

*На правах рукописи*



**САХНО ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИВАЗЕНА ПРИ ГЕПАТОЗАХ КОРОВ**

**06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией**

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

Краснодар – 2021

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:**

**Семененко Марина Петровна**, доктор ветеринарных наук, доцент, заслуженный деятель науки Кубани

**Официальные оппоненты:**

**Мерзленко Руслан Александрович**, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры морфологии, физиологии, инфекционной и инвазионной патологии, ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина»

**Ковалев Сергей Павлович**, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой клинической диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

Защита состоится «14» декабря 2021 г., в 12 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, корпус факультета ветеринарной медицины.

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

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Винокурова Диана Петровна

## 1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Молочное скотоводство в России занимает ведущее место среди отраслей сельскохозяйственного производства и в значительной степени определяет экономическую эффективность всего агропромышленного комплекса страны. Молоко относится к базовым продуктам питания, и в соответствии с Доктриной продовольственной безопасности Российской Федерации, уровень самообеспечения страны по молоку и молочным продуктам должен быть не менее 90 %. Между тем развитие рыночных отношений в животноводстве привело к существенным изменениям в отрасли и, в первую очередь, к сокращению общего поголовья крупного рогатого скота и уменьшению молочной продуктивности коров (Шаталов С.В. и др., 2015; Хазиева А.М., 2014; Толыбаев О.Н., 2021).

Обеспечить рост объемов молока в сложившихся условиях можно только на основе всестороннего развития молочного скотоводства, предусматривающего внедрение технологических и экономических инноваций за счет оптимизации кормовой базы отрасли, улучшения условий содержания животных, а также повышения племенных и продуктивных качеств молочного стада, обусловленных совершенствованием их генетического потенциала (Артемова Е.И., Кремянская Е.В., 2015; Тузов И.Н., Григорьева М.Г., 2016; Милостивый Р.В. с соавт., 2016).

Однако стремление хозяйств к увеличению производства и получению максимально возможной мясной и молочной продукции без учета физиологических особенностей животных приводит к нарушению функционального состояния органов и систем организма, снижению резистентности и дестабилизации адаптационных возможностей крупного рогатого скота, обуславливающих развитие полисиндромных обменных патологий.

Обширные исследования, проведенные Н.Д. Бариновым (2009), А.А. Евглевским (2017), И.И. Калюжным (2008, 2016), В.В. Мищенко (2012), Е.В. Кузьминовой, М.П. Семененко (2011, 2018, 2019), позволяют сделать вывод о глубоких метаболических изменениях в организме высокопродуктивных животных и, в первую очередь, в печени, являющейся важным центром поддержания гомеостаза и функциональной стабилизации организма. При нарушении работы печени запускаются патологические процессы, приводящие не только к снижению производственного использования животных, но и к развитию гепатопатий различного генеза.

Мировой опыт борьбы с гепатозами животных показал, что основная роль при этом отводится лекарственной терапии и профилактике, позволяющей значительно снизить наносимый экономический ущерб за счет препаратов направленного действия на клетки печени – гепатопротекторов, обеспечивающих улучшение функционального состояния гепатоцитов, оказывающих репаративное, мембраностабилизирующее, липотропное и антиоксидантное действие (Jacobs B. et al., 2002; Bobe G., Young J. & Beitz D., 2004; Belugin N.V. et al., 2015; Semenenko M. P. et al., 2020).

Именно поэтому разработка, изучение и внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных, безопасных гепатопротекторных средств для животных является перспективным направлением ветеринарной фармакологической науки.

К препаратам, обладающим гепатопротекторными свойствами, относится дипромоний (диизопропиламмония дихлорацетат), по биологическому действию и химической природе сходный с пангамовой кислотой и применяемый в медицинской практике как в таблетированной, так и инъекционной формах. В ветеринарии с учетом изменения технологического цикла был получен новый продукт, получивший название дипромоний-М (ООО «Поливит», г.Уфа) (Струнин Б.П. и др., 2013; Шах-Меликьян Т.А., 2012). Однако с учетом особенностей пищеварительной системы полигастричных животных, к которым относится крупный рогатый скот, данная лекарственная форма не нашла широкого применения в ветеринарной практике. В связи с чем в ООО «УНИФАРМ» (г. Славянск-на-Кубани, Краснодарский край) разработана инъекционная форма препарата на основе диизопропиламмония дихлорацетата – ливазен.

С учетом актуальности применения инъекционных гепатопротекторов в клинической ветеринарии, изучение фармако-токсикологических свойств и терапевтической эффективности ливазена при гепатозах у крупного рогатого скота и явилось основанием для выбора темы диссертационного исследования.

**Степень разработанности проблемы.** Решением проблем гепатопатологии у высокопродуктивного молочного скота занимались и занимаются многие российские и зарубежные ученые, такие как Б.В. Уша (1979-2004, 2021), В.Н. Байматов (1990, 1998-2008), М.З. Андрейцев (2000-2001), Ю.Н. Алехин (1992-2012), Р.А. Мерзленко (2012-2018), Е.В. Душкин (1993-2015), В.А. Мищенко (2008-2014), И.И. Калюжный (2013-2017), А.А. Воинова, С.П. Ковалев (2015-2017), Н. West (1997), G. Vobe (2004), E. Read (2016), T.C. Faccin (2016) и другие.

Теоретической базой и предпосылкой для проведения исследований в направлении изучения фармакокоррекции болезней печени незаразной этиологии у высокопродуктивных коров с помощью инъекционных гепатопротекторных препаратов послужили труды таких учёных, как М.П. Семененко, Е.В. Кузьминовой, (2014-2020), О.А. Фомина (2019), А.А. Абрамова (2020).

Следует отметить, что изыскание ветеринарными фармакологами гепатопротекторных препаратов, имеющих патогенетическую направленность, для восстановления нарушенного функционального и метаболического состояния печени, а также нормализации обменных процессов в организме животных, вызывает большой интерес. Поэтому, несмотря на наличие работ в области фармакокоррекции гепатопатий у животных, можно говорить о необходимости дальнейших разработок инъекционных препаратов, проявляющих гепатопротекторные свойства при заболеваниях гепатобиллиарной системы организма, что и стало основой для определения цели и задач настоящего исследования.

**Цель и задачи исследования.** Основной целью исследования явилась фармако-токсикологическая оценка нового инъекционного препарата ливазен и клинико-терапевтическое обоснование его применения при гепатозах коров.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- изучить параметры общетоксического действия препарата ливазен на организм животных;
- установить специфическую гепатозащитную активность препарата на биологических моделях поражения печени *in vivo*;
- изучить влияние ливазена на снижение эндогенного («метаболического») токсикоза у стельных и новотельных коров;
- изучить клиническую эффективность ливазена при гепатозах у коров.

**Научная новизна работы.** В результате комплексных научных исследований проведена доклиническая оценка нового инъекционного гепатопротекторного препарата ливазен, изучены его основные токсикометрические и фармакологические параметры. На экспериментальных моделях повреждения печени установлено выраженное гепатозащитное действие ливазена, проявляемое улучшением клинического и метаболического статуса организма. Выявлено положительное влияние препарата на снижение интенсивности липолиза, улучшение гомеостатических показателей крови, активность гепатоиндикаторных ферментов печени, степень и развитие эндотоксикоза в организме животных, а также на структуру и функции гепатоцитов. Установлена лечебно-профилактическая эффективность ливазена при гепатозе коров.

По результатам исследования получен патент РФ на изобретение № 2680393 «Инъекционное средство для лечения гепатозов у крупного рогатого скота».

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретически обоснована перспективность использования ливазена в условиях современных животноводческих комплексов для повышения эффективности проводимых ветеринарных мероприятий в молочном скотоводстве. Практической ветеринарной медицине предложен новый безопасный инъекционный препарат, обладающий выраженной гепатопротекторной активностью при гепатозах у высокопродуктивных молочных коров, оказывающий положительное влияние на гомеостаз и обменные процессы организма животных. Разработана инструкция по применению препарата ливазен, рассмотренная и одобренная Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол №5 от 09.07. 2019 г).

**Методология диссертационной работы.** Методология диссертационной работы спланирована в соответствии со структурой и задачами исследования и опирается на труды отечественных и зарубежных ученых в области ветеринарной токсикологии и фармакологии гепатопротекторных средств и их применения при гепатозах у животных. В работе использовались физико-химические, клинические, токсикологические, гематологические, биохимические, фармакологические, ультрасонографические, патоморфологические и гистологические методы исследования. В ходе проведения экспериментов использовались методы научного поиска, анализа, сравнения и обобщения материалов, а также экономические методы и методы статистической обработки полученных материалов.

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

- Физико-химические свойства препарата ливазен;
- Токсикометрические параметры препарата ливазен;
- Экспериментальные данные по изучению гепатозащитной активности препарата;
- Влияние ливазена на уровень эндогенной интоксикации у коров;
- Клиническая эффективность препарата при гепатозе коров и в составе комплексной системы мероприятий по профилактике гепатозов у стельных и новотельных коров.

**Степень достоверности работы.** Основные положения исследования, а также выводы и практические предложения, сформулированные в диссертационной работе, отвечают поставленным целям и задачам. Достоверность результатов обусловлена значительным объемом экспериментальных и клинических исследований, выполненных с использованием современных аналитических и статистических методов, а также высокотехнологического оборудования, позволяющего получать воспроизводимые результаты.

**Апробация и реализация результатов научных исследований.** Основные результаты диссертационного исследования доложены, обсуждены и одобрены: на заседаниях Ученого совета Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института и Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (2015-2021 гг.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны» (Санкт-Петербург, 2015); Международной научно-практической конференции «Наука, образование и инновации» (Челябинск, 2015); Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (Краснодар, 2016); XXI студенческой научной конференции «Студенттік ғылым – агроөнеркәсіптік кешенді дамыту үшін» атты студенттердің ххi ғылыми конференциясының, Республика Казахстан (Алматы, 2017); XI Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 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 животных» (Краснодар, 2020); Международной научно-практической конференции «Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК», посвященной 100-летию кафедры фармакологии СПбГУВМ (Санкт-Петербург, 2021); Национальной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, биотехнологии и морфологии» (Самара, 2021).

**Личный вклад соискателя.** Организация и проведение экспериментальной части работы, а также статистическая обработка результатов выполнена лично автором под научным руководством заслуженного деятеля науки Кубани, доктора ветеринарных наук, доцента Семененко М.П. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 87 %.

**Публикации.** Основные научные результаты, включенные в диссертацию, опубликованы в 13 печатных работах, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья, входящая в международную библиографическую базу данных «Scopus».

**Объем и структура диссертационной работы.** Диссертационная работа изложена на 178 страницах стандартного компьютерного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, собственные исследования, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы и практические предложения, а также список использованной литературы и приложения. Библиографический список состоит из 287 источников, в том числе 51 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 37 таблицами, 17 рисунками и 9 ультрасонографическими снимками.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнялась в 2014-2021 гг. в ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» на базе отдела фармакологии Краснодарского НИВИ в соответствии с Государственными планами научных исследований с № госрегистрации 114100140033; с планом 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 с № госрегистрации АААА-А19-117021310281-1.

В проведении отдельных клинических испытаний и лабораторных исследований принимали участие М.П. Семенов, Е.В. Кузьмина, А.А. Абрамов, Е.П. Долгов.

Экспериментальные и научно-производственные опыты проведены в соответствии с законодательством Российской Федерации, положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (ETS № 123, Страсбург, 1986), положениями Guide for the Care and Use of Laboratory Animals/ Руководство по уходу и использованию лабораторных животных (National Research Council, 2011) и другими нормами международного права, регламентирующими вопросы содержания и использования лабораторных животных.

Экспериментальная часть диссертационной работы посвящена доклиническим исследованиям инъекционного лекарственного средства ливазен, а также его терапевтической эффективности при гепатозе крупного рогатого скота. Производитель: ООО «УНИФАРМ» (г. Славянск-на-Кубани, Краснодарский край).

Изучение безвредности препарата ливазен было проведено на базе вивария отдела фармакологии Краснодарского НИВИ – обособленного структурного подразделения ФГБНУ КНЦЗВ. При этом объем доклинических испытаний определялся следующими нормативными документами: Методы опре-

деления токсичности и опасности химических веществ, под ред. И.В. Саноцкого (1970); Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии (1998); Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, под общей редакцией проф. Р.У. Хабриева (2005); Научно-методологические аспекты исследования токсических свойств фармакологических лекарственных средств для животных (Смирнов А.М., Дорожкин В.И., 2008); Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (часть первая), под редакцией А.Н. Миронова (2012).

В экспериментальных и научно-хозяйственных опытах использовались лабораторные (белые беспородные крысы, морские свинки, кролики) и сельскохозяйственные (коровы молочного направления голштинской породы) животные. При постановке опытов применялись клинические, гравиметрические, токсикологические, фармакологические, морфологические, биохимические, и другие методы исследований.

Клиническая оценка препарата проведена в условиях ОАО «Кубань» Новопокровского района, ООО «Агрофирма Кубань» Северского района, ООО Агрофирма «Лада» и учебно-опытного хозяйства «Кубань» Кубанского государственного аграрного университета.

Программа токсикологических исследований предусматривала проведение экспериментов на лабораторных видах животных для оценки общетоксического (острая и субхроническая токсичность), раздражающего, аллергизирующего, эмбриотоксического и тератогенного действия препарата ливазен, а также его влияния на органы и системы организма при длительном и кратковременном введении.

Острую токсичность ливазена изучали на белых нелинейных крысах обоего пола при его однократном внутрижелудочном и парентеральном (внутримышечном) введении в двух повторностях. Группы животных (четыре – две опытные и две контрольные) по 6 особей в каждой формировались по принципу парных аналогов с учетом массы тела, развития и клинического состояния. Эксперимент предполагал использование максимальных объемов ливазена для крыс, масса тела которых не превышает 190 г: внутрижелудочно – 3,0 мл/ кг массы тела, внутримышечно (в заднебедренную группу мышц) – 5,0 мл/кг массы тела. Контрольным группам животным с учетом способа введения в тех же дозах применялся физиологический раствор.

Субхроническую токсичность ливазена оценивали на 40 белых беспородных белых крысах обоего пола с начальной массой тела 170-177 г с учетом предварительного определения 3 уровней токсических доз от максимально введенной в остром эксперименте внутримышечной дозе – 5 мл на животное.

Для соблюдения режима и применяемых в клинической практике терапевтических сроков введения образцы препарата ливазен вводились крысам на протяжении 28 суток ежедневно с внешней поверхности бедра инсулиновыми шприцами со сменными иглами.



Эксперимент включал оценку физиологических (общее состояние, аппетит, двигательные и поведенческие реакции), гематологических, биохимических и гистологических показателей подопытных крыс. Кроме того, о токсичности препарата ливазен судили по состоянию интегральных признаков, отражающих уровень общеобменных процессов – массе тела крыс и внутренних органов с последующим расчетом их весовых коэффициентов.

Определение массы тела у животных проводилось дважды – в начале эксперимента и по его окончанию, кровь для морфо-биохимических исследований отбиралась в конце опыта у пяти животных из каждой группы. По завершению крыс выводили из эксперимента с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными для учета патологоанатомических изменений внутренних органов. Внутренние органы (сердце, легкие, печень, селезенка, почки) взвешивали для определения коэффициентов их массы, после чего фрагменты органов подвергались гистологическому исследованию согласно «Морфологическим исследованиям в ветеринарных лабораториях» (2002). Учет и оценку гистологических изменений органов проводили под микроскопом МС 300 (Австрия), увеличение x5, x10.

Изучение функционального состояния пищеварительной и мочевыделительной систем при длительном применении препарата ливазен проводилось на клинически здоровых коровах голштинской породы по физико-химическим свойствам мочи и фекалий. Сбор мочи осуществлялся на 7, 14, и 21 сутки опыта. Критерием оценки служили: цвет, запах, консистенция, удельный вес, содержание белка, гемоглобина, углеводов, желчных пигментов и концентрация водных ионов в сравнении с аналогичными показателями мочи контрольных животных. Наличие в моче белков определяли кипячением с 20 %-ной сульфосалициловой кислотой, кровяных и желчных пигментов – бензидиновой пробой Адлера и пробой Фуше, углеводов – пробой Гайнеса.

Фекалии собирали дважды – в начале опыта и на 21 день. Органолептически тестировалась консистенция, форма, цвет, запах и наличие посторонних примесей. Физико-химическое исследование каловых масс включало в себя определение рН (с помощью тест-полосок), наличие крови – бензидиновой пробой, желчных пигментов – пробой Терквея, билирубина – пробой Фуше, наличие жира и крахмала – микроскопически при помощи судана III и раствора Люголя (Смирнов А.М., Конопелько П.Я., Пушкарев Р.П. и др., 1988).

Раздражающее действие препарата ливазен изучалось на кроликах конъюнктивальной пробой и морских свинках – методом накожных аппликаций. Аллергизирующее действие – на морских свинках методом эпикутанной сенсibilизации (Миронов А.Н., 2012).

Эмбриотоксическое и тератогенное действие определяли согласно «Методическим указаниям по изучению репродуктивной токсичности фармакологических веществ» (Хабриев Р.У., 2005).

О качестве мяса кроликов после введения ливазена судили по результатам ветеринарно-санитарной экспертизы. При этом оценивались органолептические и вкусовые качества мяса и бульона, а также биохимические показатели,

включающие определение рН (с помощью рН метра), содержание аммиака (с реактивом Несслера), реакции на пероксидазу и формольной реакции. О наличии продуктов распада белка судили по реакции с серноокислой медью в мясном бульоне (Сенченко Б.С., 2001).

Изучение активности ливазена, обладающего прогнозируемыми гепато-защитными свойствами, проводилось в двух сериях на экспериментальных моделях поражения печени у лабораторных крыс – остром токсическом гепатите, индуцированным тетрахлорметаном и гиперлипидемии, вызванной введением детергента Твин-80. Острое токсическое повреждение печени у беспородных крыс осуществляли однократным внутрибрюшинным введением 50 %-ного масляного раствора тетрахлорметана (CCl<sub>4</sub>) в дозе 0,4 мл/кг массы животных. Гиперлипидемию у крыс моделировали внутрибрюшинным введением Твин-80 в дозе 200 мг/100 г массы тела в 1 мл воды для инъекций.

В первой серии крысам опытных групп за 1 час до введения четыреххлористого углерода внутрибрюшинно вводился раствор ливазена в дозе 0,5 мл на животное, и далее 1 раз в сутки внутримышечно в течение 3-х недель (21 день) в той же дозе. Во второй серии при моделировании гиперлипидемии опытным группам крыс на протяжении 6 дней внутримышечно вводился ливазен в дозах 0,25 и 05 мл/животное. На 6 день через 1,5 часа после введения препарата внутрибрюшинно был введен детергент. Крысы контрольных групп внутримышечно получали эквивалентное количество физраствора.

Гепатозащитную эффективность препарата ливазен оценивали по клиническому статусу подопытных животных, гравиметрическим показателям, степени нормализации биохимического и метаболического гомеостаза, показателям антиоксидантной системы организма и снижению эндотоксикоза, а также патоморфологическим и гистологическим изменениям органов и тканей печени крыс.

Уровень эндогенной интоксикации определяли по молекулам средней массы (МСМ) по методу Н.И. Габриэлян и В.И. Липатовой (1984).

Оценку гематологических показателей крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе для *in vitro* диагностики фирмы «ОРННН» – Mythic 18 (страна-производитель Швейцария). Биохимические показатели крови определялись на автоматическом анализаторе 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). Уровень белковых фракций измерялся нефелометрически, каротин – по Бессею, в модификации Анисовой.

Исследования по изучению терапевтических свойств препарата проведены в условиях ОАО «Кубань» Новопокровского района на коровах голштинской породы в возрасте 3-5 лет в период сухостоя с признаками жирового гепатоза. Комплексом клинических и инструментальных методов исследований (перкуссия, аускультация, лабораторные исследования, ультрасонография) у животных были установлены серьезные поражения печени, сопровождающиеся чрезвычайно широким спектром обменных нарушений.

Для проведения эксперимента по принципу парных аналогов было сформировано две группы по 15 коров в каждой (контрольная и опытная). Первой группе препарат ливазен вводился внутримышечно в соотношении 1:5 (4 мл препарата и 20 мл стерильного физиологического раствора) – в заднебедренные группы мышц ежедневно в течение 21-го дня. Контрольной группе в том же объеме инъецировали 24 мл стерильного физиологического раствора.

Эффективность терапии определялась по результатам клинического контроля, биохимических исследований крови, оценке уровня эндогенной интоксикации и УЗИ-обследованию печени опытных и контрольных коров с помощью ветеринарного ультразвукового сканера PS-380V (Россия) при длине датчика 5,0 мГц.

Изучение действия ливазена в комплексной системе мероприятий по профилактике гепатозов у стельных и новотельных коров проведено в условиях учебно-опытного хозяйства «Кубань» Кубанского государственного аграрного университета имени И.Т. Трубилина на двух группах коров голштинской породы в возрасте 2-3 лет (1-2 лактации). Экспериментальная часть исследований строилась таким образом, чтобы можно было оценить профилактическую эффективность препарата ливазен не только как самостоятельного лекарственного средства, обладающего органоспецифической активностью, но и в комплексной системе профилактики гепатозов у высокопродуктивного молочного скота.

Исследования проведены в двух сериях на коровах различного физиологического состояния: животные второго триместра беременности (5-6 месяцы стельности); новотельные животные (1-2 недели после отела).

Каждая серия эксперимента предусматривала определенную схему профилактических мероприятий. Длительность экспериментального периода составила 14 дней, в течение которого оценивалось физиологическое состояние коров, показатели клинического и метаболического статуса, результаты УЗИ-диагностики. Биохимические исследования сыворотки крови проводились по окончании опытного периода по основным обменным показателям и гепатоиндикаторным ферментам. Кроме того, в качестве прогностического критерия эффективности разработанной системы осуществлялось определение количественных показателей содержания веществ средней молекулярной массы (ВСММ) в крови подопытных коров как маркера развития эндогенной интоксикации в организме животного.

Экономическая эффективность рассчитывалась по «Методике определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий» (2000) и рекомендаций И.Н. Никитина по ее применению (2007, 2012).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения фирмы Mikrosoft®, фирмы Carl Zeiss®. Критерий достоверности определялся по таблице Стьюдента, при этом рассчитывался средний показатель (M); для обработки данных исследования использовались методы описательной статистики с последующим проведением множественного парного сравнения с помощью критерия Ньюмена-Кейлса при 5 % уровне значимости различий ( $p < 0,05$ ).

## 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Состав и физико-химические свойства ливазена

Ливазен – инъекционный препарат, лекарственная форма которого представляет собой 20 %-ный раствор для внутримышечного введения, без запаха, слегка маслянистой консистенции, вязкий, сладковато-горьковатого вкуса. рН раствора составляет 5,5.

В качестве активных веществ в 1000 мл содержится:

диизопропиламмония дихлорацетат – 200 г;

этанол 96 % – 175 мл;

глицерин – 625 мл.

Хранится в стеклянных флаконах, плотно закрытых резиновой пробкой с алюминиевыми колпачками без доступа воздуха, объемом по 5, 10, 50 и 100 мл. Препарат сохраняет стабильность в течение 2-х лет при условии хранения в герметичной упаковке, в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте, отдельно от пищевых продуктов и кормов, при температуре от 0°С до 25°С.

### 3.2 Токсикологическая оценка препарата ливазен

Доклинические токсикологические исследования препарата ливазен проводились с целью определения характера и выраженности его повреждающего действия на организм животных и оценки безопасности при однократном и длительном применении.

Острая токсичность ливазена была изучена на белых нелинейных крысах обоего пола при его однократном внутрижелудочном и парентеральном (внутримышечном) введении в двух повторностях.

В первой повторности опытной группе грызунов (n=6) ливазен вводился однократно натошак в желудок в максимально допустимом для крыс, имеющих массу тела до 190 г, объеме – 3,0 мл/кг массы тела. Во второй повторности препарат инъецировался в заднебедренные группы мышц подопытных крыс (n=6) в максимальном объеме – 5,0 мл/кг массы тела. Контрольным группам животных с учетом способа введения в тех же дозах применялся физиологический раствор.

При пересчете доз были установлены следующие величины – 3 мл на животное соответствовало в среднем 3,4 г/на крысу или 20,3 г/кг массы тела; 5 мл на животное – 5,6 г на крысу или 33,8 г/кг тела.

Данные токсикометрии, а также наблюдения за лабораторными животными на протяжении 14 суток в постинтоксикационном периоде острого отравления по следующим показателям – общему состоянию, внешнему виду, поведенческим реакциям, степени возбудимости, уровню двигательной активности, шерстному покрову, состоянию слизистых оболочек и величине зрачка, отношению к воде и пище, подвижности, ритму и частоте дыхания, не выявили различий между опытными и контрольными крысами, что позволило по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» отнести ливазен к 4-му классу опасности (вещества малоопасные).

Субхроническую токсичность препарата оценивали на 40 нелинейных белых лабораторных крысах с начальной массой тела 170-180 г, разделенных на 4 группы (n=10). Крысам опытных групп ежедневно, внутримышечно, в течение 28 дней вводился препарат ливазен, по схеме:

- 1 группа (1/10) – 0,5 мл/жив – максимальная тестируемая доза;
- 2 группа (1/20) – 0,25 мл/жив – средняя тестируемая доза;
- 3 группа (1/50) – 0,01 мл/жив – минимальная тестируемая доза;
- 4 группа (контрольная) – 0,5 мл/жив – стерильный физраствор.

Расчет доз производился от максимальной внутримышечной дозы препарата, введенной в остром опыте – 5 мл на животное.

Установлено, что введение ливазена лабораторным крысам в субтоксических дозах не оказывает значимых изменений в гомеостазе крови животных. В лейкоцитарной формуле сдвиги клеточного состава по группам, включая контрольную, носили следующий характер: эозинофилы – увеличение в первой опытной группе (на 12,0 %) в группе контроля – на 10,0 %; сегментоядерные нейтрофилы – умеренное снижение во всех группах при нормальном содержании палочкоядерных нейтрофилов и других форм лейкоцитов (лимфоцитов, моноцитов). Подобная вариативность лейкограммы происходила в пределах референсных значений нормы и, скорее всего, была связана с возрастом животных, не являясь патологией. Средние значения всех определяемых эритроцитарных индексов крови крыс опытных групп варьировали в пределах 2,5-4,8 %, не выходя за пределы нормы, и значимо не отличались от контроля, что позволило констатировать отсутствие патологических нарушений в организме крыс.

При оценке биохимического профиля крови в опытных группах установлено увеличение уровня общего белка на 3,3-5,4 %, глюкозы – на 23,1-33,8 %, а также стабилизация ферментов печени.

Длительное парентеральное введение ливазена не оказало патологического действия на функциональную активность желудочно-кишечного тракта, функцию почек и мочевыводящих путей крупного рогатого скота.

Препарат при контакте с кожными покровами не обладает потенциальной раздражающей и аллергенной активностью, как при однократном, так и длительном нанесении, проявляя при этом слабое кратковременное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз.

Назначение ливазена не вызывает нарушения процессов оплодотворения у самок крыс и не оказывает токсического действия на течение беременности и роды, а также не вызывает значимых изменений в функциональной активности и гистологической структуре их внутренних органов.

При ветеринарно-санитарной оценке продуктов убоя кроликов отрицательного влияния препарата на органолептические, физико-химические и бактериологические показатели мяса и бульона не выявлено.

### 3.3 Гепатозащитное действие препарата ливазен

Изучение активности ливазена, обладающего прогнозируемыми гепатозащитными свойствами, проводилось на модельных системах патологического воспроизведения острого токсического гепатита и гиперлипидемии у лабораторных белых крыс.

Острое токсическое повреждение печени у крыс вызывали однократным внутрибрюшинным введением 50 %-ного масляного раствора тетрахлорметана (CCl<sub>4</sub>) в дозе 0,4 мл/кг массы.

Для проведения эксперимента было сформировано три группы животных:

– 1 группа – опытная (n=6), животным за 1 час до внутрибрюшинного введения четыреххлористого углерода внутримышечно вводился раствор ливазена в дозе 0,5 мл и далее 1 раз в сутки в течение 3-х недель (21 день) в той же дозе;

– 2 группа – опытная (n=6), внутрибрюшинное введение четыреххлористого углерода без последующего лечения;

– 3 группа – контроль (n=6) – внутрибрюшинное введение физраствора в дозе 0,5 мл/животное.

Гепатопротективное действие ливазена оценивали по клиническому состоянию, динамике массы тела, сохранности лабораторных животных, функциональной активности печени крыс и уровню эндогенной интоксикации.

Установлено, что в группе крыс, к которым была применена терапия ливазеном, на 5 день исследований было выявлено улучшение клинического состояния, характеризующееся повышением двигательной активности, появлением аппетита, восстановлением реакций на внешние раздражители. Тогда во второй опытной группе нивелирование токсического действия тетрахлорметана стало проявляться только с 8 дня эксперимента, и то не у всех животных. При этом на 15 день исследований в этой группе была отмечена гибель одной крысы, при вскрытии которой были зафиксированы признаки некротического поражения гепатоцитов печени.

Применение четыреххлористого углерода оказало значительное влияние на гравиметрические показатели животных обеих групп. Однако в первой группе к концу исследований потери массы тела крыс составили 4,0 % от средних значений массы тела аналогов 3 группы, тогда как во второй группе этот показатель снизился на 10,2 %. Межгрупповые различия составили 6,2 % в пользу крыс, к которым была применена фармакотерапия.

Изучение биохимических показателей крови крыс выявило выраженное гепатопротекторное действие препарата ливазен, характеризующееся восстановлением функциональной активности печени и снижением синдрома цитолиза гепатоцитов, что проявилось увеличением уровня общего белка на 7,7 %, снижением трансаминаз (АсАТ, АлАТ) на 15,7 % и 14,8 %, ЩФ – на 17,4 %, холестерина – на 40,0 % и общего билирубина – на 24,0 % в сравнении с показателями биохимического гомеостаза животных второй опытной группы.

Ливазен способствовал ослаблению эндотоксикоза, обусловленного действием четыреххлористого углерода, уменьшая уровень среднемолекулярных пептидов в крови в 1,28-2,36 раза (в зависимости от измеряемой длины волны).

Диизопропиламмония дихлорацетат, входящий в состав ливазена, по своей природе имеет сходство с пангамовой кислотой, способствующей подавлению липолиза и холестерина генеза, а также снижению степени жировой инфильтрации в клетках печени. В связи с чем на модели скринингового исследования было изучено влияние ливазена на липидный обмен лабораторных крыс на фоне развития гиперлипидемии, вызванной введением детергента Твин-80 (Полисорбат-80, Е 433).

Эксперимент выполнен на белых нелинейных крысах обоего пола (n= 24) с массой тела 160-210 г, разделенных на четыре группы по 6 особей в каждой. Схема проведения исследования представлена в таблице 1.

Гиперлипидемию у крыс первых трех групп моделировали внутрибрюшинным введением Твин-80 в дозе 200 мг/100 г массы тела в 1 мл воды для инъекций на 6 день эксперимента через 1,5 часа после парентерального введения препаратов.

Таблица 1 – Схема проведения экспериментальной гиперлипидемии у крыс, вызванной Твин-80

Группа (n=6)	Период исследования	Доза детергента Твин-80	Внутримышечное введение препарата, мл
1 опытная	6 дней	200 мг/100 г массы тела	ливазен – 0,25
2 опытная			ливазен – 0,5
3 опытная (контроль)			физиологический раствор – 0,5
4 опытная (интактная)		–	–

Через сутки после затравки детергентом все крысы выводились из эксперимента для оценки морфо-биохимической картины крови.

В гематологических показателях крови подопытных крыс в сравнении с интактными животными было отмечено увеличение сегментоядерных нейтрофилов – в 1,75 (1 опытная группа), 1,53 (2 опытная группа) и 1,88 (контрольная группа) раз на фоне снижения лимфоцитов на 31,3; 23,5 и 40,2 % соответственно. При этом общее количество лейкоцитов по группам сохранялось в пределах видовой нормы. Основные изменения отмечались внутри лейкограммы, обуславливая нейтрофилию со сдвигом вправо при одновременном развитии лимфоцитопении.

Твиновая гиперлипидемия привела к увеличению показателей липидного обмена – холестерина и триглицеридов (рис. 1). Повышение холестерина относительно значений интактных грызунов в первой опытной группе составило 3,73 раза, во второй опытной группе – 3,16 раза, а в группе контрольных аналогов – 5,75 раза, триглицеридов – в 3,2, 2,5 и 4,3 раза соответственно.

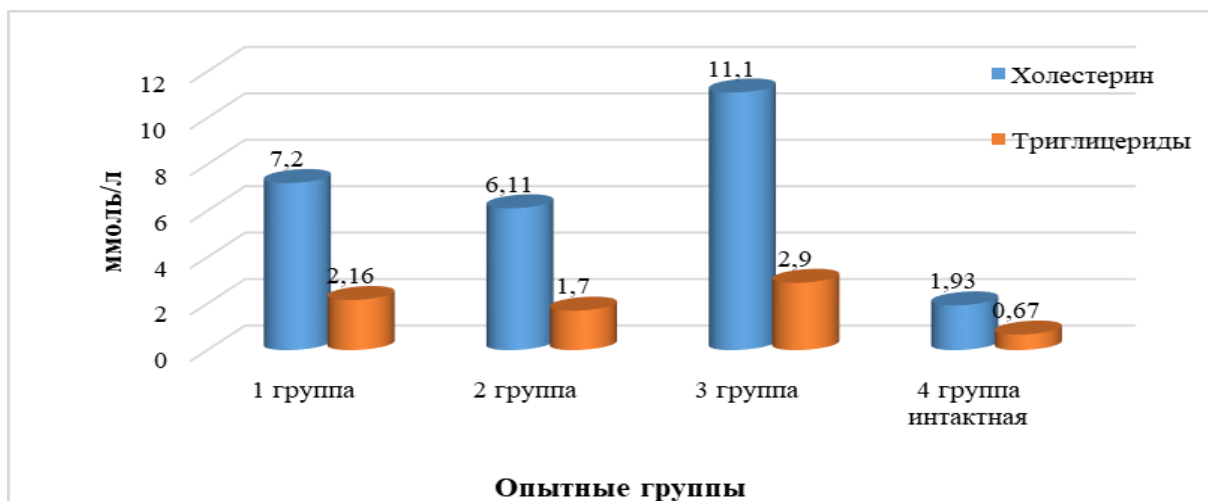


Рис. 1 – Влияние Твин-80 на показатели липидного обмена у крыс на фоне введения ливазена

Однако превентивное инъектирование ливазена позволило в опытных группах снизить признаки дислипидемии. Различия между опытными и контрольной группами по холестерину составили 2,02 и 2,6 раза, по триглицеридам – 1,1 и 1,8 раза. В группах с терапией произошло значительное снижение ЛПНП: в первой – на 36,3 %, во второй – на 42,13 % относительно показателей группы контроля.

Фармакологическая поддержка ливазеном оказала положительное влияние на печень, улучшая синтезобразующие функции гепатоцитов и потенцируя их липолитическую активность. Уровень ферментной активности печени в первых двух опытных группах снизился на 25,4-31,0 % (АсАТ), 25,0-40,3 % (АлАТ) и 11,9-25,2% (ЩФ), общего билирубина – на 3,9-20,3 %, глюкозы – на 32,3-38,4 % соответственно.

При этом в условиях острой твиновой липидопатологии наиболее выраженный эффект показателей липидного обмена в сыворотке крови наблюдался при внутримышечном введении ливазена в дозе 0,5 мл/животное.

### 3.4 Влияние ливазена на уровень эндогенной интоксикации

Изучение влияния ливазена на степень развития эндотоксикоза у коров проводилось в условиях ООО «Агрофирма Кубань» Северского района Краснодарского края. Для проведения исследования было сформировано четыре группы животных по 5 голов в каждой – две опытные и две контрольные. Первая опытная группа – животные, находящиеся на пятом месяце стельности, вторая опытная – новотельные коровы. Животным опытных групп препарат вводили внутримышечно в профилактической дозе (2 мл ливазена +10 мл физраствора) в течение 14 дней. Контрольным группам животных с учетом способа введения в тех же дозах применялся только физиологический раствор.

Оценка результатов проводилась по динамике холестерина и среднемолекулярных пептидов (МСМ) в сыворотке крови, для чего в начале эксперимента и по его окончанию у всех коров, отобранных в опыт, производился забор крови.



Анализ результатов биохимического исследования сыворотки крови установил, что введение коровам ливазена оказало существенное влияние на показатели холестерина и МСМ. Концентрация холестерина в первой опытной группе снизилась на 21,0 % относительно фоновых значений, во второй опытной группе – на 15,9 % соответственно. Тогда как в контрольных группах, напротив, произошло увеличение данного показателя на 16,3 % и 12,2 % (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние ливазена на уровень холестерина и среднемолекулярных пептидов в организме коров ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Стельные коровы			
	Начало опыта		Конец опыта	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Холестерин, ммоль/мл	6,3±0,2	4,9±0,2	5,0±0,29	5,7±0,05
МСМ <sub>254</sub> , усл. ед.	0,20±0,0**	0,26±0,01	0,18±0,01**	0,24±0,0
МСМ <sub>280</sub> , усл. ед.	0,17±0,01**	0,23±0,01	0,15±0,01**	0,22±0,01
Показатели	Новотельные коровы			
	Начало опыта		Конец опыта	
	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль
Холестерин, ммоль/мл	5,6±0,35	4,1±0,2	4,7±0,1	4,6±0,30
МСМ <sub>254</sub> , усл. ед.	0,26±0,01	0,24±0,0	0,25±0,01	0,24±0,01
МСМ <sub>280</sub> , усл. ед.	0,23±0,01	0,22±0,02	0,23±0,02	0,23±0,02

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

Показатель молекул средней массы с момента начала опыта в первой опытной группе снизился в зависимости от длины экспозиции на 10,0 % и 11,8 % что, объективно указывает на снижение интенсивности катаболических процессов и улучшение функционирования интегральных (детоксикационных) систем организма. Уровень средних молекул в опытной группе новотельных коров при длине экспозиции 254 усл. ед. снизился на 4,0 %, не изменившись при длине волны 280 усл. ед. Возможно, в этом случае применение препарата стабилизирует протекание биохимических реакций в организме, обеспечивая его нормальное функционирование.

Уровень МСМ в контрольных группах претерпел изменения только у стельных коров. В конце экспериментального периода произошло их снижение (на уровне тенденции) на 7,7 % и 4,3 % в зависимости от длины экспозиции. У новотельных животных данные показатели остались практически неизменными, либо незначительно выросли (на 4,5 % при длине волны 280 усл. ед.).

### 3.5 Клиническая эффективность ливазена при гепатозах коров

#### 3.5.1 Лечебная эффективность ливазена

Исследования по изучению терапевтических свойств препарата проведены на коровах голштинской породы в возрасте 3-5 лет в период сухостоя с признаками жирового гепатоза. Диагноз ставился на основании анамнестических

данных, клинического обследования животных, биохимического исследования сыворотки крови и ультразвукографии печени.

По принципу парных аналогов было сформировано две группы по 15 животных в каждой (контрольная и опытная). Первой группе препарат ливазен вводился внутримышечно из расчета 4 мл препарата и 20 мл стерильного физиологического раствора ежедневно в течение 21-го дня. Контрольной группе в том же объеме инъецировали 24 мл стерильного физиологического раствора.

Результатами исследований установлено, что ливазен оказывает положительное влияние на гомеостаз крови животных, нормализуя клиническое и метаболическое состояние животных. Концентрация общего белка и мочевины на 21 день исследований увеличилась относительно контрольных аналогов на 17,6 % и в 1,78 раза, относительно фоновых значений – на 26,3 % и в 2,29 раза, альбуминов – на 27,2 % при одновременном снижении  $\gamma$ -глобулинов на 18,6 %.

Фармакотерапия ливазеном привела к снижению трансаминаз: АсАТ – на 20,4 %, АлАТ – на 17,8 %, нивелируя синдроматику цитолиза клеток печени. Отмечено уменьшение холестатического синдрома, что проявилось снижением щелочной фосфатазы в 1,71 раза ( $p \leq 0,05$ ), общего билирубина – в 1,87 раза; улучшилась каротиндепонирующая функция печени (концентрации каротина возрасла в 5,0-6,7 раза).

При клиническом осмотре у животных была отмечена нормализация работы желудочно-кишечного тракта, улучшение аппетита, двигательной активности, отсутствие атонии преджелудков.

Выраженная эффективность ливазена в коррекции основных синдромов поражения печени у коров подтвердилась результатами УЗИ-диагностики (рис. 2, 3).



Рисунок 2 – Гомогенная структура паренхимы печени коров после терапии ливазеном

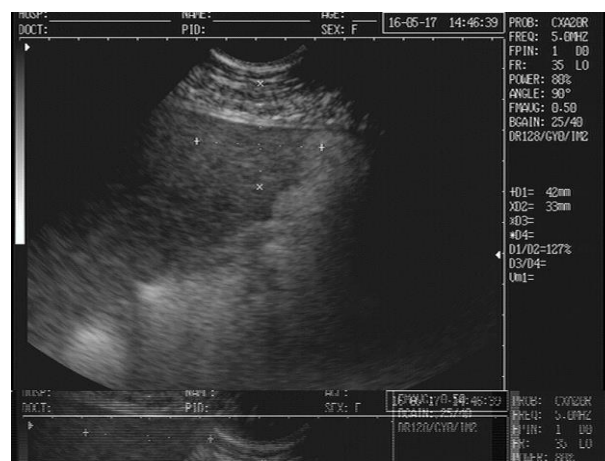


Рисунок 3 – Мелкоочаговые уплотнения в паренхиме печени, очаги жировой дистрофии у коров контрольной группы после завершения эксперимента

При ультразвукографии через 21 день эксперимента в паренхиме органа были выявлены процессы клеточной регенерации, четкость и ровность краев, гомогенность эхоструктуры и отсутствие дистрофических участков

Тогда как в группе контрольных коров эхоструктура имела пеструю картину, паренхима печени была неравномерно, мелкоочагово уплотнена, встречались участки жировой дистрофии.

Проведенными исследованиями установлено выраженное терапевтическое действие ливазена, способствующее улучшению клинического состояния больных животных, восстановлению биохимических показателей крови, проявляемых позитивной тенденцией развития активности маркерных ферментов поражения печени, общих обменных процессов организма, а также восстановлению морфофункционального состояния печени коров.

### 3.5.2 Эффективность ливазена в системе мероприятий по профилактике гепатозов у коров

Научно-хозяйственный опыт по изучению профилактической эффективности препарата ливазен на этапе возникновения метаболических и морфофункциональных изменений в клетках печени в комплексе с гепатопротекторным антитоксическим премиксом проведен в двух сериях на коровах различного физиологического состояния: животные второго триместра беременности (5-6 месяцы стельности) и новотельные животные (1-2 недели после отела).

Каждая серия эксперимента предусматривала следующую схему профилактических мероприятий (таблица 3).

Таблица 3 – Схема научно-хозяйственного опыта (n=40)

Группы	Количество животных	Схема профилактических мероприятий
I – контрольная	10	ОР (основной рацион) + внутримышечно 12 мл физраствора
II – опытная	10	ОР+внутримышечное введение ливазена в соотношении 1:5 к стерильному физиологическому раствору (2 мл препарата и 10 мл физраствора)
III – опытная	10	ОР + внутримышечное введение ливазена в соотношении 1:5 к стерильному физиологическому раствору (2 мл препарата и 10 мл физиологического раствора) + 100 г адсорбента токсинов в корма
IV – опытная	10	ОР + 100 г адсорбента токсинов в корма

Длительность экспериментального периода составила 14 дней.

Анализ результатов биохимического исследования сыворотки крови установил, что предложенные схемы применения препаратов коровам оказали значительное влияние на ряд показателей.

У стельных коров в белковом обмене во всех группах установлено достоверное увеличение общего белка с приоритетом по группе, сочетающей комплексное использование ливазена и антитоксического премикса. Концентрация общего белка в сыворотке коров этой группы повысилась на 19,1 %, тогда как использование одного только премикса способствовало возрастанию белка лишь на 6,1 %. Подобная тенденция прослеживалась и по содержанию альбу-

минов, средние величины которой в опытных группах повысились на 8,9-14,0 %, со стабилизацией глобулиновых фракций.

Следует отметить, что применение одного ливазена не проявило стимулирующего влияния на углеводный обмен. Тогда как использование препаратов в комплексной системе профилактических мероприятий позволило повысить уровень глюкозы к концу исследований на 16,9 %.

Нормализация показателей липидного обмена проявилась увеличением концентрации триглицеридов в первой опытной группе в 3,1 раза, во второй опытной группе – в 2,3 раза и в третьей – в 2,4 раза соответственно. При этом уровень холестерина увеличился в группе с применением ливазена на 24,7 %, в группе с применением антитоксического премикса – на 11,4 %. Во всех опытных группах уровень билирубина в сыворотке крови имел тенденцию к снижению, тогда как в контроле, напротив, его концентрация резко повысилась (в 2,44 раза).

Профилактическое использование препаратов позволило обеспечить тенденцию к снижению ферментной активности во всех опытных группах (по АсАТ – на 6,9 %, 16,4 % и 4,3 %; по АлАТ – на 24,4 %, 27,6 % и 24,8 %; по ЩФ – на 11,6 % и 7,3 % в первой и второй опытных группах), в отличие от контрольных животных, у которых показатели аспартатаминотрансферазы возросли на 11,3 % от начальных.

В биохимических показателях сыворотки крови новотельных коров в динамике отмечена сходная картина. Введение ливазена в схему профилактических мероприятий позволило увеличить концентрацию общего белка в крови животных опытных групп на 4,9-8,8 %, стабилизировать протеинограммы за счет увеличения альбуминов на 8,9-14 % на фоне снижения  $\gamma$ -глобулинов на 13,8-20,9 %.

Использование фармакопрофилактики способствовало активизации углеводного, липидного и минерального обменов подопытных коров, в той или иной мере увеличивая основные метаболиты, отражающие интенсивность их течения в организме животных. Наиболее значимые изменения в крови отмечены по уровню общего билирубина. Его снижение в группе с применением одного ливазена составило 2,15 раза, а в группе с комплексным применением ливазена и премикса уровень билирубина снизился в 3,9 раза. Причем, в группе с применением только премикса концентрация общего билирубина практически не изменилась, сохраняясь на достаточно высоком уровне. То есть именно ливазен оказал выраженное гепатопротективное действие. А введение в рационы антитоксического премикса усилило его фармакологические эффекты.

Препараты, как по отдельности, так и в комплексе, способствовали оптимизации ферментной активности и сохранению уровня АсАТ и АлАТ в границах референсных пределов. Тогда как в группе негативного контроля на конец эксперимента уровень АлАТ, напротив, повысился на 13,3 %.

Включение ливазена в комплексную профилактику гепатозов у коров оказало выраженное влияние на показатели среднемолекулярных пептидов в крови животных. Показатель молекул средней массы в группе стельных коров с

момента начала опыта у животных, которым вводился ливазен и ливазен с премиксом, в зависимости от длины экспозиции снизился на 8,5 % и 5,3 % и на 9,5 % и 7,3 % соответственно. В контрольных группах за этот период уровень МСМ, напротив, повысился на 6,1 % и 7,4 %. В группе новотельных коров у опытных животных, которым внутримышечно вводился ливазен, снижение среднемoleкулярных пептидов было наиболее выражено и составило 30,9 % при длине волны  $\lambda = 254$  усл. ед. и 33,3 % при длине волны  $\lambda = 280$  усл. ед. В контроле значения среднемoleкулярных пептидов оставались неизменными на протяжении всего периода исследований.

Через 14 дней при УЗИ-исследовании наблюдались регенеративные процессы в печени почти у всех опытных животных. Края долей печени были ровными, местами четкими. Эхоструктура имела гомогенное строение с одинаковым распределением сигналов по интенсивности, равномерным изображением сосудов.

Таким образом, использование инъекционного гепатопротекторного препарата ливазен в системе профилактических мероприятий оказывает выраженное позитивное действие на возникновение и развитие гепатопатологий, обусловленных метаболическими нарушениями в организме молочных коров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы:

1. Ливазен – инъекционный препарат, лекарственная форма которого представляет собой 20 % прозрачный раствор для внутримышечного введения без запаха, слегка маслянистой консистенции, вязкий, сладковато-горьковатого вкуса. В препарате в качестве активных веществ содержится: диизопропиламония дихлорацетат – 200 г, этанол 96 % – 175 мл, глицерин – 625 мл. По степени воздействия на организм животных относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76), не вызывая гибели и клинической картины токсикоза как в острых, так и хронических опытах. Длительное внутримышечное введение ливазена в субтоксических дозах не оказывает негативного влияния на гравиметрические показатели, гомеостаз крови, массу и строение внутренних органов подопытных животных. Препарат не проявляет раздражающего, алергизирующего и кожно-резорбтивного действия, не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, не влияет на органолептические и качественные показатели мяса.

2. Гепатозащитные свойства ливазена, проводимые на модельной системе острого тетрахлорметанового гепатита у лабораторных животных, характеризуются восстановлением целостности мембран гепатоцитов и их структуры, обуславливая снижение трансаминаз (АсАТ, АлАТ) на 15,7 % и 14,8 %, ЩФ – на 17,4 %, холестерина – на 40,0 %, общего билирубина – на 24,0 %, уменьшая уровень среднемoleкулярных пептидов в крови в 1,28-2,36 раза.

3. Введение крысам с экспериментальной гиперлипидемией, вызванной детергентом Твин-80 ливазена, сопровождается снижением интенсивности ли-

полиза и показателей липидного обмена: холестерина – в 1,5-1,8 раз, триглицеридов – в 1,3-1,7 раз, улучшением гомеостатического баланса крови в организме опытных животных. Уровень ферментной активности печени снижается на 25,4-31,0 % (АсАТ), 25,0-40,3 % (АлАТ) и 11,9-25,2 % (ЩФ), общего билирубина – на 3,9-20,3 %, глюкозы – на 32,3-38,4 % соответственно.

4. При метаболических нарушениях в организме животных ливазен проявляет выраженное эндотоксическое действие, препятствуя накоплению концентрации среднемoleкулярных пептидов, уровень которых снижается на 8,5-33,4 % в зависимости от тяжести патологического процесса.

5. Применение препарата при терапии жирового гепатоза у коров способствует нормализации клинического состояния и обмена веществ животных, что сопровождается увеличением концентрации общего белка на 17,6-26,3 %, альбуминов – на 27,2 % при одновременном снижении  $\gamma$ -глобулинов на 18,6 %. Фармакотерапия ливазеном приводит к уменьшению уровня трансаминаз: АсАТ – на 20,4 %, АлАТ – на 17,8 %, нивелируя синдроматику цитолиза клеток печени; уменьшается холестатический синдром за счет снижения уровня щелочной фосфатазы в 1,71 раза ( $p \leq 0,05$ ), общего билирубина – в 1,87 раза.

6. Включение ливазена в схему профилактических мероприятий стельным и новотельным коровам с клиническими и метаболическими нарушениями работы печени, обеспечивает активизацию белкового обмена на 6,1-19,1 % ( $p \leq 0,05$ ), стабилизацию протеинограмм, обусловленную увеличением альбуминов на 8,9-14 % на фоне снижения  $\gamma$ -глобулинов на 13,8-20,9 %, увеличение триглицеридов в 2,3-3,1 раза, холестерина – на 24,7 %, снижение общего билирубина – в 2,15 раза, активности АсАТ – на 6,9-16,4 %; АлАТ – на 24,4-27,6 %, ЩФ – на 7,3-29,3 %, а также способствует клеточной регенерации и восстановлению функциональной активности гепатоцитов, подтверждаемой ультразвукографическими исследованиями.

7. Экономический эффект от применения препарата при профилактике гепатоза у коров составляет 7,56 руб. на один рубль затрат.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ**

Отечественному животноводству предлагается новый эффективный инъекционный гепатопротекторный препарат, обладающий широким спектром фармакологической активности, отсутствием токсического и побочного действия, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного средства для профилактики и терапии гепатопатий у продуктивных животных.

Для терапии жирового гепатоза ливазен рекомендуется применять внутримышечно в соотношении 1:5 (4 мл препарата и 20 мл стерильного физиологического раствора) в заднебедренные группы мышц (разово или дробно по 12 мл 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов) ежедневно в течение 21-го дня.

С профилактической целью ливазен применяют внутримышечно в соотношении 1:5 к стерильному физиологическому раствору (2 мл препарата и 10 мл физиологического раствора) ежедневно в течении 14 дней самостоятельно или в комплексе с адсорбентами.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

### *Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ:*

1. Зотова Т.А. Изучение токсических свойств инъекционной формы препарата дипромоний-М в остром эксперименте / Т.А. Зотова, М.П. Семененко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 4-3 (35). – С. 52-53.
2. Семененко М.П. Перспективы применения ливазена в терапии гепатоза коров, индуцированного метаболическими нарушениями / М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, **Т.А. Зотова**, Е.В. Тяпкина, А.А. Лысенко // Ветеринария Кубани. – 2017. – № 1. – С. 12-14.
3. Семененко М.П. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения инъекционных гепатопротекторов в профилактике заболеваний печени у коров / М.П. Семененко, **Т.А. Зотова**, Е.В. Кузьминова, А.А. Лысенко, Е.В. Тяпкина // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета, 2017. – №132. – С. 335-345.
4. Сахно Т.А. Оценка липотропного действия ливазена на фоне развития дислипидемии у крыс, индуцированной детергентом Твин-80 / Т.А. Сахно, М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, К.А. Семененко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №6 (108). – Ч.2. – С. 61-64.

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

5. Semenenko Marina P. Endogenic intoxication as a reflection of metabolic disorders in cows and possibilities of its pharmacological correction / Marina P. Semenenko, **Tatyana A. Sakhno**, Elena V. Kuzminova and Aleksey V. Savinkov // BIO Web Conf., 27 (2020) 00029.

### *Статьи, опубликованные в других изданиях:*

6. Зотова Т.А. Оценка токсических свойств ливазена в субхроническом эксперименте / Т.А. Зотова, М.П. Семененко // Материалы международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Знания молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны». – Санкт – Петербург. – 2015. – С. 105-107.
7. Зотова Т. А. Изучение гепатопротекторных свойств нового инъекционного препарата на высокопродуктивных коровах в послелетельный период / Т.А. Зотова, О.А. Фомин // В сб. статей Международной научно-практической конференции 28 декабря 2015 г. «Наука, образование и инновации», Челябинск. – 2015. – С. 162-164.
8. Зотова Т.А. Изучение алергизирующего действия препарата ливазен / Т.А. Зотова, М.П. Семененко // В сборнике: Актуальные проблемы со-

- временной ветеринарной науки и практики. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». – 2016. – С. 37-39.
9. Зотова Т.А. Изучение уровня среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови стельных и новотельных коров при применении ливазена / Т.А. Зотова, М.П. Семенов // «Студенттік ғылым - агроөнеркәсіптік кешенді дамыту үшін» атты студенттердің ххі ғылыми конференциясының. Материалдар жинағы /Сборник материалов XXI студенческой научной конференции «Студенческая наука – для развития Агропромышленного комплекса», Республика Казахстан, Алматы. – 2017. – С. 96-99.
  10. Зотова Т.А. Оценка уровня эндогенной интоксикации при фармакотерапии острого гепатита у крыс / Т.А. Зотова // В сборнике: НАУЧНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ АГРОПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА. Сборник статей по материалам XI Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной 95-летию Кубанского ГАУ и 80-летию со дня образования Краснодарского края. – 2017. – С. 116-117.
  11. Сахно Т.А. Результаты исследования антимикробной активности препарата ливазен / Т.А. Сахно, М.П. Семенов, К.А. Семенов // Сборник научных трудов ФГБНУ КНЦЗВ. Краснодар. – 2020. – Выпуск 9. – Т 1. – С.376-379.
  12. Сахно Т.А. Динамика биохимических показателей крови новотельных коров на фоне применения гепатопротектора / Т.А. Сахно, В.А. Гринь, М.П. Семенов // В сборнике статей международной научно-практической конференции «ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАЦИИ, ЭКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ В АПК» посвященной 100-летию кафедры фармакологии и токсикологии СПбГУВМ. Санкт-Петербург. – 2021. – С. 211-212.
  13. Сахно Т.А. Влияние Ливазена на динамику массы тела и гомеостаз крови крыс при остром модельном поражении печени / Т.А. Сахно, К.А. Семенов, М.П. Семенов // сборник Национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70 – летию Заслуженного деятеля РФ, доктора биологических наук, профессора Баймишева Хамидуллы Балтухановича. Кинель. – 2021. – С. 90-93.

### ***Патенты:***

Патент РФ № 2680393 от 20.02.2019. Инъекционное средство для лечения гепатозов у крупного рогатого скота / Семенов М.П., Кузьминова Е.В., Трошин А.Н., Онищук Ф.Д., Фомин О.А., Тяпкина Е.В., Зотова Т.А. Оpubл. в бюл. № 5.



Сахно Татьяна Александровна

**Фармако-токсикологические свойства и клиническая эффективность  
ливазена при гепатозах коров**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата ветеринарных наук

---

Подписано в печать 13.10.2021. Формат 60×84 1/16  
Усл. печ. л. – 1  
Тираж 100 экз. Заказ № 719.  
ООО «Редакция газеты «Огни Кубани»  
подразделение Тихорецкой типографии  
Россия, 352150, г. Тихорецк, ул. Красноармейская, д. 42.  
Телефон: 8(861-96)7-10-88  
e-mail: [tipo-tix@mail.ru](mailto:tipo-tix@mail.ru)