm 3,9$
Общий билирубин, мкМ/л	$5,3 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,7$	$7,5 \pm 0,5$

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

В группе собак без применения гепатопротекторов активность аминотрансфераз превышала верхнюю границу нормы и находилась на более высоком уровне, в сравнении с животными опытных групп: в 1 группе на 31,7 % (АлАТ) и 25,9 % (АсАТ); во 2 группе на 16,8 % (АлАТ) и на 6,9 % (АсАТ). Средний показатель ЩФ у контрольных собак также был выше нормы с разницей на 11,5 % по отношению к 1 группе животных и на 8,7 % по отношению ко 2 группе.

Таким образом, применение эсвелана собакам в дозе 0,2 мл на 1 кг массы тела 1 раз в сутки в качестве средства сопровождения снижает побочное действие преднизолона.

3.5.2 Изучение эффективности эсвелана при гепатозе собак

Эксперименты по разработке показаний к применению препарата эсвелан проводили при хроническом жировом гепатозе у собак. Для исследований методом парных аналогов формировали две группы собак по 20 животных в каждой.

При сборе анамнеза было установлено, что кормление больных собак в большинстве случаев было односторонним и основой рационов являлись высокоуглеродистые корма. При анализе организации кормления собак кормами промышленного производства использовались корма низкого качества, допускалась резкая смена влажных кормов домашнего приготовления на сухие готовые корма.

Клиническими исследованиями установлено, что при хроническом течении гепатоза внешние проявления патологии были выражены слабо. Наиболее характерными признаками являлись: снижение аппетита и массы тела; запоры, либо диарея; увеличение границ печени при повышении ее чувствительности; сухость кожного покрова, взъерошенность и тусклость шерсти; в большинстве случаев у животных отмечался зуд, приводящий к расчесыванию и нарушению целостности кожи – алопеции на бедрах, пояснице и у основания хвоста. У 30 % собак зарегистрирована незначительная иктеричность слизистых оболочек ротовой полости и склер глаз.

При общем анализе крови отмечалось незначительное снижение эритроцитов и гемоглобина относительно референсных значений, а при биохимическом исследовании в сыворотке крови установлено повышение активности аминотрансфераз (без ярко выраженной манифестации) – при доминанте АлАТ. Повышение концентрации ЩФ и холестерина свидетельствовало о наличии холестатического синдрома у собак. Также зарегистрировано увеличение содержания общего билирубина, нарушение белоксинтезирующей функции печени, проявившиеся в гипопротеинемии при низком уровне мочевины. Изменения в углеводном обмене у больных собак характеризовались гипогликемией.

При УЗИ-диагностике у больных собак изображение паренхимы печени характеризовалось выраженной неоднородностью, просматривались отдельные мелкие очажки высокой эхогенности, отражающие склерозирование сосудистой стенки гепатоцитов. В структуре паренхимы по видимому полю визуализировались мелкие зернистые участки, чередующиеся с множеством эхонегативных образований, соответствующих расширенным венам и желчным протокам. В некоторых случаях выявлялись участки пониженной или повышенной контрастности. У большинства животных (60 %) выявлена гепатомегалия, печеночный край увеличен, смазан, в отдельных случаях слегка деформирован, у 25 % собак имелись признаки воспаления жёлчного пузыря.

При проведении экспериментов по разработке показаний к применению препарата эсвелан при гепатозе собак установлено, что общий курс лечения с

препаратом эсвелан составил $33,5 \pm 2,5$ суток, а у контрольных аналогов $42,0 \pm 5,4$ дня. Улучшение общего состояния, восстановление аппетита и температура тела в опытной группе начиналось в среднем после 10 дней лечения, а в контроле после двухнедельной терапии.

Клинически эффективность лечения проявлялась в нормализации моторики желудочно-кишечного тракта, снижении зуда вплоть до полного прекращения. На пораженных участках кожа подсыхала и покрывалась корочкой, с последующим очищением. К месячному периоду у собак опытной группы в местах алопеций наблюдали активный рост волос. При пальпации болезненность в области печени отсутствовала.

У собак обеих групп при лечении происходила нормализация гематологических показателей: снижение концентрации лейкоцитов, разница которых в опытной группе на 21 сутки эксперимента относительно контрольных собак составила 18,2 % ($p \geq 0,01$) и на 30 день – 13,1 % ($p \leq 0,05$); уровень эритроцитов и гемоглобина повышался, при этом разница между опытом и контролем составила по эритроцитам на 21 сутки – 7,4 % и на 30 – 9,8 % ($p \leq 0,05$), по гемоглобину на 21 сутки – 10,5 % ($p \leq 0,05$) и на 30 – 13 % ($p \geq 0,01$).

Динамика биохимических показателей крови показала более эффективное восстановление структуры и функций печени при использовании в лечении эсвелана (табл. 5). Применение животным гепатопротекторов вызывало изменения активности ферментов-маркеров состояния печени в сторону нормализации. Активность АлАТ снизилась в опытной группе на 55,8 % и АсАТ – на 65,1 % по сравнению с первоначальным уровнем, а в контроле на 23,6 % и 27,9 % соответственно. Разница между группами составила: по АлАТ на 21 сутки 9,1 % ($p \leq 0,05$) и на 30 – 15,7 % ($p \geq 0,001$); по АсАТ на 21 сутки 7,7 % ($p \leq 0,05$) и на 30 – 12,8 % ($p \geq 0,01$).

Таблица 5 – Динамика биохимических показателей собак при лечении гепатоза ($M \pm m$; $n=20$)

Показатели	1 опытная		2 контрольная	
	21 сутки	30 сутки	21 сутки	30 сутки
АлАТ, Ед/л	$62,7 \pm 5,1^*$	$52,3 \pm 4,3^{***}$	$68,4 \pm 5,7$	$60,5 \pm 3,5$
АсАТ, Ед/л	$45,6 \pm 2,9^*$	$39,7 \pm 3,4^{**}$	$49,1 \pm 2,1$	$44,8 \pm 5,8$
ЩФ, Ед/л	$96,3 \pm 5,8$	$84,3 \pm 3,7^*$	$100,5 \pm 5,5$	$92,6 \pm 4,4$
Холестерин, мМ/л	$6,4 \pm 0,18$	$5,9 \pm 0,24$	$6,8 \pm 0,12$	$6,1 \pm 0,22$
Общ. билирубин, мкМ/л	$7,3 \pm 0,28^{***}$	$6,7 \pm 0,89^{**}$	$8,9 \pm 42$	$7,5 \pm 0,25$
Пр. билирубин, мкМ/л	$2,1 \pm 0,03$	$1,8 \pm 0,01$	$2,3 \pm 0,02$	$2,1 \pm 0,05$
Глюкоза, мМ/л	$3,8 \pm 0,37$	$4,2 \pm 0,26$	$3,5 \pm 0,25$	$3,9 \pm 0,44$
Общий белок, г/л	$59,7 \pm 4,8$	$63,2 \pm 2,7^*$	$56,3 \pm 3,9$	$58,5 \pm 2,0$
Мочевина, мМ/л	$3,62 \pm 0,24$	$4,16 \pm 0,32$	$3,49 \pm 0,13$	$3,95 \pm 0,36$

Примечание: различия достоверны (* $p \leq 0,05$; ** $p \geq 0,01$; *** $p \geq 0,001$) по отношению к контролю

Активность ЩФ снизилась в опытной группе на 41,1 % и холестерина – на 22 % по сравнению с первоначальным уровнем, а в контроле на 23,8 % и 13,1 % соответственно. Разница между группами она составила: по ЩФ на 21 сутки 4,4 % и на 30 сутки 9,8 % ($p \leq 0,05$); по холестерину на 21 сутки 6,2 % и на 30 сутки – 3,4 %. Концентрация билирубина в процессе лечения снизилась и регистрировалась в границах нормы для животных данного вида. Максимально выраженные изменения выявлены в первом периоде эксперимента, так как на 21 сутки разница в содержании общего билирубина между группами составила 21,9 % ($p \geq 0,001$) и к концу опыта – 11,8 % ($p \geq 0,01$).

Уровень глюкозы у собак обеих групп динамично повышался и уже в первом периоде опыта достиг параметров нормы с разницей от фоновых данных в опытной группе на 22,6 % и в контрольной на 20,7 %. Количество общего белка к 30 дню экспериментов в опытной группе увеличилось на 15,5 % ($p \leq 0,05$), а в контрольной – на 10,8 %. При этом отмечена прямая зависимость между содержанием белка и конечного продукта белкового обмена – мочевины, концентрация которой увеличилась на 33,7 % (опыт) и на 17,2 % (контроль).

К концу лечения у собак опытной группы при ультразвуковом исследовании не установлено значимых патологических изменений в структуре органа – эхогепатограмма мелкозернистая, гомогенная и состоит из большого количества мелких, слабой интенсивности эхосигналов. Сосудистый рисунок представлен большим количеством печеночных вен, которые визуализируются как эхонегативные образования. В контрольной группе у 7 собак (35 %) были выявлены остаточные признаки поражения печени.

Таким образом, включение в схему комплексной терапии хронического жирового гепатоза у собак препарата эсвелан способствует более эффективному лечению животных за счёт улучшения их клинического статуса, оптимизации морфо-биохимических показателей крови, при нормализации протеинсинтетической и пигментообразовательной функций печени, а также структуры органа. Применение гепатопротектора эсвелан обеспечивает более быстрое выздоровление собак (в среднем на $8,5 \pm 1,5$ дней), относительно препарата сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ структуры и распространённости заболеваний печени у собак в ветеринарных клиниках, расположенных в умеренно-континентальной и умеренно-холодной климатических зонах показал, что в структуре заболеваний значительную долю занимают патологии гепатобилиарной системы, поэтому повышение эффективности лечения гепатопатий остаётся актуальной проблемой для ветеринарных специалистов. В Краснодарском НИВИ разработан гепатопротектор эсвелан, доклиническими исследованиями доказана безопасность его применения и высокая гепатопротекторная эффективность. Его использование при заболеваниях печени у собак обеспечивает улучшение эффективности лечения при сокращении его сроков.

Выводы:

1. При изучении распространения и структуры заболеваний печени у собак, проведенном в период 2016-2018 гг. на базе ветеринарных клиник города-курорта Анапы Краснодарского края и города Советская Гавань Хабаровского края установлено, что в структуре незаразной патологии у собак лидирующее место принадлежит болезням печени и органов пищеварения – от 49 до 52 %. В структуре заболеваний печени преобладают гепатозы – 49-54 %, гепатиты регистрируются в 30-33 % случаев, очаговые заболевания печени – в 4-11 % и прочие патологии печени – в 7-12 %. Наиболее часто гепатопатии у собак развиваются в возрасте от 8 лет и старше, при этом пик заболеваемости приходится на период 9-10 лет.
2. Разработан гепатопротекторный препарат эсвелан, содержащий в 1 мл: лецитин (в пересчете на фракцию PPh) – 100 мг; метионин – 30 мг; силимарин (в пересчете на силибинин) – 20 мг; дигидрокверцетин – 2 мг; вспомогательные вещества – остальное.
3. Эсвелан при однократном пероральном введении нелинейным крысам и собакам в диапазоне доз от 940 до 15900 мг/кг массы тела не вызывает гибели и токсикоза у животных, что классифицирует его как малотоксичный препарат и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» он относится к 4-му классу опасности (малоопасные вещества). Результаты проведенных хронических экспериментов свидетельствуют о том, что длительное применение эсвелана в токсичных дозах не оказывает негативного воздействия на клиническое состояние животных и морфо-биохимические показатели крови, а отсутствие макроскопических и гистологических изменений в органах и тканях свидетельствует об отсутствии токсической нагрузки на организм животных. Эсвелан не проявляет местно-раздражающего, эмбриотоксического и тератогенного действия.
4. Фармакологические свойства эсвелана, изученные на лабораторных животных при экспериментальном моделировании поражения печени – тетрациклином и тетрахлорметаном, проявляются в улучшении клинического статуса крыс, повышении их сохранности и динамики массы тела на 6,9-12,7 %. Применение эсвелана приводит к снижению в крови концентрации продуктов перекисного окисления липидов: ДК – в 1,5-2,3 раза; КД – в 1,4-1,8 раз; МДА – в 1,4-1,6 раз. Фармакодинамика эсвелана характеризуется увеличением уровня обще-

го белка на 10-12 %, оптимизацией уровня гепатоиндикаторных ферментов – снижение АлАТ на 37,7-43,6 % и АсАТ на 27,8-38,7 %, а также нормализацией показателей углеводного и пигментного обменов, при повышении стабильности структур поврежденных органов. Установлено, что наиболее эффективно применение эсвелана в дозе 0,2 мл/кг массы тела животного.

5. Изучение состояния печени у собак при длительном применении глюкокортикоидов показало, что побочное действие преднизолона при продолжительном использовании может привести к лекарственно-индуцированному поражению печени с доминантой гепатоцеллюлярной формы при сочетании с холестатическим эффектом. Эффективность терапии лекарственно-индуцированных поражений печени у собак при включении в схему эсвелана повышается на 38,3 %.

6. При лечении хронического жирового гепатоза у собак установлено, что применение эсвелана снижает общий курс терапии на 8,5 дней, нормализует гематологические показатели, при снижении концентрации лейкоцитов на 18,2 %, повышении эритроцитов на 9,8 % и гемоглобина на 13 %. Динамика биохимического профиля крови собак показала эффективное восстановление структуры и функций печени при использовании в лечении эсвелана – активность АлАТ снизилась на 55,8 % и АсАТ – на 65,1 %, ЩФ – на 41,1 % и холестерина на 22 %, при нормализации протеинсинтетической и пигментообразовательной функции печени, а также структуры органа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для практической ветеринарии предложен новый препарат эсвелан, обладающий гепатопротекторным действием.

Эсвелан назначают собакам при гепатопатиях внутрь индивидуально 1 или 2 раза в день с общей суточной дозой 0,2 мл на 1 кг массы тела. Курс применения составляет 30 дней, в зависимости от индивидуальных особенностей организма и характера течения заболевания. При необходимости прием препарата можно возобновить через 2 недели.

Применение эсвелана регламентируется инструкцией по применению от 15.03.2019 г. Производство опытных партий препарата осуществляется в отделе фармакологии Краснодарского НИВИ и ООО «ВКДЦ» (г. Краснодар).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Кузьминова, Е.В. Применение гормональной терапии как причина развития патологии печени у животных /Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, В.А. Соболев, А.А. Абрамов //Успехи современной науки. – 2017. – Т. 6. № 2. – С. 130-134.
2. Кузьминова, Е.В. Гепатопротекторная эффективность препарата на основе лецитина при токсическом поражении печени животных в условиях эксперимента //Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Е.В. Тяпкина, В.А. Соболев // Ветеринария сегодня. – 2018. – № 1 (24). – С. 60-63.
3. Семененко, М.П. Экспертные системы в повышении эффективности диагностики заболеваний печени у животных /М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, С.И. Кононенко, В.А. Соболев, Н.Д. Кузьминов //Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. – № 11. – С. 62-68.
4. Кузьминова, Е.В. Изучение гепатопротекторной эффективности препарата, содержащего вещества фосфолипидной и полисахаридной природы на модели токсического поражения печени у животных /Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Е.П. Викторова, Е.П. Долгов, В.А. Соболев, М.В. Лукьяненко //Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2019. – № 1. – С. 29-37.
5. Кузьминова, Е.В. Изучение эффективности эсвелана на модели лекарственного поражения печени /Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, С.И. Кононенко, В.А.Соболев //Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. – 2019. – № 293. – С. 161-165.

Публикации в изданиях, включенных в реферативную базу Scopus:

6. Kuzminova, E.V. Current approaches to hormonal therapy in animals with immuno-mediated arthritis /E.V. Kuzminova, M.P. Semenenko, V.A. Sobolev et al. //Journal of Pharmaceutical Sciences and Research (JPSR). – Vol. 9(12). – 2017. – Pages: 2346-2348.

Статьи, опубликованные в других изданиях:

7. Соболев, В.А. Распространение гепатопатий у собак в условиях города Анапа /В.А. Соболев, Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, А.Н. Трошин //В сборнике «Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики» по материалам Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. – Краснодар. – 2016. – С. 104-107.
8. Соболев, В.А. Клиническая фармакология фосфолипидного препарата /В.А. Соболев, Е.А. Старикова, И.С. Жолобова //Журнал «Молодой Ученый». – 2017. – № 4 (138). – С. 271-275.
9. Кузьминова, Е.В. Гепатопротекторы на основе фосфолипидов и их применение в ветеринарии /Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, В.А. Соболев //В сборнике «Эколого-биологические проблемы использования природных ресурсов в сельском хозяйстве» по материалам Всероссийской научно-практической

конференции молодых ученых и специалистов. – Екатеринбург. – 2017. – С. 243-247.

10. Соболев, В.А. К вопросу определения фракций средних молекул при патологических состояниях у собак /В.А. Соболев //В сборнике «Научное обеспечение агропромышленного комплекса» по материалам XI Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию образования Краснодарского края. – Краснодар. – 2017. – С. 156-158.

11. Соболев, В.А. Гепатопротекторная терапия при лекарственно-индуцированном поражении печени у животных /В.А. Соболев, Е.В. Кузьмина, М.П. Семененко, В.В. Меньшенин //В сборнике научных трудов ФГБНУ КНЦЗВ по материалам научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья сельскохозяйственных животных». – Краснодар. – 2018. – Выпуск 7. Т 1. – С. 228-233.

12. Соболев, В.А. Распространение и структура заболеваний печени у собак в условиях города Анапа /В.А. Соболев, Е.В. Кузьмина, М.П. Семененко //В сборнике «Пенитенциарная система и общество: опыт взаимодействия» по материалам Международной научно-практической конференции. – Пермь, ФКОУ ВО Пермский институт ФСИН России. – 2018. – С. 392-395.

13. Семененко, М.П. Повышение эффективности диагностики лекарственных поражений печени у животных с использованием математических моделей. /М.П. Семененко, В.А. Соболев, Н.Д. Кузьминов //В сборнике «Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы» по материалам V Международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию образования Майкопского гос. технолог. ун-та. – Майкоп. – 2018. – С. 193-196.

14. Kuzminova, E.V. Hepatoprotective Efficiency of the Preparation Based on Lecithin at Medicinal-Induced Liver Damage in Laboratory Animals /E.V. Kuzminova, M.P. Semenenko, V. A.Sobolev, V.V. Malyavina //Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2019. – Vol. 10(2). – Page. 1612-1617.

15. Соболев, В.А. Доклиническое токсикологическое исследование гепатопротектора эсвелан /В.А. Соболев, Е.В. Кузьмина, М.П. Семененко, А.А. Абрамов //В сборнике «Актуальные проблемы и методические подходы к диагностике, лечению и профилактике болезней животных». – п. Персиановский. – 2019. – С. 91-95.

Соболев Владимир Александрович

Фармако-токсикологические свойства препарата эсвелан и его
эффективность при заболеваниях печени у собак

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Подписано в печать _____ Формат 60×84 ¹/₁₆

Усл. печ. л. – 1

Тираж 100 экз. Заказ № _____.

Типография Кубанского государственного аграрного университета
имени И. Т. Трубилина.

350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13