

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

На правах рукописи



**РУДЬ ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА**

**РАЗРАБОТКА, ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И  
ПРИМЕНЕНИЕ ФЛАВОБЕТИНА ПРИ ТЕПЛОМ СТРЕССЕ У  
МОЛОЧНОГО СКОТА**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук, доцент  
Кузьмина Елена Васильевна

Краснодар, 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	3
1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
	1.1 Тепловой стресс в животноводстве.....	10
	1.2 Основные свойства и механизмы действия бетаина.....	25
	1.3 Основные свойства и механизмы действия таурина.....	33
	1.4 Репешок обыкновенный: биологические свойства и применение.....	47
2	МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
3	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
	Влияние температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота в условиях Краснодарского края.....	59
	3.1	
	3.2 АСК-анализ влияния температуры окружающей среды на репродуктивную функцию коров.....	62
	3.3 Разработка и контроль качества кормовой добавки флавобетин.....	66
	3.4 Токсикологическая оценка флавобетина.....	76
	3.4.1 Острая токсичность.....	76
	3.4.2 Хроническая токсичность.....	80
	3.4.3 Оценка местнораздражающих свойств.....	88
	3.5 Фармакологические свойства флавобетина.....	94
	3.5.1 Изучение фармакологической эффективности при экспериментальном моделировании общей гипертермии у лабораторных животных.....	94
	3.5.2 Изучение фармакологической эффективности при тепловом стрессе у коров.....	118
	3.6 Клиническая апробация флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота в производственных условиях .....	136
4	ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛАВОБЕТИНА В МОЛОЧНОМ СКОТОВОДСТВЕ .....	142
5	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	145
6	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	154
7	ПРИЛОЖЕНИЯ .....	182

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Климатические изменения, регистрируемые во всех регионах планеты, стали глобальной экологической проблемой на рубеже XX–XXI вв. Потепление на территории континентов за XX в. составило приблизительно 1,6 °С, а в районе морской поверхности – 0,8 °С. Согласно климатическим моделям до 2100 г. на планете ожидается глобальное потепление приблизительно на 1,4...5,8 °С. Прогнозируемый показатель скорости возрастания среднегодовой температуры окружающей среды в десятки раз превысит значения естественного потепления климата, а такие экстремальные изменения не соответствуют адаптационным возможностям организма многих видов животных (В. Н. Суровцев, Е. Н. Паюрова, Ю. Н. Никулина, М. А. Пономарёв, 2014; А. Н. Золотокрылин, В. В. Виноградова, О. Б. Глезер, 2018; С. К. Seung, E. C. Waters, S. J. Barbeaux, 2021).

Тепловой стресс – это результат дисбаланса между притоком тепла из окружающей среды и его выделением организмом. В условиях глобального изменения климата и повышения температур окружающей среды тепловой стресс становится актуальной проблемой для высокопродуктивного молочного скотоводства. У современных пород крупного рогатого скота зона комфорта находится в диапазоне температур от 4 до 20 °С, а для высокопродуктивных – от 9 до 16 °С. Распространенные на территории России породы молочных коров в условиях промышленного содержания, такие как голштинская, наиболее приспособлены к холодным погодным условиям, но чувствительны к жаре. Дойные коровы с высокими показателями продуктивности особенно подвержены тепловому стрессу из-за высокой метаболической нагрузки при синтезе молока и интенсивного обмена веществ, связанного с увеличенным потреблением корма, необходимого для поддержания лактации. Воздействие теплового стресса на организм крупного рогатого скота приводит к перенапряжению, десинхронизации функций и истощению резервов организма. Ухудшение состояния здоровья обусловлено нарушением метаболизма и резистентности организма, что приводит к снижению репродук-

тивных функций, сохранности и продуктивности поголовья (И. А. Шкуратова, 2003; И. Малинин, Н. Садовникова, 2016; В. Т. Головань, Д. А. Юрин, А. В. Кучерявенко, 2018; И. И. Калюжный с соавт, 2019; Д. В. Осепчук, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, 2021; В. Dado-Senn et al., 2020).

Исходя из этого, разработка фармакологических средств, повышающих адаптационные возможности организма молочного скота в условиях теплового стресса, способных положительно влиять на метаболизм, сохранность и продуктивность животных, является перспективным направлением в ветеринарной фармакологии.

**Степень разработанности проблемы.** Теоретической основой исследований послужили работы, раскрывающие сущность адаптационных процессов и стрессовых реакций в организме животных – Г. Селье (1979), В. И. Фисинина (1977–2021), Н. А. Агаджаняна (2005), А. В. Мифтахутдинова (2011–2021), И. И. Кочиша (2012–2021), Л. Н. Карелиной (2010–2012), В. Н. Тимошенко (2016), А. Ш. Кавтарашвили (2017–2020), П. Ф. Сурай (2013–2021), А. С. Зенкина (2019), И. М. Донник (2020), А. Srikandakumar (2004), G. E. Dahl (2019), M. Zhang (2020) и других ученых.

Вопросы, связанные с разработкой, изучением и применением в ветеринарии средств, обладающих адаптогенной активностью, нашли обоснование в работах Н. П. Мещерякова (2008), Л. Н. Карелиной (2010–2012), С. В. Козлова (2011–2017), В. А. Оробца (2011–2020), В. А. Антипова (2013–2015), Т. Н. Родионовой (2015), Ф. А. Метедханова (2016–2021), М. П. Семененко (2017–2020), К. С. Остренко (2017–2020), Е. В. Кузьминовой (2017–2021), И. Т. Шапошникова (2019–2021), А. Г. Коцаева (2020–2021), О. Levin (2015), S. Tao (2012–2018), I. G. Anghelescu (2018), С. Н. Shan (2020).

Несмотря на достигнутые в этом направлении результаты, вопросы, связанные с механизмом влияния хронического теплового стресса на организм высокопродуктивных молочных коров, изучены в недостаточной степени. Необходимо дополнительное изучение отдельных представлений о комплексном применении веществ с различным механизмом адаптогенной и ге-



патопротекторной активности при тепловом стрессе у животных. Значительные перспективы имеют исследования, направленные на расширение ассортимента фармакологических средств, способных оказывать адаптогенный эффект, положительно влиять на метаболизм и состояние печени, повышать сохранность и продуктивность сельскохозяйственных животных в условиях длительного воздействия высоких температур окружающей среды.

Обозначенные положения определили направленность диссертационных исследований и выбор методических подходов при разработке кормовой добавки флавобетин, изучении ее фармако-токсикологических параметров и обоснования эффективности применения при тепловом стрессе у молочного скота.

**Цель и задачи исследований.** Цель работы – разработка кормовой добавки с адаптогенным действием, изучение ее фармако-токсикологических свойств и обоснование эффективности применения при тепловом стрессе у молочного скота.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить влияние температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота в условиях Краснодарского края;
2. Разработать состав кормовой добавки, изучить ее физико-химические свойства и установить срок годности;
3. Определить острую и хроническую токсичность кормовой добавки флавобетин, оценить ее местнораздражающее действие;
4. Установить фармакологическую активность флавобетина при экспериментальной общей гипертермии у лабораторных животных и тепловом стрессе у коров;
5. Провести клиническую апробацию кормовой добавки для повышения эффективности молочного скотоводства.

**Научная новизна.** Определена степень влияния температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного

скота в условиях Краснодарского края. На основании биофармацевтического скрининга разработана кормовая добавка флавобетин, определены ее физико-химические свойства и установлен срок годности. Впервые изучены токсикологические характеристики и доказана фармакологическая эффективность флавобетина при многократном термическом воздействии на организм лабораторных животных. Получены новые данные о фармакологическом влиянии разработанного средства на организм крупного рогатого скота, экспериментально обоснована наиболее эффективная доза флавобетина, обеспечивающая адаптогенное действие при тепловом стрессе. Впервые проведена клиническая апробация кормовой добавки и обоснована экономическая эффективность ее применения в условиях производства при тепловом стрессе у коров, что послужило основой для разработки показаний к применению флавобетина в ветеринарной медицине и животноводстве.

По результатам исследований получен патент РФ на изобретение № 2741641 от 28 января 2021 г. «Кормовая добавка для крупного рогатого скота, обладающая адаптогенным и гепатопротекторным действием при тепловом стрессе».

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные в ходе исследований результаты дополняют имеющиеся сведения о влиянии высоких температур окружающей среды на уровень метаболизма, антиоксидантный статус, состояние печени и показатели молочной продуктивности коров в условиях промышленного содержания. Внесен вклад в изучение общих закономерностей и особенностей развития у животных адаптационного ответа, возникающего на фоне применения комплекса веществ, характеризующихся метаболической, гепатопротекторной, осморегуляторной и антиоксидантной активностью при тепловом стрессе.

В результате проведенных исследований установлена существенная для практической ветеринарной медицины зависимость между фармакодинамикой разработанного фармакологического средства и откликом основных жизнеобеспечивающих систем организма животных. Работа направлена на

повышение эффективности фармакокоррекции тепловых стрессов у молочного скота.

По результатам диссертационной работы для практического применения в ветеринарии и молочном скотоводстве предложена новая кормовая добавка, обладающая адаптогенным действием при тепловом стрессе. Флавобетин рекомендуется использовать для эффективной фармакологической коррекции теплового стресса у крупного рогатого скота, оптимизации обменных процессов и состояния печени, повышения сохранности поголовья, рационализации производства молочной продукции, улучшения ее качества и безопасности. Представлено экономическое обоснование эффективности использования флавобетина в молочном скотоводстве. По результатам исследований разработана нормативная документация (временная инструкция по применению флавобетина), определяющая условия применения кормовой добавки.

Результаты работы внедрены в производственных условиях Краснодарского края на молочно-товарных фермах ФГУП РПЗ «Красноармейский им. А. И. Майстренко» (Красноармейский район) и НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район).

Изложенные в диссертационной работе материалы могут быть использованы при подготовке материалов к изданию научно-информационной литературы, в учебном процессе сельскохозяйственных вузов, а также в ветеринарной практике и животноводстве.

**Методология и методы исследований.** Методологической основой выполнения диссертационного исследования стало изучение современных способов и средств фармакокоррекции стрессов у животных, представленных в работах отечественных и зарубежных ученых. Методика исследований основана на применении современного сертифицированного оборудования, с использованием токсикологических, фармакологических, клинических, биохимических, гематологических и статистических методов.

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

- анализ влияния температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота в условиях Краснодарского края;
- обоснование выбора компонентов, физико-химические свойства и стабильность кормовой добавки флавобетин;
- экспериментальные данные по изучению токсикологических свойств кормовой добавки;
- фармакологические свойства флавобетина при общей гипертермии у лабораторных животных и при тепловом стрессе у коров;
- клиническая эффективность флавобетина в производственных условиях при тепловом стрессе у молочного скота.

**Степень достоверности и апробация работы.** Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов проанализирована и подтверждена в ходе статистической обработки данных.

Результаты фармацевтических, доклинических и клинических исследований, представляющие основу диссертационной работы, были представлены, обсуждены и одобрены на: заседаниях Ученого совета Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии (2019–2021); VI Международной научно-практической конференции «Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции» (Краснодар, 2020); XIV Международной научно-практической конференции «Научные основы повышения продуктивности и здоровья животных» (Краснодар, 2020); VI Международной научно-практической конференции «Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы» (Майкоп, 2020); IV Международной научно-практической конференции «Научные исследования в современном мире: опыт, проблемы и перспективы развития» (Уфа, 2020); Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления в инновационных исследованиях в области ветеринарной науки» (Баку, 2021); Международной научно-практической конференции «Прогрессивные и иннова-

ционные технологии в молочном и мясном скотоводстве» (Витебск, 2021); XV Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы повышения здоровья и продуктивности животных», посвященной 75-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института (Краснодар, 2021); IX Международной конференции «Инновационные разработки молодых учёных – развитию агропромышленного комплекса» (Ставрополь, 2021); в финале конкурса Фонда содействия инновациям «Умник» (Краснодар, 2021).

Материалы диссертационной работы составной частью вошли в научный проект № 20-316-90009, выполняемый в рамках реализации гранта РФФИ «Выявление патофизиологических особенностей теплового стресса у коров с функциональными нарушениями печени и разработка новых подходов их фармакокоррекции».

**Личное участие автора.** Приведенные в диссертации материалы получены при личном участии автора, как на этапе постановки задач и разработки методических подходов к их выполнению, так и при накоплении фактических данных, статистической обработке и анализе результатов, написании и оформлении публикаций. Выводы диссертации сформулированы автором.

**Публикации.** Результаты диссертационных исследований опубликованы в 20 научных работах: в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций (рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ) – 6; в изданиях, входящих в международную библиографическую и реферативную базу данных Scopus – 3.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация, изложенная на 182 страницах компьютерного текста, состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, материала и методов исследований, собственных исследований, заключения, включающего выводы и практические предложения, списка литературы и приложения. Список литературы включает 247 источников, в том числе иностранных – 106. Работа содержит 37 таблиц и 27 рисунков.

## 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Тепловой стресс в животноводстве

Климат с древнегреческого – κλίμα (род. п. κλίματος) переводится как «наклон» земной оси к солнечным лучам. В соответствии с определением Межправительственной группы экспертов по изменению климата (МГЭИК), под изменениями климата понимаются статистически существенные вариации среднего состояния и (или) его изменчивости (дисперсии), устойчивость которых сохраняется на протяжении длительного (десятилетие и более) времени. При этом состояние климата характеризуется набором независимых термо- и гидродинамических характеристик климатической системы «океан-суша-атмосфера» (Агаджанян Н.А., 2005; Суровцев В.Н., 2014; Gabrielle Koerich, Giulia Burle Costa, Marina Nasri Sissini, 2021).

На рубеже XX-XXI веков глобальные изменения климата по всей планете стали очевидными. Представленные климатологами сценарии и тенденции климатологических изменений планеты касаются, в первую очередь, потепления климата из-за увеличения в атмосфере содержания парниковых газов, обусловленных влиянием природных и антропогенных условий (С.К. Seung, E.C. Waters, S.J. Barbeaux, 2021).

Предположительно к концу XXI века уровень Мирового океана повысится на полтора-два метра, что приведет к катастрофическим последствиям, и в ближайшей перспективе число волн тепла и их продолжительность будут возрастать. По официальным оценкам Росгидромета «на территории России в последние десятилетия потепление климата происходило быстрее и масштабнее, чем в среднем по Земному шару. Так, скорость современного роста глобальной температуры, вызванного в основном увеличением концентрации парниковых газов в атмосфере, составила за последние сорок лет около 0,17 °C за 10 лет. Температура на территории России растёт значительно быстрее – 0,45 °C за 10 лет, и особенно быстро в Арктике, где скорость роста достигает 0,8 °C за 10 лет». По прогнозу МГЭИК в XXI веке средняя глобальная температура будет повышаться при всех сценариях антропогенного

воздействия. Наиболее вероятный прогноз – увеличение глобальной температуры в 2081–2100 гг. по отношению к 1986–2015 гг. составит 0,2–1,8 °С [18, 26]

На территории Краснодарского края по данным ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский институт гидрометеорологической информации – Мировой центр данных» к середине XXI века ожидаемый рост среднегодовой температуры воздуха составит от 1,8 до 2,9 °С, в зависимости от жесткости сценария антропогенного воздействия. При этом наибольшее увеличение температуры воздуха прогнозируется для летнего периода, когда повышение температуры воздуха составит от 2,0 до 3,3 °С. Необычно высокая температура и засуха в летний период регистрируется не только на Юге страны, но и в Центральном, Уральском регионах, Поволжье и Сибири. Довольно часто летняя температура окружающего воздуха в этих регионах в течение продолжительного времени держится на уровне 40 °С и более.

Сельскохозяйственное производство является наиболее климатозависимой областью человеческой деятельности, чувствительной и уязвимой к климатическим проявлениям. Если прогнозы моделирования верны, то изменение климата окажет значительное влияние на стабильность и устойчивость животноводческих предприятий во всем мире.

С учетом вышеизложенного, одной из существенных проблем в молочном скотоводстве является тепловой стресс, возникающий в летний пастбищный период и наносящий ощутимые экономические потери. Тепловой стресс – это результат дисбаланса между притоком тепла из окружающей среды и его выделением организмом. К тепловому стрессу у коров могут привести высокая температура воздуха в совокупности с повышенной или, наоборот, очень низкой влажностью, определенные особенности технологического процесса производства молока, а также снижение адаптационного потенциала организма при наличии различных заболеваний у животного (Буряков Н.П., Бурякова М.А., Алешин Д.Е., 2016; Малинин И., Садовникова Н., 2016; Smith J., Harner J., 2012).

Для отечественных пород крупного рогатого скота зона комфорта находится в диапазоне температур от +4 до +20 °С, а для высокопродуктивных коров – от +9 до +16 °С. Молочный скот с продуктивностью выше 7000 кг молока особенно склонен к тепловому стрессу из-за высокой метаболической нагрузки при синтезе молока и интенсивного обмена веществ, связанного увеличенным потреблением корма, необходимого для поддержания лактации (Отченашко В.В., 2015; Головань В.Т., Юрин Д.А., Кучерявенко А.В., 2018).

Устойчивость крупного рогатого скота к тепловому стрессу зависит от породы, генетического потенциала, возраста, физиологического статуса, кормления и содержания и других факторов.

В исследованиях Srikandakumar A. и Johnson E.H. (2004) оценивали в трех группах молочных коров разных пород – голштинской, джерсейской и австралийской молочной зебу (AMZ) влияние теплового стресса на изменения молочной продуктивности, ректальной температуры, частоты дыхания и биохимического состава крови поголовья. Было установлено, что коровы голштинской породы давали больше молока, чем коровы AMZ и джерсейской пород в более прохладные месяцы года. При воздействии теплового стресса увеличивалась ректальная температура и частота дыхания у всех трех пород примерно одинаково. Тепловой стресс не влиял на pH крови у голштинской и AMZ коров, но снижал pH крови с 7,42 до 7,34 у коров джерсейской породы. Кроме того, у голштинской и джерсейской коров при тепловом стрессе повысилось в крови содержание калия и кальция, но эти показатели не изменились у AMZ коров. Глюкоза в плазме крови при тепловом стрессе увеличивалась у голштинских и AMZ коров, но снижалась у джерсейской породы. Тепловой стресс обуславливал повышение креатинина в крови и снижал креатининфосфокиназу, аспаратаминотрансферазу и мочевины в крови у коров всех трех пород. Эти результаты подтверждают то, что коровы разных пород отвечают разноплановыми изменениями в организме на тепловой стресс.



Современные молочные породы, такие как голштино-фризская порода, выведены в северных странах, и это означает, что они терпимы к холодным погодным условиям, но чувствительны к жаре (Dado-Senn B., Laporta J., Dahl G.E., 2020).

Морфологические признаки жвачных значительно влияют на теплообмен: окрас шерсти – белая или бежевая масть считается более перспективной для разведения в жарких регионах, поскольку отражает до пятидесяти процентов солнечной радиации, в сравнении с темным цветом шерсти. Длина, толщина и густота шерсти относятся к важным факторам в теплорегуляции скота, поскольку теплоотдача происходит с кожной поверхности. Масса тела значительно влияет на адаптационный потенциал жвачных, в тропических странах аборигенные породы крупного рогатого скота имеют меньший размер тела по сравнению с европейскими породами, это способствует лучшей выживаемости в суровых условиях из-за сниженного объема потребления корма и воды (Tao S., Dahl G., Laporta J., Bernard J., 2018; Herbut P., Angrecka S., Walczak J., 2018).

Температура окружающей среды выше комфортных значений запускает в организме каскад реакций: активизируются механизмы терморегуляции, такие как учащенное дыхание, интенсивное слюноотделение, обильное потребление воды; повышается температура тела, которая оказывает влияние на скорость биохимических и физиологических реакций, необходимых для приспособления и выживания организма (Шкуратова И.А., 2003; Тимошенко В., Музыка А., Москалев А., 2016; Shearer J., Mohammed H.O., Brenneman J.S., Tran T.Q., 1992).

Организму теплокровных животных необходимо сохранять стабильность температуры внутренней среды, поэтому развиты механизмы, стабилизирующие образование собственного метаболического тепла и его адекватную теплоотдачу, вследствие этих обменных действий образовывается «эндогенное» тепло. Крупный рогатый скот относится к гомойотермным животным, то есть им необходимо поддерживать постоянную температуру тела

примерно на уровне  $38,8 \pm 0,5$  °С (Нурмагомедова П.М., Абасова М.М., Джанболатова Д.Н., 2018; Lacetera N., Vernabucci U., Scalia D., et al., 2006).

Клинически у крупного рогатого скота тепловой стресс проявляется обильным потоотделением, учащенным дыханием, слюнотечением, снижением аппетита и молокоотдачи. Из-за обильного потоотделения организм теряет много хлоридов и других солей, а также витаминов, особенно аскорбиновой кислоты и группы В. Потребление воды увеличивается на 50–80 %, при этом животное, пытаясь снизить теплопродукцию, потребляют меньше грубых кормов, соответственно поступление энергии из рациона снижается. Повышение частоты дыхания и выделение углекислоты приводит к активации процессов, направленных на поддержание рН крови путем увеличения выделения почками щелочных метаболитов, в частности бикарбоната натрия, который влияет на уровень рН рубцовой жидкости. Снижение рН рубца часто становится причиной развития ацидоза рубца, что в совокупности с недостатком энергии провоцирует кетозы у коров. Подтверждено, что тепловой стресс у крупного рогатого скота оказывает негативное влияние на всасывание питательных веществ из кормов и как следствие угнетение иммунной системы животных (Рис. 1) (Малинин И., Садовникова Н., 2013; Семененко М.П., Кузьминова Е.В., Тяпкина Е.В. и др., 2018; Shan C.H., Guo J., Sun X. et al., 2018).

При тепловом стрессе в крови животных снижается содержание гормона роста, трийодтиронина и тироксина, усиливается синтез адреналина и норадреналина надпочечниками, вследствие чего повышается проницаемость стенок кровеносных сосудов, снижается мышечный тонус, уменьшается потребление кормов и скорость их прохождения в желудочно-кишечном тракте.

Происходит активный синтез гормона стресса кортизола, который снижает синтез молочного белка в клетках молочной железы, а также ингибирует выделение окситоцина, что уменьшает молокоотдачу. Кроме этого повышенный уровень кортизола вызывает нарушения полового цикла, задерживает овуляцию и подавляет иммунитет. Производство кортизола в пе-

риоды острого стресса действует как стимул для иммунной системы, однако во время хронического стресса секреция кортизола связана с подавлением иммунитета (Висконт Ф.И., Глебов М.А., 2011; Adin G., Gelman A., Solomon R. et al., 2009).

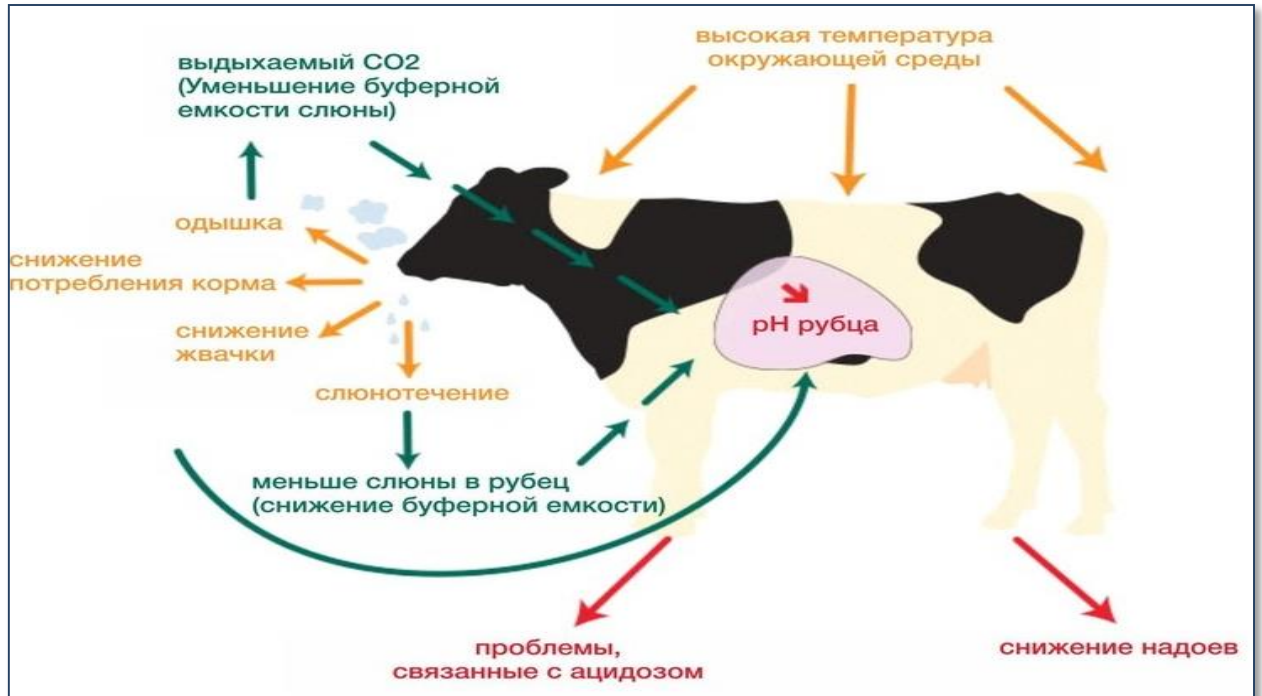


Рис. 1 – Патофизиологические изменения в организме коров при тепловом стрессе

Так, влияние теплового стресса на индукцию глюкокортикоидов варьируется из-за продуцируемых в организме цитокинов, однако ингибирование выработки цитокинов глюкокортикоидами также может быть и защитным механизмом в попытке предотвратить чрезмерное подавление иммунитета. Глюкокортикоиды влияют на баланс Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2 посредством ингибирования IL-12, тогда как катехоламины ингибируют IL-12 и повышают продукцию IL-10. Следовательно, глюкокортикоиды и катехоламины могут подавлять клеточный иммунитет в организме (Фисин В.И., Сурай П.Ф., 2011; Dunshea F.R., Leury B., Fahri F., 2013).

Тепловой стресс стимулирует пути передачи сигнала, изменяя экспрессию генов медиаторов иммунных клеток, что приводит к активации реакции теплового шока, способствующей активности цитокинов. Определенные пат-

терны цитокинов ответственны за эффекторные функции и развитие клеточных ответов Th1 и Th2 – клетки Т-хелперов 1 активируют клеточный иммунитет и воспалительные реакции, тогда как клетки Th2 регулируют ИИ и способствуют противовоспалительным ответам. Тепловой стресс нарушает клеточный иммунный ответ за счет увеличения концентрации кортизола, который влияет на ДНК, подавляя экспрессию генов, участвующих в активации Т-клеток и выработке цитокинов. Генные сети внутри и между клетками и тканями реагируют на тепловые нагрузки окружающей среды над термонейтральной зоной, как внутри-, так и внеклеточными сигналами, которые координируют клеточный и общий метаболизм животного (Herbut P., Angrecka S., Walczak J., 2018; Bagath M., Krishnan G., Devaraj C., 2019).

Активация этих систем начинается при температуре поверхности кожи, превышающей 35 °С, после чего животные начинают накапливать тепло и быстро увеличивают механизмы потери тепла за счет испарения. Изменения экспрессии генов при этом процессе включают: 1) активацию фактора транскрипции теплового шока; 2) повышенную экспрессию белков теплового шока и снижение экспрессии и синтеза других белков; 3) усиление окисления глюкозы и аминокислот, снижение метаболизма жирных кислот; 4) активация эндокринной системы в ответ на стресс; 5) активация иммунной системы посредством внеклеточной секреции HSP. Если стресс сохраняется, эти изменения экспрессии генов приводят к измененному физиологическому состоянию, называемому «акклиматизацией» (процессом, в значительной степени контролируемым эндокринной системой). В акклиматизированном состоянии метаболизм организма регулируется, чтобы минимизировать пагубные последствия повышенной тепловой нагрузки (Badinga L., Thatcher W.W., Diaz T., 1993; Lopez-Gatius F., 2003).

У молочного скота при тепловом стрессе изменяется баланс в популяции лейкоцитов, которые образуют основные компоненты иммунной системы и имеют основную функцию защищать организм от вторгающихся инфекционных агентов, таких как бактерии, вирусы, грибки и паразиты.

Salem I.A. et al. (1980) сообщает, что летом у коров концентрация лейкоцитов, также как и их дифференциальное количество снижается. М.Н.С. Pereira et al. (2013) сообщает, что лейкоциты, наоборот, увеличиваются на 21–26 % у фризского крупного рогатого скота в условиях теплового стресса из-за инволюции лимфатической системы.

В ходе исследования, проведенного на телятах в различных условиях содержания при тепловом стрессе, было установлено, что уровень нейтрофилов в крови увеличивался у животных, содержащихся в системе беспривязного содержания, а количество лимфоцитов, наоборот, было ниже у животных, которых содержали в стойле. Во время воздействия теплового стресса, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов регистрировалось выше относительно данных в период комфортных температур. Это увеличение связывают с ускоренной мобилизацией зрелых нейтрофилов из костного мозга, из-за высвобождения глюкокортикоидов во время теплового стресса. Кроме того, было установлено, что количество моноцитов увеличивалось летом, что связывают с повышенной секрецией кортизола. Однако рядом исследований в условиях *in vivo* зарегистрировано, что среднее количество эозинофилов у коров было ниже летом и выше во время зимнего сезона. Аналогичным образом и среднее количество базофилов у коров голштино-фризской породы было статистически ниже в жаркое время года по сравнению холодным (Lacetera N. et al., 2006; Burgos Zimbelman R., Collier R.J., 2011).

Высокая температура окружающей среды на поздних сроках стельности коров негативно влияет на передачу теленку пассивного иммунитета. У телят, подвергшихся тепловому стрессу, уровень сывороточного Ig G был ниже, чем у животных, родившихся в прохладной окружающей среде. Это может указывать на то, что пассивный иммунный перенос у телят при тепловом стрессе был внутриутробно нарушен, а также может быть обусловлено изменением всасывания Ig G в кишечнике уже в послеродовой период. Сообщалось о повышенных концентрациях Ig G в плазме на поздних сроках стельности у телок при тепловом стрессе, авторы предположили, что гипер-

термия отрицательно влияет на передачу материнского иммуноглобулина в молозиво дойных коров, находящихся в условиях высоких температур окружающей среды (Nardone A., Lacetera N., Bernabucci U., Ronchi B., 1997; Tao S., Dahl G., Laporta J., Bernard J., 2018).

Godden S. (2008) сообщил, что воздействие теплового стресса на коров, находящихся на поздних сроках стельности, снижает качество молозива с более низкими концентрациями Ig G и Ig A, наряду с уменьшением общего белка, казеина, лактальбумина, жира и лактозы. Эти изменения в молозиве могут быть связаны с негативным воздействием теплового стресса на потребление сухого вещества корма животными, а также снижением кровотока в молочных железах, что приводит к нарушению передачи Ig G и питательных веществ из кровотока в молочную железу и / или нарушению иммунного ответа молочной железы, а именно в плазматических клетках вымени, продуцирующих Ig A.

Сообщалось, что в периоды теплового стресса введение вакцины крупному рогатому скоту не давало развиваться оптимальному иммунному ответу, что потенциально делает вакцинацию неэффективной. Кроме того, тепловой стресс снижает естественные барьеры животного для бактерий, а также увеличивает уровень эндотоксикоза, что может иметь дополнительные нежелательные эффекты при применении вакцины, содержащей целые клетки бактерий-мишеней (Pandey P., Hooda O.K., Kumar S., 2017).

Пренатальный тепловой стресс у коров на поздних сроках стельности оказывает долгосрочное влияние на рост и продуктивность телят, снижая привесы, гематокрит и передачу иммуноглобулинов от матери к потомству (Tao S., Dahl G.E., 2013; Dado-Senn B., 2020).

Развивающийся плод не может контролировать температуру своего тела независимо от организма матери, теплообмен плода с маткой происходит в основном за счет фетоплацентарного кровообращения – на него приходится примерно 85 % общей потери тепла плодом, а остальной обмен осуществляется через плодные оболочки, околоплодные воды и стенку матки. Таким об-

разом, изменения внутренней температуры матери непосредственно влияют на температуру плода. Коровы, подвергшиеся тепловому стрессу в сухостойный период, имеют более низкие концентрации в крови циркулирующих плацентарных гормонов, таких как сульфат эстрогена, что отражает нарушение функции плаценты. Выявлено, что и вес плаценты снижается при воздействии теплового стресса на поздних сроках стельности. Кроме того, тепловой стресс снижает плацентарный кровоток, а комбинация этих факторов создает среду с ограничением питательных веществ в утробе матери, что снижает рост плода. Поэтому телята от коров, подвергшиеся тепловому стрессу на поздних сроках стельности, рождаются с массой тела в среднем на 4,0 кг меньше (снижение составляет 9 %) по сравнению с животными, рожденными у коров в комфортный температурный период (Lussier G., Matton P., Dufour J.J., 1987; Silanikove N., 2000).

Ряд исследований было выполнено в Университете Флориды, когда оценивалось воздействие теплового стресса на коров позднего срока стельности и продуктивность потомства в разных поколениях. Животные содержались одинаково после рождения и охлаждались после отела. Телки, рожденные от коров, подвергшихся тепловому стрессу, производили меньше молока в течение первых 35 недель их первой (1,3–5,1 кг/сутки), второй (1,9 кг/сутки) и третьей лактации (6,7 кг/сутки) по сравнению с телками, рожденными в прохладные периоды. Уровень молочного жира, белка и лактозы снижались в период лактации у коров, подвергшихся внутриутробному тепловому стрессу. Уменьшение удоя не было связано с более низкой массой тела при отеле или в период первой лактации, или различиями в сроке стельности. Кроме того, при измерении ректальной температуры, частоты дыхания и веса телят при рождении эти показатели значимо не различались у телок, подвергшихся тепловому стрессу, и находившимися в более прохладных условиях (Honig H., Miron J., Lehrer H., Jackoby S., Zachut M., Zinou A., 2012).

Тепловой стресс у коровы на поздних сроках стельности имеет длительное, постоянное влияние на развитие и функцию молочной железы у

потомства, о чем свидетельствует более низкая молочная продуктивность у коров, подвергшихся внутриутробному тепловому стрессу. Нарушение развития молочных желез из-за внутриутробного теплового стресса частично координируется изменениями микроструктуры молочных желез, клеточных процессов и эпигенетической регуляцией. Гистологическими и иммуногистохимическими исследованиями установлено, что телки, подвергшиеся тепловому стрессу внутриутробно, имели меньшие альвеолы молочных желез и количество эпителиальных клеток, более низкую скорость пролиферации эпителиальных клеток молочных желез по сравнению животными внутриутробно находящимися в более прохладных условиях. Это указывает на снижение секреторной способности молока из-за aberrантного развития молочной железы, которое сохраняется более двух лет после гестационного состояния (Wolfenson D., Lew B.J., Thatcher W.W., Graber Y., Meidan R., 1997; Roth Z., Meidan R., Braw-Tal R., Wolfenson D., 2000; Lopez-Gatius F., 2003).

Представлены исследования, в которых установлено, что при значении дневной температуры 29 °С с периодами максимальной температуры 40 °С удои молока у коров снижаются с 32 кг/сут до 27 и 23 кг/сут в течение первой и второй недель теплового стресса соответственно. В исследовании участвовали лактирующие коровы голштинской породы однородной половозрелой группы, с показателями удоя 30-35 кг/сут (Herbut P., Angrecka S., Walczak J., 2018).

Существует ряд исследований, в которых изучалось влияние теплового стресса на безопасность мяса крупного рогатого скота. Известно, что высокая температура и влажность окружающей среды создают благоприятные условия для колонизации патогенов, что может привести к рискам для безопасности мяса и накоплению побочных продуктов. Хронический стресс может влиять на течение инфекционных заболеваний у животных и / или их восприимчивость к микроорганизмам, увеличивать проницаемость кишечного барьера для патогенных бактерий. Повышенная секреция катехоламинов и глюкокортикоидов может влиять на барьерную функцию кишечника живот-



ных и состав микробиологической среды. Повышенная секреция норадреналина также ускоряет перистальтику кишечника и трансэпителиальный перенос ионов, что влияет на популяции кишечных микробов. С учетом этого, мясо быков в период теплового стресса имело наибольшее общее количество аэробных мезофильных и предполагаемых молочнокислых бактерий при хранении в течение 35 дней при 4 °С (Ulrich-Lai Y.M., Fulton S., Wilson M., 2015; Tami M. Brown-Brandl, 2018).

Экономические потери в животноводстве, связанные с тепловым стрессом, обусловлены основными факторами – снижение продуктивности и воспроизводства, увеличение заболеваемости и смертности поголовья (рис. 2).

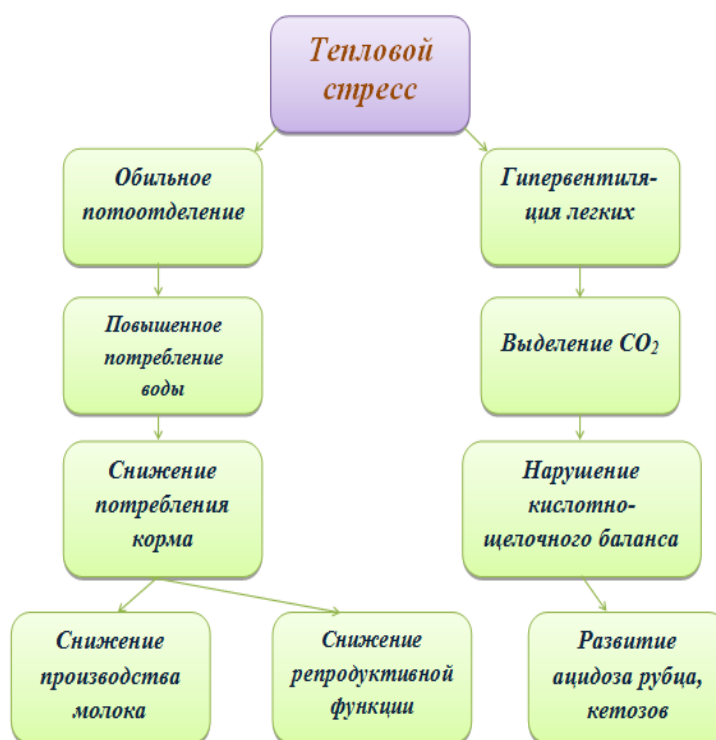


Рис. 2 – Последствия теплового стресса для крупного рогатого скота

Для защиты животных от теплового стресса и, как следствие, минимизации экономических потерь предприятия, выделяют основные комплексы мероприятий:

- технологические: предоставление тени и холодной воды, улучшение циркуляции воздуха и вентиляции в животноводческом помещении, установка охлаждающих систем и разбрызгивателей;
- генетические: селекционный отбор, направленный на получение пород, устойчивых к теплу;
- изменение качества, сроков и частоты кормления: скармливание рационов с низким содержанием клетчатки и высоким содержанием энергии, добавление жиров, витаминов, минералов для нормализации солевого обмена из-за повышенной потливости;
- применение фармакологических препаратов и кормовых добавок (Юрков В.М., 1985; Collier R.J., Dahl G.E., VanBaale M.J., 2006).

Стресс, обусловленный высокой температурой окружающей среды, оказывает негативное влияние на минеральный обмен животных, что проявляется потерей щелочных элементов с потом и мочой. Поэтому в качестве веществ с адаптогенными свойствами практикуют добавление солей Na, K, Mg с целью нормализации солевого обмена. В корма также вводят бикарбонат натрия, что создает благоприятные условия для переваривания клетчатки, способствует поддержанию оптимального значения pH и является профилактикой развития ацидоза (Маркин Ю., Полунина С., Спиридонов Д., 2010; Сурай П.Ф, Фисин В.И., 2013).

Соединения селена, цинка, меди и марганца способствуют активизации синтеза антиоксидантных ферментов, а также нормализуют энергетический обмен при стрессе. Селен входит в состав антирадикальных ферментов, усиливает действие других антиоксидантов, принимает участие в поддержании функционирования репродуктивной системы и иммунитета. При этом Краснодарский край относится к селенодефицитным регионам, в организм животных с кормами его поступает недостаточно, что требует дополнительного введения этого элемента в премиксы. Проблема селенодефицитов заключается ещё и в том, что у жвачных животных неорганические формы селена хуже усваиваются, чем у птицы и свиней. Это происходит в результате взаимодей-

ствия солей селена с микрофлорой рубца при образовании нерастворимых комплексов. Поэтому в молочном скотоводстве предпочтительно использование органических форм селена. Так, например, селенсодержащие аминокислоты (преимущественно селенометионин) не разрушаются микрофлорой рубца, а после всасывания из желудочно-кишечного тракта жвачных, встраиваются в состав белков тела коровы, высвобождая селен по мере необходимости (Сурай П.Ф., Мельничук С.Д., 2012; Dado-Senn B., Laporta J., Dahl G.E., 2020).

К антиоксидантным ферментам, которые защищают организм от развития окислительного стресса, дезактивируя свободные радикалы, относятся супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. Однако в стрессовых условиях организмом расходуется гораздо большее количество антиоксидантов, что требует дополнительного поступления веществ, обладающих антиоксидантными свойствами – жирорастворимых (ретинол, каротиноиды, токоферолы, убихиноны) и водорастворимых (аскорбиновая кислота, мочевиная кислота, таурин). Все антиоксиданты в организме функционируют совместно, так, активность витамина Е значительной мере зависит от результативности его рециклизации. Принимая во внимание тот факт, что в каждой клетке образуется примерно  $2 \times 10^{10}$  свободных радикалов, каждый день потенциально нужно такое же количество молекул витамина Е для нейтрализации этих радикалов, что в практическом аспекте нереально. Эффективная рециклизация этого витамина с помощью других антиоксидантов в клетке является более важным фактором, чем его концентрация. Витамин С осуществляет регенерацию витамина Е из окисленной формы, восстанавливая его активность, глутатион выполняет ту же функцию по отношению к витамину С. Витамины В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> тоже участвуют в рециклизации токоферолов. Если рацион сбалансирован и содержит достаточные количества антиоксидантов и веществ, необходимых для рециклизации витамина Е, то эффективны даже небольшие концентрации антиоксиданта (Мещеряков Н.П., 2004; Мифтахутдинов А.В., Сайфульмулюков Э.Р., Ноговицина Е.А., 2021; Surai P.F., 2006; Dunshea F.R., Leury B., Fahri F., 2013).

Альтернативной стратегией питания для снижения воздействия теплового стресса является использование бактериальных и дрожжевых кормовых добавок, которые стабилизируют функции рубца, повышают рост симбиотических микроорганизмов и выработку ферментов. Живые дрожжи штамма *Saccharomyces cerevisiae* стимулируют процессы утилизации молочной кислоты в рубце, оптимизируя pH рубцовой среды, и напрямую стимулируют развитие целлюлозолитической микрофлоры рубца, что позволяет извлекать больше энергии из объёмистой части рациона (Маркин Ю.В., Спиридонов Д.Н., Зевакова В.К., Полунина С.В., 2011; Малинин И., Садовникова Н., 2013).

Изучение эффективности дрожжевых пробиотиков при тепловом стрессе проводили в Университете Флориды (США). В результате было установлено, что скормливание лактирующим коровам живых рубцовых дрожжей увеличило молочную продуктивность на 2,6 литра и снизило на 77 % количество животных, у которых pH рубцовой среды ниже 5,8 (Dahl G.E., Skibiell A.L., Laporta J., 2019).

Современные фармакологические методы профилактики и оптимизации физиологических реакций при тепловом стрессе у животных включают использование сбалансированных комплексных добавок, в состав которых входят антиоксиданты, минералы, органические кислоты, осморегуляторы, аминокислоты и другие биологически активные вещества.

Защита животных от теплового стресса является важнейшей задачей для специалистов молочных хозяйств в жаркий период года. При экстремально высоких температурах надои падают до 40 %, смертность животных может достигать 5 % от всего поголовья крупного рогатого скота, а стельность снижается до 10-20 % от количества осеменений коров, так же увеличивается вероятность ранних аборт. Заранее продуманная и вовремя внедренная профилактическая стратегия поможет уберечь предприятие от финансовых потерь, не допустив снижения производительности и воспроизводства и увеличения смертности поголовья.

## 1.2 Основные свойства и механизмы действия бетаина

Бетаин  $C_5H_{11}NO_2$  (от лат. Beta – свёкла) триметильное производное глицина – триметилглицин, или триметиламиноуксусная кислота (внутренняя соль). Основное биологическое значение бетаина – он является жизненно важным донором метильных групп в трансметилировании, эта реакция катализирует гомоцистеин с образованием метионина. Бетаин является осмопротектором, защищая клетки, белки и ферменты при осмотическом стрессе. В отличие от неорганических солей, осмопротекторы представляют собой хорошо растворимые небольшие органические соединения, которые накапливаются в больших количествах в клетках, не нарушая их функции и защищая от осмотического стресса. Гиперосмос может вызвать отток воды и сопутствующее уменьшение объема клеток, что негативно отражается на выживании клеток. Таким образом, для баланса гиперосмоса и защиты клетки от гибели, накопление различных типов осмопротекторов, таких как бетаин, сорбит и таурин, имеет важное значение для жизнеобеспечения организма. В отличие от других осмолитов и неорганических солей, таких как мочевины и  $Na^+$ , бетаин снижает способность молекул воды сольватировать белки, тем самым стабилизируя нативные белковые структуры. Кроме того, бетаин может увеличивать объем цитоплазмы и содержание свободной воды в клетках, чтобы предотвратить сжатие в гиперосмотических условиях и ингибировать различные белки, связанные с гиперосмотическим апоптозом. Благодаря этим свойствам бетаин можно эффективно использовать для противодействия давлению при гипертонусе тканей (Котвицкая Д.В., Анискина М.В., 2020; Полонский В.И., 2020; Omer N.A., Hu Y., Idriss A.A. et al., 2020).

Бетаин является не только метаболитом холина, но и донором метильной группы, которая участвует в метилировании. Метилирование ДНК и белка является наиболее важным биохимическим процессом в живых организмах. Было признано, что бетаин, метионин и холин являются основными донорами метильных групп, присутствующими в пище. Взаимозаменяемость

реакционного бетаина, холина и метионина в реакциях трансметилирования подтверждена (рис. 3).

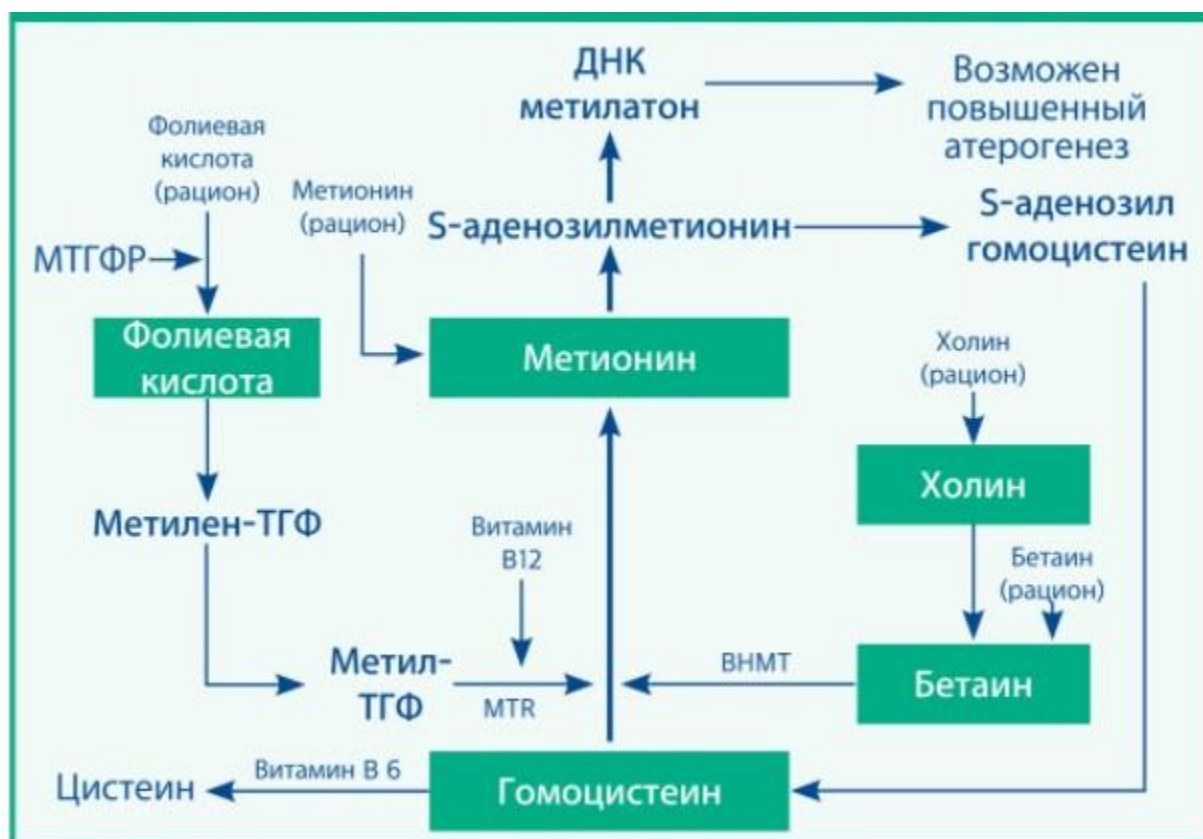


Рис. 3 – Реакции трансметилирования. Взаимозаменяемость реакционного бетаина, холина и метионина

Тем не менее, основная роль метионина – это субстрат для синтеза белка, а холин, в первую очередь, способствует формированию клеточной мембраны и нейротрансмиттеров, что делает бетаин основным осмопротектором организма. Реакция трансметилирования бетаина происходит главным образом в митохондриях клеток печени и почек. В этой реакции бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза катализирует присоединение метильной группы бетаина к гомоцистеину с образованием метионина, который впоследствии превращается в диметилглицин (DMG). DMG имеет две доступные метильные группы и, возможно, разлагается до саркозина и, в конечном итоге, до глицина. Точно так же метионинсинтаза (витамин B12-зависимый фермент) также может катализировать образование метионина из гомоцистеина с донорной метильной группой из N5-метилтетрагидрофолата. Эти реак-

ции важны для животных, поскольку они сохраняют метионин, выводят токсины из гомоцистеина, который является причиной сердечно-сосудистых заболеваний, и продуцируют S-аденозилметионин (SAM). После деметилирования SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH). Соотношение SAM : SAH влияет на различные SAM-зависимые метилтрансферазы, включая протеин-L-изоаспаратметилтрансферазу, фосфатидилэтаноламинметилтрансферазу, протеин-аргининметилтрансферазу. Эти ферменты связаны с прогрессом восстановления белков, метаболизмом липидов, межбелковыми взаимодействиями. Одна молекула SAH впоследствии гидролизуется с образованием одной молекулы гомоцистеина и одной молекулы аденозина. Примечательно, что эта реакция обратима, и направление реакции зависит от того, удаляются ли эти продукты. Все эти реакции составляют единый метиониновый цикл. Кроме того, с помощью цистатионин- $\beta$ -синтазы гомоцистеин может быть преобразован в цистатионин посредством пути транссульфурации. По этому пути катаболизм гомоцистеина приводит к увеличению продукции глутатиона (GSH), таурина и других метаболитов (Cosquer A., Ficamos M., Jebbar M. et al., 2004; Saeed M., Babazadeh D., Naveed M. et al., 2017).

Также бетаин известен как шаперон, который нужен для создания стабильной организации естественного белка, восстановлению его третичной или четвертичной конфигурации и предупреждения разрушения структуры в неблагоприятных условиях, возникающих в окружающей организм среде (Veskovic M., Mladenovic D., Milenkovic M., et al., 2019).

Бетаин улучшает метаболизм организма против окислительного стресса, активные формы кислорода (АФК) являются побочными продуктами биологических реакций производства энергии, в частности они вырабатываются в митохондриях, где в первую очередь происходит окислительный метаболизм. В нормальных условиях в организме есть две системы детоксикации, которые могут выводить АФК и свободные радикалы: антиоксидантные ферменты и антиоксидантные агенты. Каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), мелатонин и глутатион (GSH) являются примерами этих детоксикационных

агентов. Избыточные уровни свободных радикалов представляют угрозу для клеток, поскольку изменяют стабильность нуклеиновых кислот, белков и липидной мембраны, кроме того, высокие уровни АФК могут вызывать патологические процессы, включая воспаление. Бетаин способен непосредственно влиять на концентрацию гомоцистеина с образованием метионина для регулирования концентрации свободных радикалов. Например, индуцированные этанолом АФК, могут подавлять активность метионинсинтазы (MS) и снижать реметилирование, вызывая гипергомоцистеинемию. Чтобы компенсировать снижение активности MS бетаин использовался в качестве альтернативного донора метильных групп, что улучшило активность бетаингомоцистеинметилтрансферазы для генерации метионина и удаления гомоцистеина в печени крыс Wistar, получавших этанол (Kempson S.A., Vovor-Dassu K., Day C., 2013; Monteiro A.P.A., Tao S., Thompson I.M.T., Dahl G.E., 2016).

Поскольку бетаин превращает гомоцистеин в метионин, концентрация метионина тесно связана с бетаином. Метионин играет важную роль в антиоксидантной защите. Например, метионин может снижать окислительный стресс за счет хелатирования, и может использоваться гепатоцитами для синтеза глутатиона. Кроме того, эта реакция важна для образования S-аденозилметионина и удаления гомоцистеина. Исследования показали, что S-аденозилметионин является прямым антиоксидантом в организме и может модулировать метаболизм глутатиона. Более того, на основе обратимости реакции, которая превращает SAH в гомоцистеин и аденозин, концентрации гомоцистеина будут еще больше уменьшаться. SAH – мощный ингибитор SAM-зависимых метилтрансфераз, которые метилируют различные соединения, такие как нуклеиновые кислоты и белки. Кроме того, гомоцистеин также может быть преобразован в цистеин посредством необратимого пути транссульфирования, а цистеин затем образует либо таурин через цистеиндиоксигеназу (CDO), либо GSH через  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтазу (Zhao Z., Yu M., Crabb D., Xu Y., 2011; Sayed M.A., Downing J., 2011).



Бетаин регулирует энергетический обмен, снимая хроническое воспаление, поскольку чрезмерное накопление жира в клетках в результате дисбаланса транспорта, синтеза и окисления липидов считается причиной многих заболеваний, а применение бетаина может восстановить дисбаланс между синтезом и окислением жиров. Повышенная активность печеночной АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) может иметь механическое влияние и служить одновременно основным сенсором клеточной энергии и важным регулятором метаболического гомеостаза. Бетаин может увеличивать фосфорилирование АМРК, а затем ингибировать активность АСС. Кроме того, активированная АМРК способствует захвату глюкозы за счет улучшения транслокации переносчика глюкозы типа 4 (GLUT-4), эти данные свидетельствуют о положительном влиянии бетаина на инсулинорезистентность (Alirezaei M., Jelodar G., Ghayemi Z., 2014).

Бетаин может восстанавливать аномальные уровни адипокина при жировых гепатозах, повышая регуляцию адипонектина и понижая регуляцию лептина и резистина в жировых клетках, чтобы ослабить дисрегулируемый метаболизм липидов. Кроме того, в исследовании нефротоксичности, вызванной цисплатином, бетаин ингибировал перекисное окисление липидов за счет подавления почечной активации вещества, реагирующего на тиобарбитуровую кислоту, которое инициируется окислительным стрессом. Помимо изменения синтеза и окисления жиров, лечение бетаином может улучшить транспорт липидов. Исследование показало, что бетаин поддерживает соотношение SAM : SAH в печени для усиления синтеза фосфатидилхолина и нормализации выработки липопротеинов очень низкой плотности (T. Nakai, T. Sato, M. Teramura et al., 2013; Zhao G., He F., Wu C. et al., 2018).

Многочисленными исследованиями показано, что бетаин эффективен при различных заболеваниях человека, таких как ожирение, диабет, рак, болезнь Альцгеймера и другие. Текущие исследования показывают, что концентрация бетаина в плазме обратно пропорциональна содержанию жира в организме у взрослых. Ряд исследований на животных показал, что бетаин

тесно связан с диабетом. В отличие от его роли в ожирении, концентрация бетаина в плазме является плохим предиктором для диагностики диабета у людей. Тем не менее, концентрация бетаина в плазме, вероятно, связана с вторичными заболеваниями диабета, такими как микроангиопатия. Различные исследования на людях показали, что помимо связи с метаболическими заболеваниями, недостаточное потребление бетаина сопряжено с такими видами рака, как рак груди, легких, печени, колоректальный рак и карцинома носоглотки. Сообщалось, что более высокое потребление бетаина привело к снижению риска рака (Honarbakhsh S., Zaghari M., Shivazad M., 2007; Alirezaei M., Reza Gheisari H., Reza Ranjbar V. et al., 2012).

Повышенный интерес к бетаину возник из-за ряда терапевтических применений при гепатопатиях. Так, в Юго-Восточной Азии водные экстракты *Lucium chinensis*, содержащие высокую концентрацию бетаина, используются в традиционной восточной медицины для лечения заболеваний печени. Было показано, что митохондриальные и антиоксидантные регулирующие свойства бетаина могут играть первостепенную роль в его механизмах гепатопротекции (Heidari R., Niknahad H., Sadeghi A., 2018).

Биологическая эффективность бетаина изучена и подтверждена в животноводстве и птицеводстве.

В течение последнего десятилетия исследования в области выяснения молекулярных механизмов стрессов были направлены на понимание регуляции этого процесса на уровне генов. Было установлено, что в организме существует ряд генов, ответственных за адаптацию к стрессу, и эти гены получили название витагенов. Таким образом, витагены – это гены, которые ответственны за адаптацию и выживание организма в критических условиях.

Расшифровка генетических кодов человека и ряда видов животных позволила сделать важный шаг в поиске механизмов регуляции генов. В частности, выяснилось, что в организме существуют механизмы «включения» и «выключения» генов. К веществам, компетентным регулировать гены

относится бетаин, который способствует более эффективному приспособлению организма к стрессам (Фисинин В.И., Сурай П.Ф., 2011–2013).

Сообщалось, что у домашней птицы добавление бетаина к рационам улучшает набор веса и эффективность конверсии корма примерно на 3-15 %. В условиях теплового стресса добавка бетаина увеличивает яйценоскость и качество скорлупы кур-несушек, а также привесы цыплят-бройлеров (Кощачев А.Г., Патиева Т.П., Неверова О.П., 2020).

Бетаин в рационах оказывает положительное влияние на характеристики мяса свиней за счет снижения жирности туши до 18 % и более высокого содержания белка. За счет этих эффектов бетаин часто называют «модификатором мяса» (Ratriyanto A., Mosenthin R., Bauer E., Eklund M., 2009).

У поросят-отъемышей, после приема бетаина, высота ворсинок в двенадцатиперстной кишке была увеличена, ворсинки стали более однородными и наблюдалось повышение активности протеолитических ферментов на 52 %. Увеличение высоты ворсинок в кишечнике обеспечивает повышенную поверхность для абсорбции питательных веществ корма.

Бетаин эффективен как осмопротектор кишечных микробов. Цитоплазматическая мембрана микробов проницаема для воды, и изменения в осмолярности окружающей среды увеличивает поток воды во внутриклеточную среду. Содержание воды в цитоплазме у микробов влияет на активность белков и других биологических макромолекул, что, в свою очередь, определяет способность микробов размножаться. Кишечная микробиота подвергается различным осмотическим воздействиям в желудочно-кишечном тракте, а бетаин может поддерживать кишечные микробы в средах с высокой осмолярностью. Осмозащитные свойства бетаина могут влиять на усвояемость питательных веществ корма за счет увеличения числа кишечных клеток, а также роста и выживания симбиотической микрофлоры. Например, увеличение концентрации бетаина в рационе птицы с 0,05 до 0,10 % улучшало усвояемость сырого протеина и нескольких аминокислот. Улучшенная перевариваемость аминокислот, например, лизина и метионина наблюдались у цып-

лят-бройлеров, которых кормили рационами с добавлением бетаина при кокцидиальной инфекции. Повышение уровня ввода в рацион бетаина с 0,05 до 0,08 % улучшало усвояемость сырой клетчатки у цыплят-бройлеров. Гидрохлорид бетаина может поддерживать снижение pH в желудке, что, в свою очередь, потенциально может улучшить усвояемость питательных веществ корма (Бабков Я.И., Чудак Р.А., 2015; L.S. Knight, Piibe Q., Lambie I., Perkins S., Yancey P.H., 2017).

Когда птица страдает диареей, осмотический баланс у нее изменяется. В исследовании Ferket P. (1995) обработали 12000 индеек с симптомами диареи, которым применяли 2,5 г безводного бетаина на литр питьевой воды в течение 2 дней. Лечение бетаином было эффективным с полным излечением диареи у 96 % птиц. Добавка бетаина в дозе 200 мг/кг продемонстрировала положительный эффект в отношении снижения смертности в условиях теплового стресса, повышения иммунитета и улучшения здоровья кур.

Dunshea F.R. (2019) показал, что отрицательное влияние гипертермического стресса на ферментацию в рубце крупного рогатого скота было преодолено бетаином. Положительный эффект от приема бетаина, вероятно, был обусловлен его термозащитным действием, а не его прямым влиянием на численность и состав микробов. Примечательно, что производство, как ацетата, так и пропионата увеличивается под действием бетаина в гипертермических условиях. Улучшенная ферментация при тепловом стрессе также была результатом стимуляции бетаином микробной углеводной ферментации. Эта теория подтверждается данными увеличения производства молока на 1,5 кг день при применении бетаина в рационе коров в течение жарких месяцев года.

У жвачных животных бетаин оказывает положительное влияние на ферментацию корма, повышая общее производство летучих жирных кислот и увеличивая отношение ацетата к пропионату. Многие авторы описывают, как бетаин превращается в ацетат в рубце, который можно использовать для синтеза молочного жира. Испытание *in vitro* с жидкостью в рубце показало деградацию бетаина на 6 % после 12 ч инкубации и на 15 % после 24 ч инкуба-

ции, предполагая, что бетаин сохраняется в рубце. Бетаин хорошо растворим в воде и растворяется сразу в жидкости рубца, после приема внутрь. Было показано, что более 80 % бетаина достигает двенадцатиперстной кишки в течение 12 часов. Это объясняет положительное влияние аминокислоты на продуктивность жвачных животных, аналогично с тем, которое наблюдалось у домашней птицы и свиней (Almeida A.K., Laporta J., Dado-Senn B. et al., 2019).

Добавление бетаина к рационам лакирующих коров может увеличить удой молока на 5-12 %, молочный жир с А.3,27 до 3,43 %, молочную лактозу и белок от 5,01 до 5,16 % и от 2,99 до 3,12 % соответственно (Collier R.J., 2012; Dunshea F.R. et al., 2013).

Исследования биологических функций бетаина, выполненные в последние годы, свидетельствуют о широком спектре его фармакологической активности и пользе для здоровья человека и животных.

### **1.3 Основные свойства и механизмы действия таурина**

Таурин представляет собой 2-аминоэтансульфоновую кислоту ( $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$ ) – одну из основных свободных  $\beta$ -аминокислот, которая является наиболее распространенной свободной аминокислотой в тканях млекопитающих.

В 1827 году немецкие профессора Фридрих Тидеманн и Леопольд Гмелин стали первопроходцами, которые выделили известный в настоящее время таурин из бычьей желчи, откуда и берет начало название вещества – «taurus» в переводе с латыни означает «бык». С 1975 года роль таурина в гомеостазе заинтересовало научное сообщество. Первоначально сообщалось, что дефицит таурина приводит к дегенерации сетчатки у кошек. Позже был выявлен ряд патологических состояний, в частности кардиомиопатия, связанных с низким уровнем таурина (Дьякова Н.А., Пузырева И.Н., Огай М.А. и др., 2016; Y.E. Razvodovsky, E.M. Doroshenko et al., 2007).

Таурин содержится в большом количестве во многих тканях млекопитающих, включая сетчатку, сердце, мозг, скелетные мышцы, печень, в форменных элементах крови – тромбоцитах и лейкоцитах, входит в состав материнского молока и плазмы крови. Внутриклеточная концентрация таурина у млекопитающих колеблется от 5 до 20 мкмоль/г сырого веса во многих тканях, особенно в возбудимых, таких как мозг, сердце и скелетные мышцы (Гуревич В.С., 1986; Ma Z.L., Gao Y., Ma H.T. et al., 2016).

Таурин представляет собой сульфоновую аминокислоту с высокой кислотностью и поэтому проявляет высокие водорастворимые и низкие липофильные свойства в физиологическом диапазоне pH. Несмотря на то, что таурин имеет низкую проницаемость для мембран, он проходит в клетки через натрий / хлорид-зависимый транспортер таурина (TauT), который участвует в транспорте таурина из внеклеточного во внутриклеточное пространство. По этой причине таурин проходит через липофильную клеточную мембрану, а не диффундирует через нее, образуя крутой градиент концентрации. Например, уровень таурина в плазме колеблется от 40 до 100 мкл, достигая очень высоких концентраций в сердечной ткани (30 ммоль) (Вальдман А.Р., 1987; Елизарова Е.П., Ходжакулиев Б.Г., Заволовская Л.И., Черногубова Е.В.; 1995; Dai B., Zhang Y.S., Ma Z.L. et al., 2012).

Способность к биосинтезу таурина и характеристики его метаболизма сильно варьируют у разных биологических видов, например, кошки лишены способности к его эндогенному образованию, в то время как у других видов животных такая способность была обнаружена. Несмотря на то, что организм человека способен к синтезу таурина, большая часть запасов этого вещества поступает в организм в составе пищи животного происхождения, в первую очередь – яиц, мяса и морепродуктов (Гринченко О.А., Бабан В.Н., Янчук П.И., 2011; Ву Spitze A.R. et al., 2003).

Физико-химические свойства таурина потенциально делают его идеальным модулятором различных физиологических процессов, включая осморегуляцию, модуляцию фосфорилирования белка, регуляцию ионов кальция,

антиоксидантный ответ, стабилизацию мембраны клеток, конъюгацию желчных кислот, метаболизм липидов, регуляцию глюкозы и других.

Вклад таурина в выведение желчных кислот подтверждается данными о том, что аминокислота конъюгирует с холестерином, способствуя выведению холестерина за счет образования солей желчных кислот и переваривания жиров. Кроме того, таурин играет важную роль в снижении продуктов перекисного окисления липидов, тем самым защищая клетки от повреждения тканей. Примечательно, что таурин считается основополагающим в поддержании гомеостаза, в основном благодаря функции внутриклеточного осмолита в головном мозге и мозговом веществе почек. Сообщалось, что таурин задерживается в гипертонических растворах и высвобождается в растворах с более низкой осмолярностью. Таким образом, осморегуляторные свойства таурина могут влиять на объем клеток в тканях. Например, активация рецептора Fas в Т-лимфоцитах сопровождается высоким оттоком таурина, что способствует сокращению клеток. Помимо качеств таурина регулировать объем клетки, его осмолитическая активность также может способствовать сворачиванию белка в эндоплазматическом ретикулуме. Кроме того, в различных отчетах представляются данные о его антимикробной, антидиабетической и противоопухолевой активности. В целом, таурин обладает широким спектром биологической активности и его часто относят к витаминоподобным веществам (Бакумов П.А., Шестопалова Е.Л., 2008; Schuller-Levis G.B., Park E., 2003; Jong C.J., Sandal P., Schaffer S.W., 2021).

В организме млекопитающих таурин синтезируется в процессе окисления цистеина до цистеинсульфиновой кислоты с ее последующим декарбоксилированием до гипотаурина, окисляющегося в таурин (рис. 4). Биосинтез таурина происходит в основном в поджелудочной железе, печени, почках, в меньшей степени, в головном мозге, и его содержание зависит от метаболизма цистеина и метионина. Цистеиндиоксигеназа участвует в окислении цистеина до цистеинсульфиновой кислоты, при этом фермент декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты проявляет свое действие, превращая цисте-

инсульфиновую кислоту в гипотаурин, а конечной стадией является окисление гипотаурина до таурина. Примечательно, что биосинтетическая способность таурина высока в пренатальном периоде и начинает снижаться в зрелом возрасте, достигая минимальных концентраций у пожилых людей и, особенно, при патологических состояниях – травмы, сепсис и др. (Гофман Э.Г., 1971; Ciechanowska B., 1997; Baliou S., Kyriakopoulos A.M., Goulielmaki M. et al., 2020).

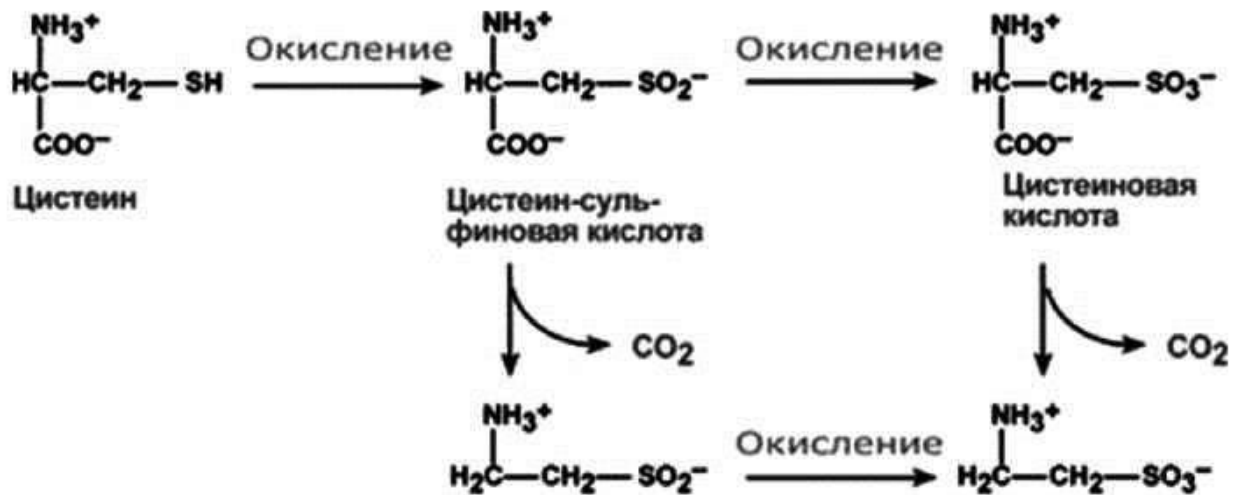


Рис. 4 – Метаболизм таурина

Ряд исследований подтверждает, что таурин ингибирует апоптоз. При кишечной ишемии у лабораторных животных лечение таурином устраняло повреждение слизистой оболочки и защищало эпителиальные клетки кишечника от апоптоза. Размер инфаркта у животных при ишемическом повреждении головного мозга значительно уменьшался за счет подавления проапоптотических белков после лечения таурином. В случае острого инфаркта миокарда введение экзогенного таурина обеспечивало защиту кардиомиоцитов крыс от стресса митохондрий и эндоплазматического ретикулума, препятствуя митохондриально-зависимому апоптозу. Это антиапоптотическое свойство таурина также было продемонстрировано при травмах, опосредованных токсическими воздействиями или лекарствами, где таурин, по-видимому, препятствовал опосредованному доксорубицином повреждению печени (Lou-



renço R., Camilo M.E., 2002; Schaffer S.W., Jong C.J., Ramila K.C., Azuma J., 2010).

Цитопротекторный эффект таурина также был подтвержден на остеоцитах, поскольку он предотвращал гибель клеток, вызванную окислительным стрессом. В том же контексте таурин оказывает защитное действие на поврежденные перекисью водорода остеобласты, посредством стимуляции киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (De Luca A., Pierno S., Camerino D.C., 2015).

При рассмотрении различных биологических эффектов таурина, чаще всего обращают внимание на его участие в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, антиоксидантных процессах, регуляции ионного транспорта, стабилизации мембран клеток, модуляции передачи нервных сигналов, конъюгации желчных кислот, снижении уровней липидов, антитромбоцитарной активности и развитии плода (Машковский М.Д., 2005; Szymański K., Winiarska K., 2008).

Антиоксидантная активность таурина признана уже более десяти лет. С одной стороны, высокая концентрация таурина и его роль переносчика в лимфоцитах доказывает то, что таурин активно участвует в защите организма от окислительного стресса. С другой стороны, низкие уровни таурина в сыворотке тесно связаны со многими патологиями, опосредованными окислительным стрессом, включая нарушения функции печени, эпилепсию, кардиомиопатию, муковисцидоз, алкоголизм, болезнь Альцгеймера, задержку роста и дегенерацию сетчатки. Когда уровень таурина снижается, в энергетическом метаболизме повышается соотношение НАДН / НАД, за которым следует ингибирование основных дегидрогеназ. Эксперименты с использованием ингибитора переносчика таурина ( $\beta$ -аланин) выявили ингибирование окислительного метаболизма за счет нарушения синтеза митохондриальных белков и снижения активности комплексов дыхательной цепи, что, в свою очередь, может привести к нарушению целостности митохондрий и снижению продукции АТФ. Необходимо принять во внимание, что снижение элек-

тронной транспортной цепи в основном опосредовано изменениями в окислительном фосфорилировании, что способствует развитию множества заболеваний. Например, ингибирование дефосфорилирования пируватдегидрогеназы, по-видимому, усиливает ее активность с сопутствующим снижением экспрессии генов, связанных с метаболизмом жирных кислот, таких как карнитинпальмитоилтрансфераза-1 мышечного типа. Последнее важно, если учесть, что гены окисления жирных кислот находятся под контролем как рецептора альфа, активируемого пролифератором пероксисом, так и 5'-АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК), и что экспрессия субъединицы АМРК $\beta$ 2 снижается до минимума в скелетных мышцах мышей с выключением транспортера таурина. В подтверждение этого АМРК модулирует экспрессию белка ацетил-КоА-карбоксилазы, которая облегчает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для  $\beta$ -окисления, тем самым поддерживая нарушение окисления жирных кислот в тауриндефицитных условиях (Овсепян Л.М., Захарян Г.В., Мелконян М.М., Захарян А.В., 2015; Wharton B.A., Morley R., Isaacs E., Cole T., Lucas A., 2004; Baliou S., Adamaki M., Ioannou P. et al., 2021).

По мнению многих авторов, благотворное действие таурина при патологиях, связанных с окислительным стрессом, объясняется множеством основных молекулярных механизмов. Прежде всего, таурин участвует в антиоксидантной защите, поскольку он конъюгирован с РНК. В нормальных митохондриях кодоны UUG митохондриальных мРНК декодируются за счет конъюгации таурина с уридином в антикодонах AAU тРНК. При образовании 5-тауринметилуридин-тРНК кодоны UUG мРНК могут взаимодействовать с антикодонами AAU тРНК. Таким образом, после лечения таурином декодирование белков, содержащих кодоны UUG, усиливается, тем самым защищаются клетки от митохондриального окислительного стресса и митохондриально-зависимого апоптоза. Напротив, когда тауриновый субстрат теряется, конъюгированная форма таурина уменьшается, вызывая значительное снижение специфических кодируемых митохондриями белков, которые со-

держат несколько кодонов UUG, таких как цепь 6 НАДН-убихинон оксидоредуктазы. Примечательно, что наблюдается снижение биосинтеза субъединицы I комплекса дыхательной цепи, тем самым ингибируется соответствующая сборка субъединиц, необходимая для нормальной генерации АТФ (Мановицкая А.В., 2011; Yamori Y., Taguchi T., Hamada A., Kunimasa K., Mori H., Mori M., 2010; Espe M., Holen E., 2013).

Помимо того, что таурин играет фундаментальную роль в митохондриях, антиоксидантная активность может проявляться за пределами митохондрий. Цитопротекторное действие таурина также подтверждается его способностью детоксицировать перекись водорода, гидроксильные радикалы и оксид азота, не действуя при этом как классический поглотитель реактивного кислорода. Таурин противодействует побочным эффектам окислительного стресса либо в митохондриях, либо в эндоплазматическом ретикулуме. Таурин также может действовать как цитопротекторная молекула против условий окислительного стресса, уменьшая перекисное окисление липидов или перегрузку кальцием. Было показано, что таурин обеспечивает защиту от окислительного стресса за счет нормализации запасов глутатиона у крыс после введения никотина. В другом случае сообщалось, что таурин снижает окислительный стресс сетчатки за счет увеличения уровня глутатиона и действия антиоксидантных ферментов у крыс с экспериментальным повреждением сетчатки. В качестве альтернативы таурин действует как непрямой антиоксидант, поскольку он обладает способностью стабилизировать биологическую мембрану и подавлять изменения проницаемости мембраны, вызванные факторами окислительного стресса. В том же контексте непрямая антиоксидантная способность таурина проявляется в образовании производных таурина (N-бромотаурин или N-хлоротаурин), которые образуются в результате реакции таурина с гипобромистой кислотой или хлорноватистой кислотой. Производные таурина, по-видимому, играют важную роль в защите фагоцитарных клеток от вызванного ими окислительного повреждения (Мака-

рова Л.М., Погорелый В.Е., Воронков А.В., Новикова Н.А., 2014; Чуракаев М.В., 2016; Jong C.J., Sandal P., Schaffer S.W., 2021).

Проведенные ретроспективные исследования показали, что диета с дефицитом таурина вызывает дилатационную кардиомиопатию у кошек и лициц. Позже было высказано предположение, что абляция таурина, опосредованная либо ингибитором транспортера таурина ( $\beta$ -аланин), либо антагонистом транспортера таурина (гуанидиноэтансульфонатом) приводит к повреждению сердца у мышей или крыс. После этих наблюдений было выявлено, что низкий уровень таурина в плазме часто связан с сердечной недостаточностью. Сообщалось, что более 50 процентов общего пула свободных аминокислот в сердце представлено таурином, который оказывает положительное инотропное действие на сердечную ткань и снижает высокое кровяное давление (Крючкова И.В., Адамчик А.С., 2010; Xu Y.J., Arneja A.S, Tarrpia P.S, Dhalla N.S, 2008).

Множественные функции таурина проявляются и тем, что его поступление в организм вызывает регресс атеросклероза, и в большинстве исследований было подтверждено, что таурин вызывал заметное снижение уровня холестерина у атерогенных животных из-за его способности ускорять деградацию холестерина, на что указывало повышение активности холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы (Ямори Т., 2010; Meng L., Lu C., Wu B. et al., 2021).

Детоксицирующее действие таурина проявляется за счет способности вступать в реакции конъюгации с цитотоксичными желчными кислотами с образованием малотоксичных таурохолатов, выводимых с калом. Благодаря SH-группе он связывает ртуть, медь и кадмий с последующей их элиминацией (Адамян Ц.И., Геворкян Э.С., 2012).

В механизме действия антигипоксических свойств таурина лежит его способность оптимизировать процессы перекисного окисления липидов, пониженную концентрацию аденина в тканях и ингибированный энергетический обмен. Применение таурина лабораторным животным с острой гемиче-

ской гипоксией приводит к увеличению  $pO_2$  и снижению содержания метгемоглобина в крови (Kerwin R.W., Purock C.J., 1997).

Противосудорожное действие таурина продемонстрировано в исследованиях, при которых перевязка общих сонных артерий у крыс приводила к развитию у них судорог, а внутрижелудочное однократное применение таурина в дозе 50 мг/кг оказывало выраженное противосудорожное действие на животных (Bucolo C., Fidilio A., Cbm P., Geraci F., Lazzara F., Drago F., 2017).

Фармакологическое действие таурина подтверждено в сообщениях, в которых указывается, что на фоне введения алюминия хлорида у мышей в почках снижается содержание восстановленного глутатиона и повышается концентрация малонового диальдегида, а в плазме увеличивается уровень мочевины и креатинина – все эти проявления нефропатии в значительной степени ослабляются внутрибрюшинным введением таурина в дозе 100 мг/кг/сутки, в течение 5 дней. У крыс с гентамициновой нефропатией введение таурина в дозе 75 мг/кг/сутки в течение 8 дней регистрируется повышение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в почках (Wei S., Huang Q., Li J. et al., 2012).

Таурин необходим для гомеостаза печени, а дефицит этой аминокислоты в гепатоцитах вызывает серьезное повреждение печени, за которым следует компенсаторная пролиферация гепатоцитов. Таурин оказался очень эффективным терапевтическим средством при патологиях печени, поскольку он активно участвует в снижении окислительного стресса, что сопровождается значительным увеличением антиоксидантных ферментов и ослаблением воспалительного повреждения органа. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что в случаях, когда в печени усиливаются процессы липопероксидации при лечении таурином уровень МДА снижается, тогда как активность печеночной супероксиддисмутазы значительно увеличивается. Также таурин рассматривается как паллиативное средство для борьбы с почечным и печеночным окислительным стрессом у мышей, вызванным вводом этанола, благодаря его положительному влиянию на уровни глутатиона,

МДА и антиоксидантных ферментов. Было показано, что таурин ограничивает возможность стеатоза печени за счет снижения уровней экспрессии TNF- $\alpha$  и увеличения окисления жирных кислот при активации карнитинпальмитоилтрансферазы (Бизунок Н.А., 2006; Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Носкова К.К. и др., 2010; Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А., 2012; Zhuo L., Liao M., Zheng L., 2012).

На модели хронического алкогольного поражения печени у крыс было показано, что таурин нарушает липогенез, инфильтрацию лимфоцитов, а также iNOS, С-реактивный белок и экспрессию воспалительных цитокинов посредством передачи сигнала TLR4 / MyD88, что доказывает его противовоспалительные и гепатопротекторные свойства. Таурин уменьшает стеатоз печени за счет снижения АФК, накопления липидов и сохранения митохондриального мембранного потенциала. На модели окислительного стресса у мышцей с перегрузкой железом, которая имитирует черты хронических заболеваний печени (таких как алкогольная болезнь печени и хронический вирусный гепатит) было показано, что таурин снижает накопление реактивных форм кислорода, тем самым проявляя сильную антиоксидантную активность (Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., 2014; Королева М.В., 2014; Acharya M., Lau-Sam C.A., 2010).

В других экспериментальных условиях было показано, что введение 2 % таурина крысам, получавшим диету с 50 % дефицитом кальция, ингибирует ПОЛ в печени по сравнению с контрольными крысами. Если учесть, что кальций является важным компонентом метаболизма холестерина и липидов, то таурин, как было показано, противодействует эффектам окислительного стресса, регулируя гомеостаз кальция и липидов в организме. В другом случае крысы, получавшие 5 % тауриновый рацион, продемонстрировали снижение веса висцерального жира из-за меньшего уровня холестерина, подавления синтеза жирных кислот и повышения уровня карнитинпальмитоилтрансферазы. В исследованиях было подтверждено, что таурин обеспечивает защиту от повреждения печени у лабораторных животных, вы-

званного фипронилом – широко используемым пестицидом (Пашко А.Ю., Барабан О.В., Шейбак В.М., 2014; Басалай О.Н., Радковец А.Ю., Бушма М.И., 2017; Wen C., Li F., Zhang L., Duan Y., 2019).

У мышей с тетрахлорметановым гепатитом таурин (внутрижелудочно по 50 мг/кг/день в течение 5 суток) оказывает лечебное действие, проявляющееся в менее выраженном повреждении гепатоцитов, а применение таурина (внутрижелудочно по 50 мг/кг/день в течение 7 суток) ослабляет проявления поражения печени мышьяком у крыс. Внутрибрюшинное введение крысам таурина в дозе 200 мг/кг (начиная за 12 часов до, затем – через 1 или 2 часа после приема парацетамола) приводит к ослаблению проявлений гепатотоксичности – улучшается строение печени и уменьшается в плазме повышенная активность АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы. В случае повреждения печени, вызванного тиоацетамидом, добавка таурина оказалась эффективной из-за его способности улавливать АФК и нормализовать расход энергии митохондриями за счет подавления митохондриального набухания. Сообщалось, что введение таурина в дозах 400 мг/кг внутрибрюшинно (каждые 12 ч, начиная за 24 ч до первой инъекции тиоацетамида) снижает активность трансаминаз в сыворотке и ПОЛ печени. Кроме того, было показано, что добавка таурина регулирует ферменты, метаболизирующие глутатион (Горецкая М.В., Шейбак В.М., 2013; Королева М.В., Варгин М.Б., 2015; Hultman K., Alexanderson C., Manneras L. et al. 2010).

Роль таурина в постнатальном развитии различных органов зависит от видоспецифической способности организма эндогенно синтезировать аминокислоту. У кошек, которые критически зависят от потребления экзогенного таурина, развиваются серьезные нарушения во время послеродового развития, если им не давать корм с таурином.

Считается, что у недоношенных младенцев отсутствуют ферменты, которые превращают цистатионин в цистеин, и, следовательно, может возникнуть дефицит таурина, если они не находятся на грудном вскармливании. Таурин присутствует в материнском молоке, и имеются данные о потенциаль-

ной пользе добавления таурина в смесь для кормления, особенно после преждевременных родов. В модельных опытах на мышах ведутся исследования о потенциальной пользе добавок таурина вовремя гестационного периода, особенно в случаях низкобелкового рациона, состояниях, имитирующих низкий вес потомства при рождении и связанных с риском развития дисметаболических нарушений в дальнейшем. В этих условиях таурин защищает поджелудочную железу за счет снижения чувствительности островков к цитокинам и, как показано, влияет на экспрессию генов и «перепрограммирование» в различных тканях, включая скелетные мышцы (Аметов А.С., Кочергина И.И., Доскина Е.В., 2011; Зыкова Т.А., Уледева Л.В., 2013; Сурай П.Ф., 2018; Cantafora A., Blotta I., Rossi S.S., Hofmann A.F., Sturman J.A., 1991).

Еще одно состояние, при котором может помочь добавка таурина – это старение. Возрастная саркопения является атрофическим дегенеративным изменением скелетной мускулатуры, приводящим к постепенной потере мышечной массы и силы. С возрастом в образцах мышц человека происходит изменение содержания различных аминокислот в результате возрастного увеличения протеолиза, параллельно наблюдается заметное снижение содержания таурина. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии было обнаружено, что концентрация таурина в мышцах действительно значительно снижена у старых крыс, однако уровни могут быть восстановлены до оптимальных значений после экзогенного введения таурина в течение 3 месяцев (1 г/кг в питьевой воде) (Смолякова А., 2010; Guz G., Oz E., Lortlar N., Ulusu N.N. et al., 2007).

У животных, как было указано ранее, наиболее чувствительны к дефициту таурина кошки. Это объясняется их генетически детерминированной неспособностью синтезировать таурин. При содержании на кормах, обедненных таурином, развивается дилатационная кардиомиопатия и дегенеративная ретинопатия, иммунодефицит, повышается агрегация тромбоцитов, тормозится рост и развитие, что приводит к гибели животных. У собак (коккер-спаниелей) с кардиомиопатией, обусловленной кормовой недостаточностью



аминокислоты, обогащение рациона таурином сопровождалось улучшением функции миокарда (Kittleson M.D., Keene B., Pion P.D., Loyer C.G., 1997).

Включение в рацион норок таурина способствовало повышению их продуктивных показателей, что было подтверждено в ряде исследований. Ежедневное применение в составе кормосмеси 500 мг синтетического таурина обуславливало лучшее переваривание протеина рациона относительно контрольных животных на 13,6 %. У норок опытных групп было отмечено высокое выделение азота с мочой и низкое его отложение, что может свидетельствовать о модулирующем влиянии таурина на обмен веществ. Ежедневное включение таурина в рацион отсаженного молодняка норок способствует статистически достоверному увеличению живой массы животных, размера и качества шкурок. В кратковременном физиологическом опыте на молодняке норок отмечено увеличение коэффициента переваримости протеина в результате добавления таурина к рациону в дозе 0,5 г/гол в сутки (Бардаченко Р.В., Квартникова Е.Г., Куликов В.Н., Куликов Н.Е., 2009; Квартникова Е.Г., Куликов В.Н., Куликов Н.Е., Бардаченко Р.В., 2011; Куликов В.Н., 2019).

У коров в предотёльный период для обеспечения организма энергией, необходимой для перестройки обмена веществ перед отёлом и лактацией, происходит мобилизация жиров из жировой ткани. В кровь жиры поступают в виде неэстерифицированных жирных кислот, из которых в печени синтезируются триглицериды. Когда недостаток энергии значителен, и концентрация свободных жирных кислот в крови существенно повышается, в организме начинает снижаться чувствительность клеток к инсулину, что негативно влияет на их способность усваивать глюкозу, а это, в свою очередь, ведёт к снижению аппетита. В результате уменьшения потребления сухого вещества корма, дефицит энергии только усиливается и стимулирует ещё более интенсивную мобилизацию жира. В конечном итоге в клетках печени коровы в транзитный период может накапливаться большое количество жиров, что является одним из основных факторов риска развития послеотельных осложнений. По этой причине требуется детализировать оптимальный уровень сыро-

го и обменного белка в рационе коров в предотельный и послетельный периоды, обеспечивающего поступление в кровь оптимального количества усвояемых (обменных) аминокислот на поддержание и образование белка молока (Швакель Е.В., 2008; Гончарова О.Г., 2010; Рядчиков В.Г., Шляхова О.Г., 2016).

У коров потребление аминокислот, их превращение в преджелудках и использование зависит от уровня продуктивности, способов приготовления и скармливания кормов, уровня и качества азотистых веществ в рационе. Следует также учесть, что образование заменимых аминокислот из незаменимых, а также других разных азотсодержащих соединений является весьма энергозатратным процессом, и отдельные этапы которого во многих случаях оказываются лимитируемыми активностью ферментов. Швакель Е.В. (2008) проведены исследования показывающие, что инфузия таурина в кишечник в дозе 25 г в форме водного раствора в течение 5 суток привела к увеличению среднесуточного удоя коров на 7,3 %, продукции молочного белка на 6,6 % и жира на 6,4 %. Через 3 часа после начала инфузии таурина в крови повысился уровень мочевины в среднем на 27,6 %.

Таким образом, таурин выполняет множество физиологических функций в организме, включая стабилизацию мембран, осморегуляцию и цитопротекторное действие, антиоксидантное и противовоспалительное действие, а также модуляцию внутриклеточной концентрации кальция и функции ионных каналов, может контролировать метаболизм в мышцах и экспрессию генов. С учетом этого таурин представляет значительный интерес при разработке инновационных лекарственных средств ветеринарного применения.

#### 1.4 Репешок обыкновенный: биологические свойства и применение

Репешо́к обыкнове́нный или Репешок лека́рственный (лат. *Agrimonia eupatoria*) – многолетнее травянистое растение, рода Репешок, семейства Розовые. В качестве русского названия вида в литературе нередко используют также варианты «репяшок обыкновенный» и «репейничек обыкновенный». Название *Agrimonia* может иметь свое происхождение от греческого *agremone*, которое относится к растениям, якобы исцеляющим катаракту хрусталика глаза. Название вида *Eupatoria* относится к Митридату Евпатора, царю Понта, которому приписывают введение многих растительных лекарственных средств. Считается, что в 120 году до н. э. правитель Митридат Евпатор шестой был первым, кто использовал *Agrimonia* с целью излечения болезни печени, а в итоге, убедившись в полезных свойствах растения, присвоил ему свое имя (Буданцев А.Л., 2009; Писарева Н.А., Писарев Д.И., Новиков О.О., 2013).

Репешок обыкновенный – это многолетнее травянистое растение с прямостоячим шершавоволосистым стеблем и несколькими ветвями высотой 30–90 см. Листья кожистые, перистые, цветки имеют вид толстых и колючих гроздьев. Плод растет вниз, цветёт с июня по август (рис. 5).



Рис. 5 – Слева направо: листья, цветок, соцветие, плоды

Репешок обыкновенный широко распространен Европе, Азии, Африке и Северной Америке. В России произрастает в средней полосе европейской

части, на Кавказе и в западной Сибири (Трошина А.И., Стручкова Ю.Ю., 2010).

Растение с древности применяется в лечебной практике, в настоящее время репешок обыкновенный официален в медицине. В надземной части *Agrimonia eupatoria* содержится эфирное масло, флавоноиды, танины, смолы, аскорбиновая кислота. Подземные органы растения богаты сапонинами, эллаговой кислотой и агримонозидом. В целом, в растении встречаются такие важные микроэлементы, как Cu, Zn, Fe, V, Ni, Cr, Ti, Mn, Sr, Zr, Ag. Эфирные масла репешка обыкновенного содержат сесквитерпеновые углеводороды и кислородсодержащие вещества. Камфен, лимонен,  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинен являются представителями монотерпеновых углеводородов эфирного масла, которые в большей степени встречаются в растении. Превосходит все компоненты своим высоким содержанием фитол и (3Z)-цеибрен А (Лесовая Ж.С., Писарев Д.И., Новиков О.О., 2010; Na B., Nguyen P.H., Zhao B.T. et al., 2016).

Лечебные свойства репешка обыкновенного обусловлены содержанием различных биологически активных веществ – дубильные вещества, эфирные масла, кумарины, флавоноиды, сапонины, сесквитерпены. В надземной части *Agrimonia eupatoria* основными полифенольными компонентами являются флавоноиды (56 %), потом следует эллаговая кислота (13 %) (Круглая А.А., Пушкова И.В., 2009; Li H.R., Li Y.K., Xiao J. et al., 2020).

*Agrimonia eupatoria* в народной медицине Сибири, Китая и Кореи давно используется в качестве стимулирующего, диуретического, вяжущего средства. Доказано, что репешок способствует нормализации обмена веществ, обладает кровоостанавливающим, гепатопротекторным, бактерицидным и противовоспалительным действием (Paluch Z., Biriczová L., Pallag G. et al., 2020).

Настои травы *Agrimonia eupatoria* принимают внутрь для антидиарейного эффекта, наружно для орошения ротовой полости при воспалении и фарингите. Также настои применяют при пиелонефрите и холецистите. Кро-

ме того, репешок ускоряет заживление ран и оказывает кровоостанавливающее действие (Александрова Т.А., 2010).

Было показано, что *Agrimonia eupatoria* оказывает бактерицидное действие, в частности против *Staphylococcus aureus* в инфицированных ранах. Антибактериальным действием против стафилококка можно объяснить его положительный эффект применения при лечении псориаза и экзем, особенно атопических. Установлено, что экстракты корня *Agrimonia eupatoria* оказывают антимикробное действие на *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*, ингибируют микобактерию туберкулеза, в том числе штаммы, устойчивые к стрептомицину и *n*-аминосалицилату (Paluch Z., Biriczová L., Pallag G., 2020).

Исследованиями был подтвержден гипотензивный эффект *Agrimonia eupatoria* у анестезированных кошек, когда у животных зарегистрировано снижение артериального давления более чем на 40 %. Высокая уриколитическая активность зарегистрирована у отвара репешка обыкновенного после его перорального введения самцам крыс в дозе 20 мл/кг массы тела (эквивалентно 3 г сухого растительного порошка). Экстракты травы репешка обыкновенного широко используются при лечении диареи. Сообщается об экспериментальных результатах, в которых показано, что экстракт ингибирует связывание холерного вибриона с клетками фибробластов через иммобилизацию рецептора ганглиозида GM1 в клеточной мембране. Значительный антимикробный эффект *Agrimonia eupatoria* был показан против *Helicobacter pylori* (Реккандт С.А., Мелик-Гусейнов В.В., Кулешова С.А., Шериева Ф.К., 2016; Sohn E.H., Kim T., Jeong Y.J. et al., 2015).

Изучена противовирусная активность репешка – так, спиртосодержащий экстракт *Agrimonia eupatoria* обладает ингибирующим действием на менговирус, также известный как вирус Columbia SK, принадлежащий к роду *Cardiovirus*. Подтвержден противовирусный эффект растения для H1N1 вируса гриппа А, и гриппа H3N2. Противовирусная активность была обнаружена для штамма подтипа H9N2 вируса гриппа А птиц. Сообщается, что растение обладает антигепатитным действием против вируса гепатита В, но эф-

фекты зависят от температуры растворов (Copland A., Nahar L., Tomlinson C.T. et al., 2003; Kwon D.H., Kwon H.Y., Kim H.J. et al., 2005).

Экстракт растения испытывали на наличие иммуномодулирующей активности на мышах. Установили, что репешок оказывал иммуностимулирующую активность, обуславливая активацию фагоцитоза и повышение уровня лизоцима и пероксидазы. Экстракты *Agrimonia eupatoria* значительно снижают у мышей содержание NO продуцируемый макрофагами, без отрицательного воздействия на жизнеспособность клеток. Было показано, что репешок обладает противовоспалительным и противоаллергическим действием, подавляя продукцию воспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6) и интерферона  $\beta$  (INF- $\beta$ ) в индуцированных клетках RAW 246.7. Регулярное употребление чая из репешка обыкновенного в течение 30 дней привело к снижению провоспалительного цитокина ИЛ-6 у здоровых добровольцев (Correia H.S., Batista M.T., Dinis T.C., 2007; Granica S, Kluge H, Horn G, et al., 2015).

Подтверждена антиоксидантная активность *Agrimonia eupatoria* за счет способности нейтрализовать гидроксил и супероксид-анион-радикалы. Сообщалось, что потребление чая из травы репешка (1 г/200 мл два раза в день) в течение 30 дней значительно увеличили общую антиоксидантную способность плазмы крови человека (Ivanova D., Tasinov O., Vankova D., Kiselova-Kaneva Y., 2011).

В исследовании с использованием стрептозотоцина при индуцированном диабете у мышей экстракт *Agrimonia eupatoria* снизил уровень глюкозы в плазме животных. Отвар репешка при добавлении в питьевую воду (2,5 г/л) мышам в течение 12 дней приводил к значительному снижению гипергликемии при СТЗ-индуцированном диабете. Аналогичным образом введение водного экстракта крысам оказало антидиабетический эффект, и было показано, что в отличие от прямого введения сушеных трав, отвары в концентрации 0,25–10 мг/мл стимулируют секрецию инсулина без неблагоприятного воздействия на жизнеспособность клеток поджелудочной железы. Из всех видов рода *Agrimonia*, именно *Agrimonia eupatoria* из-за высшего содержания фла-

воноидов наиболее эффективно подавляет  $\alpha$ -глюкозидазы, расщепляет поли- и олигосахариды до глюкозы – процесс, который потенциально может быть использован в лечении диабета.

Входящие в состав *Agrimonia eupatoria* флавоноиды рутин и изокверцитрин стимулируют лимфоток и обеспечивают защиту сосудов, фитостерол препятствует процессу всасывания холестерина в кишечнике, что положительно влияет на функциональность всей кровеносной системы. Холин влияет на синтез метионина, который контролирует уровень инсулина в кровяном русле, нормализует деятельность нервной системы, регулирует транспорт и обмен жирных кислот в печени (Kuczmánová A., Gál P., Varinská L. et al., 2015; Santos T.N., Costa G., Ferreira J. et al., 2017).

Представлены сообщения о наличии противоопухолевых свойств у *Agrimonia eupatoria*, экстракты растения активизируют процесс апоптоза в раковых клетках. Агримониин – танин, выделенный из репешка оказывает выраженное противоопухолевое воздействие, стимулирует синтез интерлейкина I (Venskutonis PR, Skemaite M, Ragazinskiene O., 2007; Ad'hiah Ali H. et al., 2013).

Наиболее важными являются гепатопротекторные эффекты репешка обыкновенного. Так, при рандомизированном двойном слепом исследовании, введение два раза в день капсул с порошком *Agrimonia eupatoria* у людей с умеренно повышенным уровнем трансаминаз в течение 8 недель (160 мг / день) установлено понижение уровня аланинтрансаминазы, аспартатамино-трансаминазы и триглицеридов. В целом, *Agrimonia eupatoria* оказывала гепатопротекторное действие с улучшением маркеров липидного обмена при отсутствии побочных эффектов. Сообщалось, что отвар репешка обладал защитным действием на паренхиму печени, уменьшал степень стеатоза и воспаление печени (Yoon S.J., Koh E.J., Kim C.S. et al., 2012; Muruzović M.Ž., Mladenović K.G., Stefanović O.D. et al., 2016).

Флавоноиды *Agrimonia eupatoria* обладают значительным антиоксидантным, противовоспалительным и противоаллергическим потенциалом.

Более того, эти соединения оказывают спазмолитическое и сосудорасширяющее действие, увеличивают эффективность витамина С, подавляют агрегацию тромбоцитов и таким образом предотвращают образование тромбов, способствуют развитию эластичности стенок сосудов при уменьшении их хрупкости. Фенольные кислоты растения проявляют значительную антиоксидантную активность, кофейная кислота – подавляет активность миелопероксидазы и медиаторов воспаления, стимулирует выработку полимеров коллагена, эллаговая кислота – проявляет антипролиферативное и антиоксидантное действие, стимулирует ангиогенез, ванильная кислота обладает антибактериальным и противовоспалительным эффектом, кумаровая кислота ингибирует реактивные формы кислорода, обладает антиангиогенным и противоионизирующим действием, предотвращает повреждение миокарда и легких, оказывает гепатопротекторное и гиполипидемические эффекты (Giachetti D., Taddei E., Taddei I., 1986; Al-Snafi A.E., 2015; Kubínová R, Švajdlenka E, Jankovská D., 2016).

Таким образом, анализ научно-технической литературы свидетельствует о том, что все вещества, используемые при разработке комплексной кормовой добавки, обладают разнообразным механизмом действия, обеспечивающим мобилизацию энергетических и пластических ресурсов организма животных в период теплового стресса у животных.



## 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнялась в 2019–2021 гг. в отделе фармакологии Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» в соответствии с Государственными планами научных исследований организации по теме № 0688-2019-0019. Часть исследований поведена в рамках реализации гранта РФФИ по научному проекту № 20-316-90009 «Выявление патофизиологических особенностей теплового стресса у коров с функциональными нарушениями печени и разработка новых подходов их фармакокоррекции». Базой для выполнения производственных опытов являлись молочно-товарные фермы ФГУП РПЗ «Красноармейский им. А. И. Майстренко» (Красноармейский район, Краснодарский край) и НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край). Все эксперименты проведены с соблюдением правил, предусмотренных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург. 18.03.1986).

Влияние температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности поголовья крупного рогатого скота молочного направления в условиях Краснодарского края изучали на основании данных отчетности Департамента ветеринарии, а также Министерства сельского хозяйства и перерабатывающей промышленности Краснодарского края, которые сопоставлялись с температурными показателями за этот период, и подвергались автоматизированному системно-когнитивному анализу (АСК-анализу).

Автор выражает признательность за помощь в проведении исследований руководителю Департамента ветеринарии Краснодарского края кандидату ветеринарных наук Р. А. Кривонос и доктору экономических наук,

профессору Кубанского государственного аграрного университета Е. В. Луценко.

При постановке опытов использовались следующие методы исследований: токсикологические, фармакологические, физиологические, клинические, морфологические, биохимические, гистологические и другие. Объект исследований – кормовая добавка флавобетин, включающая компоненты: бетаина гидрохлорид – 50 %; таурин – 30 %; траву репешка обыкновенного – 20 %.

Выбор оптимального соотношения компонентов при фармацевтической разработке кормовой добавки проводили в опытах *in vitro* на модели с *Paramecium caudatum*. Показатель сыпучести флавобетина измеряли согласно требованиям ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков», испытания стабильности – методом ускоренного старения по ОФС 1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств».

Экспериментальное исследование токсических свойств флавобетина проводили с использованием методов, представленных в Методических рекомендациях по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии (1998) и Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, изданном под общей редакцией Р. У. Хабриева (2005).

Острую токсичность флавобетина изучали на нелинейных крысах, которым кормовую добавку в виде 30 %-й суспензии вводили однократно в желудок при помощи атравматичного зонда. Количество образца флавобетина рассчитывали с учетом превышения верхней границы 4 класса опасности для фармакологических веществ (ГОСТ 12.1.007-76), составляющей 5000 мг/кг массы тела животного, поэтому в дизайне эксперимента использовали дозу выше этого значения. Объем вводимой суспензии составил 5 мл, соответственно крысам в среднем вводили дозу флавобетина 1500 мг/жив или 6613,7 мг/кг массы тела.

Хроническая токсичность флавобетина оценивалась на 30 нелинейных крысах, разделенных на три группы – две опытные и одну контрольную (по

10 особей в каждой). В течение трех месяцев животные опытных групп индивидуально натошак один раз в сутки получали флавобетин в форме болюсов: первая опытная группа (1/10 от максимально введенной дозы в остром эксперименте) – 0,66 г/кг массы тела; вторая опытная группа (1/20 от максимально введенной дозы в остром эксперименте) – 0,33 г/кг массы тела; третья контрольная группа – болюсы без действующего вещества в эквиволюме и в том же режиме дозирования. За крысами на протяжении проведения опыта осуществляли клиническое наблюдение, обращали внимание на летальность, поведенческие реакции, аппетит и другие факторы. У пяти животных из каждой группы исследовали кровь на 45 и 90 сутки опыта. Крыс взвешивали в начале опыта и затем каждые 15 дней. Эксперимент завершали эвтаназией пяти крыс из каждой группы с дальнейшим патолого-анатомическим вскрытием и гистологическим исследованием органов.

Лабораторные исследования крови проводили при помощи автоматизированных анализаторов – биохимического Vitalab Flexor и гематологического Mythic 18 vet.

Микроструктуру внутренних органов изучали общепринятыми в патогистологии методами. Препараты фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине. Парафиновые блоки были микротомированы и окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали и фотографировали при помощи микроскопа «Микромед-3» с видеоокуляром TourCam 10.0 MP.

Возможное местнораздражающее действие флавобетина определяли в опытах на кроликах (конъюнктивальная проба) и морских свинках (методом накожных аппликаций).

Для изучения фармакологических свойств и выявления наиболее эффективной дозы флавобетина экспериментально воспроизводили общую гипертермию у нелинейных крыс путем помещения их в термостат на 30 мин при температуре 41 °С ежедневно в течение пяти дней. Дополнительным стрессирующим фактором являлось ограничение подвижности животных. Предусматривали стабильную подачу воздуха для предупреждения кисло-

родной гипоксии. В основное время крысы содержались в стационарных условиях вивария при температуре 22...24 °С и регулируемом световом режиме (12 ч «день», 12 ч «ночь»), отдельно самки и самцы.

В опыте участвовало пять групп по 10 крыс в каждой (5 самок и 5 самцов), ранжированных по возрасту, полу и массе тела (разброс в группах по исходной массе тела не превышал  $\pm 10\%$ ): первая группа – интактные животные находились в стандартных условиях вивария; крысы второй контрольной и третьей, четвертой и пятой опытных групп ежедневно в течение пяти дней подвергались тепловому воздействию; в опытных группах дополнительно использовали фармакокоррекцию флавобетином в следующем режиме – за неделю до гипертермирования и в течение пяти дней моделирования теплового стресса (двенадцать суток применения).

Кормовую добавку задавали индивидуально в форме болусов один раз в день в дозах – 0,05 г/кг массы тела (3 группа), 0,1 г/кг массы тела (4 группа) и 0,15 г/кг массы тела (5 группа). На протяжении опыта по группам оценивали выживаемость животных, изменение их клинического статуса, взвешивали три раза: при формировании групп (фон); на восьмой день от начала моделирования гипертермии; на двенадцатые сутки (завершение эксперимента). Ректальную температуру у крыс измеряли в течение пяти дней непосредственно перед гипертермией (за 10–20 мин) и сразу после процедуры – при помощи медицинского электротермометра. Для оценки фармакологической эффективности флавобетина на пятый день экспериментальной гипертермии, через час после завершающего воздействия 6 крыс из каждой группы (3 самки и 3 самца) проходили тест «открытое поле».

В конце опыта у пяти крыс из каждой группы была взята кровь для лабораторных исследований, у которых после эвтаназии также проводили патолого-анатомическое и гистологическое исследование органов и тканей.

Концентрацию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови (ДК – диеновые конъюгаты, КД – кетодиены и МДА – малоновый диальдегид) изучали в соответствии с методическими рекомендациями ВНИВИПФиТ (2010)

на спектрофотометре Ecovien. Содержание общих липидов оценивали при помощи тест-системы DAC-SpectroMed. Уровень эндогенной интоксикации определяли по методу Н. И. Габриеляна и В. И. Липатовой (1984), оценивая содержание в крови молекул средней массы (МСМ). Концентрацию кортизола в сыворотке крови определяли на иммунологическом анализаторе MultiscanFC с использованием тест-систем Cusabio Biotech.

Фармакологические свойства флавобетина изучали в 2020 году на коровах, содержащихся на МТФ № 3 ФГУП РПЗ «Красноармейский им. А. И. Майстренко» (Красноармейский район, Краснодарский край). Период экспериментов определяли на основании расчетных показателей температурно-влажностного индекса (ТВИ) с учетом среднесуточной температуры и влажности окружающей среды. Показатель ТВИ менее 68 указывает на то, что скот находится в зоне комфорта; от 72 до 79 – животные испытывают умеренный тепловой стресс; от 80 до 89 – высокий тепловой стресс; более 90 – крайне высокий тепловой стресс; ТВИ свыше 100 – возможен летальный исход. Температуру, относительную влажность и скорость движения воздуха определяли с помощью термоанемометра Testo 410-2. Концентрацию вредных действующих газов в животноводческих помещениях устанавливали с помощью переносного универсального газоанализатора УГ-2.

Для проведения исследований в начале мая, когда значения температурных показателей окружающей среды комфортны для молочного поголовья, было сформировано четыре группы коров по 20 гол. в каждой. В опыт отбирали животных, ранжированных по физиологическому состоянию (2–3 месяц лактации), молочной продуктивности, результатам клинического обследования и биохимическому профилю крови. Первая группа животных была контрольной и состояла из интактного поголовья, коровам второй опытной группы ежедневно в течение 21 дня (начиная с 10 июня при ТВИ = 77,38) перорально применяли в качестве препарата сравнения бетаина гидрохлорид в дозе 25 г на голову. В третьей и четвертой опытных группах коровам в этот

же период применялся флавобетин в дозах 50 и 60 г на голову соответственно по группам.

В экспериментальный период ежедневно проводили учет молочной продуктивности у всех животных. Для установления качества молока в начале опыта (первая декада мая), за день до применения добавок и по окончании (первая декада июля) отбирали пробы, в которых определяли массовую долю жира и белка с помощью прибора Лактан, лактозы – на анализаторе АКМ-98, концентрацию соматических клеток – на анализаторе СОМАТОС-М 2К. В эти же периоды у 10 коров из каждой группы отбирали пробы крови для исследований. В сравнительном аспекте по группам оценивали изменения белкового, углеводного, липидного, минерального и витаминного обмена, гормонального статуса (кортизол), гепатологического профиля, уровня свободнорадикального окисления и эндогенной интоксикации организма.

Клиническая апробация флавобетина при тепловом стрессе у коров проводилась в 2021 году на МТФ № 3 НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край). Общее поголовье животных фермы на начало опыта составляло 868 гол., из них 470 – коровы, которые содержались в двух корпусах. Период ввода кормовой добавки определили ретроспективным анализом на основании расчетных показателей ТВИ в период с 2018 по 2020 годы.

Поголовье корпуса № 1 составило контрольную группу, животные корпуса № 2 – опытную группу, которым с 1 июля применяли флавобетин в дозе 50 грамм на голову в течение 30 дней.

При клинической апробации флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота в условиях промышленного содержания оценивали и сопоставляли у животных двух корпусов следующие показатели: сохранность; продуктивность дойных коров по уровню надоя и качественным характеристикам молока; количество и масса телят при рождении.

Полученные цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с определением достоверности значений по t-критерию Стьюдента и уровня достоверности различий показателей по группам.

### 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Влияние температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота в условиях Краснодарского края

При оценке влияния температурных характеристик окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота было проведено изучение данных Департамента ветеринарии, а также Министерства сельского хозяйства и перерабатывающей промышленности Краснодарского края о молочной продуктивности поголовья, потере приплода от коров и нетелей в сельскохозяйственных предприятиях Краснодарского края (по причине абортотворения и рождения мертвых телят). Данные сопоставляли с температурой окружающей среды в этот период, рассчитывалось среднее значение (показатели сравнивались поквартально).

Среднегодовое количество абортотворивших коров и нетелей составило 6120 гол., а количество мертворожденных телят – 6719 гол. Корреляционный анализ показал наличие прямой зависимости между температурой окружающей среды и количеством мертворожденных телят, абортотворивших коров и нетелей.

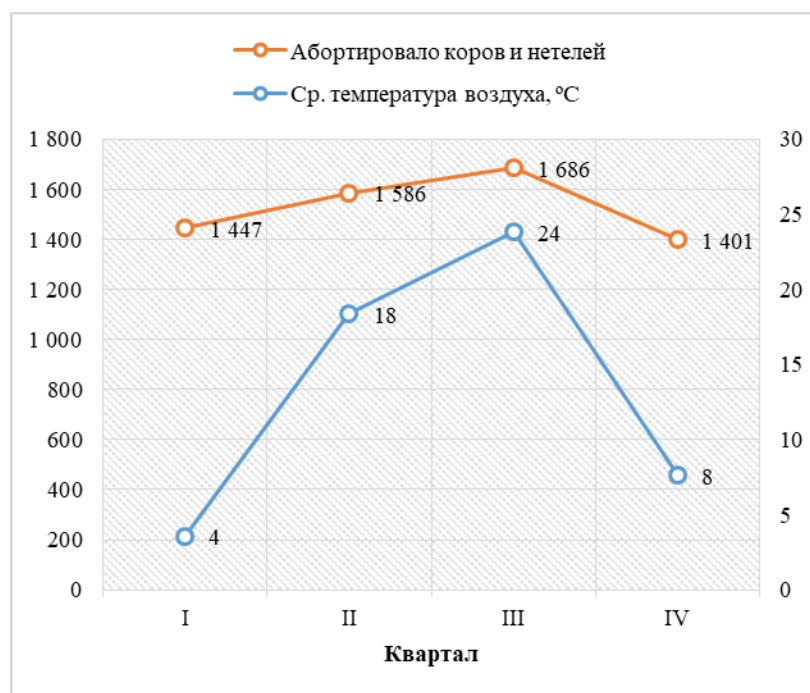


Рис. 6 – Соотношение количества абортов коров и нетелей с температурой окружающей среды

Так, в III квартале, когда температура окружающей среды максимальна, потери приплода значительно увеличиваются. Среднеквартальное значение количества абортировавших коров и нетелей за 11 лет в III квартале составило 1686 гол., что составляет 27,6 % от общего показателя за год и на 6,3 % больше данных за II квартал (рис. 6).

При изучении данных о количестве мертворожденных телят за период с 2010 по 2020 гг. установлено, что в течение III квартала величина показателя так же была максимальна. Расчетами установлено, что в III квартале количество мертворожденных телят было на 2,8 % больше, чем во II квартале, а средний показатель за 11 лет составил – 1791 голова (рис. 7).

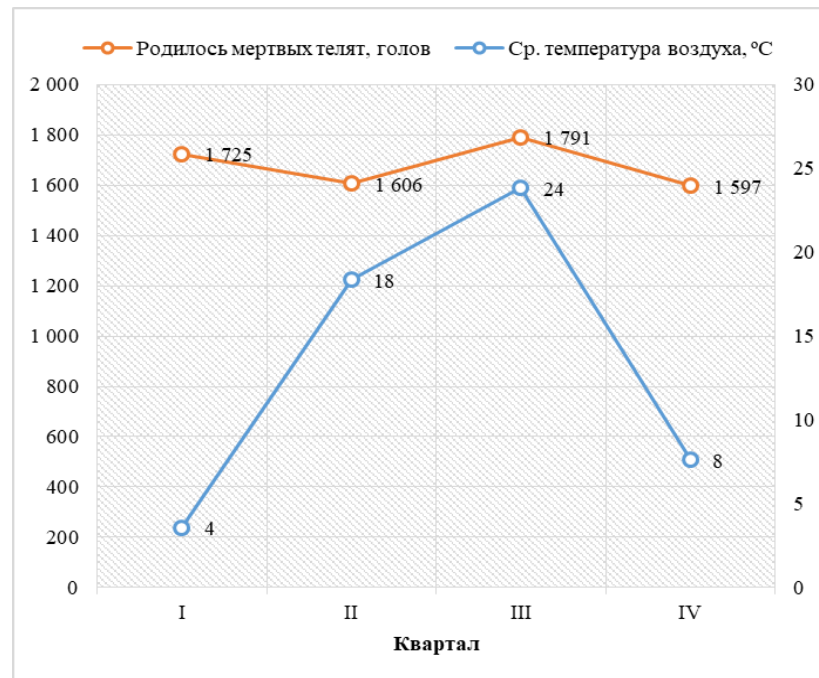


Рис. 7 – Соотношение количества мертворожденных телят с температурой окружающей среды

Анализ данных Министерства сельского хозяйства и перерабатывающей промышленности Краснодарского края за период с 2019 по 2021 гг. о надое молока в расчете на фуражную корову молочного стада демонстрирует обратную зависимость, с ростом температуры молочная продуктивность поголовья снижается. В среднем, в III квартале надой равен 2070 кг, что на 3,9 % ниже показателей II квартала, а в натуральном выражении разница составила 84 кг (рис. 8). Рассчитанный коэффициент корреляции между темпе-



ратурой окружающей среды и величиной надоя равен  $-0,64$ , что подтверждает обратную взаимосвязь средней силы между двумя переменными.

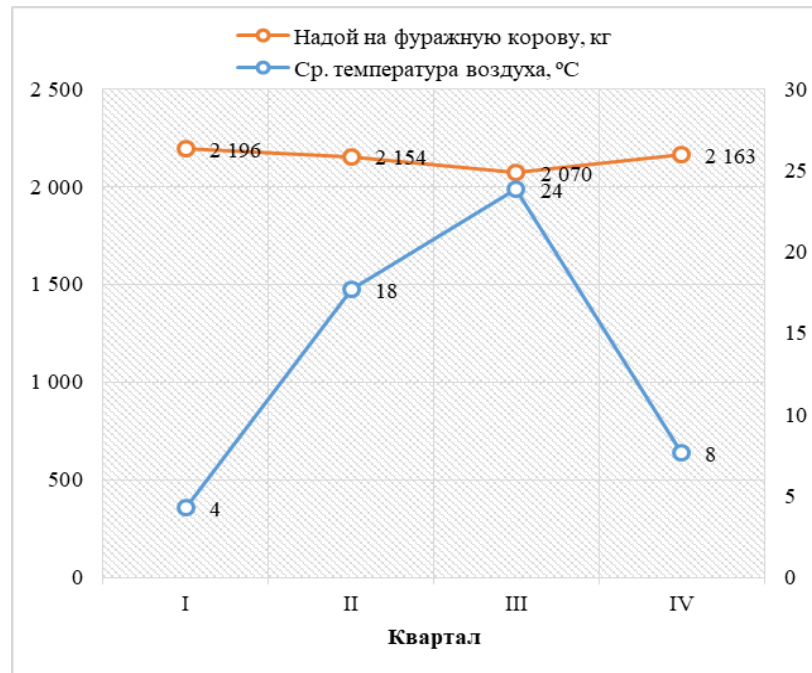


Рис. 8 – Соотношение величины надоя молока на фуражную корову с температурой окружающей среды

Отдельно хочется отметить, что показатель молочной продуктивности в Краснодарском крае ежегодно растет, так в 2019 г. надой молока на 1 корову молочного стада был равен 8098 кг, в 2020 г. – 8919 кг, а в 2021 г. уже 9078 кг, т.е. ежегодный прирост составляет около 10 %, что наглядно демонстрирует увеличение эффективности молочного животноводства. Однако высокопродуктивный молочный скот из-за сверхинтенсивного обмена веществ и, следовательно, большей продукции собственного метаболического тепла сильнее подвержен развитию теплового стресса и имеет меньший диапазон комфортных температур.

### **3.2 АСК-анализ влияния температуры окружающей среды на репродуктивную функцию коров**

Использованная версия автоматизированного системно-когнитивного анализа (АСК-анализ) разработана профессором Е. В. Луценко и представляет собой системный анализ, структурированный по базовым когнитивным операциям (БКО). Суть метода АСК-анализа состоит в последовательном повышении степени формализации модели и преобразовании данных в информацию, а ее в знания и решения на основе этих знаний задач идентификации (распознавания, классификации и прогнозирования), поддержки принятия решений и исследования моделируемой предметной области [67].

Совместно с профессором КубГАУ Е. В. Луценко мы провели исследование зависимости репродуктивной функции крупного рогатого скота от температуры окружающего воздуха. Оценка проведена за период 2010–2020 годы на основании данных Департамента ветеринарии Краснодарского края по заболеваемости и выбытию крупного рогатого скота в сельскохозяйственных предприятиях края. Репродукционную функцию крупного рогатого скота оценивали по количеству абортированных коров и нетелей, мертворожденных телят от коров и нетелей, дополнительно учитывали надой на фуражную корову (кг). К параметрам, характеризующим температуру окружающего воздуха, отнесли температуру, определяемую по месяцам года, среднюю температуру за квартал, а также суммарную температуру за квартал. Таким образом, всего в объекте моделирования описывается пять размерных факторов, обуславливающих семь результирующих показателей, которые можно оценить с помощью применения АСК-анализа и его программного инструментария интеллектуальной системы «Эйдос» [68].

Концепция решения проблемы базировалась на методе количественного выявления в сопоставимой форме силы и направления причинно-следственных зависимостей в неполных зашумленных данных очень большой размерности числовой и не числовой природы, измеряемых в различных типах шкал и единицах измерения.

Применение выбранного метода и инструмента для решения проблемы предполагает выполнение следующих подзадач, стандартных для АСК-анализа (рис. 9): когнитивная структуризация предметной области; формализация предметной области; синтез статистических и системно-когнитивных моделей; верификация моделей и выбор наиболее достоверной модели; решение в наиболее достоверной модели задач диагностики (классификации, распознавания, идентификации и прогнозирования), поддержки принятия решений и исследования моделируемой предметной области путем исследования ее модели.

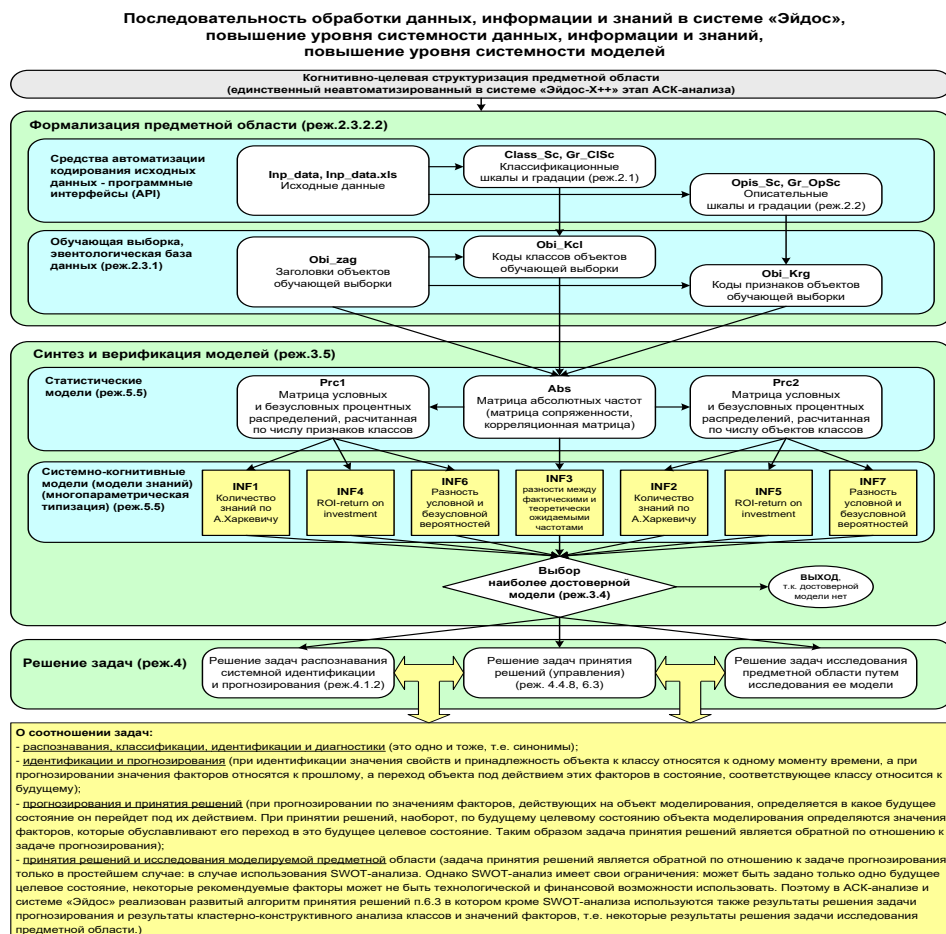


Рис. 9 – Этапы обработки данных, информации и знаний в АСК-анализе и системе «Эйдос»

В соответствии со схемой обработки данных, информации и знаний в системе «Эйдос» получили результаты, приведенные на рисунке 10.

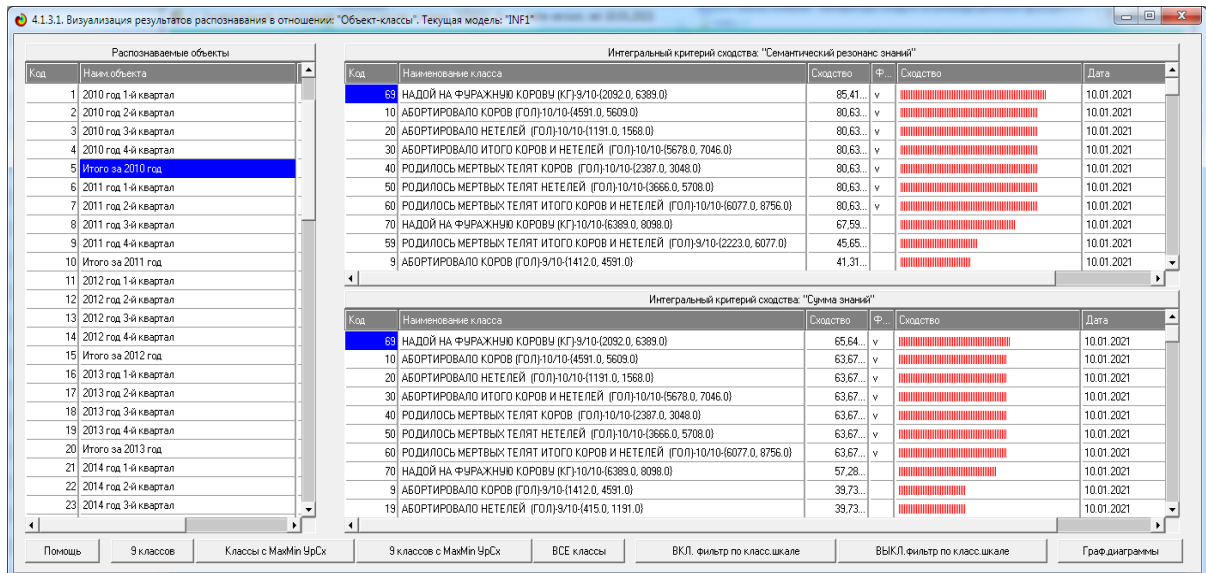


Рис. 10 – Результаты прогнозирования репродуктивной функции коров на основе информации о температуре окружающего воздуха

Из рисунка 10 мы видим, что результаты прогнозирования репродуктивной функции коров на основе информации о температуре окружающего воздуха очень хорошо совпадают с фактом (отмечен «птичкой»).

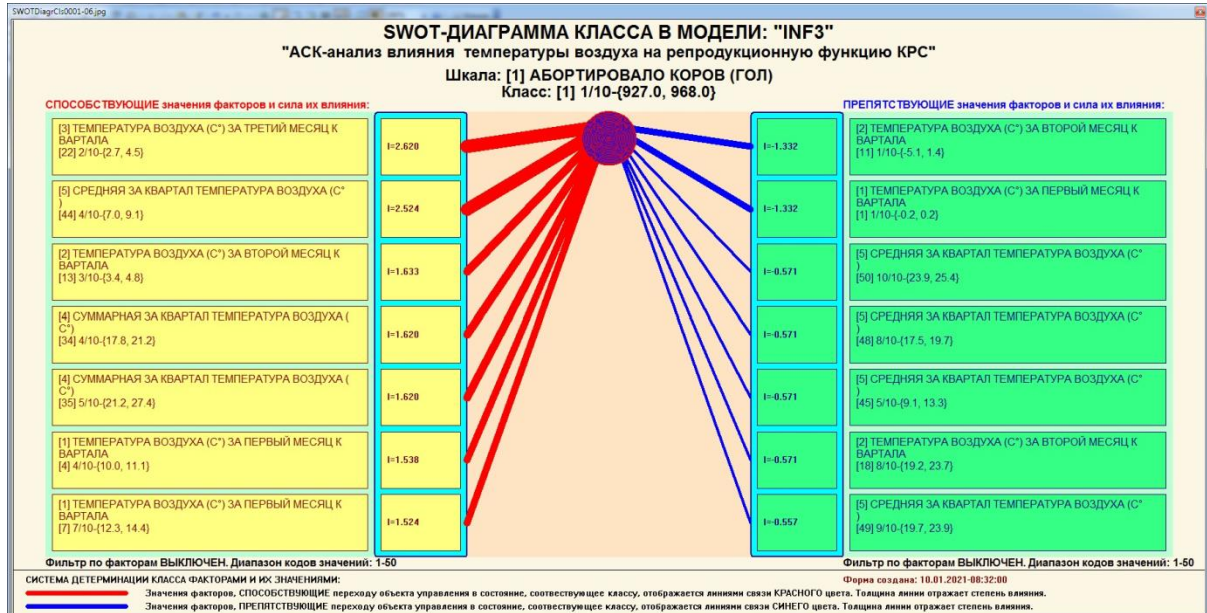


Рис. 11 – SWOT-диаграмма, влияние температуры окружающего воздуха на один из показателей репродуктивной функции коров

На рисунке 11 приведена SWOT-диаграмма, отображающая влияние температуры окружающего воздуха на один из показателей репродуктивной функции коров. Все показатели репродуктивной функции коров можно обос-

нованно разделить на два суперкластера по влиянию на них температуры окружающего воздуха. Эти суперкластеры образуют полюса конструкта классов, противоположные по системе их детерминации температурой окружающего воздуха. Синим цветом выделяются низкие и средние показатели репродуктивной функции (т.е. много абортотв и рождений мертвых телят) и низкие надои. Красным цветом – средние и высокие показатели репродуктивной функции (т.е. мало абортотв и рождений мертвых телят) и высокие надои. Аналогично на кластеры можно разделить и показатели температуры окружающего воздуха. В синий суперкластер в основном входят очень низкие температуры за 1, 2 и 3 месяца квартала и очень низкая суммарная температура за квартал, а также средние значения средней температуры за квартал; в красный суперкластер входят средние и высокие температурные показатели по месяцам квартал и в сумме, и в среднем за квартал. Причем этот суперкластер четко разделяется на два подкластера со средними и с очень высокими температурами окружающего воздуха. Это дает основания говорить о явном наличии особой специфики во влиянии очень высоких температур окружающего воздуха на репродуктивную функцию коров и надои.

На основе приведенных выходных форм можно обоснованно сделать следующие выводы:

1. Очень низкие или очень высокие температуры отрицательно сказываются на репродуктивной функции коров, приводя к максимальному количеству абортотв и мертворожденных телят;

2. Высокие температуры окружающего воздуха обуславливают значительное снижение продуктивности коров. Температура окружающего воздуха от 9 до 14° С является наиболее благоприятной для получения высоких удоев на одну фуражную корову (в кг).

### 3.3 Разработка и контроль качества кормовой добавки флавобетин

Кормовая добавка флавобетин содержит аминокислоты – бетаин и таурин, а также траву репешка обыкновенного. Действующие вещества подбирались с учетом их физико-химической совместимости и фармакологической активности для комплексного воздействия на патогенез теплового стресса.

В течение последнего десятилетия исследованиями в области выяснения молекулярных механизмов стрессов было установлено, что в организме существует ряд генов, ответственных за адаптацию к стрессу, и эти гены получили название витагенов. Активация витагенов усиливает синтез веществ, оказывающих защитное действие в условиях стресса. Доказано, что к соединениям, влияющим на витагены, относится бетаин [129–131].

Молекула бетаина содержит три лабильные метильные группы, обеспечивающие ей функцию донора этих соединений в метаболизме животных. Так же бетаин за счет наличия одновременно положительного и отрицательного зарядов обладает осмопротекторными свойствами, а в условиях теплового стресса способствует увеличению концентрации короткоцепочечных жирных кислот, особенно пропионовой. Это важное фармакологическое свойство при этом виде стресса, так как под действием гипертермии происходит подавление бактериальной ферментации питательных веществ в рубце и, следовательно, снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот, которые являются основным источником энергии у жвачных животных, обеспечивая до 75 % метаболизируемой энергии. Помимо этого, бетаин активирует синтез фосфолипидов мембран клеточных структур, способствует нейтрализации токсических веществ и улучшению функции печени [63, 101].

Таурин является серосодержащей аминокислотой, обладающей комплексными биологическими эффектами: детоксицирующее действие проявляется путем реакции конъюгации с цитотоксичными желчными кислотами; осморегулирующая функция – за счет образования диполей воды вокруг положительно заряженного атома азота и отрицательно заряженной серы; регуляция внутриклеточного уровня кальция, играющего важную роль в поддер-

жании оптимального тургора клеток. Особое значение в условиях теплового стресса, когда резко возрастает количество свободных радикалов и развивается гипоксия на фоне активации перекисного окисления мембранных структур, имеет антиоксидантная, мембраносабилизирующая и антигипоксическая активность таурина [3, 5, 9–11].

В терморегуляции организма значительную роль играет печень и при гипертермии часто развиваются нарушения гепатобилиарной системы, приводящие к патологии общего метаболизма. В качестве вещества, воздействующего на гепатобилиарную систему животных, в разрабатываемой кормовой добавке нами использовался репешок обыкновенный (*Agrimonia eupatoria*), принадлежащий к семейству розоцветных (*Rosaceae*), который содержит в составе: фенолкарбоновые кислоты – кофейную, хлорогеновую, эллаговую; органические кислоты – лимонную, яблочную, винную, щавелевую; флавоноиды – астрагалин, рутин, гиперозид, кверцетин и их гликозиды; кумарины, катехины, полисахариды, никотиновую кислоту, холин, стероиды и дубильные вещества. Надземные части растения используются в медицине благодаря своим противовоспалительным, вяжущим и мочегонным свойствам. Обширные научные исследования, проведенные в течение последнего времени, показали, что флавоноиды *Agrimonia eupatoria* обладают высокой биологической активностью – антиоксидантной, противовоспалительной, противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной и спазмолитической. Важным фармакологическим свойством репешка является то, что комплекс его биологически активных соединений предохраняет гепатоциты от разрушения, увеличивает эластичность и снижает проницаемость стенок сосудов, оказывает желчегонный эффект [4, 57, 65, 99].

Таким образом, фармацевтической задачей явилось создание композиции, включающей компоненты, находящиеся в синергетических взаимоотношениях друг с другом, действие которых направлено на повышение компенсаторно-приспособительных реакций организма животных при тепловом стрессе.

При разработке кормовой добавки использовались субстанции аминокислот: бетаина гидрохлорид с содержанием активнодействующего вещества 95 % (организация-производитель «Sunwin Biotech Shandong», Китай); таурин (организация-производитель «Nutrivita», США).

Третий компонент представлен травой репешка обыкновенного (организация-производитель «Северо-Кавказский филиал ФГБНУ ВИЛАР», Россия), его полифенольный состав приведен в таблице 1.

Таблица 1 – Полифенольный состав *Agrimonia eupatoria*

Полифенолы	Содержание, масс.%
Флавоноиды	55
Оксикоричные кислоты	30
Эллаговая кислота	15

При обосновании состава кормовой добавки изучалась мембраностабилизирующая активность различных комбинаций из бетаина, таурина и травы репешка обыкновенного – на тест-системе *Paramecium caudatum*. Парамеции выбраны как биологическая модель по нескольким причинам: им характерна высокая чувствительность к мембранотропным веществам, что важно для оценки антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия флавобетина; так же инфузории способны вырабатывать защитные реакции в ответ на воздействие стресс-фактора, что позволяет оценить адаптогенную активность изучаемых веществ.

Для оценки протективных свойств компонентов и определения оптимального количественного состава кормовой добавки был смоделирован процесс перекисного окисления липидов мембран парамеций, инициированный пероксидом водорода. Раствор пероксида водорода в остановочной концентрации добавлялся после десятиминутной экспозиции в среду, содержащую парамеции и раствор исследуемых веществ [41].

Опыты ставили острые – в течение 10 минут, с повторением 5 раз и использованием контроля (в каждом опытном и контрольном образце содержа-



лось не менее 5 особей парameций). Результаты оценивали по продолжительности двигательной активности инфузорий, их направленного движения и формы клеток с помощью микроскопа «Микромед-3» с видеоокуляром TourCam 10.0 MP.

Индекс биологической активности (ИБА) скринируемого (исследуемого) вещества рассчитали по формуле:

$$\text{ИБА} = \frac{TO}{TK};$$

где ИБА – индекс биологической активности скринируемого (исследуемого) вещества;

ТО – продолжительность жизни (в минутах) парameций под действием 0,05 мл 3 %-го раствора перекиси водорода, предварительно находящихся 10 минут в среде Лозина-Лозинского с исследуемой концентрацией скринируемого (исследуемого) соединения;

TK – продолжительность жизни (в минутах) парameций под действием 0,05 мл 3 %-го раствора перекиси водорода, предварительно находящихся 10 минут в контрольной среде с добавлением дистиллированной воды.

Критерии биологической активности исследуемого вещества:

ИБА =  $1,0 \pm 0,1$  – вещество не активно;

ИБА >  $1,0 \pm 0,1$  – вещество повышает жизнеспособность парameций;

ИБА <  $1,0 \pm 0,1$  – вещество снижает жизнеспособность парameций.

Установлено, что в сравнении с контролем в опытных образцах регистрировалось увеличение толерантности клеток парameций к действию токсиканта. Комбинация с соотношением бетаина : таурина : травы репешка обыкновенного равная 5 : 3 : 2 максимально увеличила время сохранения подвижности и целостность клеточной мембраны инфузорий. Время сохранения двигательной активности парameций в этой пробе составило 5,4 мин., что в 3,6 раз больше, чем в контроле (табл. 2).

Таблица 2 – Определение протективной активности комплекса действующих веществ кормовой добавки в различных комбинациях

№ п/п	1	2	3	4	5
Соотношение – бетаин : таурин : <i>Agrimonia eupatoria</i>	5 : 3 : 2	6 : 2 : 2	7 : 2 : 1	8 : 1 : 1	Контроль
Время остановки движения парameций после добавления раствора пероксида водорода, мин	5,4±0,12	4,8±0,14	5,0±0,20	4,1±0,15	1,5±0,24

Произведенные расчеты индекса биологической активности образцов показали, что максимальный ИБА комплекса действующих веществ флавобетина равен 2,1. Следовательно, исследуемый образец значительно повышает жизнеспособность парameций.

Определение порога действия и токсичности композиции необходимо для получения первоначальной практической информации о биологической активности исследуемой композиции для последующей корректировки состава на более сложных биологических моделях.

В ходе изучения образцов, содержащих комплекс действующих веществ, для комбинации № 1 установлена пороговая концентрация – 0,01 г/мл, что характерно для биологически среднеактивных веществ.

Концентрация, вызывающая необратимую остановку, равнялась 0,07 г/мл, а смертельная концентрация (Лк) – 0,1 г/мл (при которой происходит лизис клеточных стенок не менее чем 80 % особей). Согласно шкале токсичности Лк от 0,1 г/мл соответствует малотоксичным соединениям.

Таким образом, на основании проведенного биофармацевтического скрининга на культуре клеток *Paramecium caudatum* нами предложен состав кормовой добавки флавобетин, представленный в таблице 3.

Таблица 3 – Состав кормовой добавки флавобетин

Компоненты	Содержание (в %)
Бетаина гидрохлорид	50
Таурин	30
Трава репешка обыкновенного	20

При стандартизации разработанной кормовой добавки проводили качественное определение бетаина гидрохлорида реакцией термического разложения N-метилированных  $\alpha$ -аминокислот с образованием триметиламина, а количественное – методом прямой алкалометрии с использованием в качестве титрованного раствора 0,1 М раствора гидроксида натрия, и индикатора – фенолфталеина.

Для количественного анализа таурина в кормовой добавке выбран спектрофотометрический метод, основанный на реакции таурин-нингидрин.

При изучении содержания некоторых биологически активных веществ репешка обыкновенного использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию, которую проводили на хроматографе Agilent Technologies 1200 Infinity.

Определение рН раствора флавобетина проводили по ОФС «Ионометрия», изучали потерю в массы при высушивании по ОФС «Потеря в массе при высушивании», по ОФС «Тяжёлые металлы» определяли в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции содержание тяжелых металлов, микробиологическую чистоту – в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

Для оценки фракционного состава и изучения морфологических особенностей (размер, форма, рельеф поверхности) готовой лекарственной формы флавобетина использовали метод прямой оптической микроскопии в проходящем свете. На обезжиренное предметное стекло помещали 1 мг флавобетина и иммерсионную жидкость (минеральное масло). Порошок суспендировали с помощью шпателя до равномерного распределения твердых частиц в объеме иммерсионной жидкости, после чего микропрепарат накрывали покровным стеклом, избегая попадания пузырьков воздуха, и просматривали под микроскопом.

Сыпучесть флавобетина измеряли по скорости истечения согласно ГФ XIII, т. 2 ОФС 1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» Навеску образца массой до 30,0 г помещали в металлическую воронку прибора, снабженную

затвором. После открытия затвора с помощью секундомера фиксировали время истекания порошка из воронки. Сыпучесть рассчитывали как отношение массы навески порошки к среднему времени ее истекания.

В результате установлено, что кормовая добавка флавобетин по внешнему виду представляет собой порошок светло-коричневого цвета однородной консистенции.

При испытании подлинности действующих веществ в отношении бетаина гидрохлорида получены результаты: качественная реакция термического разложения N-метилированных  $\alpha$ -аминокислот положительная (характерный запах триметиламина); количественное определение методом прямой алкалиметрии показало, что содержание бетаина гидрохлорида в испытуемом образце составило  $49,99 \pm 0,01$  %.

Количественный анализ таурина спектрофотометрическим методом показал, что его концентрация в кормовой добавке составила  $29,89 \pm 0,19$  %.

При анализе биологически активных веществ, входящих в траву *Agrimonia eupatoria* установлено, что в готовой лекарственной форме – кормовой добавке флавобетин содержание флавоноидов составило 0,04–0,05 % (в пересчете на гликозиды кверцетина). Проведенные качественные реакции показали наличие в образце дубильных веществ конденсированной природы. При количественном определении дубильных веществ зарегистрировано их содержание в диапазоне 0,6–0,7 %. Концентрация аскорбиновой кислоты в флавобетине равнялась 5,1–5,5 мг%.

Следующим этапом исследования было проведение стандартизации флавобетина, результаты испытаний свидетельствуют о соответствии качества полученной кормовой добавки параметрам, указанным в таблице 4.

При разработке флавобетина нами были установлены технологические свойства кормовой добавки, которые характеризуются удовлетворительной сыпучестью, однородность распределения и высвобождения действующих веществ из лекарственной формы.

Таблица 4 – Показатели качества флавобетина

Наименование показателя	Характеристика и значение показателя
Действующие вещества в масс%	
Бетаина гидрохлорид	50
Таурин	30
Трава репешка обыкновенного	20
Аналитические показатели качества:	
Внешний вид	Кристаллический порошок
Цвет	Светло-коричневый
Вкус	Сладковатого вкуса
Запах	Отсутствует
Содержание сухого вещества	От 99,0 до 100,0 %
Зольный остаток	$\leq 0,1$ %
Потери после высушивания	$\leq 0,5$ %
РН	4,8
Сыпучесть, г/с	Удовлетворительная (3–6,5)
Массовая доля токсичных элементов, мг/кг:	
мышьяк	$\leq 2$ мг/кг
свинец	$\leq 3$ мг/кг
ртуть	$\leq 0,1$ мг/кг
кадмий	$\leq 1$ мг/кг
Микробиологические показатели:	
Общее количество бактерий, КОЕ/г	$\leq 1000$
Дрожжевые и плесневые грибки, КОЕ/г	$\leq 100$
Бактерии группы кишечной палочки	Отсутствуют
Патогенная микрофлора, в том числе сальмонеллы	Отсутствуют

Флавобетин представляет собой кристаллический порошок с частицами 0,2–0,4 мм, визуализирующимися при оптической микроскопии в виде продолговатых элементов с относительно гладкой поверхностью. Такие порошки обладают высокой объёмной плотностью до и после уплотнения, но незначительной прессуемостью.

Срок годности кормовой добавки флавобетин определялась методом ускоренного старения по ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств». Метод основан на правиле Вант-Гоффа –при увеличении температурного режима на 10 °С скорость физико-химических реакций увеличивает-



На начало опыта при стандартной температуре хранения 25 °С в кормовой добавке флавобетин содержание бетаина было 50 мг/г и таурина 30 мг/г. В ходе опыта установлено, что стабильность флавобетина по количеству бетаина и таурина начинает меняться при температуре хранения 45 °С в течение 120 дней, поэтому расчет производился по температуре, которая не приводит к изменению основного действующего вещества – 45 °С в течение 90 дней.

На основании сделанных расчетов:

$$K = 2,5^2 = 6,3$$

$$C = 6,3 \times 90 = 567 \text{ дней} \sim 1,5 \text{ года.}$$

Таким образом, по окончании проведенного эксперимента можно сделать вывод, что срок годности кормовой добавки флавобетин составляет 1,5 года [95].

В процессе срока хранения образцы флавобетина подвергались мониторингу на микробиологическую обсемененность и стабильность физических свойств. Выявлено, что по окончании экспериментального периода кормовая добавка не изменила физических свойств, уровень микробной обсемененности регистрировался в пределах показателей НТД.

При производстве флавобетин необходимо хранить в герметичной упаковке в сухом, без доступа прямых солнечных лучей месте, при температуре от 5 до 25 °С. Следует избегать длительного хранения флавобетина во вскрытой упаковке. Каждая упаковка кормовой добавки сопровождается инструкцией по применению с указанием наименования организации-производителя, ее адреса, названия и назначения продукта, его состава, гарантированных показателей, массы нетто, способа применения, срока и условий хранения, номера партии, мер предосторожности, даты изготовления и надписью «Для животных».

### 3.4 Токсикологическая оценка флавобетина

#### 3.4.1 Острая токсичность

Острую токсичность флавобетина изучали на нелинейных крысах в соответствии с Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии и согласно Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под общей редакцией 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).

Крысы содержались в виварии Краснодарского НИВИ в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Предварительно животные были помещены в изолированные боксы на 14-дневный карантин при раздельном содержании самцов и самок. Кормление крыс осуществлялось ежедневно дважды в сутки в одно и то же время сбалансированным многокомпонентным кормом, доступ к автоматическим поилкам не ограничивался. Опытные и контрольные животные находились в одинаковых условиях и получали идентичный рацион.

Для проведения опыта были отобраны крысы с учетом физиологического состояния, возраста, пола, массы тела, из которых по принципу аналогов сформировали две группы – опытная и контрольная, по пять самцов и самок в каждой (n=10). Масса животных в опытной группе составила  $226,8 \pm 2,8$  г., а в контрольной –  $222,6 \pm 3,2$  г.

Использование разработанной кормовой добавки в ветеринарной клинической практике предполагается пероральным способом введения, поэтому при определении острой токсичности флавобетина его вводили в виде 30 % суспензии однократно в желудок при помощи атравматического зонда. Для приготовления суспензии использовали дистиллированную воду. Перед вводом образца препарата животных не кормили в течение 12 часов, поение прекращали за 4 часа до начала эксперимента. Крысам контрольной группы



внутрижелудочно вводилась дистиллированная вода в той же дозировке, что и образец флавобетина. Количество вводимого образца флавобетина рассчитывали с учетом превышения верхней границы 4 класса опасности для фармакологических веществ (ГОСТ 12.1.007-76), составляющей 5000 мг/кг массы тела, для чего в дизайне эксперимента использовали дозу выше этого значения. Объем вводимой суспензии составил 5 мл, соответственно в среднем крысам вводили – 1500 мг/жив флавобетина или 6613,7 мг/кг массы тела (табл. 6).

Таблица 6 – Определение острой токсичности флавобетина в опыте на лабораторных крысах при внутрижелудочном способе введения (n=10)

Группы	Доза на животное, мл	Масса тела, г	Доза		Пало, гол	Клиника интоксикации
			мг/жив	мг/кг		
Опытная	5,0	226,8±2,8	1500	6613,7	–	Реакция на введение
Контроль	5,0	222,6±3,2	–	–	–	

Наблюдение за крысами проводили непрерывно на протяжении первого дня после введения образца флавобетина в желудок. Согласно общепринятой в токсикологии концепции острым считается воздействие изучаемого объекта в течение 14 суток, с учетом этого состояние животных отмечали дважды в сутки в течение двух недель. Критериями оценки острой токсичности является – количество павших животных и сроки гибели, клиническая картина интоксикации, поведенческие реакции, интенсивность и характер двигательной активности, координации движений, тонус скелетных мышц, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, сердечные сокращения, состояние волосяного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, размер зрачка, положение хвоста, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи, потребление корма и воды, изменение массы тела.

В результате проведенных исследований установлено, что, как в опытной, так и в контрольной группах у животных сразу после введения и в последующие три часа происходило снижение двигательной активности и реакций на внешние раздражители. В целом, развивалось кратковременное и слабовыраженное угнетение при увеличении частоты дыхания. Также через 30–50 минут после введения образца наблюдался повышенный диурез, связанный с введением большого объема дистиллированной воды. В течение первых суток описанные симптомы проходили, двигательная активность восстанавливалась. В опытной группе в течение первых двух дней регистрировали некоторое снижение аппетита. Пальпация брюшной полости болевых ощущений не вызывала.

Частота дыхания зависит от многих экзогенных и эндогенных факторов и интегрально отражает состояние организма и обменных процессов. Отсутствие токсического влияния флавобетина подтверждалось физиологическими параметрами дыхательного ритма. На фоне введения образца сразу после манипуляций частота дыхания у лабораторных крыс составляла  $128,6 \pm 4,7$  движений в минуту, а спустя 3 часа данный показатель нормализовался и составил  $103,7 \pm 5,8$  движений в минуту. Сходная клиническая картина была отмечена и в контроле.

Температура тела у крыс за период опыта соответствовала параметрам нормы. Случаев патологических изменений кожи, волосяного покрова, видимых слизистых в ходе двухнедельного эксперимента во всех группах не наблюдали.

Гравиметрическими исследованиями (табл. 7), которые проводили три раза – фоновые, через 7 дней и по окончании опыта установлено, что увеличение массы на 14 день эксперимента в опытной группе составило 9,3 %, а в контрольной – 8,4 %.

Таблица 7 – Динамика массы тела крыс при изучении острой токсичности флавобетина ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Группа	Масса тела, г			Прирост, %
	1 день	7 день	14 день	
Опытная	226,8±2,8	238,8±1,6	247,9±3,8	9,3
Контрольная	222,6±3,2	231,4±2,5	241,2±2,2	8,4

По истечении срока наблюдений из опытной группы животных из эксперимента было выведено 3 крысы, которых подвергли эвтаназии методом усыпления эфиром с соблюдением принципов биоэтики для учета патологоанатомических изменений внутренних органов. В ходе исследований установлено, что внутренние органы подопытных крыс обычных размеров и не имели внешних признаков отклонений от нормы [108].

Таким образом, пероральное введение лабораторным крысам флавобетина в дозе 6613,7 мг/кг массы тела переносится ими без видимых последствий, с учетом этого кормовая добавка классифицируется как малотоксичная и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

### 3.4.2 Хроническая токсичность

Изучение хронической токсичности флавобетина проводилось с целью выявления возможного негативного влияния кормовой добавки на организм лабораторных животных при ее многократном введении в условно-токсичных дозах [30].

Поскольку при определении острой токсичности флавобетина летальную дозу установить не удалось, для проведения хронической токсичности на лабораторных крысах была выбрана максимальная доза кормовой добавки, введенная внутривентрикулярно – 6613,7 мг/кг массы тела. Для проведения токсикометрии от этого показателя и рассчитывались две дозы флавобетина – 1/10 и 1/20.

Экспериментальные животные содержались в виварии Краснодарского НИВИ на стандартном рационе в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей.

Хроническая токсичность флавобетина изучалась на тридцати нелинейных крысах с массой тела в диапазоне 85–90 г., разделенных на три группы – две опытных и одну контрольную (по 10 особей в каждой). В каждой группе было по пять самцов и пять самок, которые содержались отдельно. Крысы распределялись по группам методом рандомизации. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность по возрасту и массе тела. Перед началом эксперимента крысы находились в условиях карантина в течение 14 дней.

Животным опытных групп индивидуально натошак один раз в сутки в течение трех месяцев задавали флавобетин в форме болусов:

1 опытная группа (1/10 от максимально введенной дозы в остром эксперименте) – 660 мг/кг массы тела;

2 опытная группа (1/20 от максимально введенной дозы в остром эксперименте) – 330 мг/кг массы тела;

3 контрольная группа – болюсы без действующих веществ в эквиволюме и в том же режиме дозирования.

За лабораторными крысами в течение опыта вели клиническое наблюдение, обращая внимание на летальность, функционально-поведенческие реакции, поедаемость корма, потребление воды, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек и др.

Лабораторные исследования крови проводилось у пяти животных из каждой группы в середине и по окончанию опыта. Взвешивание всех крыс осуществляли при формировании групп, затем каждые 15 дней эксперимента.

На 90 день проводилась эвтаназия пяти крыс из каждой группы с дальнейшим патолого-анатомическим вскрытием и взятием органов для гистологического исследования.

Установлено, что длительное применение кормовой добавки флавобеитин в изучаемых дозах не приводит к гибели животных, а также не вызывает изменений в функционально-поведенческих реакциях крыс (не выявлено повышенной возбудимости, настороженности, агрессивности и пугливости), нарушений двигательной активности и нервно-мышечной возбудимости (изменения спонтанной двигательной активности, сонливости, тремора, судорог, атаксии, изменения рефлексов положения, изменения реакций на прикосновение) – результаты приведены в таблице 8.

При исследовании шерстного покрова выпадения шерсти, алопеций, изменения цвета и структуры не установлено. У опытных животных не выявлено изменений и достоверных различий с интактной группой в показателях ритма дыхания, частоты сердечных сокращений и температуры тела, которые не выходили за границы видово-возрастной нормы для взрослых здоровых крыс.

Отклонений в функциях пищеварения и мочеотделения отмечено не было: фекальные болюсы были оформлены, коричневатого цвета, нормальной консистенции; отсутствовали изменения в цвете и объеме мочи.

Таблица 8 – Функционально-поведенческий статус лабораторных крыс при изучении хронической токсичности флавобетина (n=10)

Тестируемые параметры	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
Поведенческие реакции			
Настороженность	Отсутствие изменений	Отсутствие изменений	Отсутствие изменений
Пассивность			
Беспокойство			
Агрессия			
Спонтанная двигательная активность			
Нервно-мышечная возбудимость			
Реакция на прикосновение	Отсутствие изменений	Отсутствие изменений	Отсутствие изменений
Тонус конечностей			
Тремор			
Судороги			
Расстройство походки			
Вегетативные эффекты			
Температура	Отсутствие изменений	Отсутствие изменений	Отсутствие изменений
Цвет кожи и слизистых			
Дефекация			
Уринация			
Саливация			

Развитие возможного токсического эффекта флавобетина при длительном применении изучалось по динамике массы тела подопытных крыс (табл. 9).

Таблица 9 – Динамика массы тела крыс при изучении кормовой добавки флавобетин в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Дни исследования	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
1	87,4±1,46	88,3±2,13	89,1±1,23
15	109,3±2,46	104,1±1,34	95,5±2,55
30	115,2±1,89	117,7±2,03	102,1±1,78
45	127,4±1,37	129,7±1,63	111,5±1,19
60	145,3±1,55	141,4±1,67	126,3±0,98
75	162,9±1,23*	159,6±0,78*	138,8±1,53
90	183,4±1,14*	178,7±1,12*	156,0±1,47

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

Токсикологическими исследованиями установлено, что к завершению эксперимента масса тела по опытным группам составила –183,4±1,14 г. (1 группа) и 178,7±1,12 г. (2 группа), против 156,0±1,47 г. в контроле. Таким образом, различие в процентном отношении между опытными и контрольными животными составило в 1 опытной группе – 17,6 % и во 2 опытной – 14,6 %.

Возможное токсическое влияние флавобетина на организм крыс в хроническом опыте оценивали при лабораторных исследованиях крови. С этой целью у пяти животных из каждой группы проводили отбор крови на 45 сутки и по завершении опыта. Результаты исследований периферической крови крыс, участвующих в эксперименте, представлены в таблице 10.

Анализ полученных результатов показал, что все определяемые показатели находились в пределах физиологических норм – патологических сдвигов не выявлено.

Однако у животных, получавших кормовую добавку флавобетин, концентрация эритроцитов повысилась при разнице с контрольными аналогами к 90 дню исследований – в 1 группе на 19,5 % и во 2 группе на 5,1 %.

Таблица 10 – Влияние флавобетина на гематологические показатели белых крыс в хроническом опыте (M±m; n=5)

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
45 день исследований			
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10,7±0,55	9,8±0,81	11,1±0,37
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	10,3±0,23	10,2±0,80	9,8±0,64
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	388,2±12,56	406,2±15,83	393,4±17,70
Гемоглобин, г/л	151,4±6,47	1,8±4,20	147,2±5,31
Лейкоцитарная формула, %: Эозинофилы	2,8±0,58	2,0±0,32	1,8±0,37
Нейтрофилы: Палочкоядерные	2,4±0,24	2,2±0,37	2,6±0,40
Сегментоядерные	25,6±0,51	24,6±0,75	24,2±0,86
Лимфоциты	67,0±1,38	69,4±1,21	69,0±1,10
Моноциты	2,2±0,37	1,8±0,37	2,4±0,40
СОЭ (по Панченкову)	2,3±0,54	2,2±0,45	2,7±0,37
90 день исследований			
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	11,6±0,73	12,3±0,57	11,9±0,41
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	12,3±0,50	10,4±0,26	9,9±0,49
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	421,0±7,35	413,6±9,43	426,0±11,45
Гемоглобин, г/л	165,0±5,15	159,4±4,82	142,4±7,38
Лейкоцитарная формула, %: Эозинофилы	2,0±0,55	2,2±0,58	2,4±0,60
Нейтрофилы: Палочкоядерные	2,2±0,37	2,2±0,20	2,8±0,58
Сегментоядерные	23,4±0,51	24,8±0,66	26,0±1,22
Лимфоциты	69,8±1,66	68,4±1,72	66,2±2,63
Моноциты	2,6±0,51	2,4±0,68	2,6±0,68
СОЭ (по Панченкову)	2,4±0,21	2,5±0,38	2,5±0,52



Аналогичная ситуация прослеживается и в содержании гемоглобина, с разницей относительно контроля в пользу опытных крыс к концу опыта – в 1 группе на 15,9 % и во 2 группе на 11,9 %.

По результатам проведенных биохимических исследований крови крыс установили, что длительное применение крысам флавобетина оказало положительное влияние на протеиновый обмен (табл. 11).

Таблица 11 – Влияние флавобетина на показатели белкового обмена в сыворотке крови лабораторных крыс в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
45 день исследований			
Общий белок, г/л	72,8±2,15	72,7±1,51*	68,9±0,89
Мочевина, ммоль/л	8,12±0,35	7,64±0,28	7,23±0,37
Креатинин, ммоль/л	41,8±0,79	40,6±1,87	39,4±2,16
90 день исследований			
Общий белок, г/л	76,4±0,75*	75,9±1,38	71,4±1,59
Мочевина, ммоль/л	8,19±0,20	7,27±0,21	7,12±0,35
Креатинин, ммоль/л	45,2±1,41	43,4±1,52	41,6±1,07

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

Так, в опытных группах по общему белку разница с контролем составила: в 1 группе на 45 сутки опыта – 5,66 % и на 90 сутки – 7,0 % ( $p \leq 0,05$ ); во 2 группе на 45 сутки опыта – на 5,52 % ( $p \leq 0,05$ ) и на 90 сутки – 6,30 %. К концу опыта зарегистрировано повышение концентрации креатинина (на уровне тенденции) у крыс, получавших флавобетин, с разницей относительно контрольных аналогов в 8,65 и 4,33 % соответственно по группам.

Все остальные отклонения носили случайный характер, были недостоверны и не выходили за пределы видовой нормы (табл. 12).

Таблица 12 – Влияние флавобетина на биохимические показатели крови крыс в хроническом опыте ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
45 день исследований			
Холестерин, ммоль/л	2,4±0,18	2,5±0,12	2,6±0,26
Глюкоза, ммоль/л	6,2±0,21	5,7±0,36	6,1±0,24
АлАТ, Ед/л	98,3±6,9	82,5±4,5	97,4±7,3
АсАТ, Ед/л	143,8±9,5	147,4±8,3	131,9±5,8
Об. билирубин, мкмоль/л	7,94±0,21	8,02±0,17	8,16±0,39
Пр. билирубин, мкмоль/л	2,50±0,18	2,36±0,29	2,54±0,25
Кальций общий, ммоль/л	2,6±0,64	2,7±0,36	2,5±0,29
Фосфор неорганический, ммоль/л	3,1±0,12	2,9±0,18	3,2±0,25
90 день исследований			
Холестерин, ммоль/л	2,8±0,29	2,7±0,25	2,6±0,31
Глюкоза, ммоль/л	7,9±0,14	8,1±0,21	7,8±0,09
АлАТ, Ед/л	101,2±4,1	99,4±3,4	104,6±3,8
АсАТ, Ед/л	174,6±8,4	167,2±5,8	169,4±3,4
Об. билирубин, мкмоль/л	8,76±0,26	7,82±0,19	8,42±0,16
Пр. билирубин, мкмоль/л	2,72±0,17	2,48±0,12	2,83±0,21
Кальций общий, ммоль/л	2,3±0,12	2,1±0,06	2,2±0,09
Фосфор неорганический, ммоль/л	3,3±0,16	3,5±0,11	3,4±0,18

В конце опыта по изучению хронической токсичности флавобетина по пять крыс из каждой группы было подвергнуто полной некропсии с оценкой поверхности тела, всех проходов, черепной, грудной, брюшной полостей и их содержимого.

При макроскопическом исследовании опытных крыс, характерных изменений анатомического строения и топографии внутренних органов установлено не было, что может свидетельствовать об отсутствии токсического влияния изучаемой кормовой добавки. Шерсть была блестящей, без очагов облысения. Кожа обычной окраски без признаков раздражения. Слизистая

оболочка глаз, носовых ходов и ротовой полости бледно-розового цвета, без наложений, прозрачная, влажная. При гистологическом исследовании внутренних органов животных из опытных и контрольной групп патологических изменений также не было выявлено.

В таблице 13 представлены данные по массе внутренних органов крыс из всех экспериментальных групп.

Таблица 13 – Массы внутренних органов крыс в опыте по определению хронической токсичности флавобетина, г ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Органы	Группы		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
Сердце	0,78±0,05	0,71±0,03	0,74±0,08
Легкие с трахеей	2,14±0,03	2,16±0,06	2,12±0,06
Печень	7,15±0,12	7,12±0,15	7,14±0,18
Селезенка	0,58±0,05	0,60±0,03	0,60±0,04
Почки	1,96±0,06	1,98±0,03	1,96±0,05
Желудок	1,62±0,02	1,64±0,04	1,68±0,05

Анализируя эти данные видно, что существенной разницы в массе внутренних органов в опытных и контрольной группах не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии дополнительной нагрузки на органы, а также токсического воздействия изучаемой кормовой добавки и о ее хорошей переносимости организмом крыс.

### 3.4.3 Оценка местнораздражающих свойств

Оценку местнораздражающих свойств флавобетина проводили в условиях вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института на двух видах лабораторных животных – кроликах и морских свинках.

Первый этап включал в себя изучение раздражающего действия кормовой добавки на слизистые оболочки глаз кроликов. Предварительно трем животным в конъюнктивальный мешок обоих глаз закапывали по две капли дистиллированной воды, затем под верхнее веко одного глаза вводили по две капли 10%-ного раствора флавобетина (рис. 12). Во второй глаз аналогичным способом вводилось по две капли дистиллированной воды. После внесения растворов у внутреннего угла глаза кролика на минуту прижимался слезоносовой канал.



Рис. 12 – Введение флавобетина под верхнее веко кролика

Учет реакции проводился через 5 и 15 минут (быстрая реакция) и через 24 и 48 часов (реакция замедленного типа). При офтальмологическом обслед-

довании учитывалось общее состояние слизистой оболочки глаза и век, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, секреция слезы – в баллах по классификации А. Majda и К. Chrusaieleska (1973) (табл. 14).

Таблица 14 – Критерии оценки раздражающего действия на слизистые оболочки глаз лабораторных животных

Степень интенсивности реакции	Оценка в баллах	Раздражающий эффект
Отсутствие реакции	0	отсутствует
Гиперемия – нет	0	отсутствует
Гиперемия слабой выраженности	1	слабый
Гиперемия средней выраженности	2	слабый
Выраженная гиперемия	4	слабо выраженный
Лакримация – нет	0	отсутствует
Лакримация слабо выражена	1	слабый
Лакримация средней выраженности	4	слабо выраженный
Лакримация выраженная	5	умеренный
Нагноение отсутствует	0	отсутствует
Гнойные выделения	6	выраженный
Нагноение выраженное, истечение гноя на кожные покровы	10	сильно выраженный
Повреждение роговицы отсутствует	0	отсутствует
Повреждение роговицы средней выраженности	6	выраженный
Повреждение роговицы разлитое, помутнение выраженное	10	сильно выраженный
Отек век отсутствует	0	отсутствует
Отек век выражен	10	сильно выраженный

Оценка степени повреждения глаза суммировались по всем показателям, после чего вычислялся средний суммарный балл для данной группы экспериментальных животных. Также осуществляли контроль роговичного рефлекса, нанесение раздражения осуществляли при помощи прикосновения к центральной зоне роговице глаза тонкого конца влажного жгута ваты. Роговичный рефлекс при механическом раздражении роговицы оценивали визуально по реакции отдергивания головы, смыканию век (блефароспазм, мигание), втягиванию глазного яблока.

В результате выявлено, что после воздействия флавобетина на конъюнктиву кроликов в среднем через десять минут животные начали проявлять кратковременное беспокойство и попытки расчесать глаз, но через 5 минут состояние животных нормализовалось. Последующими наблюдениями не установлено нарушений в клиническом состоянии кроликов (температура тела, пульс и количество дыхательных движений).

Второй этап опыта заключался в определении местно-раздражающего действия кормовой добавки флавобетин на морских свинок методом кожных аппликаций.



Рис. 13 – Местное нанесение флавобетина на выстриженный участок кожи морской свинки

Для опыта сформировали две группы животных: 1 опытная (n=9) и 2 контрольная (n=3). Перед началом эксперимента у каждого животного контрольной и опытной групп выстригли и затем выбривали участок кожи площадью 2×2 см слева в области коленной складки, тщательно избегая случайных повреждений кожных покровов. Затем равномерно распределяли флавобетин по поверхности выстриженного участка в форме 10 %-го раствора в дозах 0,02; 0,05 и 0,10 мл/см<sup>2</sup> (по 3 морских свинки на дозу) слегка втирая в кожу (рис. 13). Трех контрольным морским свинкам распределяли по поверхности кожи аналогичный объем дистиллированной воды.

На выстриженную поверхность тела с противоположной стороны наносили дистиллированную воду. Наличие раздражающего действия регистрировали через 30 минут, 1, 6, 12, 24 часа и потом ежедневно в течение 14 суток после нанесения изучаемых веществ.

Результаты действия изучаемых веществ при нанесении на кожные покровы оценивали полуколичественно в баллах в соответствии с классификацией, представленной в таблице 15, выраженность эритемы определяли визуально, величину отека определяли путем измерения толщины кожной складки (в мм), отмечали так же наличие признаков отека и гиперемии, трещин и шелушения эпидермиса, появление язв и некроза кожных покровов.

Таблица 15 – Критерии оценки интенсивности эритемы и отека

Показатель	Оценка в баллах
Эритема отсутствует	0
Эритема слабая, едва	1
Эритема умеренно выраженная	2
Эритема выраженная	3
Эритема резко выраженная	4
Отек отсутствует	0
Отек слабой интенсивности до 0,5 мм	1
Отек умеренной интенсивности 0,6-1,0 мм	2
Отек выраженной интенсивности 1,1-2,0 мм	3
Отек резко выражен $\geq 2,0$ мм	4

Оценку степени эритемы и отека суммировали для каждого подопытного животного, после чего вычисляли среднюю оценку раздражающего эффекта для группы экспериментальных животных. Оценка раздражающего действия проводили согласно классификации, приведенной в таблице 16.

Таблица 16 – Критерии суммарной оценки раздражающего действия на кожные покровы

Классы	Суммарный балл выраженности эритемы и отека	Выраженность раздражающего действия
0	0	Отсутствие
1	0,2–2	Слабораздражающее действие
2	2,1–4	Умеренное
3	4,1–6	Выраженное
4	6,1–8	Резко выраженное раздражающее действие
5	–	Чрезвычайно сильное (некроз от неразведенного продукта)

В результате проведенного опыта по оценке местно-раздражающих свойств флавобетина установлено, что общее состояние животных оставалось без изменений, не выявлено беспокойства, повышения или снижения двигательной активности, изменений частоты сердечных сокращений, дыхательных движений, температуры тела, аппетит сохранен, со стороны кожного покрова патологических изменений не выявлено, целостность кожи не нарушена, гиперемия и отечность отсутствует, при пальпации места аппликации болевая реакция не отмечалась.

Таким образом, в результате проведенных исследований, установлено, что кормовая добавка флавобетин при попадании на слизистые оболочки глаз и кожные покровы лабораторных животных не оказывает местно-раздражающего действия.



### Заключение по разделу

Выполненные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что однократное пероральное введение лабораторным крысам флавобетина в дозе 6613,7 мг/кг массы тела переносится ими без видимых последствий, с учетом этого кормовая добавка классифицируется как малотоксичная и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Результаты проведенных исследований при длительном применении флавобетина нелинейным крысам в дозах, составляющих 1/10 и 1/20 от максимально введенной дозы в остром опыте, не выявили его токсического действия на организм лабораторных животных. При этом кормовая добавка оказывает положительное влияние на ряд показателей крови, стимулируя эритропоэз и белковый обмен, проявляет ростостимулирующее действие.

Экспериментально доказано отсутствие у флавобетина местно-раздражающего эффекта.

Таким образом, установлено, что кормовая добавка флавобетин как при кратковременном, так и при длительном применении безвредна для животных [77, 78].

### **3.5 Фармакологические свойства флавобетина**

#### **3.5.1 Изучение фармакологической эффективности флавобетина при экспериментальном моделировании общей гипертермии у лабораторных животных**

Гипертермия – это состояние организма, вызванное нагреванием всего тела или его части до уровня, превышающего границы обычного теплового режима. Состояние организма при общем перегревании тела животных представляет собой один из вариантов стресса, так как гипертермия – явление, в отличие от лихорадочных состояний, пассивное, развивающееся на фоне максимального напряжения физиологических механизмов теплоотдачи.

Изучение фармакологической эффективности флавобетина при общей гипертермии лабораторных животных выполнено в условиях вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института. Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования общей гипертермии и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики, изложенным в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых с экспериментальной и научной целью.

Для изучения фармакологических свойств и выявления наиболее эффективной дозы флавобетина экспериментально воспроизводили общую гипертермию на нелинейных крысах путем помещения животных в термостат на 30 минут при температуре 41°C, ежедневно в течение 5 дней, при этом дополнительным стрессирующим фактором являлось ограничение подвижности крыс. Предусматривалась стабильная подача воздуха для предупреждения кислородной гипоксии у животных.

В основное время крысы содержались в стационарных условиях вивария института – в клетках при температуре 22...24 °C и регулируемым световым режимом (12 часов «день», 12 часов «ночь»), отдельно самки и самцы. Животные получали стандартный сбалансированный пищевой рацион, доступ к воде был свободным.

В опыте участвовало пять групп по 10 крыс в каждой (5 самок и 5 самцов), ранжированных по возрасту, полу и массе тела, разброс в группах по исходной массе тела не превышал  $\pm 10\%$ : 1 – интактные животные, находящиеся в стандартных условиях вивария; крысы 2 контрольной и 3, 4, 5 опытных групп ежедневно в течение 5 дней подвергались тепловому воздействию; в опытных группах дополнительно использовали флавобетин в следующем режиме – за неделю до гипертермизации и в течение пяти дней моделирования теплового стресса (всего двенадцать суток применения), индивидуально в форме болусов, 1 раз в день, в дозах – 0,05 г/кг массы тела (3 группа), 0,1 г/кг массы тела (4 группа) и 0,15 г/кг массы тела (5 группа).

Таблица 17 – Схема опыта по изучению фармакологических свойств флавобетина на лабораторных животных при экспериментальном моделировании общей гипертермии

Группа (n=10)	Условия опыта		
1 контрольная	Температура 22–24 °С	Интактные	
2 опытная	Гипертермия – помещение крыс в термостат на 30 минут при температуре 41 °С, ежедневно в течение 5 дней, с дополнительным ограничением подвижности	Без добавок	
3 опытная		Флавобетин – за неделю до гипертермизации и в течение пяти дней моделирования теплового стресса (всего двенадцать суток применения)	0,05 г/кг массы тела
4 опытная			0,1 г/кг массы тела
5 опытная			0,15 г/кг массы тела

В течение опыта оценивали выживаемость животных по группам, изменение их клинического статуса, взвешивание проводилось три раза: первое – при формировании групп (фон); второе – на начало моделирования гипертермии (8 день); третье – по окончанию эксперимента (12 день).

Измерение ректальной температуры у крыс проводили в течение 5 дней непосредственно перед гипертермией (за 10-20 минут) и сразу после осуществления процедуры при помощи медицинского электротермометра.

Совокупность адаптационных процессов, направленных на выживание вида в значительной степени определяет поведение животных. Поэтому тест «открытое поле» широко применяется в фармакологии при оценке новых лекарственных средств. Принцип метода заключался в количественном измерении двигательного компонента, ориентировочной реакции и эмоциональной реактивности животных. Для оценки фармакологической эффективности флавобетина на 5 день экспериментальной гипертермии, через час после завершающего воздействия 6 крыс из каждой группы (3 самки и 3 самца) проходили тест «открытое поле». Установка для тестирования представляет собой квадратную площадку площадью 1 м<sup>2</sup>, разделенную на 16 квадратов, ограниченную непрозрачными бортами высотой 20 см. В площадке имеется 9 отверстий, моделирующих норки. Животное помещалось в центр площадки (в условия, не типичные для обитания крыс – открытое, освещенное, полностью замкнутое пространство), эксперимент проходил в полной тишине без посторонних звуков. В течение 3 минут оценивались следующие элементы поведения крыс: двигательная активность – за показатель горизонтальной двигательной активности принимали число пересеченных квадратов; исследовательская активность – данный параметр оценивали по количеству вертикальных стоек на задних лапах (пристеночных и свободных стоек); эмоциональный статус оценивали по таким критериям как количество и продолжительность актов груминга (все разновидности данной реакции, заключающиеся, главным образом, в вылизывании и почесывании), количество дефекаций (общее количество боллосов).

Процесс тестирования записывался с помощью веб-камеры и автоматическим переносом видеозаписи на компьютер. После тестирования крысу помещали обратно в клетку, поле тщательно обрабатывалось спиртовым раствором и промывалось водой перед помещением следующей крысы.

В конце опыта у пяти крыс из каждой группы была взята кровь для лабораторных исследований, у которых после эвтаназии также проводили патологоанатомическое и гистологическое исследование органов и тканей [109].

Лабораторные исследования состояли из определения в цельной крови – ОАК и уровня продуктов ПОЛ, в сыворотке крови – биохимических показателей, МСМ и кортизола.

Микроструктуру внутренних органов изучали общепринятыми в патогистологии методами. Фиксация препаратов проводилась в 10 % нейтральном формалине. После фиксации образцы были обезвожены в серии батареи спиртов (изопропанол), подготовлены в промежуточной среде (минеральное масло изопропанол) и залиты в парафин. Парафиновые блоки были микрометрированы на срезы толщиной 5–7 мкм и окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты исследовали и фотографировали при помощи микроскопа Микромед–3 с видеоокуляром TourCam 10.0 MP.

В результате проведенных исследований установлено, что многократное термическое воздействие на лабораторных крыс проявилось их общим угнетением, учащением дыхания, жаждой, снижением аппетита – эти признаки во 2 опытной группе сохранялись в течение 1–1,5 часов, в дальнейшем происходила стабилизация состояния. У животных из опытных групп, получавших флавобетин, клиническая выраженность стрессовой реакции при общей гипертермии была значительно слабее и проходила спустя 35–55 минут, с наилучшими результатами в 4 и 5 группах. Гибели крыс за период опыта зарегистрировано не было.

Динамика массы тела лабораторных животных демонстрирует (табл. 18), что превентивное применение флавобетина в течение недели до начала экспериментальной гипертермии способствует увеличению массы тела крыс относительно интактного контроля на 2,33 % (3 группа), 6,44 % (4 группа) и 5,50 % (5 группа). На фоне многократного термического воздействия к концу

опыта у крыс 2 и 3 опытной групп зарегистрировано снижение массы тела на 5,87 и 1,61 % соответственно.

Таблица 18 – Влияние флавобетина на динамику массы тела крыс при многократном термическом воздействии, г ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Масса тела	Группы				
	1 интактная	2 контроль	3 опытная	4 опытная	5 опытная
Фон	253,7±3,2	255,7±2,8	249,7±3,6	254,9±4,3	251,5±5,1
8 день	265,6±4,9	267,6±3,5	271,8±2,4	282,7±3,3*	280,2±2,4*
Изменение в %	+ 4,48	+ 4,45	+ 8,13	+ 9,83	+ 10,24
* $p \leq 0,05$ степень достоверности по отношению к 1 интактной группе					
Общая гипертермия					
12 день	272,3±3,8	251,9±2,9	267,5±5,7	283,9±3,9*	282,5±2,7*
Изменение в %	+ 2,52	- 5,87	- 1,61	+ 0,42	+ 0,82
* $p \leq 0,05$ степень достоверности по отношению ко 2 контрольной группе					

В 4 и 5 опытных группах отмечено увеличение массы тела на 0,42 и 0,82 %. У интактных аналогов масса тела за этот период возросла на 2,52 %. Следовательно, применение крысам фармакокоррекции флавобетинном при моделировании общей гипертермии улучшает их весовые показатели от 6,19 до 12,70 % относительно контрольной группы.

Температура тела является комплексным показателем теплового состояния организма животных. По данным проведенной термометрии, ректальная температура крыс сразу после термического воздействия повышалась во всех группах – во второй контрольной группе до  $39,6 \pm 0,3$  °C, а в опытных группах до  $38,9 \pm 0,2$  °C (3 группа),  $38,5 \pm 0,3$  °C (4 группа) и  $38,4 \pm 0,1$  °C (5 группа). У интактных животных данный показатель регистрировался на уровне  $37,2 \pm 0,2$  °C. Разница между опытными и контрольными крысами составила: в 3 группе – 1,77 %; в 4 группе – 2,78 %; в 5 группе – 3,03 %. Следовательно, адаптивные свойства флавобетина способствуют оптимизации температурного баланса организма лабораторных животных на фоне экспериментальной гипертермии.

По результатам проведенного теста «открытое поле» установлено, что после пяти суток ежедневного общего перегревания у крыс к концу опыта наблюдалось угнетение активно-поисковой составляющей поведения (табл. 19).

Начало активности крыс в 1 контрольной группе начиналось с первых секунд помещения на площадку. Животные из 2 группы проявляли незначительное исследовательское поведение в течение первой минуты тестирования, при этом наблюдалась низкая двигательная активность и расположение особей преимущественно на периферии площадки, общий характер активности на протяжении эксперимента характеризовался как пассивный. Применение флавобетина способствовало улучшению общего состояния крыс и оптимизации их двигательной активности при разнице с контрольными аналогами в среднем от 15 до 30 секунд. Что касается динамики двигательной активности, то количество посещенных квадратов в опытных группах относительно интактных крыс снизилось в 3 опытной группе – на 23,7 % (самки) и на 29,0 % (самцы); в 4 опытной группе – на 15,8 % (самки) и на 14,0 % (самцы), в 5 опытной группе – на 11,4 % (самки) и на 9,3 % (самцы). Во 2 контрольной группе разница составила 2,48 раза (самки) и 2,55 раза (самцы).

Количество вертикальных стоек свидетельствует о степени выраженности исследовательской активности крыс. За стойку мы принимали положение животного, когда оно отрывало передние лапы от пола и оставалось лишь на задних лапах. Результаты исследований указывают на различия в исследовательской деятельности по изучаемым группам животных – при общем перегревании крысы реже вставали на задние лапы при разнице относительно интактных крыс: по пристеночным стойкам во 2 контрольной группе – в 1,78 раза (самки) и в 1,80 раз (самцы), в 3 опытной группе – на 29,5 % (самки) и на 33,3 % (самцы), в 4 опытной группе – на 17,0 % (самки) и на 6,6 % (самцы), в 5 опытной группе – на 17,0 % (самки) и на 13,2 % (самцы); по свободным стойкам во 2 контрольной группе – в 1,85 раза (самки) и в 1,93 раз (самцы), в 3 опытной группе – на 24,6 % (самки) и на 25,9 % (самцы), в 4 опытной груп-

пе – на 13,1 % (самки) и на 13,8 % (самцы), в 5 опытной группе – на 14,8 % (самки) и на 15,5 % (самцы). Таким образом, применение флавобетина при тепловом стрессе лабораторных животных приводит к повышению исследовательской активности крыс, хотя и не достигает уровня интактных аналогов. Из литературных источников известно, что груминг у животных – важный поведенческий акт и естественный груминг относят к категории комфортного поведения. Помимо прямой биологической функции груминг часто используется как адаптивная реакция при боли, стрессе и т.д., являясь у грызунов специфической общепризнанной поведенческой реакцией на стресс. Известно, что сильный стресс приводит к снижению двигательной активности животных на фоне возросшего груминга, то же касается и реакции дефекации.

Анализ параметров эмоциональности крыс при многократном общем перегревании показывает разноплановое изменение исходных поведенческих реакций, которые отражают тревожность, депрессию, страх и эмоциональность, проявляющиеся как положительными, так и отрицательными паттернами. Зарегистрировано, что в группах на фоне гипертермирования отмечались более короткие акты дефекации по сравнению с интактным контролем, при этом адаптогенное действие флавобетина способствовало повышению длительности груминга крыс относительно животных 2 контрольной группы: в 3 опытной группе – на 42,9 % (самки) и на 26,7 % (самцы); в 4 опытной группе – на 35,7 % (самки) и на 13,3 % (самцы); в 5 опытной группе – на 21,4 % (самки) и на 6,7 % (самцы). В количестве актов груминга установлено незначительное изменение эпизодов в опытных группах относительно контроля.

Таким образом, применение флавобетина лабораторным животным снижает клинические признаки общей гипертермии, эмоциональной тревожности и изменения в ориентировочно-исследовательской деятельности крыс.



Таблица 19 – Результаты тестирования лабораторных крыс в тесте «открытое поле» при изучении фармакологических свойств флавобетина ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Показатели	Группы									
	1 интактная		Общая гипертермия							
			2 контрольная		3 опытная		4 опытная		5 опытная	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
Начало активности	с первых секунд		спустя 30-45 секунд		спустя 10-15 секунд		спустя 5-10 секунд		спустя 5-10 секунд	
Характер активности на протяжении эксперимента	оптимально активный		пассивный		смешанный – в начале пассивный, к концу среднеактивный		среднеактивный		среднеактивный	
Количество посещенных квадратов	22,8±1,0	21,4±1,4	9,2±0,9	8,4±1,6	17,4±1,2	15,2±0,8*	19,2±1,0*	18,4±1,6	20,2±0,8**	19,4±1,4
Пристеночные стойки	11,2±0,6	10,6±0,9	6,3±0,8	5,9±0,4	7,9±0,5	7,1±0,7	9,3±0,6**	9,9±0,4*	9,3±1,2	9,2±0,7*
Свободные стойки	6,1±0,3	5,8±0,2	3,3±0,7	3,0±0,2	4,6±0,4	4,3±0,5	5,3±0,7	5,0±0,2*	5,2±0,4	4,9±0,8
Дефекация, количество болюсов	1,4±0,02	1,5±0,01	3,3±0,05	2,4±0,03	2,0±0,05	1,9±0,04*	1,9±0,07**	1,7±0,01**	1,7±0,06	1,6±0,01**
Грумминг, число актов	4,0±0,2	3,9±0,1	4,1±0,4	3,8±0,5	4,2±0,3	3,9±0,3	4,1±0,4	4,0±0,5	4,2±0,6	3,9±0,2
Грумминг, общая длительность сек.	20,1±1,3	21,6±0,7	14,1±0,8	15,9±1,5	17,0±1,1	18,4±0,9*	17,9±1,4	18,1±0,8*	18,7±1,3	19,2±0,7**

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

При изучении влияния флавобетина на биохимические показатели крыс после многократного термического воздействия (табл. 20) установлено, что у контрольных крыс зарегистрирована гиперпротеинемия при разнице относительно интактной группы в 21,2 %. В опытных группах содержание общего белка в сыворотке крови хотя и было выше показателей интактной группы, но находилось в пределах референсных значений. Следовательно, применение флавобетина способствовало оптимизации концентрации общего белка при разнице относительно контрольных аналогов – в 3 группе на 4,9 %, в 4 группе на 10,3 % ( $p \leq 0,01$ ) и в 5 группе на 7,5 % ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 20 – Влияние флавобетина на биохимические показатели крыс при многократном термическом воздействии ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы				
	1 интактная	2 контрольная	3 опытная	4 опытная	5 опытная
Общий белок, г/л	68,3±0,93	82,8±1,28	78,7±0,55	74,3±0,62**	76,6±0,81*
Мочевина, ммоль/л	7,23±0,12	10,92±0,26	8,98±0,28	8,77±0,11**	7,93±0,14*
Креатинин, ммоль/л	41,6±3,42	64,1±2,85	50,5±3,14*	49,1±4,15	45,6±3,78*
Холестерин, ммоль/л	1,92±0,05	2,56±0,09	2,37±0,12	2,22±0,17	2,17±0,03
Глюкоза, ммоль/л	7,24±0,33	5,15±0,56	6,71±0,48*	6,33±0,29**	6,85±0,21*
Триглицериды, ммоль/л	0,59±0,08	0,27±0,03	0,38±0,01*	0,45±0,07**	0,51±0,05**
АлАТ, Ед/л	88,5±5,6	198,6±6,7	136,2±4,3*	101,7±3,9**	97,9±5,5*
АсАТ, Ед/л	120,8±6,9	225,8±10,4	183,3±11,5	172,8±9,5*	157,4±7,6*
Общий билирубин, мкмоль/л	5,88±0,83	7,94±0,57	7,23±0,44	6,55±0,39	6,99±0,65
Кальций общий, ммоль/л	1,43±0,11	1,85±0,15	1,69±0,09	1,73±0,17	1,55±0,15
Фосфор неорг., ммоль/л	2,12±0,13	2,85±0,24	2,63±0,22	2,38±0,09	2,44±0,17

Примечание: различия достоверны \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$  относительно контрольной группы

Повышение концентрации мочевины, креатинина и холестерина в сыворотке крови указывает на сдвиги в белковом и липидном обменах организма лабораторных животных вследствие повреждающего стрессорного воз-

действия. У контрольных крыс разница относительно интактной группы составила: по мочеvine – 51,0 %; по креатинину – 54,1 %; по холестерину – 33,3 %. Увеличение этих показателей в сыворотке крови при тепловом стрессе может свидетельствовать о нарушении азотовыделительной функции почек вследствие нарушения внутриорганной микроциркуляции, развития циркуляторной гипоксии, активизации свободнорадикальных процессов. Повышению уровня креатинина способствует также усиление процессов катаболизма и разрушение пуриновых оснований при стрессе. Разница в этих показателях между крысами, получавшими флавобетин, и контрольными аналогами составила: в концентрации мочеvine – по 3 группе 17,8 %, по 4 группе 19,7 % ( $p \leq 0,01$ ) и по 5 группе 27,4 % ( $p \leq 0,05$ ); в концентрации креатинина – по 3 группе 21,2 % ( $p \leq 0,05$ ), по 4 группе 23,4 % и по 5 группе 28,9 % ( $p \leq 0,05$ ); в концентрации холестерина – по 3 группе 7,4 %, по 4 группе 13,3 % и по 5 группе 15,2 %.

Снижение уровня глюкозы у контрольных крыс относительно интактной группы составило 28,5 %. Поскольку уровень энергозатрат организма при сильном стрессе может превысить основной обмен в два раза, то увеличившиеся при стрессе энергетические потребности обеспечиваются за счет утилизации глюкозы. Выделение катехоламинов при стрессе мобилизует энергетические ресурсы, так как гликогенолиз, поставляющий глюкозу для гликолиза, активируется под влиянием катехоламинов в тканях сердца, печени, мышцах. Установленное нами снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови крыс после многократного термического воздействия свидетельствует об исчерпании запасов гликогена печени либо об интенсивном использовании глюкозы тканями организма. Применение флавобетина улучшало адаптационный потенциал организма животных, поскольку разница в уровне глюкозы на конец опыта с контролем составила: в 3 группе – 30,3 % ( $p \leq 0,05$ ); в 4 группе – 22,9 % ( $p \leq 0,01$ ); в 5 группе – 33,1 % ( $p \leq 0,05$ ).

На фоне теплового стресса у животных зафиксировано снижение концентраций триглицеридов в сыворотке крови. У контрольных крыс относи-

тельно интактной группы снижение составило 54,2 %, что возможно из-за увеличения элиминации этих веществ из организма, а также вследствие характерных для гипертермии процессов – высокой активности липопротеин-липазы, гиперинсулинемии и снижения количества субстрата для синтеза глюкозы. Разница у опытных крыс в уровне триглицеридов относительно контроля составила: в 3 группе – 40,7 % ( $p \leq 0,05$ ); в 4 группе – 66,6 % ( $p \leq 0,01$ ); в 5 группе – 88,9 % ( $p \leq 0,01$ ).

После многократного термического воздействия значения АлАТ и АсАТ в сыворотке крови контрольных крыс превышали интактные показатели соответственно на 124,4 и 86,9 %, что указывает на развитие цитолитического синдрома в печени в результате нарушения внутripеченочной гемодинамики, приводящей к ишемии и активизации перекисного окисления липидов мембран гепатоцитов. Гиперферментемия аспаратаминотрансминазы может быть также связана с нарушением проницаемости мембран клеток органов депонирования молекул этого фермента – сердца и легких. Некоторые авторы отмечали, что при воздействии экстремальных факторов может происходить стрессорное повреждение миокарда связанное с липотропным эффектом катехоламинов и глюкокортикоидов. Дополнительным возможным объяснением увеличения активности ферментов, связанных с энергообеспечением клеток, может быть изменение потребности организма в продуктах реакции, катализируемой этим ферментом в соответствующем органе, и, прежде всего, в поддержании энергообеспечения клеток; так, аминотрансферазы регулируют энергетическое звено организма, катализируя переаминирование аминокислот, которые как субстрат входят в запасной путь цикла Кребса для быстрого и короткого пути выработки энергии при «острой» нехватке энергии [80, 97].

Применение флавобетина способствует снижению активности аминотрансфераз в сыворотке крови при разнице с контрольными аналогами: в концентрации АлАТ – по 3 группе 31,4 % ( $p \leq 0,05$ ), по 4 группе 48,8 %

( $p \leq 0,01$ ) и по 5 группе 50,7 % ( $p \leq 0,05$ ); в концентрации АсАТ – по 3 группе 18,8 %, по 4 группе 23,5 % ( $p \leq 0,05$ ) и по 5 группе 30,3 % ( $p \leq 0,05$ ).

Глюкокортикоидные гормоны относятся к показателям, позволяющим оценить степень влияния стресс-факторов и развитие в организме адаптационных процессов. С учетом этого, нами было исследовано содержание кортизола в сыворотке крови лабораторных животных при тепловом стрессе (рис. 14). В результате многократного термического воздействия было зарегистрировано повышение уровня кортизола в сыворотке крови с разницей между интактной и контрольной группой в 60,3 %. Применение флавобетина способствовало снижению концентрации кортизола относительно контрольных аналогов в 3 группе – на 9,5 %, в 4 группе – на 19,0 % ( $p \leq 0,05$ ) и в 5 группе – на 18,3 % ( $p \leq 0,01$ ).

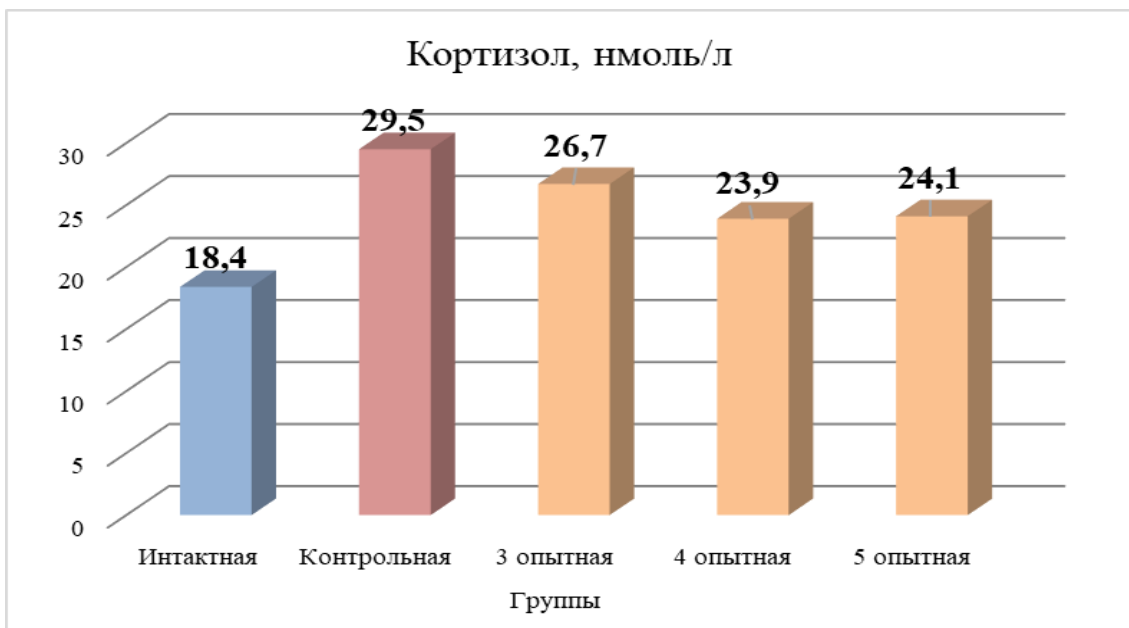


Рис. 14 – Влияние флавобетина на уровень кортизола в крови крыс при многократном термическом воздействии ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

При изучении влияния флавобетина на гематологические показатели крыс (табл. 21) установлено, что при гипертермическом воздействии в кровотоке животных наблюдаются разнонаправленные изменения со стороны системы гемостаза.

Таблица 21 – Влияние флавобетина на гематологические показатели крыс при многократном термическом воздействии ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатель	1 интактная	2 контрольная	3 опытная	4 опытная	5 опытная	Норма
WBC (Лейкоциты), $10^9/\text{л}$	11,2±0,35	6,7±0,24	7,6±0,38*	8,9±0,22**	8,7±0,35*	8,0-23,0
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0	0,05±0,001	0,03±0,002	0	0	0,1-1,2
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	3,44±0,11	1,32±0,18	1,56±0,34	1,70±0,25*	1,73±0,15**	1,7-9,0
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	5,28±0,66	8,56±0,43	7,95±0,82	6,84±0,56	7,11±0,39	4,4-17,3
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,56±0,01	1,22±0,03	0,78±0,05*	0,74±0,02**	0,69±0,04*	0,1-1,2
RBC (Эритроциты), $10^{12}/\text{л}$	9,33±1,43	7,24±1,56	8,29±0,73	8,51±0,69	8,25±0,35	6,2-11,0
HGB (Гемоглобин), г/л	135,9±10,4	97,6±9,12	122,6±5,33	124,8±8,11	120,5±10,5	120-180
HCT (Гематокрит), %	31,8±2,26	24,8±3,11	28,2±4,82	27,9±2,87	29,9±4,13	23-55
PLT (Тромбоциты), $10^9/\text{л}$	375,6±22,4	188,6±10,3	242,7±15,9	289,3±18,6	311,7±20,8	200-600
PCT (Тромбокрит), %	0,35±0,04	0,15±0,01	0,21±0,09	0,25±0,05	0,27±0,03*	0,1-0,6
PDW (Анизоцитоз тромбоцитов), %	16,5±2,15	20,2±3,44	18,3±2,86	17,9±1,59	15,1±3,72	10,0-18,0

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

Так, во 2 контрольной группе зарегистрировано снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов, составившее в абсолютных значениях от нижней границы нормы для животных этого вида – по лейкоцитам  $1,3 \times 10^9/\text{л}$  и нейтрофилам  $0,38 \times 10^9/\text{л}$ .

Применение флавобетина позволяет снизить развитие лейкопении, поскольку в 4 и 5 опытных группах эти показатели регистрировались на уровне нижней границы нормы, а в 3 опытной группе снижение от референсных значений составило по лейкоцитам –  $0,4 \times 10^9/\text{л}$  и по нейтрофилам –  $0,14 \times 10^9/\text{л}$ . В целом разница между опытными животными в сравнении с контрольными крысами в относительных значениях составила: по лейкоцитам – 13,4 % (3 группа), 32,8 % (4 группа) и 29,9 % (5 группа); по нейтрофилам – 18,2 % (3 группа), 28,8 % (4 группа) и 31,1 % (5 группа).

Таким образом, на пятые сутки после воздействия общей гипертермии у крыс отмечается уменьшение содержания в крови относительного и абсолютного количества иммунокомпетентных клеток, что возможно связано с тем, что повышенные концентрации глюкокортикоидов при термическом стрессе вызывают апоптоз лимфоидных элементов организма.

При воздействии высокой внешней температуры у крыс наблюдался моноцитоз – у контрольных крыс относительно интактной группы этот показатель был выше в 2,1 раза.

Применение флавобетина способствовало оптимизации пула моноцитов в организме животных, и этот показатель в опытных группах регистрировался на уровне референсных значений при разнице с контролем: в 3 группе – 36,1 % ( $p \leq 0,05$ ); в 4 группе – 39,3 % ( $p \leq 0,01$ ); в 5 группе – 43,4 % ( $p \leq 0,05$ ). Поскольку, основной функцией моноцитов является фагоцитоз (поглощение и переваривание микроорганизмов, собственных отмирающих клеток и т.д.), то и повышение показателя возможно происходит из-за массовых катаболических процессов в организме крыс, обусловленных тепловым стрессом.

В результате развития общей гипертермии у животных зафиксирована тенденция к снижению концентрации эритроцитов, при разнице у контроль-

ных крыс относительно интактной группы в 22,4 %. В опытных группах уровень эритроцитов был выше контроля: в 3 – на 11,1 %; в 4 – на 8,8 %; в 5 – на 11,6 %.

При многократном гипертермическом воздействии со стороны тромбоцитарного гемостаза у лабораторных животных отмечалось снижение показателей тромбоцитов и тромбокрита, при незначительном увеличении анизоцитоза тромбоцитов. Так, в опытных группах разница в сравнении с контрольными крысами составила: по тромбоцитам – 28,7 % (3 группа), 53,4 % (4 группа) и 65,3 % (5 группа); по гематокриту (в абсолютных значениях) – 13,7 % (3 группа), 12,5 % (4 группа) и 20,6 % (5 группа).

Возможно, установленные изменения связаны с тем, что тромбopoэтин (гормон, который вырабатывается в печени, почках и мышечной ткани) помогает организму регулировать уровень тромбоцитов, и если происходит какой-либо сбой (в данном случае на фоне многократного гипертермического воздействия), то организм перестает вырабатывать тромбopoэтин и количество тромбоцитов в крови снижается – развивается тромбоцитопения [117].

Таким образом, экспериментально установлено, что при многократном гипертермическом воздействии на фоне стресс-реакции в организме лабораторных животных, наряду с повышением температуры тела, происходят специфические изменения в клетках белой крови – лейкопения, нейтропения и моноцитоз, а со стороны тромбоцитарного гемостаза – снижение показателей тромбоцитов и тромбокрита, при незначительном увеличении анизоцитоза тромбоцитов. Применение флавобетина способствует оптимизации гематологических показателей лабораторных животных при экспериментальной гипертермии.

Проведенными исследованиями установлено, что многократное термическое воздействие сопровождается активизацией процессов перекисного окисления липидов в организме крыс (табл. 22). Разница между интактной группой и 2 контрольной составила: по ДК – в 2,21 раза; КД – 3,5 раза и МДА – 1,53 раза.



Таблица 22 – Влияние флавобетина на уровень продуктов перекисного окисления липидов в крови крыс при многократном термическом воздействии ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Группы	ДК, ед.опт.пл./мг липидов	КД, ед.опт.пл./мг липидов	МДА, мкмоль/л крови
1 интактная	0,547±0,029	0,327±0,035	2,08±0,09
2 контрольная	1,212±0,082	1,148±0,079	3,19±0,07
3 опытная	0,783±0,031*	0,577±0,096	2,58±0,06*
4 опытная	0,571±0,021**	0,480±0,034**	2,43±0,011*
5 опытная	0,595±0,056*	0,522±0,018**	2,51±0,014*

Примечание: различия достоверны \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$  относительно контрольной группы

В конце опыта у опытных животных (получавших флавобетин) разница в сравнении с контрольными крысами составила: в 3 группе по ДК – 35,4 % ( $p \leq 0,05$ ), КД – 49,7 % и МДА – 19,12 % ( $p \leq 0,05$ ); в 4 группе по ДК – в 2,1 раза ( $p \leq 0,01$ ), КД – в 2,4 раза ( $p \leq 0,01$ ) и МДА – 23,82 % ( $p \leq 0,05$ ); в 5 группе по ДК – в 2,0 раза ( $p \leq 0,05$ ), КД – в 2,2 раза ( $p \leq 0,01$ ) и МДА – 21,3 % ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, развитие интоксикации в организме лабораторных животных при общей гипертермии сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления липидов и обуславливает накопление, как первичных, так и вторичных продуктов, возникающих в результате окислительной деградации липидов. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в концентрации первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и кетодиенов, которые легко взаимодействуют с кислородом, образуя перекисные радикалы, обуславливающие дальнейшее развитие цепи перекисного окисления липидов. Содержание вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида изменилась менее значимо (концентрация этого метаболита в сыворотке крови отражает активность процессов перекисного окисления липидов в организме и служит маркёром степени эндогенной интоксикации).

Эффективность купирования эндотоксикоза под действием флавобетина наиболее выражена при дозировках 0,1 г/кг массы тела (4 группа) и 0,15 г/кг массы тела (5 группа).

Изучение уровня молекул средней массы (МСМ) значительно расширяет возможности углубленного понимания процессов, протекающих в организме при различного рода метаболических и патологических изменениях. Для выявления степени эндогенной интоксикации в организме лабораторных животных при многократном термическом воздействии в крови определяли содержание МСМ с помощью скрининг метода Н.И. Габриеляна, В.И. Липатова при двух длинах волн  $\lambda = 254$  нм и  $\lambda = 280$  нм. Концентрацию выражали показателями в оптических единицах центрифугата, полученного после осаждения белков плазмы 10 % раствором трихлоруксусной кислоты. Для регистрации оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра использовался спектрофотометр Эковью УФ-1100. Индекс распределения МСМ рассчитывали по формуле:  $ИР\ 254 / 280 = МСМ\ 254 / МСМ\ 280$ . Фракция МСМ 254 нм – токсическая фракция, представлена гидрофобными токсинами и продуктами неполного распада белков. Интенсивность УФ-поглощения при 280 нм определяется главным образом наличием ароматических хромофоров, и ее увеличение происходит вследствие накопления тирозин- и триптофансодержащих пептидов. Причиной этого может быть потеря белками ароматических аминокислот в результате окислительной модификации и фрагментации молекул. Более информативной является оценка коэффициента  $ИР\ 254 / 280$ , увеличение данного показателя может свидетельствовать об усилении катаболических процессов, стимуляции процессов перекисного окисления липидов и иммуногенеза. Результаты исследований представлены в таблице 23.

В ходе проведенных исследований установили, что показатели уровня МСМ в группах 2–5 на фоне экспериментальной общей гипертермии были выше интактного контроля. При этом максимальное повышение отмечалось во 2 контрольной группе, а минимальное – у животных 4 и 5 опытных групп.

При расчете разница относительно 1 интактной группы составила: во 2 группе – 2,6 раза ( $\lambda = 254$  нм) и 1,7 раз ( $\lambda = 280$  нм); в 3 группе – 1,8 раз ( $\lambda = 254$  нм) и 1,4 раза ( $\lambda = 280$  нм); в 4 группе – 1,5 раза ( $\lambda = 254$  нм) и 1,2 раза ( $\lambda = 280$  нм); в 5 группе – 1,4 раза ( $\lambda = 254$  нм) и 15,7 % ( $\lambda = 280$  нм).

Таблица 23 – Влияние флавобетина на уровень МСМ в крови крыс при многократном термическом воздействии ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Показатели	Группы				
	1 интактная	2 контроль	3 опытная	4 опытная	5 опытная
МСМ, 254 нм, усл. ед.	0,209±0,011	0,553±0,024	0,372±0,037*	0,314±0,016**	0,295±0,015**
МСМ, 280 нм, усл. ед.	0,231±0,019	0,397±0,035	0,318±0,022*	0,283±0,024*	0,274±0,012**
ИР 254 / 280	0,91	1,39	1,17	1,11	1,07

Примечание: различия достоверны \* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p \leq 0,01$  относительно контрольной группы

Превентивное применение флавобетина в условиях воздействия общей гипертермии на животных приводило к снижению эндотоксикоза в организме крыс, с разницей в опытных группах относительно контроля: в 3 группе – 1,4 раз ( $\lambda = 254$  нм) и 1,2 раза ( $\lambda = 280$  нм); в 4 группе – 1,8 раза ( $\lambda = 254$  нм) и 1,4 раза ( $\lambda = 280$  нм); в 5 группе – 1,9 раз ( $\lambda = 254$  нм) и 1,4 раза ( $\lambda = 280$  нм).

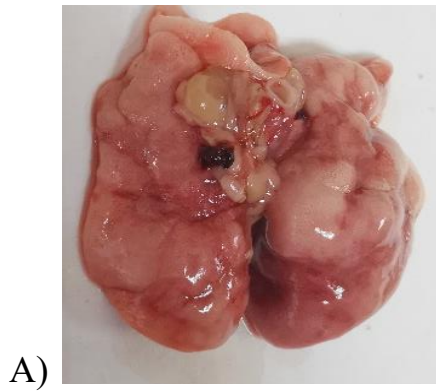
Для получения более полной картины изменений МСМ, мы вычисляли ИР (индекс распределения) 254 / 280, что в целом позволяет оценить направленность наблюдаемых изменений физиолого-биохимических и регуляторных процессов (в сторону патологии, либо нормы) и их соотношение между собой. Биологический смысл ИР 254 / 280 заключается в том, что этот индекс в основном показывает соотношение между содержанием маркеров патологических, токсических и интенсивных метаболических реакций в организме (МСМ при  $\lambda = 254$  нм) и маркеров физиологических регуляторных процес-

сов, принимающих участие в каскаде сложных реакций организма, возникающих в ответ на интоксикацию ( $\lambda = 280$  нм). Анализ ИР 254 / 280 показал, что по сравнению с интактной группой у животных после гипертермического воздействия данный показатель повысился: во 2 группе – на 52,7 %, в 3 группе – на 28,6 %, в 4 группе – на 22,0 %; в 5 группе – на 17,6 %. По результатам данного исследования можно говорить о протекторном действии флавобетина, который способствует сохранению естественного соотношения физиологически значимых фракций МСМ в организме лабораторных животных в условиях многократного термического воздействия.

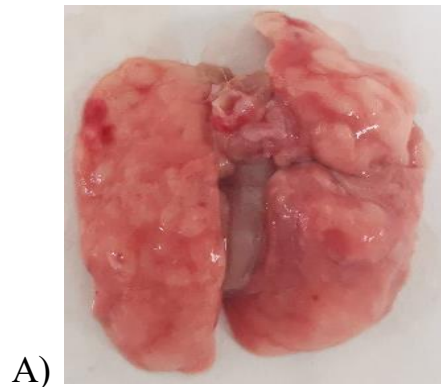
При патологоанатомическом исследовании установлено, что при тепловом стрессе у крыс наиболее выраженные патологические изменения происходят в органах кровеносной и дыхательной системы с максимальными проявлениями в контрольной группе.

У всех крыс из 2 группы отмечались признаки эмфиземы легких с множественными кровоизлияниями на поверхности паренхимы, местами выявлены абсцессы легкого (рис. 15-А). В группах с применением флавобетина у 8 животных из 15 обследованных в легких отмечались признаки гиперплазии, застойные явления легочной ткани в виде скопления жидкости в бронхиолах и альвеолах, у некоторых животных точечные кровоизлияния в паренхиме легких, у 3 – признаки воспаления легких (рис. 16-А).

На фоне многократного общего перегревания у крыс из 2 группы сердце было дряблой консистенции, коронарные артерии расширены, полнокровны, миокард истончен и увеличен в размере, признаки гиперплазии органа и миокардита (рис. 15-Б). В группах с применением флавобетина патологические изменения макроскопически выявлены не были, за исключением перикардита у 4 крыс, по-видимому, связанного с наличием воспаления легких у этих животных (рис. 16-Б).



А)



А)



Б)



Б)

Рис. 15 – Легкие и сердце крысы из 2 контрольной группы

Рис. 16 – Легкие и сердце крысы из 4 опытной группы

Гистологическое исследование – высокоточный метод диагностики, позволяющий определить патологические изменения в строении ткани. В результате проведенных исследований установлено, что при многократном термическом воздействии на лабораторных крыс наиболее выраженные патологические изменения происходят в тканях органов кровеносной и дыхательной систем, с максимальными нарушениями во 2 группе.

Гистологическое исследование легочной ткани крыс из 2 группы подтверждает наличие признаков пневмонии, а местами эмфиземы легких. Регистрируются обширные участки инфильтрации бронхов и бронхиол, лимфоидная пролиферация вокруг стенок сосудов и бронхиол (рис. 17).

У 10 крыс опытных групп из 15 (в 3 опытной – у всех; в 4 опытной – у трех; в 5 опытной – у двух) отмечались лимфоидная пролиферация и инфильтрация вокруг сосудов и бронхиол, характеризующаяся скоплением лимфоцитов за пределами мышечной оболочки, а также наличием экссудата внутри альвеол (рис. 18).

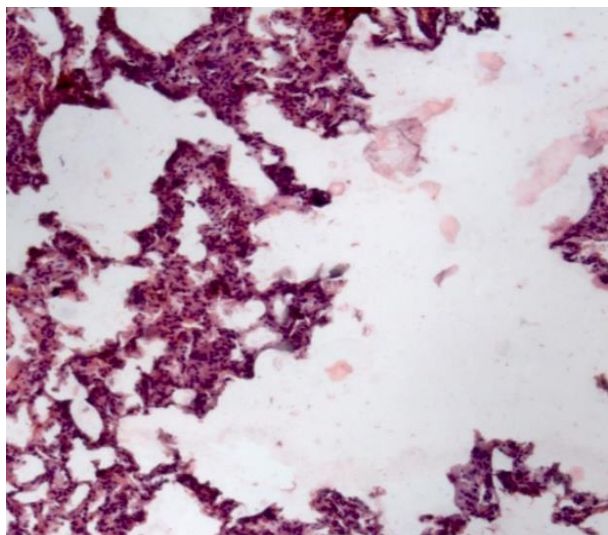


Рис. 17 – Обширный участок эмфиземы легкого, пролиферация лимфоидной ткани, экссудация у крысы 2 контрольной группы

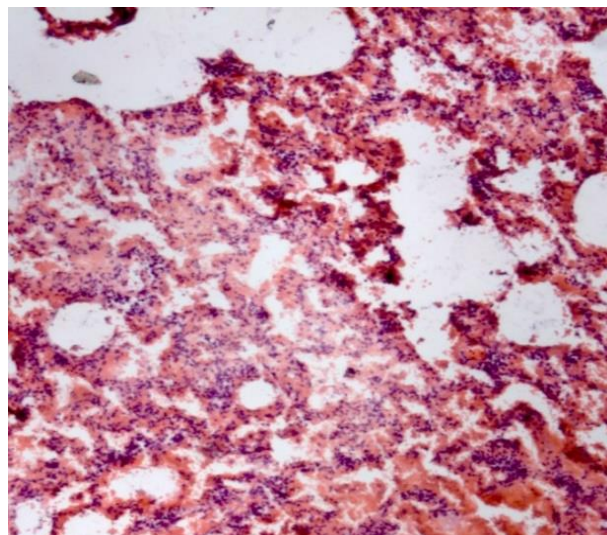


Рис. 18 – Лимфоидная пролиферация ткани легкого, экссудация в альвеолах у крысы 3 опытной группы

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

В структуре сердечной ткани крыс из 2 контрольной группы наблюдаются обширные участки лимфоидной пролиферации и воспалительной реакции миокарда (рис. 19). В ряде случаев кардиомиоциты в прилегающей зоне миокарда визуализировались набухшими, без поперечной исчерченности, с признаками миолиза. Изменения в кардиомиоцитах также проявлялись выраженной очаговостью, с неравномерной зернистостью.

В 4 группе патологические изменения характеризовались лишь небольшими участками пролиферации (рис. 20).



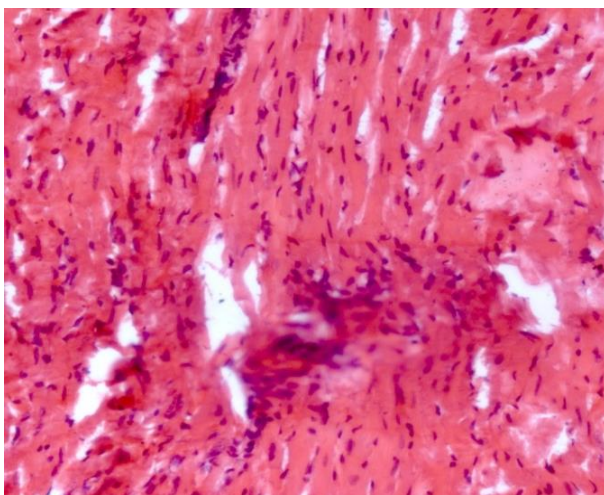


Рис. 19 – Обширный участок пролиферации вокруг сосудов сердца у крысы 2 контрольной группы

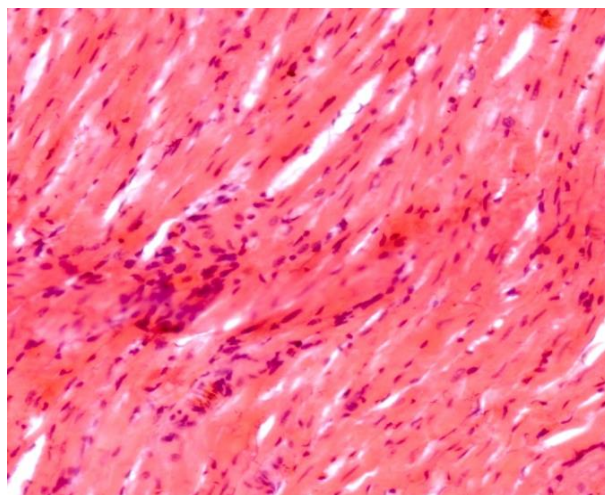


Рис. 20 – Небольшой участок пролиферации в миокарде у крысы 3 опытной группы

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

Патологические изменения в ткани печени были выявлены у всех животных с наиболее выраженными и массивными изменениями во 2 контрольной группе, где крысы не получали лечения и подвергались тепловому стресс-фактору. В опытных группах на фоне фармакокоррекции изменения структуры печени проявились в меньшей степени – наиболее значительно в 4 и 5 группах.

Так, в ткани печени у двух крыс контрольной группы (40 %) доминируют признаки гепатита, характеризующиеся лимфоидной пролиферацией, кровенаполненностью сосудов, с участками некроза, а у трех (60 %) – локальные фрагменты жировой дистрофии печени с избыточным отложением жировых капель внутри цитоплазмы гепатоцитов, местами в печени крыс данной группы прослеживаются участки некроза в виде безъядерной массы клеток – кариолизис клеток (рис. 21, 22).

В опытных группах у 26,6 % животных отмечались признаки гепатита в виде полнокровия органа и лимфоидной пролиферации сосудов и желчных протоков печени, а у остальных крыс отмечались небольшие участки зернистой дистрофии (рис. 23). Гистологическая картина ткани печени интактных крыс представлена на рис. 24 [107].

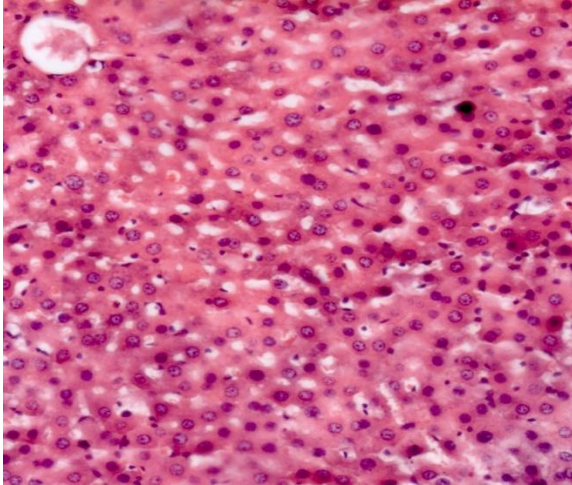


Рис. 21 – Участок жировой дистрофии печени у крысы из контрольной группы

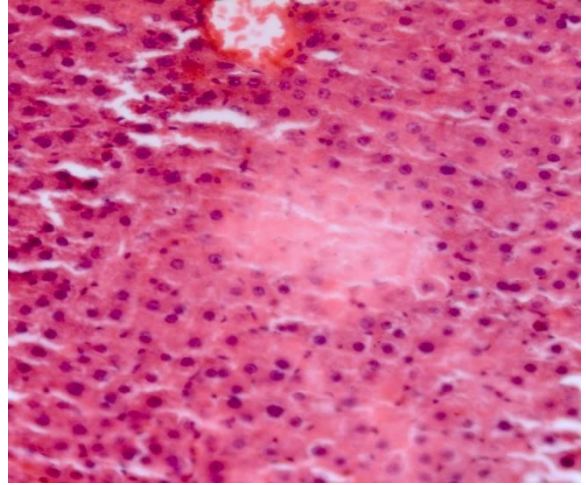


Рис. 22 – Участок некроза в печени крысы из контрольной группы

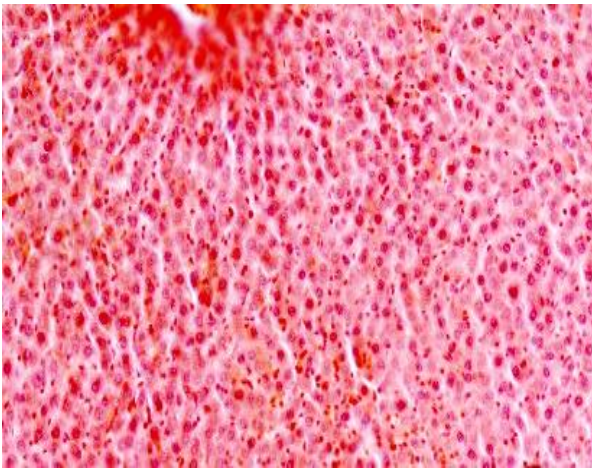


Рис. 23 – Участок зернистой дистрофии печени крысы из 4 опытной группы

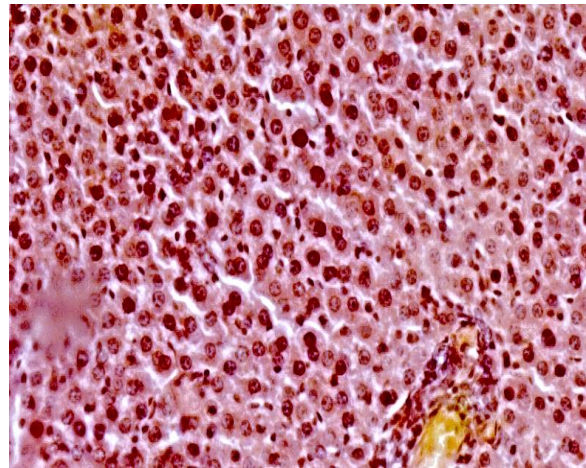


Рис. 24 – Ткань печени интактной крысы без патологических изменений

Окраска гематоксилин-эозином, окуляр x 10, объектив x 40

Проведенное исследование показало, что применение флавобетина лабораторным крысам на фоне длительного воздействия высоких температур позволяет снизить выраженность патологических изменений в сердечной, легочной и печеночной ткани.



Таким образом, на основании анализа результатов проведенного исследования можно заключить, что фармакологические эффекты флавобетина при многократном термическом воздействии на лабораторных крыс проявляются снижением отрицательных последствий теплового стресса и ускорением процесса адаптации животных к действию к данному виду стрессора. Зарегистрировано снижение клинических признаков общей гипертермии, проявления эмоциональной тревожности и изменений в ориентировочно-исследовательской деятельности животных, увеличение приростов массы тела, улучшение параметров метаболизма и состояния печени, снижение уровня эндогенной интоксикации и патологических изменений в сердце, легких и печени.

Полученные результаты позволяют рекомендовать кормовую добавку флавобетин в качестве регулятора адаптационных реакций организма животных при воздействии высоких температур окружающей среды. Выявлено, что эффективной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина – 0,1 г/кг массы тела.

### 3.5.2 Изучение фармакологической эффективности флавобетина при тепловом стрессе у коров

Фармакологические свойства флавобетина изучали в 2020 году на коровах, содержащихся на МТФ № 3 ФГУП РПЗ «Красноармейский им. А. И. Майстренко» (Красноармейский район, Краснодарский край), где содержится 1200 голов крупного рогатого скота, дойное стадо составляет 600 голов. Порода коров голштинская, масть – черно-пестрая, содержание – беспривязное.

Период экспериментов определяли на основании расчетных показателей температурно-влажностного индекса (ТВИ) с учетом среднесуточной температуры и влажности окружающей среды. Индекс рассчитывали по формуле:

		Влажность (%) →								
		20	30	40	50	60	70	80	90	100
↓ Температура (°C)	22	66	66	67	68	69	69	70	71	72
	24	68	69	70	70	71	72	73	74	75
	26	70	71	72	73	74	75	77	78	79
	28	72	73	74	76	77	78	80	81	82
	30	74	75	77	78	80	81	83	84	86
	32	76	77	79	81	83	84	86	88	90
	34	78	80	82	84	85	87	89	91	93
	36	80	82	84	86	88	90	93	95	97
	38	82	84	86	89	91	93	96	98	100
	40	84	86	89	91	94	96	99	101	104

$$\text{ТВИ} = 0,8 \times T + (B/100 \times (T - 14,4)) + 46,4;$$

где T – температура (°C) окружающей среды, B – влажность.

Трактовка полученных результатов основывалась на параметрах, когда ТВИ менее 68 указывает на то, что скот находится в зоне комфорта; от 72 до 79 – животные испытывают умеренный тепловой стресс; от 80 до 89 – высокий тепловой стресс; более 90 – крайне высокий тепловой стресс; ТВИ свыше 100 – возможен летальный исход [112].

Индекс температуры и влажности
Малый (68-71)
Умеренный (72-79)
Высокий (80-89)
Крайне высокий (>90)
Смертельный (>100)

Рис. 25 – ТВИ для КРС

Температуру, относительную влажность и скорость движения воздуха определяли с помощью термоанемометра Testo 410-2. Концентрацию вредных действующих газов – с помощью переносного универсального газоанализатора УГ-2. Уровень микробной обсемененности воздуха – седиментационным методом по Коху.

Для проведения исследований в начале мая, когда значения температурных показателей окружающей среды комфортны для молочного поголовья, было сформировано четыре группы коров по 20 гол. в каждой. В опыт отбирали животных, ранжированных по физиологическому состоянию (2–3 месяц лактации), молочной продуктивности, результатам клинического обследования и биохимическому профилю крови. Первая группа животных была контрольной и состояла из интактного поголовья, коровам второй опытной группы ежедневно в течение 21 дня (начиная с 10 июня при ТВИ = 77,38) перорально применяли в качестве препарата сравнения бетаина гидрохлорид в дозе 25 г на голову. В третьей и четвертой опытных группах коровам в этот же период применялся флавобетин в дозах 50 и 60 г на голову соответственно по группам. Схема опыта представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Схема опыта по изучению фармакодинамики флавобетина на коровах (n=20)

Группа	Дозы	Период применения
1 контрольная	Без добавок	
2 опытная	Бетаина гидрохлорид в дозе 25 г на голову	21 день
3 опытная	Флавобетин в дозе 50 г на голову	
4 опытная	Флавобетин в дозе 60 г на голову	

В экспериментальный период ежедневно проводили учет молочной продуктивности у всех животных. Для установления качества молока в начале опыта (первая декада мая), за день до применения добавок и по окончании (первая декада июля) отбирали пробы, в которых определяли массовую долю жира и белка с помощью прибора Лактан, лактозы – на анализаторе АКМ-98, концентрацию соматических клеток – на анализаторе СОМАТОС-М 2К. В эти же периоды у 10 коров из каждой группы отбирали пробы крови для исследований. В сравнительном аспекте по группам оценивали изменения белкового, углеводного, липидного, минерального и витаминного обмена, гор-

монального статуса (кортизол), гепатологического профиля, уровня свободнорадикального окисления и эндогенной интоксикации организма.

Проведенными исследованиями установлено, что в летний период в условиях Краснодарского края молочный скот постоянно находится в условиях теплового стресса (ТВИ более 72) – с преобладанием умеренного теплового стресса (табл. 25).

Таблица 25 – Динамика температурно-влажностного индекса в летние месяцы 2019–2021 гг. по Красноармейскому району Краснодарского края

Дата	Температурно-влажностной индекс			Среднее значение за 3 года
	2019 г	2020 г	2021 г	
01 мая	63,30	61,09	62,15	62,18
10 мая	66,93	63,51	65,70	65,38
20 мая	70,08	62,14	68,07	66,76
01 июня	67,42	<b>73,40</b>	63,25	68,02
10 июня	72,79	<b>77,38</b>	79,56	76,58
20 июня	77,24	<b>78,07</b>	65,67	73,66
01 июля	81,66	<b>82,20</b>	77,78	80,55
10 июля	84,18	<b>77,78</b>	73,02	78,33
20 июля	69,70	<b>75,87</b>	77,10	74,22
01 августа	79,57	68,41	66,58	71,52
10 августа	72,30	69,02	76,30	72,54
20 августа	73,80	<b>77,10</b>	75,87	75,59

Результаты определения параметров воздушной среды в коровнике, где проводился эксперимент за 3 смежных дня (первое исследование – в мае и второе – в июле), представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Показатели микроклимата коровника в весенний и летний периоды

Показатели	07–09 мая	Норма для ве- сеннего периода	01–03 июля	Норма для лет- него пе- риода
Температура, °С	15,5±0,5	11,8-14,5	29,1±1,44	13,3-15,7
Влажность, %	69,3±1,15	69,6-87,2	56,7±3,21	65,4-83,7
ТВИ	58,81	≤68	77,78	≤68
Скорость движения воздуха, м/с	0,58±0,09	0,26-0,59	1,73±0,17	0,31-0,69
Содержание аммиака, мг/м <sup>3</sup>	15,2±1,37	10,7-16,3	23,4±1,56	10,1-17,9
Содержание углекислого газа, %	0,21± 0,05	0,16-0,23	0,35± 0,09	0,15-0,19
Бактериальная обсеменен- ность, тыс. КОЕ/м <sup>3</sup> :				
Край корпуса	23,7	не более	15,6	не более
Центр корпуса	46,9	70	32,2	70

Как видно из этих данных, в определяемые точки ТВИ в дневное время составлял весной 58,81 (зона комфорта) и летом 77,78 (умеренный тепловой стресс). В весенний период содержание аммиака и углекислого газа в коровнике не превышало показателей нормы, а в летний период их концентрации были выше нормы – аммиака на 30,7 %, а углекислого газа – на 26,3 %. Скорость движения воздуха весной регистрировалась на верхней границе нормы – 0,58±0,09 м/с, а летом – 1,73±0,17 м/с (превышение относительно предельно допустимых показателей для летнего сезона в 2,5 раза).

Бактериальная обсемененность воздуха регистрировалась в пределах нормы, но показатели общей бактериальной обсеменённости воздуха в помещении коровника в течение периода исследований варьировали следую-

щим образом: наивысший уровень бактериальной обсеменённости был отмечен в мае и составил 46,9 тыс. КОЕ/м<sup>3</sup> воздуха (центр корпуса), а наименьший уровень в июле при 15,6 тыс. КОЕ/м<sup>3</sup> воздуха (край корпуса). В общем, бактериальная обсемененность воздуха в центральной части корпуса была в два раза выше, чем по периферии.

Суточный удой животных опытных и контрольной групп регистрировался в течение июня и июля (табл. 27).

Таблица 27 – Влияние флавобетина на молочную продуктивность коров при тепловом стрессе, кг ( $M \pm m$ ;  $n=20$ )

Период	Группы			
	1 контроль	2 опытная	3 опытная	4 опытная
Среднее 01.06 – 10.06.2020 г	24,1±3,23	23,8±3,01	24,3±2,16	23,9±1,72
Среднее 11.06 – 20.06.2020 г	23,4±4,12	23,3±2,28	24,8±2,44	24,6±3,17
Среднее 21.06 – 30.06.2020 г	21,6±2,51	23,1±1,96	24,6±2,99	24,2±1,85
Среднее 01.07 – 10.07.2020 г	21,1±1,49	23,7±2,83	25,3±1,16*	25,7±1,38*
Среднее 11.07 – 20.07.2020 г	21,9±1,88	23,9±2,55	25,1±2,61	24,9±1,95*
Среднее 21.07 – 31.07.2020 г	22,2±3,14	23,7±2,24	24,8±2,32	24,6±2,47

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

В результате анализа этих данных установлено, что при исследованиях, проведенных в первой декаде июня – до начала применения добавок, различия по среднесуточному удою между группами были незначительны.

При нарастании действия сезонной гипертермии (при ТВИ = 77,38) и начала ввода кормовых добавок во вторую декаду месяца в контрольной группе произошло снижение удоя на 2,9 % и во 2 опытной группе на 2,1 %. В 3 и 4 опытных группах зарегистрировано увеличение молочной продуктивности – на 2,0 и 2,9 %.

В 3 декаду месяца (при ТВИ = 78,07) молочная продуктивность снизилась во всех группах относительно данных за 2 декаду, при этом удои коров, получавших флавобетин, были выше контрольных аналогов на 13,9 % (3 группа) и на 12,0 % (4 группа).

При возрастании выраженности теплового стресса (при ТВИ = 82,0) и увеличения периода ввода бетаина гидрохлорида и флавобетина в первую декаду июля относительно данных предыдущего периода зарегистрировано снижение удоя в контрольной группе на 2,31 % и увеличение молочной продуктивности в опытных группах: во второй – на 2,59 %; в третьей – на 2,84 %; в четвертой – на 6,19 %. Разница по группам относительно контроля составила; во второй – 12,32 %; в третьей – 19,9 %; в четвертой – 21,8 %.

После прекращения ввода добавок их фармакологический эффект, обуславливающий повышение молочной продуктивности, сохранялся. Разница относительно интактного контроля составила: за вторую декаду месяца – во второй группе 9,13 %, в третьей группе 14,61 % и в четвертой группе 13,69 %; за третью декаду – во второй группе 6,75 %, в третьей группе 11,71 % и в четвертой группе 10,81 % [106].

При фоновых исследованиях качественные показатели молока по группам были близки. Если рассматривать в сравнительном аспекте данные, полученные во все периоды опыта, то при органолептической оценке молока различия между группами не было выявлено. Молоко было белого цвета с желтоватым оттенком, однородной консистенции, без посторонних включений, с запахом, свойственным натуральному свежему молоку, сладковатое на вкус. В химическом составе молока у коров при тепловом стрессе произошло некоторое снижение его жирности относительно фоновых данных (табл. 28).

Применение адаптогенных добавок оказало превентивное действие на снижение жирности молока коров в условиях теплового стресса. Так, к концу опыта разница по содержанию жира в молоке относительно интактной группы в абсолютных значениях составила: во второй группе – 0,17 %; в третьей группе – 0,22 %; в четвертой группе – 0,21 %.

Таблица 28 – Влияние флавобетина на качественные показатели молока коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Период	Группы			
	1 контроль	2 опытная	3 опытная	4 опытная
Массовая доля жира, %				
1 исследование	3,56±0,03	3,54±0,02	3,53±0,01	3,55±0,03
2 исследование	3,48±0,05	3,51±0,01	3,48±0,04	3,50±0,01
3 исследование	3,32±0,01	3,49±0,05	3,54±0,05	3,53±0,06
Массовая доля белка, %				
1 исследование	3,32±0,02	3,34±0,03	3,32±0,05	3,33±0,04
2 исследование	3,30±0,05	3,30±0,02	3,31±0,01	3,31±0,02
3 исследование	3,26±0,03	3,31±0,01	3,38±0,04	3,37±0,05
Массовая доля лактозы, %				
1 исследование	4,85±0,07	4,84±0,07	4,83±0,06	4,85±0,09
2 исследование	4,82±0,05	4,81±0,08	4,82±0,01	4,83±0,03
3 исследование	4,78±0,11	4,83±0,07	4,86±0,09	4,87±0,12
Количество соматических клеток, тыс./мл				
1 исследование	152,7±8,6	147,4±9,5	148,9±11,5	151,8±12,6
2 исследование	163,3±6,4	158,6±10,3	156,4±7,8	159,5±8,5
3 исследование	189,4±10,3	171,2±9,7*	161,8±8,1*	159,3±6,8**

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

В концентрации молочного белка ко второму исследованию установлено незначительное снижение показателя во всех группах. После применения



добавок в заключительное исследование у интактных животных показатель стал еще ниже с разницей в абсолютных значениях относительно фоновых данных 0,06 %, а у опытных коров, наоборот, произошло увеличение его содержания. Разница между опытными группами и контролем в конце опыта в абсолютных значениях составила – 0,05 % (вторая группа), 0,12 % (третья группа) и 0,11 % (четвертая группа).

У контрольных коров при развитии теплового стресса уровень лактозы имел тенденцию к снижению с изменениями от данных, полученных в начале опыта на 0,07 % (абсолютное значение). Применение флавобетина способствовало повышению лактозы в молоке в абсолютных значениях – на 0,04 % (третья группа) и 0,02 % (четвертая группа).

Проведенными исследованиями установлено, что вместе с повышением температуры окружающей среды увеличивалось и количество соматических клеток в молоке. Так, во второе исследование (летний период) относительно фоновых данных (весенний период) повышение составило – 6,94 % (первая группа), 7,59 % (вторая группа), 5,04 % (третья группа) и 5,07 % (четвертая группа). Возможное объяснение этому процессу заключается в том, что при стрессе у животных повышается частота дыхания, приводящая к усилению механизмов окисления. Клеточные мембраны подвергаются усиленному воздействию разрушающих их окисляющих агентов. Поврежденные мембраны являются воротами для развития инфекционных заболеваний, увеличивается вероятность и степень развития маститов, следствием чего является повышение содержания соматических клеток в молоке.

Экспериментально установлено, что применение добавок способствует более низкому уровню соматических клеток в молоке с достоверной разницей относительно контрольных аналогов – 9,6 % (вторая группа), 14,6 % (третья группа) и 15,9 % (четвертая группа).

Корреляционным анализом для таких характеристик как суточный надой, массовая доля жира, белка и лактозы в молоке при сопоставлении с ТВИ установлена обратная зависимость, а для количества соматических кле-

ток – прямая. Рассчитанный коэффициент корреляции близкий по абсолютному значению к 1 демонстрирует высокую взаимосвязь между переменными. Отдельно отмечается наличие слабой связи между массовой долей лактозы в молоке и ТВИ [113].

Биохимическими исследованиями сыворотки крови коров зарегистрировано, что при развитии теплового стресса у коров изменялся биохимический профиль их крови. В таблице 29 представлены сводные данные по всем исследованным животным ( $n=40$ ) при постановке опыта в первой декаде мая (ТВИ = 63,51) и во второе взятие крови (перед началом применения добавок) в первой декаде июня (ТВИ = 77,38).

Так, количество общего белка в сыворотке крови увеличилось на 5,3 %, за счет повышения содержания альбуминов, уровень которых на конец опыта превосходил исходные показатели в абсолютных значениях на 8,4 % ( $p \leq 0,05$ ), в то время как концентрация глобулиновых фракций в крови существенно не изменялась. Содержание мочевины в сыворотке крови коров при этом снизилось на 14,5 % ( $p \leq 0,01$ ) от фоновых показателей. Скорее всего, повышению протеинового спектра крови способствует общая дегидратация организма коров в условиях гипертермии, приводящая к сгущению крови и концентрированию плазмы, с увеличением в ней уровня общего белка и альбуминов. Также возможно, что в процессе адаптации животных к высокой температуре увеличение содержания общего белка в плазме опосредуется кортикостероном, который регулирует физико-химические механизмы поддержания объема крови при дегидратации за счет осмотического давления. При перегревании в организме, скорее всего, также происходит нарушение мочевинообразующей функции печени.

У коров отмечено снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови при разнице к фоновым данным в 14,1 %. Возможный патофизиологический механизм этих изменений реализуется за счет обратной зависимости между уровнем кортизола и глюкозы, что приводит к истощению запасов глюкозы и

гликогена в печени, а также снижению функций инсулярного аппарата организма животных при воздействии стресс-факторов.

Таблица 29 – Динамика биохимических показателей крови коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ,  $n=40$ )

Показатели	1 исследование (ТВИ = 63,51)	2 исследование (ТВИ = 77,38)	Норма
Белок общий, г/л	83,7±2,23	88,1±1,35	79-89
Альбумины, %	41,7±1,68	45,2±0,93*	40-52
α-глобулины, %	12,9±0,24	13,1±0,20	12-18
β-глобулины, %	9,6±0,42	6,80±0,18	10-17
γ-глобулины, %	35,8±2,41	34,9±3,09	25-40
Мочевина, ммоль/л	4,88±0,09	4,17±0,11**	3,3-8,8
Креатинин, ммоль/л	87,5±3,02	92,6±3,28	55,8-162,4
Глюкоза, ммоль/л	2,41±0,05	2,07±0,08	2,2-3,9
Билирубин общий, мкмоль/л	6,15±0,18	7,19±0,11**	0,7-7
АсАт, Ед/л	83,5±3,43	89,7±6,98	45-110
АлАт, Ед/л	29,8±1,86	34,7±1,52*	7-35
ЩФ, Ед/л	127,7±3,79	148,0±2,98*	17,5-152
Триглицериды, ммоль/л	0,33±0,05	0,27±0,01	0,33-0,79
Холестерин, ммоль/л	6,14±0,29	5,96±0,15	4,7-6,2
Магний, ммоль/л	1,23±0,02	1,06±0,08**	0,82-1,7
Хлориды, ммоль/л	98,5±0,55	93,7±0,92	95,7-108,6
Кальций, ммоль/л	2,48±0,05	2,31±0,06	2,48-3,8
Фосфор, ммоль/л	1,53±0,09	1,62±0,04	1,4-2,3
Цинк, мкг %	139,3±5,95	127,0±4,32	100-220
Медь, мкг %	104,4±4,62	101,8±8,20	80-155

Примечание: различия достоверны \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  по отношению к фоновым данным

Установлена более высокая активность аминотрансфераз в сыворотке крови коров в летний период относительно весеннего. Причем активность АЛАТ приближалась к верхним значениям референсных показателей и составила  $34,7 \pm 1,52$  Ед/л, что на 16,4 % больше от исходных данных ( $p \leq 0,05$ ). Концентрация АсАТ у коров достоверно не изменилась, но выявлена тенденция к повышению ее активности на 7,4 %.

Выявлено статистически значимое увеличение активности ЩФ у животных, составившее 15,9 %. Возрастание активности ЩФ может быть обусловлено не только влиянием теплового стресса, но и повышенной активностью, как плацентарной (маркер нормального функционирования фетоплацентарной системы), так и костной изоформами (созревание матрикса и минерализация костей плода). Поскольку у всех коров, участвующих в опыте, происходило увеличение срока стельности и гиперферментемия в этом случае носит физиолого-приспособительный характер, обусловленный изменениями, происходящими в организме стельного животного.

Обращают на себя внимание повышенные показатели общего билирубина в сыворотке крови коров в летний период, с разницей к фоновым показателям в 16,9 % ( $p \leq 0,01$ ), что свидетельствует о напряженном функционировании печени и затрудненном оттоке желчи у животных.

В условиях повышенной температуры воздуха в летний период по сравнению с весенним у молочного скота зарегистрировано достоверное ( $p \leq 0,01$ ) снижение уровня магния – на 13,8 % и хлоридов – на 4,9 %. При тепловом стрессе происходит потеря электролитов с потом, что является одним из факторов развития ассоциированных с жарой осложнений. В результате воздействия теплового стресса у всех животных отмечена тенденция к снижению концентрации минеральных компонентов кальция – на 6,9 % и цинка – на 8,8 %. В уровне фосфора и меди значимой разницы не выявлено. Возможно, дополнительным фактором, помимо теплового стресса, влияющим на понижение содержания кальция в крови является развитие плода у стельных коров и активный процесс молокообразования. На снижение кон-

центрации цинка в крови также влияет его повышенный расход при любых видах стрессов, так как этот микроэлемент выполняет в организме каталитическую, структурную и регулирующую функцию [104].

Применение флавобетина коровам при тепловом стрессе, так же как и бетаина, сопровождалось положительными изменениями биохимических показателей крови (табл. 30).

В 1 контрольной группе к концу опыта выявлена гиперпротеинемия и гипоальбуминемия, а у опытных коров уровень общего белка и альбуминов регистрировались в пределах нормы, при разнице: по общему белку – 3,5 % (2 группа), 5,1 % (3 группа) и 6,1 % (4 группа); по альбуминам в абсолютных значениях – 1,8 % (2 группа), 3,9 % (3 группа) и 3,3 % (4 группа). При этом содержание глобулиновой фракции в 1 группе выявлялось на уровне верхней границы нормы, а у животных, получавших адаптогены, соответствовало референсным значениям. Концентрация мочевины была ниже у коров, получавших добавки, с разницей относительно контроля во 2 опытной группе – 39,4 % ( $p \leq 0,05$ ), в 3 опытной группе – 42,4 % ( $p \leq 0,05$ ), в 4 опытной группе – 46,0 % ( $p \leq 0,01$ ). Таким образом, применение флавобетина в период теплового стресса способствовало оптимизации белкового спектра крови коров.

Действие флавобетина способствовало достоверному увеличению содержания глюкозы в сыворотке крови коров относительно интактных аналогов с наибольшей разницей в 4 группе, составившей 27,5 % ( $p \leq 0,01$ ). Во 2 и 3 опытных группах уровень глюкозы возрос на 16,9 % ( $p \leq 0,05$ ) и на 25,9 % ( $p \leq 0,01$ ) соответственно.

В сыворотке крови интактных коров зафиксировано повышенное содержание общего билирубина, что свидетельствует о напряженном функционировании печени и затрудненном оттоке желчи у животных. Достоверное различие с опытными группами, составившее 23,7 % (2 группа), 39,3 % (3 группа) и 35,9 % (4 группа), свидетельствует о гепатопротекторных свойствах добавок, позволяющих оптимизировать пигментобразовательную функцию печени у опытных коров.

Таблица 30 – Влияние флавобетина на биохимические показатели крови коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показатели (в конце опыта)	Группы			
	1 контроль	2 опытная	3 опытная	4 опытная
Белок общий, г/л	92,1±2,16	88,9±2,47	87,4±1,58	86,5±2,13*
Альбумины, %	39,5±0,75	41,3±0,85	43,4±1,17	42,8±0,86
α-глобулины, %	9,1±0,21	11,2±0,09	11,8±0,31	10,5±0,11
β-глобулины, %	10,8±0,09	9,8±0,27	10,3±0,06	11,4±0,24
γ-глобулины, %	40,6±2,14	37,7±1,96	34,5±2,17	35,3±1,56
Мочевина, ммоль/л	9,17±0,28	5,56±0,16*	5,28±0,21*	4,95±0,15**
Креатинин, ммоль/л	112,6±4,15	95,4±2,21	87,9±3,56	95,3±4,11
Глюкоза, ммоль/л	1,89±0,25	2,21±0,13**	2,38±0,14**	2,41±0,17*
Билирубин общий, мкмоль/л	8,53±0,38	6,51±0,13**	5,18±0,27*	5,47±0,19**
АсАт, Ед/л	109,3±5,77	92,5±4,55*	86,8±3,67*	75,4±2,58*
АлАт, Ед/л	36,9±2,38	32,1±1,84	28,3±2,15**	29,7±1,56*
ЩФ, Ед/л	162,4±5,17	139,2±1,53	128,5±3,59	131,4±2,41
Триглицериды, ммоль/л	0,26±0,02	0,29±0,04*	0,32±0,01**	0,31±0,03*
Холестерин, ммоль/л	6,11±0,14	6,03±0,11	5,98±0,23	5,46±0,07
Магний, ммоль/л	0,93±0,05	1,14±0,03*	1,12±0,09*	1,24±0,07**
Хлориды, ммоль/л	91,1±1,15	95,2±0,39	98,3±1,12	97,6±0,36
Кальций, ммоль/л	2,35±0,05	2,46±0,08	2,51±0,07	2,49±0,11
Фосфор, ммоль/л	1,82±0,11	1,69±0,03	1,63±0,14	1,58±0,18
Цинк, мкг %	115,0±5,65	131,5±4,32	148,4±3,74**	142,3±4,25
Медь, мкг %	99,3±4,56	115,6±3,45	120,8±2,44*	121,7±4,53

Примечание: различия достоверны \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  по отношению к контролю

Основными гепатоиндикаторными ферментами являются аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспаргатаминотрансфераза (АсАТ). Повышенное содержание этих ферментов в сыворотке крови указывает на деструктивные процессы в печеночной ткани. Исследованиями установлено, что в группе

коров, получающих адаптогенные добавки, отмечено снижение в сыворотке крови активности АлАТ указывающее на оптимизацию состояния гепатоцитов: во 2 опытной – на 13,1 %; в 3 опытной – на 23,3 % ( $p \leq 0,01$ ); в 4 опытной – на 19,5 % ( $p \leq 0,05$ ). Достоверная разница ( $p \leq 0,05$ ) по АсАТ составила – 15,4 % (2 группа), 20,1 % (3 группа) и 31,1 % (4 группа).

При дальнейшем развитии теплового стресса у интактных коров произошло снижение концентрации триглицеридов до  $0,26 \pm 0,02$  ммоль/л при разнице с опытными животными во 2 группе – 11,5 % ( $p \leq 0,05$ ), в 3 группе – 18,7 % ( $p \leq 0,01$ ) и в 4 группе – 16,1 % ( $p \leq 0,05$ ).

Фармакологические эффекты флавобетина повлияли и на минеральный состав крови молочного скота при тепловом стрессе: увеличение показателей в 3 и 4 опытных группах относительно контроля составило по магнию – на 20,4 и 33,3 %, хлоридам – на 7,9 и 7,1 %, кальцию – на 6,8 и 5,9 %, цинку – на 29,1 и 23,7 % и меди – на 17,8 и 18,4 %, при снижении фосфора – на 10,4 и 13,2 %. У коров 2 опытной группы, получавшей бетаин, разница в увеличении концентрации составила по магнию – на 22,6 %, хлоридам – на 4,5 %, кальцию – на 4,7 %, цинку – на 14,4 % и меди – на 14,1 %, при снижении уровня фосфора – на 7,1 % [105].

К факторам, свидетельствующим о напряжении адаптационного потенциала организма, относят уровень гормонов в крови. Основным показателем стресса и адаптации является уровень глюкокортикоидов – гормонов коры надпочечников, секреция которых стимулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Ведущим по количеству и биологической активности глюкокортикоидом является кортизол.

Проведенными исследованиями установлено, что уровень кортизола в сыворотке крови контрольных коров был выше концентрации опытных животных на 24,1 % (2 группа), 34,1 % (3 группа) и 33,0 % (4 группа) (рис. 26).

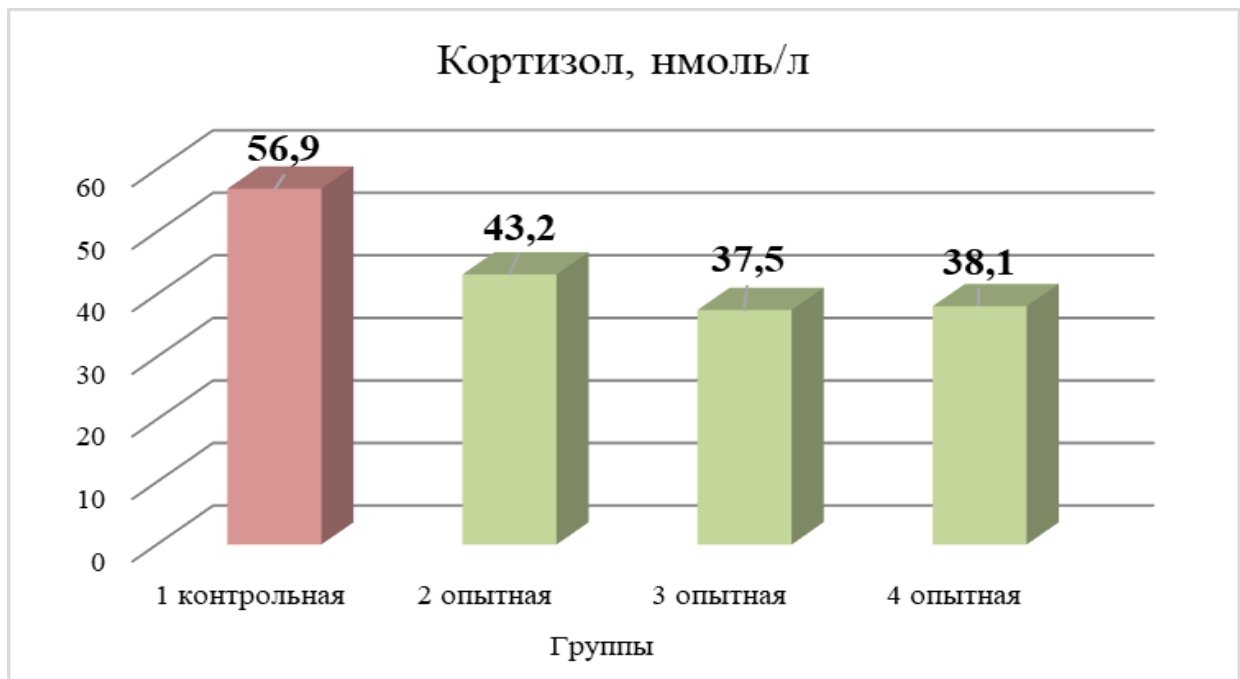


Рис. 26– Влияние флавобетина на уровень кортизола в крови коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Изучение динамики уровня эндогенной интоксикации организма коров (табл. 31) показало, что при развитии теплового стресса на момент начала применения адаптогенных добавок концентрация МСМ всех фракций в сыворотке крови коров была выше фоновых данных. При расчете разница составила: МСМ 237 – 6,22 %; МСМ 254 – 12,1 % ( $p \leq 0,05$ ); МСМ 280 – 28,6 % ( $p \leq 0,01$ ).

Полученные результаты подтверждают данные о том, что длительное воздействие факторами, напрягающими гомеостаз, переводит организм на более низкий уровень реактивности. При стрессе перед организмом стоит задача – сохранение нормального гомеостаза и его оптимизация, но при длительном воздействии в тканях и биологических жидкостях организма происходит накопление избытка продуктов нормального либо нарушенного метаболизма, что обуславливает развитие эндогенной интоксикации с повышением уровня МСМ в крови.



Таблица 31 – Динамика содержания МСМ в сыворотке крови коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ,  $n=40$ )

Показатели	1 исследование (ТВИ = 63,51)	2 исследование (ТВИ = 77,38)
МСМ 237 нм, усл. ед.	0,755±0,011	0,802±0,016
МСМ 254 нм, усл. ед.	0,206±0,015	0,231±0,008*
МСМ 280 нм, усл. ед.	0,175±0,009	0,225±0,014**

Примечание: различия достоверны \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  по отношению к фоновым данным

К концу опыта после применения адаптогенных добавок на фоне теплового стресса у коров опытных групп показатели МСМ были ниже контрольных данных: во 2 группе – на 10,3 % ( $\lambda = 237$  нм), 6,6 % ( $\lambda = 254$  нм) и 6,9 % ( $\lambda = 280$  нм); в 3 группе – на 18,3 % ( $\lambda = 237$  нм), 12,1 % ( $\lambda = 254$  нм) и 14,5 % ( $\lambda = 280$  нм); в 4 группе – на 16,6 % ( $\lambda = 237$  нм), 10,5 % ( $\lambda = 254$  нм) и 17,7 % ( $\lambda = 280$  нм). Результаты представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Влияние флавобетина на уровень МСМ в сыворотке крови коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатели (в конце опыта)	Группы			
	1 контроль	2 опытная	3 опытная	4 опытная
МСМ 237 нм, усл. ед.	0,974±0,035	0,875±0,44	0,796±0,25**	0,812±0,39*
МСМ 254 нм, усл. ед.	0,256±0,029	0,239±0,21*	0,225±0,42	0,229±0,14**
МСМ 280 нм, усл. ед.	0,248±0,017	0,231±0,09*	0,212±0,07**	0,204±0,011**

Примечание: различия достоверны \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  по отношению к контролю

При изучении динамики продуктов перекисного окисления липидов в крови коров установлено (табл. 33), что развитие теплового стресса сопровождалось повышением уровня пероксидации липидов при накоплении в крови молочного скота как первичных, так и вторичных продуктов.

Так, при ТВИ = 77,38 содержание ДК составило  $0,193 \pm 0,013$  ед.опт.пл., с разницей относительно исходных данных 16,3 % ( $p \leq 0,05$ ). Изменение в концентрации КД носило следующую направленность – увеличение показателя до  $0,075 \pm 0,006$  ед.опт. пл., при разнице с результатами фоновых исследований 41,5 % ( $p \leq 0,01$ ). Достоверно значимые изменения зарегистрированы и в уровне МДА, который у коров при тепловом стрессе превышал результаты, полученные в период комфортных для крупного рогатого скота температур с увеличением концентрации на 17,1 %. Этот интермедиат наиболее объективно отражает конечные стадии перекисного окисления липидов в организме и именно его содержание в биологических объектах обычно используют в качестве показателя активности химических реакций ПОЛ. С участием МДА происходит сшивка молекул липидов, понижается текучесть мембран и они становятся более хрупкими, что особенно важно при протекании процессов фагоцитоза, клеточной миграции, пиноцитоза, которые напрямую зависят от состояния поверхности мембран клеток.

Таблица 33 – Динамика содержания продуктов липопероксидации в крови коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ,  $n=40$ )

Показатели	1 исследование (ТВИ = 63,51)	2 исследование (ТВИ = 77,38)	Норма
ДК, ед.опт. пл./мг липидов	$0,166 \pm 0,011$	$0,193 \pm 0,013^*$	0,12–0,25
КД, ед.опт. пл./мг липидов	$0,053 \pm 0,009$	$0,075 \pm 0,006^{**}$	0,05–0,1
МДА, мкмоль/л крови	$1,483 \pm 0,078$	$1,737 \pm 0,139$	0,5–1,5

Примечание: различия достоверны \*  $p \leq 0,05$ ; \*  $p \leq 0,01$  по отношению к фоновым данным

На фоне теплового стресса после применения добавок концентрация всех продуктов липопероксидации у опытных коров была ниже относительно данных контрольной группы (табл. 34): во 2 группе – ДК на 9,4 %, КД – на 17,4 % ( $p \leq 0,05$ ) и МДА – на 10,0 %; в 3 группе – ДК на 20,1 % ( $p \leq 0,05$ ), КД – на 20,9 % ( $p \leq 0,01$ ) и МДА – на 17,7 % ( $p \leq 0,05$ ); в 4 группе – ДК на 18,4 % ( $p \leq 0,05$ ), КД – на 24,4 % ( $p \leq 0,01$ ) и МДА – на 18,5 % ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 34 – Влияние флавобетина на содержание продуктов липопероксидации в крови коров при тепловом стрессе ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показатели (в конце опыта)	Группы			
	1 контроль	2 опытная	3 опытная	4 опытная
ДК, ед.опт. пл./мг липидов	0,234±0,028	0,212±0,019	0,187±0,011*	0,191±0,012*
КД, ед.опт. пл./мг липидов	0,086±0,007	0,071±0,003*	0,068±0,001**	0,065±0,005**
МДА, мкмоль/л крови	1,838±0,196	1,654±0,142	1,512±0,098**	1,498±0,154*

Примечание: различия достоверны \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  по отношению к контролю

В результате проведенных исследований установлено, что в течение экспериментального периода одна корова из первой интактной группы была отправлена на вынужденный убой (в первой декаде июля при ТВИ > 80), при вскрытии поставлен диагноз – жировой гепатоз. В опытных группах сохранность была 100%-ной.

Изучение эффективности добавок при тепловом стрессе показало, что клинический статус поголовья опытных групп свидетельствовал о большей устойчивости животных к высоким температурам окружающей среды, относительно контрольных аналогов – животные были более активны; имели более ровное дыхание и температуру тела в среднем ниже на 0,5–0,7 °С.

Исходя из результатов эксперимента, можно сделать вывод о том, что применение флавобетина улучшило показатели сохранности и продуктивности коров, оказало нормализующее влияние на метаболизм, снизило накопление продуктов липопероксидации и уровень эндогенной интоксикации в организме. Выявлено, что при тепловом стрессе у коров фармакологически эффективной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина 50 г на голову в сутки [110, 111].

### **3.6 Клиническая апробация флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота в производственных условиях**

Клиническая апробация флавобетина проводилась в 2021 году на МТФ № 3 НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край). Общее поголовье животных фермы на начало опыта составляло 868 гол., из них 470 – коровы, которые содержатся в двух корпусах, содержание привязное, с выгулом в летних базах. В летний период для охлаждения животных используют стационарные вентиляторы.

На 1 июля 2021 г численность поголовья по корпусам составила: корпус № 1 – 220 голов дойного поголовья и 15 голов сухостойных коров; корпус № 2 – 215 голов дойного поголовья, 20 голов сухостойных коров. Поголовье корпуса № 1 служило контрольной группой, животные корпуса № 2 – опытной группой.

Период ввода кормовой добавки определили ретроспективным анализом на основании расчетных показателей температурно-влажностного индекса в период с 2018 по 2020 годы. С учетом этих данных животным корпуса № 2 (дойное стадо и сухостойные коровы), начиная с 1 июля 2021 года, применяли флавобетин в течение 30 дней в дозе 50 грамм на голову.

При клинической апробации флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота в условиях промышленного содержания оценивали и сопоставляли по корпусам следующие данные: сохранность поголовья; продуктивность дойных коров по показателям – удой и качественные характеристики молока; количество и массу телят при рождении.

Молочную продуктивность коров по корпусам регистрировали ежедневно в ходе эксперимента, а также после прекращения ввода флавобетина в течение августа. Для сравнительного анализа молочной продуктивности коров также были использованы статистические данные о надое за июнь, предоставленные специалистами хозяйства.

Таблица 35 – Значение ТВИ за 4 месяца 2021 года в НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край)

Период	Апрель			Май			Июнь			Июль			Август		
	Температура, °С	Влажность, %	ТВИ	Температура, °С	Влажность, %	ТВИ	Температура, °С	Влажность, %	ТВИ	Температура, °С	Влажность, %	ТВИ	Температура, °С	Влажность, %	ТВИ
Первая декада месяца, среднее значение	11,70	73,90	53,67	18,25	70,80	63,72	19,20	65,40	64,88	25,75	63,40	74,17	29,90	43,40	77,06
Вторая декада месяца, среднее значение	11,90	72,00	54,12	20,55	71,60	67,28	24,65	65,30	72,80	27,30	55,40	75,36	25,75	48,30	72,54
Третья декада месяца, среднее значение	14,60	65,60	58,33	22,18	72,18	69,75	26,25	62,50	74,78	28,27	51,09	76,08	28,77	46,55	76,11
Среднее значение за месяц	12,73	70,50	55,37	20,39	71,55	67,01	23,37	64,40	70,82	27,15	56,45	75,23	28,16	46,10	75,26
Тепловой стресс по значению ТВИ	Комфортный диапазон			Малый тепловой стресс			Малый / Умеренный тепловой стресс			Умеренный тепловой стресс			Умеренный тепловой стресс		

В процессе опыта рассчитывали ТВИ (табл. 35) по данным среднесуточной температуры и влажности окружающей среды за 5 месяцев 2021 года в НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край). Зарегистрировано, что в течение всего июля животные испытывали умеренный тепловой стресс – значение ТВИ составляло от 74,2 до 76,1.

Численность поголовья в корпусах менялась в течение летних месяцев. Согласно данным, предоставленным хозяйством, в корпусе № 1 количество животных было следующим: июнь – 200 голов дойное поголовье и 30 сухостойных коров, июль – 220 и 15 голов, август – 215 и 15 голов; в корпусе № 2: июнь – 220 и 40, июль – 215 и 20, август – 220 и 20 голов соответственно. В ходе эксперимента зафиксировано выбытие животных. В июле на вынужденный убой было отправлено по 5 голов из каждого корпуса, что в процентном выражении составило 2,1 % от численности животных корпуса № 1 и корпуса № 2. В августе на вынужденный убой было отправлено: в корпусе № 1 – 7 голов (3,04 %); в корпусе № 2 – 3 головы (1,25 %). Таким образом, применение флавобетина повышает сохранность поголовья коров на 1,79 %.

Анализ молочной продуктивности коров (табл. 36) показал, что в течение июня различия в величине среднесуточного удоя на корову по корпусам были незначительны. В первой декаде июля с нарастанием степени тяжести теплового стресса (ТВИ увеличился до 74,1) и началом применения флавобетина молочная продуктивность в опытной группе относительно контроля возросла на 15 %. Во второй декаде июля удои в контрольной группе продолжали снижаться, и разница относительно данных за июнь составила 13,7 %. В опытном корпусе регистрировались стабильно высокие показатели. В среднем за период ввода флавобетина молочная продуктивность животных в опытном корпусе относительно контроля была достоверно выше на 22,2 %, что в натуральном выражении составило 143 кг удоя на корову в месяц. В августе после прекращения ввода флавобетина молочная продуктивность в опытной группе снизилась, но была выше контроля на 5,4 %.

Таблица 36 – Влияние флавобетина на молочную продуктивность коров при тепловом стрессе в условиях производства, кг

Период	Корпус № 1 – контроль		Корпус № 2 – опыт	
	Удой подекадно	Среднесуточный удой на корову	Удой подекадно	Среднесуточный удой на корову
01.06-10.06	48 420	24,2	49 640	24,8
11.06-20.06	48 254	24,1	48 611	24,3
21.06-30.06	47 625	23,8	47 980	24,0
<b>Итого июнь</b>	<b>144 299</b>	<b>24,0±0,20</b>	<b>146 231</b>	<b>24,4±0,40</b>
01.07-10.07	48 200	21,9	54 105	25,2
11.07-20.07	45 440	20,7	55 015	25,6
21.07-31.07	47 240	19,5	59 300	25,1
<b>Итого июль</b>	<b>140 880</b>	<b>20,7±1,2</b>	<b>168 420</b>	<b>25,3±0,26*</b>
01.08-10.08	44 850	20,9	54 620	24,8
11.08-20.08	47 910	22,3	53 130	24,2
21.08-31.08	55 090	23,3	53 100	24,1
<b>Итого август</b>	<b>147 850</b>	<b>22,2±1,2</b>	<b>159 850</b>	<b>23,4±0,39</b>

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

Перед использованием флавобетина и после окончания ввода кормовой добавки отдельно по корпусам были отобраны образцы молока (за три смежных дня) с целью определения его качественных показателей (табл. 37).

Анализ этих данных свидетельствует, что флавобетин оказал положительное влияние на качественные характеристики молока. Увеличилось содержание жира и белка в молоке: массовая доля жира в абсолютных значениях возросла на 0,19 %, относительно фоновых данных; массовая доля белка – на 0,15 %. У опытных коров зарегистрировано снижение количества сомати-

ческих клеток в сравнении с фоновыми показателями на 14,6 % и относительно данных контроля – на 16,3 %.

Таблица 37 – Влияние флавобетина на качественные показатели молока коров при тепловом стрессе в условиях производства

Показатели	Начало опыта		Конец опыта	
	Корпус № 1	Корпус № 2	Корпус № 1	Корпус № 2
Массовая доля жира, %	3,41±0,03	3,32±0,05	3,22±0,03	3,51±0,07
Массовая доля белка, %	3,18±0,07	3,16±0,04	3,12±0,05	3,31±0,02*
Количество соматических клеток, тыс./мл	249,8±10,1	240,6±9,4	245,4±10,8	205,9±9,7*

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

Для оценки клинической эффективности применения флавобетина коровам в период теплового стресса и его влияния на систему «мать-плод-потомство» определялись количество и масса тела рожденных телят в июне, июле и августе.

За летний период прирост поголовья за счет отела коров составил в июне по корпусу № 1 – 20 телят, по корпусу № 2 – 25; в июле по корпусу № 1 – 16 телят, по корпусу № 2 – 15; в августе по корпусу № 1 – 16 телят, по корпусу № 2 – 16. Сохранность телят по группам за июль, август была 100 %-ной.

При анализе массы тела новорожденных телят (рис. 27) достоверной разницы по корпусам у животных, рожденных в течение июня и июля, не установлено.

По литературным данным, пик внутриутробного роста теленка приходится на 7–9 месяц стельности. Зарегистрировано, что на фоне теплового стресса применение флавобетина коровам в последний период стельности в течение 30 дней, оказало положительное влияние на массу тела новорожденных телят, повышая показатель на 2,6 % относительно контроля.



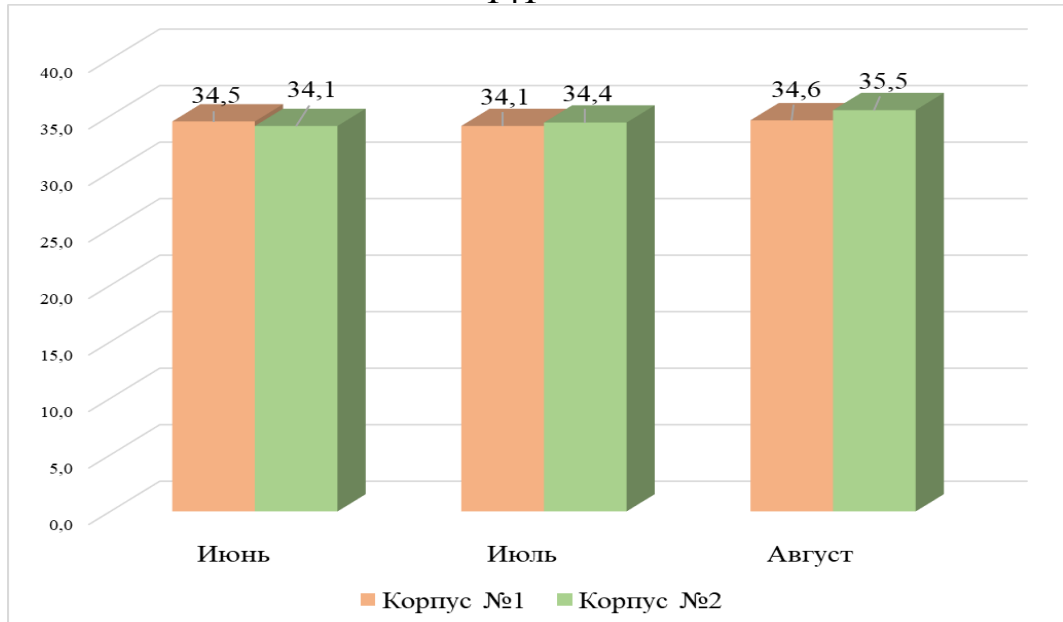


Рис. 27 – Масса тела телят при рождении, кг

Таким образом, проведенная клиническая апробация кормовой добавки подтвердила высокую эффективность использования флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота в условиях промышленного содержания. Флавобетин способствует не только предотвращению снижения удоев у коров в период летней жары, но и увеличивает показатели качества и безопасности полученного молока. Введение флавобетина в рацион сухостойным коровам обеспечивает повышение массы тела у новорожденных телят.

#### **4 ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛАВОБЕТИНА В МОЛОЧНОМ СКОТОВОДСТВЕ**

Экономическая эффективность применения флавобетина в промышленном молочном скотоводстве была рассчитана на основании данных, полученных по результатам применения кормовой добавки в НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край). Флавобетин задавался животным в течение 30 дней с 1 июля 2021 г. в дозе 50 гр. на голову ежедневно.

В ходе экономического анализа руководствовались утвержденной Департаментом ветеринарии МСХ РФ методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий (авторы – Ю.Е. Шатохин, И.Н. Никитин, П.А. Чулков, В.Ф. Воскобойник, 1997 г.). Характеристика экономической эффективности профилактических, оздоровительных и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение заболеваний, падежа животных, потерь продукции животного происхождения, складывается из следующих показателей: фактический и предотвращенный экономический ущерб; экономический эффект, полученный в результате проведения ветеринарных мероприятий; экономический эффект на 1 руб. затрат.

Экономический ущерб от снижения продуктивности животных ( $У$  – надоев) рассчитывалась по формуле:

$$У = М * (В_{по} - В_{пб}) * Т * Ц, \text{ где:}$$

$М$  – количество дойных коров из корпуса №1, не получавших флавобетин;

$В_{по}$  – среднесуточная продуктивность животных опытной группы (расчет на одно животное), кг

$В_{пб}$  – среднесуточная продуктивность животных контрольной группы (расчет на одно животное), кг

$Т$  – продолжительность наблюдения за изменением продуктивности животных, дней;

$Ц$  – цена реализации единицы продукции, руб.

Показатель экономической эффективности рассчитывался по формуле:

$$Ээ = Дс * Т - Зв, \text{ где:}$$

Дс – стоимость продукции, полученной дополнительно в результате применения флавобетина;

Зв – ветеринарные затраты, руб.

Для расчёта показателя «стоимость дополнительной продукции» использовали формулу:

$$Дс = М * Ц * (В_{по} - В_{пб}), \text{ где}$$

М – количество дойных коров контрольной группы;

В<sub>по</sub> – среднесуточная продуктивность животных опытной группы (расчет на одно животное), кг

В<sub>пб</sub> – среднесуточная продуктивность животных контрольной группы (расчет на одно животное), кг

Ц – цена реализации единицы продукции, руб.

Ветеринарные затраты – это совокупность всех расходов, связанных с проведением ветеринарных мероприятий. Обязательно учитывается стоимость применяемой кормовой добавки, затраты на оплату труда.

Экономический ущерб от снижения продуктивности животных составил:

$$У = 220 * (25,3 - 20,7) * 30 * 25 = 759\ 000 \text{ руб.}$$

В ходе эксперимента в первом корпусе 7 коров были отправлены на вынужденный убой, во втором корпусе – 3 коровы. Средняя стоимость 1 головы составляет 120 тыс. рублей. Таким образом к экономическому ущербу добавляем стоимость выбывших животных – 480 тыс. рублей.

За период проведения клинической апробации кормовой добавки было израсходовано 300 кг флавобетина (50 г. на голову \* на 30 дней длительность опыта \* 200 численность дойного поголовья). Стоимость 1 кг добавки – 360,0 рублей. Итого стоимость флавобетина составила 108,0 тыс. рублей.

Стоимость молока, полученного за счет применения флавобетина, в сутки составила:  $D_c = 200 * 25 * (25,3 - 20,7) = 23\ 000$  руб

Следовательно, экономический эффект от применения флавобетина в течение 30 дней равен:  $\Delta \Delta = 23\ 000 * 30 - 108\ 000 = 582\ 000$  руб.

Экономическая эффективность на 1 рубль затрат рассчитывается как частное предотвращённого экономического ущерба, к ветеринарным затратам.  $\Delta p = (759\ 000 + 480\ 000) : 108\ 000 = 11,47$  руб.

Таким образом, экономический эффект применения флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота составляет 11,47 рублей на 1 рубль затрат.

## 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с глобальным изменением климата на планете и трудно предсказуемыми колебаниями температур, в том числе и на территории России, все большую значимость приобретают исследования по улучшению адаптационного потенциала животных к высоким температурам (Малинин И., Садовникова Н., 2016; Золотокрылин А.Н., Виноградова В.В., Глезер О.Б., 2018; Seung C.K., Waters E.C., Barbeaux S.J., 2021).

Адаптационные способности организма наиболее ярко проявляются в ходе развития стресс-реакции, когда происходят изменения в деятельности основных физиологических систем. Высокопродуктивный молочный скот из-за сверхинтенсивного обмена веществ и, следовательно, большей продукции собственного метаболического тепла сильнее подвержен развитию теплового стресса и имеет меньший диапазон комфортных температур (Карелина Л.Н., Власов Б.Я., Иляшевич В.И., 2012; Киреев И.В., Оробец В.А., 2017).

По своей сущности тепловой стресс – это нарушение терморегуляции в организме под воздействием высокой температуры воздуха в совокупности с повышенной или, наоборот, низкой влажностью, которое влечет за собой ряд негативных изменений в нем. К наиболее значимым последствиям теплового стресса относятся – нарушение теплообмена, ухудшение усвояемости питательных веществ в желудочно-кишечном тракте, оксидативный стресс и другое, что в целом снижает показатели сохранности и продуктивности поголовья (Маркин Ю.В., Спиридонов Д.Н., Зевакова В.К., Полунина С.В., 2011; Зенкин А.С., Свитин А.И., Калязина Н.Ю., 2019; Srikandakumar A., Johnson E.H., 2004; V. Dado-Senn et al., 2020).

Исходя из этого, разработка фармакологических средств, повышающих адаптационные возможности организма молочного скота в условиях теплового стресса, способных положительно влиять на метаболизм, сохранность и продуктивность животных, является перспективным направлением в ветеринарной фармакологии.

Предварительно нами был проведен анализ влияния температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота в условиях Краснодарского края, который показал прямую зависимость температуры воздуха с количеством мертворожденных телят, абортующих коров и нетелей.

Автоматизированный системно-когнитивный анализ зависимости репродуктивной функции крупного рогатого скота от температуры окружающего воздуха, проведенный на основании данных Департамента ветеринарии Краснодарского края за период 2010–2020 годы показал, что очень низкие или очень высокие температуры воздуха отрицательно сказываются на репродуктивной функции коров (приводя к максимальному количеству абортующих и мертворожденных телят) и молочной продуктивности. Температура окружающего воздуха от 9 до 14 °С является наиболее благоприятной для получения высоких удоев на фуражную корову.

Биофармацевтическим скринингом на *Paramecium caudatum* определено наиболее эффективное соотношение компонентов в разрабатываемой кормовой добавке. Компоненты подбирались с учетом их физико-химической совместимости и фармакологической активности для комплексного воздействия на патогенез теплового стресса.

Разработана кормовая добавка флавобетин, содержащая в %: бетаина гидрохлорид – 50; таурин – 30; траву репешка обыкновенного (*Agrimonia eupatoria*) – 20. По внешнему виду представляет собой порошок светло-коричневого цвета без запаха с удовлетворительной (3–6,5 г/с) сыпучестью и незначительной прессуемостью. При изучении сроков стабильности флавобетина – методом ускоренного старения по ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» установлено, что срок годности кормовой добавки составляет 1,5 года.

Острую токсичность флавобетина изучали на нелинейных крысах путем однократного внутрижелудочного введения образца. Установлено, что введение кормовой добавки в дозе 6613,7 мг/кг массы тела не оказывает на

животных токсического действия, с учетом этого флавобетин по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Результаты хронических токсикологических исследований показали, что применение кормовой добавки нелинейным крысам в течение 90 дней в дозах 330 и 660 мг/кг массы тела токсического действия на организм животных не оказывает. Экспериментально доказано отсутствие у флавобетина местнораздражающих эффектов. Таким образом, кормовая добавка флавобетин, как при кратковременном, так и при длительном применении безвредна для теплокровных животных.

При изучении фармакологического действия флавобетина и выявлении наиболее эффективной дозы, экспериментально воспроизводили общую гипертермию на нелинейных крысах. В опытных группах применялся флавобетин в трех дозах. Установлено, что многократное общее перегревание крыс в воздушной среде сопровождается снижением массы тела и угнетением активно-поисковой составляющей поведения животных, увеличением в крови содержания общего белка, мочевины, креатинина, аминотрансфераз, кортизола, МСМ, первичных и вторичных продуктов липопероксидации, при снижении уровня глюкозы, триглицеридов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Фармакологическая эффективность флавобетина при многократном термическом воздействии на лабораторных животных проявляется: снижением клинических признаков общей гипертермии; уменьшением степени проявления эмоциональной тревожности и изменений в ориентировочно-исследовательской деятельности животных; увеличением приростов массы тела на 3,5–5,9 %; оптимизирующим влиянием на показатели крови при снижении уровня общего белка на 4,9–11,4 %, мочевины на 17,8–27,4 %, креатинина на 21,2–28,9 %, АлАТ на 40,7–50,6 %, АсАТ на 30,3–48,8 %, моноцитов на 56,4–76,8 %, повышением содержания глюкозы на 22,9–33,1 %, триглицеридов на 40,7–88,9 %, лейкоцитов на 11,8–27,7 % и тромбоцитов на 22,3–39,5 %. Флавобетин способствует снижению в крови крыс концентрации кор-

тизола, продуктов перекисного окисления липидов и уровня эндогенной интоксикации, уменьшению патологических изменений во внутренних органах. Полученные результаты позволяют рекомендовать флавобетин в качестве регулятора адаптационных реакций организма животных при воздействии высоких температур окружающей среды. Наиболее эффективной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина – 0,1 г/кг массы тела.

Для изучения фармакологических свойств флавобетина на коровах при комфортных значениях температуры окружающей среды для молочного поголовья было сформировано четыре группы коров по 20 голов в каждой. Первая группа была контрольной и состояла из интактного поголовья, во второй опытной группе коровам ежедневно в течение 21 дня (начиная с 10 июня – при ТВИ = 77,38) перорально применялся бетаина гидрохлорид в дозе 25 г на голову. В третьей и четвертой опытных группах коровам в этот же период задавался флавобетин в дозах 50 и 60 г на голову соответственно по группам. Период по изучению фармакологических свойств флавобетина определяли на основании расчётных показателей температурно-влажностного индекса. Установлено, что в летний период в Краснодарском крае молочный скот постоянно находится в условиях теплового стресса (ТВИ > 72) – с преобладанием умеренного теплового стресса

В результате проведенных исследований показано, что адаптогенное действие флавобетина при тепловом стрессе у коров подтверждается повышением их сохранности и молочной продуктивности (на 16,6–17,8 %), улучшением качественных показателей молока (повышение жирности и белковости, снижение соматических клеток), нормализацией биохимических показателей крови. Установлено, что в условиях теплового стресса в организме коров активируются процессы перекисного окисления липидов, повышается уровень эндогенной интоксикации и глюкокортикоидного гормона, отвечающего за адаптацию организма в стрессовой ситуации. Фармакологическое действие флавобетина обеспечивает снижение в крови концентрации кортизола на 49,3–51,8 %, диеновых конъюгатов на 22,5–25,1 %, кетодиенов – на



26,5–32,3 %, малонового диальдегида – на 21,6–22,7 %, МСМ ( $\lambda = 237$  нм) – на 20,0–22,4 %, МСМ ( $\lambda = 254$  нм) – на 11,5–13,5 %, МСМ ( $\lambda = 280$  нм) – на 17,0–21,6 %. Выявлено, что при тепловом стрессе у коров молочного направления фармакологически эффективной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина 50 г на голову в сутки.

Клиническую апробацию флавобетина в производственных условиях при тепловом стрессе у коров проводили в 2021 г. на МТФ № 3 НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край). Поголовье корпуса № 1 служило контрольной группой, животные корпуса № 2 – опытной группой, которым в течение 30 дней (начиная с 1 июля) задавался флавобетин в дозе 50 г на голову.

При расчете ТВИ установлено, что в течение всего июля коровы испытывали умеренный тепловой стресс – значение ТВИ составляло от 74,2 до 76,1. Применение флавобетина повысило сохранность поголовья на 1,79 % и положительно повлияло на молочную продуктивность. В первой декаде июля с нарастанием степени тяжести теплового стресса (ТВИ увеличился до 74,1) и началом применения флавобетина молочная продуктивность в опытной группе относительно контроля возросла на 15 %. Во второй декаде июля удои в контрольной группе продолжали снижаться, и разница относительно данных за июнь составила 13,7 %. В опытном корпусе регистрировались стабильно высокие показатели. В среднем за период ввода флавобетина молочная продуктивность животных в опытном корпусе относительно контроля была достоверно выше на 22,2 %, что в натуральном выражении составило 143 кг удоя на корову в месяц. В августе после прекращения ввода флавобетина молочная продуктивность в опытной группе снизилась, но была выше контроля на 5,4 %. Увеличилось содержание жира и белка в молоке: массовая доля жира в абсолютных значениях возросла на 0,19 %, относительно фоновых данных; массовая доля белка – на 0,15 %. У опытных коров зарегистри-

ровано снижение количества соматических клеток в сравнении с фоновыми показателями на 14,6 % и относительно данных контроля – на 16,3 %.

Применение флавобетина на фоне теплового стресса у коров в последний период стельности оказало положительное влияние на массу тела новорожденных телят, повышая показатель на 2,6 % относительно контроля.

Экономическая эффективность применения флавобетина в промышленном молочном скотоводстве была рассчитана на основании данных, полученных по результатам применения кормовой добавки в НПХ «Кореновское» – филиал ФГБНУ «Национальный центр зерна им. П. П. Лукьяненко» (Кореновский район, Краснодарский край). Установлено, что экономический эффект применения флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота составляет 11,47 рублей на 1 рубль затрат.

Для ветеринарной медицины и животноводства предлагается кормовая добавка флавобетин, обладающая адаптогенным действием при тепловом стрессе у молочного скота.

Рекомендуется применять флавобетин крупному рогатому скоту молочного направления из расчета 50 г. на голову в день для снижения отрицательного влияния теплового стресса на организм, улучшения метаболических процессов, антиоксидантного статуса и состояния печени, повышения показателей сохранности и продуктивности поголовья (особенно в периоды, связанные с условиями высоких температур и повышенной влажности окружающей среды).

Разработана нормативная документация (инструкция по применению), определяющая условия применения флавобетина, рассмотренная и одобренная Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 11 от 16 декабря 2021 года).

## Выводы

1. Анализ влияния температурных характеристик окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота в условиях Краснодарского края показал непосредственное влияние температуры воздуха на количество мертворожденных телят, абортировавших коров и нетелей. Так, в III квартале, когда температура окружающей среды максимальна, доля абортировавших коров и нетелей увеличивается на 6,3 %, а мертворожденных телят – на 2,8 % относительно показателей II квартала. Подтверждено наличие обратной взаимосвязи средней силы между температурой окружающей среды и величиной удоя на фуражную корову (с коэффициентом корреляции, равным 0,64). Уровень надоя за III квартал был ниже показателей II квартала на 3,9 %.

2. Разработана кормовая добавка флавобетин, содержащая (в %): бетаина гидрохлорид – 50; таурин – 30; траву репешка обыкновенного (*Agrimonia eupatoria*) – 20. По внешнему виду представляет собой порошок светло-коричневого цвета, не имеет запаха, с удовлетворительной (3–6,5 г/с) сыпучестью и незначительной прессуемостью. Установленный срок годности флавобетина составляет 1,5 года.

3. В ходе токсикологических исследований выявлено, что однократное пероральное введение лабораторным крысам кормовой добавки в дозе 6613,7 мг/кг массы тела не оказывает на них токсического действия. Поэтому флавобетин по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к IV классу опасности (вещества малоопасные). При использовании кормовой добавки нелинейным крысам в течение 90 дней в дозах 330 и 660 мг/кг массы тела ее токсического действия на организм животных не выявлено. Экспериментально доказано отсутствие у флавобетина местнораздражающих эффектов.

4. Многократное общее перегревание крыс в воздушной среде сопровождается снижением массы тела и угнетением активно-поисковой составляющей поведения животных, увеличением в крови содержания общего белка, мочевины, креатинина, аминотрансфераз, кортизола, молекул средней массы,

первичных и вторичных продуктов липопероксидации, при этом происходит снижение уровня глюкозы, триглицеридов, лейкоцитов и тромбоцитов.

Фармакологическая эффективность флавобетина при многократном гипертермическом воздействии на лабораторных животных проявляется: снижением клинических признаков общей гипертермии; уменьшением степени выраженности эмоциональной тревожности и изменений в ориентировочно-исследовательской деятельности животных; увеличением приростов массы тела на 6,2–12,7 %; оптимизирующим влиянием на показатели крови при снижении уровня общего белка на 4,9–10,3 %, мочевины – на 17,8–27,4 %, креатинина – на 21,2–28,9 %, АЛАТ – на 31,4–50,7 %, АсАТ – на 14,8–30,3 %, повышением содержания глюкозы на 22,9–33,1 %, триглицеридов – на 40,7–88,9 %, лейкоцитов – на 13,4–32,8 % и тромбоцитов – на 28,7–65,3 %. Фармакологический спектр действия флавобетина обуславливает снижение в организме крыс концентрации кортизола, продуктов перекисного окисления липидов и уровня эндогенной интоксикации, при уменьшении патологических изменений во внутренних органах.

5. Проведенными исследованиями установлено, что в летний период в Краснодарском крае молочный скот постоянно находится в условиях теплового стресса (при ТВИ выше 72) – с преобладанием умеренного теплового стресса. Фармакологическое действие флавобетина при тепловом стрессе у коров подтверждается нормализацией биохимических показателей крови, повышением сохранности и молочной продуктивности поголовья, улучшением качественных показателей молока. В условиях теплового стресса в организме коров активируются процессы перекисного окисления липидов, повышается уровень эндогенной интоксикации и содержание глюкокортикоидного гормона, отвечающего за адаптацию организма в стрессовой ситуации. Адаптогенное действие флавобетина обеспечивает снижение в крови животных концентрации кортизола на 24,1–34,1 %, ДК – на 9,4–20,1 %, КД – на 17,4–24,4 %, МДА – на 10,0–18,5 %, МСМ – на 6,6–18,3 %. Выявлено, что при тепловом стрессе у коров молочного направления фармакологически эффектив-

ной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина 50 г на голову в сутки.

б. Результаты клинической апробации флавобетина при тепловом стрессе у коров показали, что применение кормовой добавки повышает сохранность поголовья на 1,79 %, объем удоя – на 22,2 %, улучшает качественные показатели молока. Экономический эффект от использования флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота составляет 11,47 руб. на 1 руб. затрат.

### **Практические предложения**

Для применения в ветеринарной медицине и животноводстве предлагается кормовая добавка флавобетин, обладающая адаптогенным действием при тепловом стрессе у молочного скота.

Флавобетин рекомендуем вводить в рацион крупного рогатого скота молочного направления из расчета 50 г на голову в день для снижения отрицательного влияния теплового стресса на организм, улучшения метаболических процессов, антиоксидантного статуса и состояния печени, повышения показателей сохранности и продуктивности поголовья (особенно в периоды, связанные с условиями высоких температур и повышенной влажности окружающей среды).

Разработана нормативная документация (инструкция по применению), определяющая условия использования флавобетина в ветеринарии, рассмотренная и одобренная Ученым советом ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (протокол № 11 от 16 декабря 2021 г.).

**6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеенко В.С. Метаболический стресс у сухостойных коров и нетелей при развитии субклинического кетоза / Авдеенко В.С., Калюжный И.И., Тресницкий С.Н. // Ветеринария. – 2019. – № 2. – С. 36–41.
2. Агаджанян Н.А. Стресс и теория адаптации: монография / Н.А. Агаджанян // Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ. – 2005. – 190 с.
3. Адамян Ц.И. Антитоксическое влияние таурина / Ц.И. Адамян, Э.С. Геворкян // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 2. – С. 39–41.
4. Александрова Т.А. Обыкновенный репешок творит чудеса / Т.А. Александрова // Уральский садовод. – 2010. – № 46. – С. 22–31.
5. Аметов А.С. Таурин в лечении сахарного диабета / А.С. Аметов, И.И. Кочергина, Е.В. Доскина и др. // Тер. архив. – 2011. – Т.83, № 10. – С. 31–36.
6. Антипов В.А. Научно-обоснованная система лечебно-профилактических мероприятий на животноводческих комплексах по недопущению незаразных болезней молодняка / В.А. Антипов, А.А. Лысенко, Л.А. Хахов, Ю.В. Козлов // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2015. – № 52. – С. 149–154.
7. Артемьев Д.А. Особенности механизма иммунной системы крупного рогатого скота (обзор литературы) / Артемьев Д.А., Красников А.В., Красникова Е.С., Козлов С.В. // Научная жизнь. – 2019. – Т. 14. № 6 (94). – С. 975–982.
8. Бабков Я.И. Влияние натурального бетаина на убойные показатели свиней на откорме / Я.И. Бабков, Р.А. Чудак // Научный вестник Львовского национального университета ветеринарной медицины и биотехнологий имени С.З. Гжицкого. – 2015. – Т. 17. № 3 (63). – С. 124–129.
9. Бакумов П.А. Клиническая эффективность таурина в комплексном лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / П.А. Бакумов, Е.Л. Шестопалова // Вестн. Волгогр. гос. мед. ун-та. – 2008. – № 1. – С. 61–64.
10. Бардаченко Р.В. Метамодулятор таурин в кормлении молодняка норок. / Р.В. Бардаченко, Е.Г. Квартникова, В.Н. Куликов, Н.Е. Куликов // Материа-

лы всероссийской конференции, поев. 100-летию со дня рождения профессора Е.Д. Ильиной: «Достижение науки и практики в клеточном звероводстве». – М, 2009. – С. 54–58.

11. Басалай О.Н. Таурин: регулятор метаболизма и лекарственное средство / О.Н. Басалай, А.Ю. Радковец, М.И. Бушма // Медицинские новости. – 2017. – № 5. – С. 3–7.

12. Бизунок Н.А. Производные аминокислот – потенциальные модификаторы клеточной продукции оксидантов / Н.А. Бизунок // Рецепт. – 2006. – № 3. – С. 28–32.

13. Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность / А.Л. Буданцев // Т.2. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

14. Бузлама В.С. Структура и биологическая активность гуминовых веществ / В.С. Бузлама, С.В. Шабунин // Ветеринария. – 2007. – № 6. – С. 48–49.

15. Буряков Н.П. Тепловой стресс и особенности кормления молочного скота/ Н.П. Буряков, М.А. Бурякова, Д.Е. Алешин // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2016. – № 3. – С. 5–13.

16. Вальдман А.Р. Аминокислоты в системе биологически активных веществ животного организма / А.Р. Вальдман //Сб.: Белково-аминокислотное питание с/х животных. Мат. всес. совещ., Боровск, 1987. – 87 с.

17. Висконт Ф.И. Роль детоксикационной функции печени и йодсодержащих гормонов щитовидной железы в процессах теплообмена и тепловой устойчивости при перегревании / Ф.И. Висконт, М.А. Глебов // Военная медицина. – 2011. – № 3. – С. 89–92.

18. Второй оценочный доклад об изменениях климата и их последствиях на территории Российской Федерации //М: Росгидромет. – 2014. – 1008 с.  
[http://downloads.igce.ru/publications/OD\\_2\\_2014/v2014/htm/1.htm](http://downloads.igce.ru/publications/OD_2_2014/v2014/htm/1.htm)

19. Головань В.Т. Определение индивидуальной резистентности животных к высокой солнечной активности / В.Т. Головань, Д.А. Юрин, А.В. Кучерявенко // Российская сельскохозяйственная наука. – 2018. – № 1. – С. 53–56.

20. Гончарова О.Г. Концентрация свободных аминокислот в плазме крови здоровых и больных кетозом коров / О.Г. Гончарова // Тр. КубГАУ. – 2010. – № 5. – С. 113–118.
21. Гончарова О.Г. Некоторые аспекты метаболизма аминокислот лактирующих коров / О.Г. Гончарова // Университет, наука, идеи и решения. – 2010. – № 2. – С. 40–42.
22. Горецкая М.В. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом / М.В. Горецкая, В.М. Шейбак // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2013. – № 3. – С. 97–104.
23. Гофман Э.Г. Динамическая биохимия / Э.Г. Гофман // М.: Медицина. – 1971 – 311 с.
24. Гринченко О.А. Влияние таурина на ионный состав желудочного сока при стимуляции секреции гистамином у собак / О.А. Гринченко, В.Н. Бабан, П.И. Янчук // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 107–116.
25. Гуревич В.С. Таурин и функция возбудимых клеток / В.С. Гуревич // Л.: Наука – 1986. – 108 с.
26. Доклад о климатических рисках на территории Российской Федерации. // Под редакцией В. М. Катцова. Санкт-Петербург. – 2017. – 106 с.
27. Донник И.М. Оценка типа стрессоустойчивости коров-матерей и их потомков / И.М. Донник, О.Г. Лоретц, О.С. Чеченихина, О.А. Быкова, А.В. Степанов // Аграрный вестник Урала. – 2020. – № 10 (201). – С. 43–49.
28. Донченко О.А. Влияние адаптогенов на прирост живой массы цыплят / О.А. Донченко, Л.И. Брыкина // Достижения науки и техники АПК. – 2013. – № 12. – С. 56–57.
29. Донченко О.А. Особенности применения адаптогенов при наличии и отсутствии стресс-факторов у животных и птиц / О.А. Донченко, Н.А. Донченко, В.Ю. Коптев и др. // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2013. – № 3 (232). – С. 95–100.



30. Дорожкин В.И. Принципы токсикологической оценки новых лекарственных средств / В.И. Дорожкин, Д.Н. Уразаев // Ветеринарная медицина. – 2006. – № 1. – С. 26–27.
31. Доскина Е.В. Что такое таурин и «с чем его едят»? / Е.В. Доскина // Вопросы диетологии. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 58–61.
32. Дьякова Н.А. Разработка лекарственных форм с таурином / Н.А. Дьякова, И.Н. Пузырева, М.А. Огай и др. // Вестник ВГУ. – 2016. – № 1. – С. 140–146.
33. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986). <http://docs.cntd.ru/document/901909691>.
34. Елизарова Е.П. Фармакокинетика таурина / Е.П. Елизарова, Б.Г. Ходжакулиев, Л.И. Заволовская, Е.В. Черногубова // Кардиология. – 1995. – № 4. – С. 69–70.
35. Звенигородская Л.А. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени / Л.А. Звенигородская, О.Н. Овсянникова, К.К. Носкова, Т.В. Нилова, Е.П. Елизарова // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 43–50.
36. Звенигородская Л.А. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени / Л.А. Звенигородская, Т.В. Нилова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3 (8). – С. 96–102.
37. Зенкин А.С. Гормональный статус коров при тепловом стрессе на фоне применения фитопрепаратов / А.С. Зенкин, А.И. Свитин, Н.Ю. Калязина, Д.В. Волков, А.В. Куприянов, Д.А. Палаткин // Иппология и ветеринария. – 2019. – № 4 (34). – С. 74–79.
38. Зенкин А.С. Тепловой стресс и адаптация животных к нему как проблема молочного скотоводства / А.С. Зенкин, А.И. Свитин, Н.Ю. Калязина, Д.А. Палаткин, Д.В. Волков // В сборнике: Материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва. – 2019. – С. 57–61.

39. Золотокрылин А.Н. Природно-климатические условия и социально-географическое пространство России / А.Н. Золотокрылин, В.В. Виноградова, О.Б. Глезер // М.: Институт географии РАН. – 2018. – 154 с.
40. Зыкова Т.А. Роль таурина в коррекции метаболических дисфункций у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Т.А. Зыкова, Л.В. Уледева // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 11. – С. 65–69.
41. Иванова Н.Г. Методические рекомендации «*Paramecium caudatum* – как модель *in vitro* для изучения биологической активности веществ различной природы» / Н.Г. Иванова, Н.Р. Телесманич, И.Н. Андреева, Н.Г. Преферанская, Е.А. Меньшикова // Ростов-на-Дону – 2001. – 24 с.
42. Кавтарашвили А.Ш. Физиология и продуктивность птицы при стрессе (обзор) / А.Ш. Кавтарашвили, Т.Н. Колокольникова // Сельскохозяйственная биология. – 2010. – № 4. – С. 25–37.
43. Калюжный И.И. Клинико-биохимические аспекты кислотно-основного гомеостаза и их значение в патологии продуктивных животных / Калюжный И.И., Убираев С.П., Щербаков Г.Г., Яшин А.В., Гертман А.М., Эленшлегер А.А., Рыхлов А.С. // Санкт-Петербург, 2019. Сер. Учебники для вузов. Специальная литература. – 192 с.
44. Карелина Л.Н. Антистрессовый эффект малоновой кислоты в кормлении цыплят / Л.Н. Карелина // Москва, научно – производственный журнал «Птицеводство». – 2010. – № 11. – С. 17–18.
45. Карелина Л.Н. Стресс-реакции у сельскохозяйственных животных как теоретическая основа разработки эффективных технологий и их промышленного выращивания / Л.Н. Карелина, Б.Я. Власов, В.И. Иляшевич // Вестник ИрГСХА. – 2012. – № 49. – С. 69–72
46. Квартникова Е.Г. Таурин в кормлении молодняка норок / Е.Г. Квартникова, В.Н. Куликов, Н.Е. Куликов, Р.В. Бардаченко // Комбикорма. – 2011. – № 5. – С. 59–60.

47. Киреев И.В. Применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов для профилактики технологического стресса у овец / Киреев И.В., Оробец В.А. // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 4. – С. 49–53.
48. Козлов С.В. Конструирование коллоидного комплекса селена с лактоферрином и изучение его биодинамических свойств / Козлов С.В., Фомин А.С., Степанов В.С., Волков А.А., Староверов С.А. // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2012. – № 1 (13). – С. 27–32.
49. Козлов С.В. Лабораторная диагностика / С.В. Козлов, Е.А. Таранцова, В.В. Строгов, Л.В. Анникова // Учебно – методическое пособие к лабораторным занятиям для студентов специальности 36.05.01 – «Ветеринария» / Саратов. – 2017. – 121 с.
50. Королева М.В. Оценка целесообразности применения таурина при токсическом поражении печени / М.В. Королева, М.Б. Варгин // Человек и лекарство: тез. докл. XXII Рос. нац. конгр. – Москва, 2015. – С. 130–131.
51. Королева М.В. Фармакоэкономический анализ эффективности таурина и урсодеооксиголевой кислоты у больных с лекарственно-индуцированным поражением печени / М.В. Королева: заочная конф. // Research Journal of International Studies. – 2014. – Т. 30, № 11. – С. 71.
52. Королева М.В. Экономическая оценка эффективности включения таурина в схему лечения экзогенно-токсического поражения печени / М.В. Королева // Врач-аспирант: науч. – практич. журн. – 2015. – Т.68, № 1. – С.136–142.
53. Котвицкая Д.В. Биологическая роль бетаина / Д.В. Котвицкая, М.В. Анискина / Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции: сборник статей по материалам VI Международной научно-практической конференции. – 2020. – С. 135–137.
54. Кочиш И.И. Адаптогенные свойства глицината цинка при вакцинальных стрессах у цыплят / И.И. Кочиш, В.А. Лукичева, Е.Ю. Пеньшина, А.Н. Тимонин, В.В. Масалов // Инновационные разработки и их освоение в промышленном птицеводстве: материалы XVII Междунар. конф. ВНАП. – 2012. – С. 538–540.

55. Кощаев А.Г. Влияние бетаина на продуктивно-технологические показатели птицы // А.Г. Кощаев, Т.П. Патиева, О.П. Неверова // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – № 84. – С. 242-246.
56. Кощаев А.Г. Оценка продуктивности и качества мяса цыплят-бройлеров при исследовании фармакологических свойств новой кормовой добавки / А.Г. Кощаев, А.В. Лулева, А.А. Бойко и др. // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 88. – С. 157–164.
57. Круглая А.А. Аминокислотный состав травы репейничка аптечного (репешка) (*Agrimonia officinalis lam.*), произрастающего на северном Кавказе / А.А. Круглая, И.В. Пушкова // Научное обозрение. – 2009. – № 3. – С. 20–22.
58. Крючкова И.В. Влияние таурина на показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / И.В. Крючкова, А.С. Адамчик // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 7. – С. 65–70.
59. Кузьминова Е. Эффективность адаптогумина при технологическом стрессе у кур-несушек / Кузьминова Е., Семененко М., Осепчук Д., Юрина Н., Антипова Д., Жолобова И. // Комбикорма. – 2020. – № 7–8. – С. 79–81.
60. Кузьминова Е.В. Перспективы использования функциональной добавки для повышения адаптационных возможностей организма / Кузьминова Е.В., Семененко М.П., Жолобова И.С., Тяпкина Е.В., Антипова Д.В. // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 6. – С. 19–20.
61. Кузьминова Е.В. Повышение метаболического статуса птицы при кормовом стрессе / Кузьминова Е.В., Семененко М.П., Антипова Д.В., Кощаев А.Г., Жолобова И.С. // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2019. – № 78. – С. 169–174.
62. Кузьминова Е.В. Экологические аспекты применения антиоксидантов при транспортном стрессе у птицы Кузьминова Е.В., Семененко М.П. // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2017. – Т. 230. № 2. – С. 98–101.

63. Куликов В.Н. Влияние метамодуляторов бетаина и таурина на белковый обмен у молодняка норок / В.Н. Куликов // В сборнике: научное обеспечение животноводства Сибири. Материалы III международной научно-практической конференции. – 2019. – С. 167–169.

64. Ларионов С.В. Влияние биологически активных веществ на развитие и резистентность ягнят в молочный период / Ларионов С.В., Бирюков О.И., Бирюкова О.П. // Научная жизнь. – 2017. № 8. – С. 109–120.

65. Лесовая Ж.С. Разработка методики стандартизации травы репешка обыкновенного *Aggrimonia eupatoria* по флавоноидам / Ж.С. Лесовая, Д.И. Писарев, О.О. Новиков // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2010. – № 22 (93). – С. 150–154.

66. Луценко Е.В. Открытая масштабируемая интерактивная интеллектуальная on-line среда для обучения и научных исследований на базе АСК-анализа и системы «Эйдос» / Е.В. Луценко // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2017. – №06 (130). – С. 1–55.

67. Луценко Е.В. Метод когнитивной кластеризации или кластеризация на основе знаний (кластеризация в системно-когнитивном анализе и интеллектуальной системе «Эйдос») / Е.В. Луценко, В.Е. Коржаков // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2011. – № 07 (071). С. 528–576.

68. Макарова Л.М. Современные представления о роли таурина в деятельности центральной нервной системы / Л.М. Макарова, В.Е. Погорельский, А.В. Воронков, Н.А. Новикова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 5. – С. 38–44.

69. Малинин И. Как снизить тепловой стресс? / И. Малинин // Животноводство России. – 2013. – № 2. – С. 62–63.

70. Малинин И. Тепловой стресс: правила игры / И. Малинин, Н. Садовникова // Животноводство России. – 2016. – № 3. – С. 32–35.

71. Малинин И. Чем грозит тепловой стресс коровам, если не принять мер / И. Малинин, Н. Садовникова // Сельскохозяйственные вести. – 2013. – № 2. – С. 36–37.
72. Мановицкая А.В. Клинические эффекты применения таурина у больных с метаболическим синдромом / А.В. Мановицкая // Вопр. питания. – 2011. – Т. 80, №3. – С. 57–61.
73. Маркин Ю. Новые подходы к профилактике теплового стресса у птицы / Ю. Маркин, С. Полунина, Д. Спиридонов, В. Зевакова, И. Цапко, Н. Поломошнов // Комбикорма. – 2010. – № 5. – С. 65–66.
74. Маркин Ю.В. Тепловой стресс: теория и практика / Ю.В. Маркин, Д.Н. Спиридонов, В.К. Зевакова, С.В. Полунина // Птица и птицепродукты. – 2011. – № 3. – С. 37–40.
75. Маркова Д.С. Гематологические параметры у коров при метаболических нарушениях в период адаптации / Маркова Д.С., Байзульдинов С.З., Калюжный И.И., Алехин Ю.Н. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 4. – С. 106–111.
76. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский // 16 изд.– М: Новая волна. – 2020. – 126 с.
77. Методические рекомендации по изучению токсичности лекарственных средств. /Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Изд. «ФГБУ НЦЭСМП». – 2012. – С. 80–93.
78. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии //Воронеж. – 1998. – 24 с.
79. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – Москва : Наука, 1981. – С. 24
80. Мещеряков Н.П. Сравнительная экспериментальная фармакология и клиническое применение адаптогенов в ветеринарии: дис. ... д-ра вет. наук: 16.00.04, 16.00.01 / Н.П. Мещеряков // – Воронеж, 2004. – 458 с.

81. Мещеряков Н.П. Фармакологическая регуляция резистентности и стресса продуктивных животных / Н.П. Мещеряков, В.С. Бузлама, И.В. Трутаев, С.В. Шабунин // Ветеринарный консультант. – 2008. – № 21. – С. 12-15.
82. Мифтахутдинов А.В. Адаптационные механизмы и особенности липидного обмена у кур с разной устойчивостью к стрессам / А.В. Мифтахутдинов, Э.М. Аминева, Н.М. Колобкова, Д.М.Колобков // Аграрная наука. – 2018. – № 10. – С. 15–19.
83. Мифтахутдинов А.В. Эффективность применения стресспротекторной кормовой добавки в бройлерном птицеводстве / А.В. Мифтахутдинов, Э.Р. Сайфульмулюков, Е.А. Ноговицина // Российская сельскохозяйственная наука. – 2021. – № 1. – С. 55–58.
84. Нурмагомедова П.М. Влияние температурного стресса засушливых условий на ферменты распада белков в органах пищеварения грызунов / П.М. Нурмагомедова, М.М. Абасова, Д.Н. Джанболатова // Аридные экосистемы. – 2018. – том 24. – № 4 (77). – С. 75–79.
85. Овсепян Л.М. Влияние таурина на окислительные процессы при отеке головного мозга / Л.М. Овсепян, Г.В. Захарян, М.М. Мелконян, А.В. Захарян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 5. – С. 64–67.
86. Овсянникова О.Н. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени / О.Н. Овсянникова, Л.А. Звенигородская // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – № 2. – С. 4–9.
87. Оробец В.А. Стресс и его коррекция у животных: учебное пособие / В.А. Оробец, И.И. Некрасова, О.Г. Сапожникова // Ставрополь, 2011. – 52 с.
88. Оробец В.А. Фармакологическая коррекция метаболических процессов у высокопродуктивных животных / В.А. Оробец, И.В. Киреев, О.И. Севостьянова // Сборник научных статей по материалам 85-й Международной Научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу». – 2020. – С. 314–321.

89. Осепчук Д. Влияние премикса с бентонитом на молочную продуктивность коров / Д. Осепчук, М. Семененко, Е. Кузьминова // Комбикорма. – 2021. – № 11. – С. 51–53.
90. Остренко К.С. Адаптогены и их влияние на качество мяса свиней / Остренко К.С., Овчарова А.Н. // Свиноводство. – 2020. – № 2. – С. 29–32.
91. Остренко К.С. Антиоксидантный и стресспротекторный эффекты аскорбата лития в биомедицинских моделях у свиней / К.С. Остренко // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 32–35.
92. Остренко К.С. Влияние адаптогенов нового поколения на продуктивность свиней / К.С. Остренко, В.П. Галочкина // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2019. – Т. 8. № 2. – С. 59–62.
93. Остренко К.С. Органические соли лития – эффективные анти-стрессовые препараты нового поколения / Остренко К.С., Галочкина В.П., Колоскова Е.М., Галочкин В.А. // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2017. – № 2. – С. 5–28.
94. Отченашко В.В. Стратегия борьбы с тепловым стрессом у коров / В.В. Отченашко // Животноводство России. – 2015. – С. 41–42.
95. ОФС.1.1.0009.15 «Определение сроков годности лекарственных средств». <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-1-0009-15-sroki-godnostilekarstvennyh-sredstv/>.
96. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. // Новосибирск: Наука, 1983. – 233 с.
97. Папцов А.Г. Глобальная продовольственная безопасность в условиях климатических изменений: монография / А.Г. Папцов, Н.А. Шеламова // М.: РАН, 2018. – 132 с.
98. Пашко А.Ю. Гепатозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом при тетрахлорметановом гепатозогепатите у крыс / А.Ю. Пашко, О.В. Барабан, В.М. Шейбак, С.М. Зиматкин, В.В. Лелевич, М.И.



Бушма // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2014. – № 2. – С. 93–96.

99. Писарева Н.А. Изучение полифенольного состава и разработка способов оценки качества травы репешка обыкновенного, научные ведомости, серия медицина / Н.А. Писарева, Д.И. Писарев, О.О. Новиков, И.А. Северук, О.А. Ванхин // Фармация – 2013 – № 25 (168). – С. 104–105.

100. Плященко С.И. Стрессы у сельскохозяйственных животных / С. И. Плященко, В. Т. Сидоров // Москва: Агропромиздат, 1987. – 192 с.

101. Полонский В.И. Биологическая роль и польза для здоровья бетаина в зерновых культурах / В.И. Полонский // Вестник КРАСГАУ. – 2020. – №1. – С. 53–61.

102. Реккандт С.А. Исследование диуретического действия криопорошков корня шиповника и травы репейника / С.А. Реккандт, В.В. Мелик-Гусейнов, С.А. Кулешова, Ф.К. Шериева // Вестник Московского Государственного Областного Университета. Серия: Естественные Науки. – 2016. – № 2. – С. 73–77.

103. Родионова Т.Н. ФАРМАКОГНОЗИЯ (методические указания) / Родионова Т.Н., Леонтьева И.В., Строгов В.В., Мариничева М.П. // Саратов, 2015. – 47 с.

104. Рудь Е.Н. Биохимические показатели крови коров при тепловом стрессе в условиях промышленного содержания / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьмина, М.П. Семенов, Е.В. Рогалева // Сборник научных статей по материалам IX Международной конференции «Инновационные разработки молодых учёных – развитию агропромышленного комплекса». Ставрополь. – 2021. – С. 278–282.

105. Рудь Е.Н. Влияние природного метамодулятора на биохимические показатели и продуктивность молочных коров в условиях Юга России / Е.Н. Рудь, В.А. Гринь, Е.В. Кузьмина, М.П. Семенов // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2021. – № 3 (63). – С. 291–300.

106. Рудь Е.Н. Влияние стресса на молочную продуктивность коров голштинской породы / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Л.В. Лазаревич, О.В. Ланец // Сборник научных статей по материалам VI Международной научно-практической конференции: «Наука, образование и инновации для АПК: состояние, проблемы и перспективы». Майкоп. – 2020. – С. 278–281.

107. Рудь Е.Н. Влияние флавобетина на гистологические изменения внутренних органов крыс при моделировании общей гипертермии / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьминова, Е.П. Долгов // Сборник научных трудов КНЦЗВ. – 2021. – Т. 10. – 2. С. 104–109.

108. Рудь Е.Н. Доклинические исследования параметров острой токсичности препарата для фармакокоррекции теплового стресса / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьминова, А.А. Абрамов, О.И. Василиади // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 127–131.

109. Рудь Е.Н. Изучение эффективности кормовой добавки флавобетин при экспериментальном моделировании общей гипертермии у лабораторных животных / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Е.П. Долгов, И.В. Калошкин // Ветеринария Кубани. – 2021. – № 6. – С. 21–23.

110. Рудь Е.Н. Научные основы применения адаптогенов при стрессах в молочном скотоводстве / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Л.В. Лазаревич, О.В. Ланец // В сборнике статей по материалам VI Международной научно-практической конференции «Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции». Краснодар. – 2020. – С. 165–171.

111. Рудь Е.Н. Повышение молочной продуктивности коров при использовании адаптогенной кормовой добавки / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, Л.В. Лазаревич, И.В. Калошкин // Ветеринария Кубани. – 2021. – № 2. – С. 13–15.

112. Рудь Е.Н. Проблема теплового стресса в молочном животноводстве / Е.Н. Рудь, Е.В. Кузьминова, М.П. Семененко, А.А. Абрамов, Н.А. Рудь // Ветеринария Кубани. – 2020. – № 3. – С. 10–11.

113. Рудь Е.Н. Эффективные средства повышения продуктивности молочного скота / Е.Н. Рудь, А.А. Абрамов, Л.В. Лазаревич, О.В. Ланец // Сборник научных статей по материалам IV Международной научно-практической конференции «Научные исследования в современном мире, опыт, проблемы и перспективы развития». Уфа. – 2020. – С. 7–11.

114. Рядчиков В.Г. Актуальные вопросы белкового и аминокислотного питания молочных коров / В.Г. Рядчиков, О.Г. Шляхова / Научное обеспечение АПК: Сб. науч. тр. – Краснодар – 2016. – С. 178–179.

115. Рядчиков В.Г. Основы питания и кормления сельскохозяйственных животных: учебник / В. Г. Рядчиков. – СПб: Лань – 2015. – 638 с.

116. Селье Г. Стресс без дистресса / Ганс Селье; под ред. Е. М. Крепса; Москва : Прогресс, 1979. – 124 с.

117. Семененко М.П. Вариабельность показателей гомеостаза крови лабораторных крыс в условиях стресса и их фармакокоррекция / Семененко М.П., Ланец О.В., Кузьминова Е.В., Богосьян А.А., Крюков Н.И., Инюкина Т.А // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2020. – № 84. – С. 266–273.

118. Семененко М.П. Гепатозы у высокопродуктивного молочного скота: диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации / М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, Е.В. Тяпкина и др. // Краснодар – 2018. – 50 с.

119. Семененко М.П. Экологические аспекты применения природных алюмосиликатов / Семененко М.П., Кузьминова Е.В., Шантыз А.Х. // Сборник научных трудов Северо-Кавказского научно-исследовательского института животноводства. – 2017. – Т. 6. № 1. – С. 171–176.

120. Смолякова А. Многофункциональный таурин / А. Смолякова // Фарм. вестник. – 2010. – № 6. – С. 34–41.

121. Сурай П.Ф. Механизмы защиты от стрессов в свиноводстве: от витаминов к витагенам / П.Ф. Сурай, С.Д. Мельничук // Свиноводство Украины. – 2012. – № 2. – С. 10–15.

122. Сурай П.Ф. Природные антиоксиданты в эмбриогенезе кур и защита от стрессов в постнатальном развитии / П.Ф. Сурай, В.И. Фисин // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 2. – С. 3–18.

123. Сурай П.Ф. Таурин и карнитин в птицеводстве: от активации витаминов к поддержанию здоровья птицы / П.Ф. Сурай // Птахівництво.ua № 1-2 / 2018 [http://www.feedfood.com.ua/download/Syellbone\\_1.pdf](http://www.feedfood.com.ua/download/Syellbone_1.pdf)

124. Суровцев В.Н. Адаптация сельскохозяйственного производства на Северо-Западе России к изменениям климата / В.Н. Суровцев, Е.Н. Паюрова, Ю.Н. Никулина, М.А. Пономарёв // СПб., ГНУ СЗНИЭСХ. – 2014. – 176 с.

125. Тимошенко В. Тепловой стресс у коров. Как сохранить продуктивность? / В. Тимошенко, А. Музыка, А. Москалев // Белорусское сельское хозяйство. – 2016. – № 7. – С. 42–47.

126. Тодоров И.Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И. Н. Тодоров, Г. И. Тодоров ; под ред. и с предисл. С. М. Алдошина. Москва : Наука, 2003. – 479 с.

127. Тресницкий С.Н. Метаболический стресс у сухостойных коров и нетелей при развитии субклинического кетоза / С.Н. Тресницкий, В.С. Авдеевко, Н.В. Пименов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2017. – № 12. – С. 6–13.

128. Трошина А.И. Общая характеристика семейства розоцветные / А.И. Трошина, Ю.Ю. Стручкова // Электронный ресурс: <http://www.econf.rae.ru/> – 2010. – 500 с.

129. Фисин В.И. Иммуниет в современном животноводстве и птицеводстве: новые открытия и перспективы / В.И. Фисин, П.Ф. Сурай // Животноводство сегодня. – 2011. – № 9. – С. 40–47.

130. Фисинин В.И. Антистрессовая активность и эффективность применения фармакологического комплекса СПАО курам родительского стада / В.И. Фисинин, А.В. Мифтахутдинов, В.В. Пономаренко, Д.Е. Аносов // Аграрный вестник Урала. – 2015. – № 12. – С. 54–58.

131. Фисинин В.И. Эффективная защита от стрессов в птицеводстве: от витаминов к витагенам / В.И. Фисинин, П.Ф. Сурай // Птица и птицепродукты. – 2011. – № 5. – С. 23–26.
132. Хныченко Л.К. Фармакология производных таурина: монография / Л.К. Хныченко, Н.С. Сапронов, П.Д. Шабанов // Санкт-Петербург, 2021. – 280 с.
133. Чаплыньских А.Я. Адаптация крупного рогатого скота к тепловому стрессу (обзор) / А.Я. Чаплыньских // Наука и Образование. – 2021. – № 2. – 123 с.
134. Чуракаев М.В. Влияние таурина в комплексной терапии экземы на клинические и электромиографические показатели больных / М.В. Чуракаев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 78–84.
135. Шапошников И.Т. Влияние биологически активных препаратов на гуморальный иммунитет коров и телят в условиях экологического неблагополучия / И.Т. Шапошников, Ю.Н. Бригадиров, В.Н. Коцарев, А.Э. Лобанов, К.О. Копытина // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2019. – Т. 55.– № 4. – С. 134–137.
136. Шапошников И.Т. Влияние Аминоселеферона-Б на показатели морфологического состава крови и белкового обмена у коров, находящихся в условиях техногенного воздействия на окружающую среду / И.Т. Шапошников, В.Н. Коцарев, Г.Г. Чусова // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2021. – Т. 57 – № 4. – С. 134–137.
137. Швакель Е.В. Влияние бета-аминокислот на азотистый обмен и продуктивность у лактирующих коров / Е.В. Швакель // Международный сельскохозяйственный журнал. – 2008. – № 6. – С. 81.
138. Швакель Е.В. Роль бета-аминокислот в азотистом питании у лактирующих коров / Е.В. Швакель // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2008. – С. 55–59.
139. Шкуратова И.А. Экологическая адаптация сельскохозяйственных животных / И.А. Шкуратова // В кн.: Материалы международной конферен-

ции по актуальным проблемам Агропромышленного комплекса. Казань. – 2003. – С. 418–420.

140. Юрков В.М. Микроклимат животноводческих ферм и комплексов / В.М. Юрков // М. 1985. – 223 с.

141. Ямори Т. Таурин в норме и патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований / Т. Ямори и др. // Рос. кардиол. журн. – 2010. – № 6. – С. 64–75.

142. Acharya M. Comparison of the protective actions of N-acetylcysteine, hypotaurine and taurine against acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat / M. Acharya, C.A. Lau-Cam // J. Biomed. Sci. – 2010. – Vol. 17 – P. 35.

143. Ad'hiah Ali H. Cytotoxic effects of Agrimonia eupatoria L. against cancer cell lines in vitro / Ad'hiah Ali H., Orooba NH Al-Bederi, and Khulood W. Al-Sammarræ // Journal of the association of Arab Universities for basic and applied sciences. – 2013. – Vol. 14(1). – P. 87–92.

144. Adin G. Effects of cooling dry cows under heat load conditions on mammary gland enzymatic activity, intake of food and water, and performance during the dry period and after parturition / G. Adin, A. Gelman, R. Solomon, I. Flamenbaum, M. Nikbachat, E. Yosef, A. Zenou, A. Shamay, Y. Feuermann, S.J. Mabjeesh, J. Miron // Liv. Sci. – 2009. – Vol. 124. – P. 189–195.

145. Alirezaei M. Antioxidant and methyl donor effects of betaine versus ethanol-induced oxidative stress in the rat liver / M. Alirezaei, G. Jelodar, Z. Ghayemi // Comp Clin Pathol. – 2014. – Vol. 23. – P. 161–168.

146. Alirezaei M. Betaine: a promising antioxidant agent for enhancement of broiler meat quality / M. Alirezaei, H. Reza Gheisari, V. Reza Ranjbar, A. Hajibemani // British Poultry Science. – 2012. – Vol. 53(5). – P. 699–707.

147. Almeida A.K. Late-gestation heat stress impairs performance of daughters and granddaughters / A.K. Almeida, J. Laporta, B. Dado-Senn, F.C. Ferreira, A. De Vries, G.E. Dahl // J Dairy Sci. – 2019. – Vol. 102. – P. 403.

148. Al-Snafi A.E. The pharmacological and therapeutic importance of *Agri-  
monia eupatoria* – a review / A.E. Al-Snafi // *Asian Journal of Pharmaceutical  
Science & Technology*. – 2015. – Vol. 5(2). – P. 112–117.
149. Badinga L. Effect of environmental heat stress on follicular develop-  
ment and steroidogenesis in lactating Holstein cows / L. Badinga, W.W. Thatcher,  
T. Diaz, M. Drost // *Theriogenology*. – 1993. – Vol. 39. – P. 797–810.
150. Bagath M. The impact of heat stress on the immune system in dairy cat-  
tle: A review / M. Bagath, G. Krishnan, C. Devaraj, V.P. Rashamol, P. Pragna,  
A.M. Lees, V. Sejian // *Res Vet Sci*. – 2019. – Vol. 126. – P. 94–102.
151. Baliou S. Protective role of taurine against oxidative stress (Review) /  
S. Baliou, M. Adamaki, P. Ioannou, A. Pappa, M.I. Panayiotidis, D.A. Spandidos,  
I. Christodoulou, A.M. Kyriakopoulos, V. Zoumpourlis // *Mol Med Rep*. – 2021. –  
Vol. 24 – P. 605.
152. Baliou S. Significance of taurine transporter (TauT) in homeostasis  
and its layers of regulation (Review) / S. Baliou, A.M. Kyriakopoulos, M.  
Goulielmaki, M.I. Panayiotidis, D.A. Spandidos, V. Zoumpourlis // *Mol Med Rep*.  
– 2020. – Vol. 22(3). – P. 2163–2173.
153. Bucolo C. Antioxidant and osmoprotecting activity of taurine in dry  
eye models / C. Bucolo, A. Fidilio, P. Cbm, F. Geraci, F. Lazzara, F. Drago //  
*Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics the Official Journal of the Asso-  
ciation*. – 2017. – Vol. 34(1-2). – P. 188–194.
154. Burgos Zimbelman R. Feeding Strategies for High-Producing Dairy  
Cows During Periods of Elevated Heat and Humidity / Burgos Zimbelman R., Col-  
lier R.J. // *Tri-State Dairy Nutrition Conference*. – 2011. – P. 218–232.
155. By Spitze A.R. Taurine concentrations in animal feed ingredients;  
cooking influences taurine content / A.R. By Spitze et al. // *J. Anim. Physiol.  
Anim. Nutr.* – 2003. – Vol. 87. – P.251–262.
156. Cantafora A. Dietary taurine content changes liver lipids in cats / A.  
Cantafora, I. Blotta, S.S. Rossi, A.F. Hofmann, J.A. Sturman // *J Nutr*. – 1991. – V  
ol. 121 (10). – P. 1522–1528.

157. Chandra B. Influence of temperature variability on physiological, hematological and biochemical profile of growing and adult Sahiwal Cattle / B. Chandra, S.V. Singh, O.K. Hooda, R.C. Upadhyay, B.V. Mangesh // *J. Environ. Res. Develop.* – 2012. – Vol. 72 – P. 7986–7994.

158. Ciechanowska B. Tauryna jako regulator równowagi wodno-elektrolitowej i ciśnienia tętniczego krwi [Taurine as a regulator of fluid-electrolyte balance and arterial pressure] / B. Ciechanowska // *Ann Acad Med Stetin.* – 1997. – Vol. 43. – P. 129–142.

159. Collier R.J. Evaluation of dietary betaine (BET) in heat-stressed Holstein cows in lactation / R.J. Collier // *Journal of Animal Science.* – 2012. – Vol. 90. – P. 556.

160. Collier R.J. Major advances associated with environmental effects on 621 dairy cattle / R.J. Collier, G.E. Dahl, M.J. VanBaale // *Journal of Dairy Science.* – 2006. – Vol. 89. – P. 1244–1253.

161. Copland A. Antibacterial and free radical scavenging activity of the seeds of *Agrimonia eupatoria* // Copland A., Nahar L., Tomlinson C.T., Hamilton V., Middleton M., Kumarasamy Y., Sarker S.D. // *Fitoterapia.* – 2003. – Vol. 74 (1-2). – P. 133–315.

162. Correia H.S. The activity of an extract and fraction of *Agrimonia eupatoria* L. against reactive species / H.S. Correia, M.T. Batista, T.C. Dinis // *Biofactors.* – 2007. – Vol. 29(2-3). – P. 91–104.

163. Cosquer A. Antibacterial activity of glycine betaine analogues: involvement of osmoporters / A. Cosquer, M. Ficamos, M. Jebbar, J.C. Corbel, G. Choquet, C. Fontenelle, P. Uriac, T. Bernard // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2004. – Vol. 14(9). – P. 2061–2065.

164. Dado-Senn B. Carry over effects of late-gestational heat stress on dairy cattle progeny / B. Dado-Senn, J. Laporta, G.E. Dahl // *Theriogenology.* – 2020. – Vol. 154. – P. 17–23.

165. Dado-Senn B. Pre- and postnatal heat stress abatement affects dairy calf thermoregulation and performance / B. Dado-Senn, L. Vega Acosta, M. Torres



Rivera, S.L. Field, M.G. Marrero, B.D. Davidson, S. Tao, T.F. Fabris, G. Ortiz-Colón, G.E. Dahl, J. Laporta // *J Dairy Sci.* – 2020. – Vol. 103(5). – P. 4822–4837.

166. Dahl G.E. In Utero Heat Stress Programs Reduced Performance and Health in Calves / G.E. Dahl, A.L. Skibieli, J. Laporta // *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* – 2019. – Vol. 35(2). – P. 343–353.

167. Dai B. Influence of dietary taurine and housing density on oviduct function in laying hens / B. Dai, Y.S. Zhang, Z.L. Ma et al. // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2015. – Vol. 16(6). – P. 456–464.

168. De Luca A. Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders / A. De Luca, S. Pierno, D.C. Camerino // *J. Transl Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 243.

169. Dunshea F.R. Amelioration of thermal stress impacts in dairy cows / F.R. Dunshea, B. Leury, F. Fahri, K. DiGiacomo, A. Hung, S. Chauhan // *Animal Production Science.* – 2013. – Vol. 9. – P. 965–975.

170. Dunshea F.R. Betaine Improves Milk Yield in Grazing Dairy Cows Supplemented with Concentrates at High Temperatures / F.R. Dunshea, K. Olu-boyede, K. DiGiacomo, B.J. Leury, J.J. Cottrell // *Animals (Basel).* – 2019. – Vol. 9(2). – P. 157–173.

171. Dunshea Frank & Leury, Brian & Fahri, Fahri & Digiacomo, Kristy & Hung, The & Chauhan, Surinder & Clarke, Iain & Collier, Robert & Little, Stephen & Baumgard, Lance & Gaughan. Amelioration of thermal stress impacts in dairy cows // *J. Animal Production Science.* – 2013. – Vol. 53. – P. 965–975.

172. Espe M. Taurine attenuates apoptosis in primary liver cells isolated from Atlantic salmon (*Salmo salar*) / M. Espe, E. Holen // *Br J Nutr.* – 2013. – Vol. 110(1). – P. 20–28.

173. Ferket P. Flushing syndrome in commercial turkeys during the grow-out stage / P. Ferket // *Proceedings of the Smithkline Beecham Pacesetter Conference, National Turkey Federation Annual Meeting.* – 1995. – P. 5–14.

174. Garcia-Ispierto I. Melatonin treatment at dry-off improves reproductive performance postpartum in high-producing dairy cows under heat stress conditions

/ I. Garcia-Ispuerto, A. Abdelfatah, F. Lopez-Gatius // *Reprod Domest Anim.* – 2013 – Vol. 48. – P. 577–583.

175. Giachetti D. Ricerche sull'attivita diuretica ed uricosurica di Agrimonia eupatoria / D. Giachetti, E. Taddei, I. Taddei // *Boll Soc Ital Biol Sper.* – 1986. – Vol. 62. – P. 705–711.

176. Godden S. Colostrum management for dairy calves / S. Godden // *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* – 2008 – Vol. 24. – P. 19–39.

177. Granica S. The phytochemical investigation of Agrimonia eupatoria L. and Agrimonia procera Wallr. as valid sources of Agrimoniae herba / Granica S., Kluge H., Horn G., Matkowski A., Kiss A.K. // *The pharmacopoeial plant material. J. Pharm Biomed Anal.* – 2015. – Vol. 10. – P. 272–279.

178. Guz G. The effect of taurine on renal ischemia reperfusion injury / G. Guz, E. Oz, N. Lortlar, N. N. Ulusu, N. Nurlu, B. Demirogullari, S. Omeroglu, S. Sert, C. Karasu // *Amino Acids.* – 2007. – Vol. 32. – P. 405–411.

179. Heidari R. Betaine treatment protects liver through regulating mitochondrial function and counteracting oxidative stress in acute and chronic animal models of hepatic injury / R. Heidari, H. Niknahad, A. Sadeghi et al. // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2018. – Vol. 103. № 7. – P. 75–86.

180. Herbut P. Environmental parameters to assessing of heat stress in dairy cattle-a review / P. Herbut, S. Angrecka, J. Walczak // *Int J Biometeorol.* – 2018. – Vol. 62(12). – P. 2089–2097.

181. Honarbakhsh S. Can exogenous betaine be an effective osmolyte in broiler chicks under water salinity stress? / S. Honarbakhsh, M. Zaghari, M. Shivazad // *Australian Journal of Animal Sciences.* – 2007. – Vol. 20. – P. 1729–1737.

182. Honig H. Performance and welfare of high-yielding dairy cows subjected to 5 or 8 cooling sessions daily under hot and humid climate / H. Honig, J. Miron, H. Lehrer, S. Jackoby, M. Zachut, A. Zinou // *J Dairy Sci.* – 2012. – Vol. 95(7). – P. 3736–3742.

183. Hultman K. Maternal taurine supplementation in the late pregnant rat stimulates postnatal growth and induces obesity and insulin resistance in adult off-

spring / K. Hultman, C. Alexanderson, L. Mannerås, M. Sandberg, A. Holmäng, T. Jansson // *J. Physiol.* – 2007. – Vol. 579. – P.823–833.

184. Ivanova D. Antioxidative potential of *Agrimonia eupatoria* L. / D. Ivanova, O. Tasinov, D. Vankova, Y. Kiselova-Kaneva // *Medicine.* – 2011. – Vol. 1. №. 1. – P. 20–24.

185. Jong C.J. The Role of Taurine in Mitochondria Health: More Than Just an Antioxidant / C.J. Jong, P. Sandal, S.W. Schaffer // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26(16). – P. 4913.

186. Kempson S.A. Betaine transport in kidney and liver: use of betaine in liver injury / S.A. Kempson, K. Vovor-Dassu, C. Day // *Cell Physiol Biochem.* – 2013. – Vol. 32(7). – P. 32–40.

187. Kerwin R.W. Role of taurine as a possible transmitter in the thermoregulatory pathways of the rat / R.W. Kerwin, C.J. Pycock // *J Pharm Pharmacol.* – 1979. – Vol. 31(7). – P. 466–470.

188. Kittleson M.D. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration / M.D. Kittleson, B. Keene, P.D. Pion, C.G. Loyer // *IJVSM.* – 1997. – Vol. 11(4). – P. 204–211.

189. Knight L.S. Betaine in the brain: characterization of betaine uptake, its influence on other osmolytes and its potential role in neuroprotection from osmotic stress / L.S. Knight, Q. Piibe, I. Lambie, C. Perkins, P.H. Yancey // *Neurochem Res.* – 2017. – Vol. 42(12). – P. 3490–3503.

190. Koerich Gabrielle. Physiology, niche characteristics and extreme events: Current and future habitat suitability of a rhodolith-forming species in the Southwestern Atlantic / Gabrielle Koerich, Giulia Burle Costa, Marina Nasri Sissini // *Marine Environmental Research.* – 2021. – Vol. 169. – P. 105394.

191. Kubínová R. Anticholinesterase, antioxidant activity and phytochemical investigation into aqueous extracts from five species of *Agrimonia* genus. / Kubínová R., Švajdlenka E., Jankovská D. // *Nat Prod Res.* – 2016. – Vol. 30(10). – P. 1174–1187.

192. Kuczmannová A. Agrimonia eupatoria L. and Cynara cardunculus L. water infusions: Phenolic profile and comparison of antioxidant activities / A. Kuczmannová, P. Gál, L. Varinská, J. Treml, I. Kováč, M. Novotný, P. Mučaji // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20(11). – P. 20538–20550.
193. Kwon D.H. Inhibition of hepatitis B virus by an aqueous extract of *Agrimonia eupatoria* L / D.H. Kwon, H.Y. Kwon, H.J. Kim, E.J. Chang, M.B. Kim, S.K. Yoon, E.Y. Song, D.Y. Yoon, Y.H. Lee, I.S. Choi, Y.K. Choi // *Phytother Res*. – 2005. – Vol. 19(4). – P. 355–358.
194. Lacetera N. Heat stress elicits different responses in peripheral blood mononuclear cells from Brown Swiss and Holstein Cows / N. Lacetera, U. Bernabucci, D. Scalia, L. Basiricò, P. Morera, A. Nardone // *J. Dairy Sci*. – 2006. – Vol. 89. – P. 4606–4612.
195. Levin O. Phyto-adaptogens protection against stress? / O. Levin // *Harefuah*. – 2015. – Vol. 154(3). – P. 183–186.
196. Li H.R. Secondary metabolites isolated from *Agrimonia pilosa* Ledeb / H.R. Li, Y.K. Li, J. Xiao, C. Yang, M.Y. Jiang, K. Tian, W. Wang, Y.H. Li, X.Z. Huang // *Nat Prod Res*. – 2020. – P. 1–8.
197. Lopez-Gatius F. Is fertility declining in dairy cattle? A retrospective study in northeastern Spain / F. Lopez-Gatius // *Theriogenology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 89–99.
198. Lourenço R. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease / R. Lourenço, M.E. Camilo // *Nutr Hosp*. – 2002. – Vol. 17(6). – P. 262–270.
199. Lussier J.G. Growth rates of follicles in the ovary of the cow / J.G. Lussier, P. Matton, J.J. Dufour // *J Reprod Fertil*. – 1987. – Vol. 81. – P. 301–307.
200. Ma Z.L. Effects of taurine and housing density on renal function in laying hens. / Z.L. Ma, Y. Gao, H.T. Ma, L.H. Zheng, B. Dai, J.F. Miao, Y.S. Zhang // *J. Zhejiang Univ Sci B*. – 2016. – Vol. 17(12). – P. 952–964.
201. Matthews J.O. The effect of dietary betaine / Matthews J.O., Southern L.L. // in *Eimeria acervulina*-infected. – 2000. – 689 p.

202. Meng L. Taurine Antagonizes Macrophages M1 Polarization by Mitophagy-Glycolysis Switch Blockage via Dragging SAM-PP2Ac Transmethylation / L. Meng, C. Lu, B. Wu et al. // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 648913.

203. Monteiro A.P.A. In utero heat stress decreases calf survival and performance through the first lactation / A.P.A. Monteiro, S. Tao, I.M.T. Thompson, G.E. Dahl // *J Dairy Sci.* – 2016. – Vol. 99. – P. 8443–8450.

204. Muruzović M.Ž. Extracts of *Agrimonia eupatoria* L. as sources of biologically active compounds and evaluation of their antioxidant, antimicrobial, and antibiofilm activities / M.Ž. Muruzović, K.G. Mladenović, O.D. Stefanović et al. // *Journal of food and drug analysis.* – 2016. – Vol. 24(3). – P. 539–547.

205. Na B. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitory activity and glucosidase inhibitory activity of compounds isolated from *Agrimonia pilosa* / B. Na, P.H. Nguyen, B.T. Zhao, Q.H. Vo, B.S. Min, M.H. Woo // *Pharm Biol.* – 2016. – Vol. 54(3). – P. 474–480.

206. Nakai T. The effect of a continuous supply of betaine on the degradation of betaine in the rumen of dairy cows / T. Nakai, T. Sato, M. Teramura, H. Sadoya, M. Ohtani, T. Takahashi, K. Kida, S. Hidaka // *Biosci Biotechnol Biochem.* – 2013. – Vol. 77(3). – P. 666–669.

207. Nardone A. Composition of colostrum from dairy heifers exposed to high air temperatures during late pregnancy and the early postpartum period / A. Nardone, N. Lacetera, U. Bernabucci, B. Ronchi // *J. Dairy Sci.* – 1997. – Vol. 80. – P. 838–844.

208. Nunes C. Preformulation studies to meet the challenges in the manufacture of betaine solid dosage form / C. Nunes, J. Han, D.C. Monkhouse, R. Suryanarayanan // *J Pharm Sci.* – 2004. – Vol. 93(1). – P. 38–47.

209. Omer N.A. Dietary betaine improves egg-laying rate in hens through hypomethylation and glucocorticoid receptor-mediated activation of hepatic lipogenesis-related genes / N.A. Omer, Y. Hu, A.A. Idriss, H. Abobaker, Z. Hou, S. Yang, W. Ma, R. Zhao // *Poult Sci.* – 2020. – Vol. 99(6). – P. 3121–3132.

210. Paluch Z. The therapeutic effects of *Agrimonia eupatoria* L. / Z. Paluch, L. Biriczová, G. Pallag, E. Carvalheiro Marques, N. Vargová, E. Kmoníčková // *Physiol Res.* – 2020. – Vol. 31. – P. 555–571.
211. Pandey P. Impact of heat stress and hypercapnia on physiological, hematological, and behavioral profile of Tharparkar and Karan Fries heifers / P. Pandey, O.K. Hooda, S. Kumar // *Vet. World.* – 2017 – Vol. 10. – P. 1146.
212. Pereira M.H.C. Timed artificial insemination programs during the summer in lactating dairy cows: comparison of the 5-d Cosynch protocol with an estrogen/progesterone-based protocol / M.H.C. Pereira, A.D.P. Rodrigues, T. Martins, W.V.C. Oliveira, P.S.A. Silveira, M.C. Wiltbank, J.L.M. Vasconcelos // *J Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96. – P. 6904–6914.
213. Ratriyanto A. Metabolic, osmoregulatory and nutritional functions of betaine in monogastric animals / A. Ratriyanto, R. Mosenthin, E. Bauer, M. Eklund // *Asian-australas J Anim Sci.* – 2009. – Vol. 22(10). – P. 1461–1476.
214. Razvodovsky Y.E. Taurine and zins can prevent ethanol induced hyperhomocysteinemia / Y.E. Razvodovsky, E.M. Doroshenko, A.V. Naumov et al. // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 42(1). – P. 158–159.
215. Roth Z. Immediate and delayed effects of heat stress on follicular development and its association with plasma FSH and inhibin concentration in cows / Z. Roth, R. Meiden, R. Braw-Tal, D. Wolfenson // *J. Reprod Fertil.* – 2000. – Vol. 120. – P. 83–90.
216. Saeed M. Reconsidering betaine as a natural anti-heat stress agent in poultry industry: a review / M. Saeed, D. Babazadeh, M. Naveed, M.A. Arain, F.U. Hassan, S. Chao // *Trop Anim Health Prod.* – 2017. – Vol. 49(7). – P. 1329–1338.
217. Salem I.A. Seasonal variations in some body reactions and blood constituents in lactating buffaloes and Friesian cows with reference to acclimatization / I.A. Salem // *J. Egyptian Vet. Med. Assoc.* – 1980. – Vol. 40. – P. 63–72.
218. Santos T.N. Antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic activities of *Agrimonia eupatoria* L. infusion / T.N. Santos, G. Costa, J. Ferreira, J. Liberal, V.

Francisco, A. Paranhos, M. Cruz, M. Castelo-Branco, I. Figueiredo, M. Batista // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2017. – P. 8309894.

219. Sayed M.A. The effects of water replacement by oral rehydration fluids with or without betaine supplementation on performance, acid-base balance, and water retention of heat-stressed broiler chickens / M.A. Sayed, J. Downing / Poultry Sci. – 2011. – Vol. 90 (1). – P. 157–167.

220. Schaffer S.W. Physiological roles of taurine in heart and muscle / S.W. Schaffer, C.J. Jong, K.C. Ramila, J. Azuma // J Biomed Sci. – 2010. – Vol. 17. – P. 22.

221. Schuller-Levis G.B. Taurine: new implications for an old amino acid / G.B. Schuller-Levis, E. Park // FEMS Microbiol Lett. – 2003. – Vol. 226(2). – P. 195–202.

222. Seung C.K. Community-level economic impacts of a change in TAC for Alaska fisheries: A multi-regional framework assessment / C.K. Seung, E.C. Waters, S.J. Barbeaux // Ecological Economics. – 2021. – Vol. 186. – P. 107072.

223. Shan C.H. Effects of fermented Chinese herbal medicines on milk performance and immune function in late-lactation cows under heat stress conditions / C.H. Shan, J. Guo, X. Sun, N. Li, X. Yang, Y. Gao, D. Qiu, X. Li, Y. Wang, M. Feng, C. Wang // J. Anim. Sci. – 2020. – Vol. 96. – P. 4444–4457.

224. Shearer J. Factors associated with concentrations of immunoglobulins in colostrum at the first milking post-calving / J. Shearer, H.O. Mohammed, J.S. Brenneman, T.Q. Tran // Prev. Vet. Med. – 1992. – Vol. 14. – P. 143–154.

225. Silanikove N. Effects of heat stress on the welfare of extensively managed domestic ruminants / N. Silanikove // Livestock Production Science. – 2000. – Vol. 67(1). – P. 1–18.

226. Smith J. Strategies to reduce the impact of heat and cold stress in dairy cattle facilities / J. Smith, J. Harner // first ed. John Wiley and Sons, Inc. – 2012. – p. 267e88.

227. Sohn E.H. Triglyceride Control Effect of Agrimonia eupatoria L. in Oleic Acid Induced NAFLD-HepG2 Model / E.H. Sohn, T. Kim, Y.J. Jeong, H.S.

Han, Y. Lea, Y.M. Cho, S.C. Kang // *Korean Journal of Plant Resources*. – 2015. – Vol. 28(5). – P. 635-640.

228. Srikandakumar A. Effect of heat stress on milk production, rectal temperature, respiratory rate and blood chemistry in Holstein, Jersey and Australian Milking Zebu cows / A. Srikandakumar, E.H. Johnson // *Trop Anim Health Prod*. – 2004. – Vol. 36(7). – P. 685–692.

229. Surai P.F. *Selenium in Nutrition and Health* / P.F. Surai // Nottingham University Press. Nottingham – 2006. – P. 974.

230. Szymański K. Tauryna i jej potencjalne wykorzystanie w terapii [Taurine and its potential therapeutic application] / K. Szymański, K. Winiarska // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2008. – Vol. 62. – P. 75–86.

231. Tami M. Brown-Brandl *Understanding heat stress in beef cattle* / Tami M. Brown-Brandl // *Revista Brasileira de Zootecnia*. – 2018. – Vol. 29 – P. 1–9.

232. Tao S. 140 effects of heat stress during late gestation on the dam and its calf / S. Tao, G. Dahl, J. Laporta, J. Bernard // *J. Anim. Sci*. – 2018. – Vol. 96. – P. 351–348.

233. Tao S. Effect of late-gestation maternal heat stress on growth and immune function of dairy calves / S. Tao, A.P. Monteiro, I.M. Thompson, M.J. Hayen, G.E. Dahl // *J. Dairy Sci*. – 2012. – Vol. 95. – P. 7128–7136.

234. Tao S. Invited review: heat stress effects during late gestation on dry cows and their calves / S. Tao, G.E. Dahl // *J Dairy Sci*. – 2013. – Vol. 96(7). – P. 4079–4093.

235. Ulrich-Lai Y.M. Stress exposure, food intake and emotional state / Y.M. Ulrich-Lai, S. Fulton, M. Wilson, G. Petrovich, L. Rinaman // *Stress*. – 2015. – Vol. 18(4). – P. 381–399.

236. Venskutonis P.R. Radical scavenging capacity of *Agrimonia eupatoria* and *Agrimonia procera* / Venskutonis P.R., Skemaite M., Ragazinskiene O. // *Fitoterapia*. – 2007. – Vol. 78(2). – P. 166–178.

237. Veskovic M. Betaine modulates oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and Akt/mTOR signaling in methionine-choline deficiency-induced fatty liver disease / M. Veskovic, D. Mladenovic, M. Milenkovic et al // *Eur J Pharmacol*. – 2019. – Vol. 848. – P. 30–48.

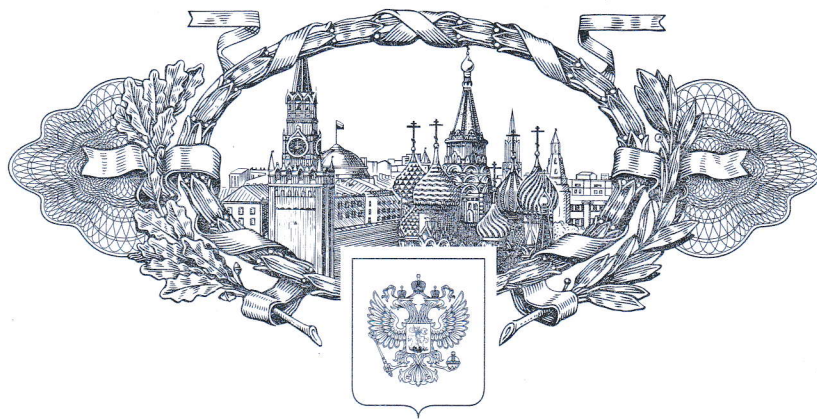


238. Wei S. Taurine attenuates liver injury by downregulating phosphorylated p38 MAPK of Kupffer cells in rats with severe acute pancreatitis / S. Wei, Q. Huang, J. Li. et al. // *Inflammation*. – 2012. – Vol. 35, №2. – P. 690–701.
239. Wen C. Taurine is Involved in Energy Metabolism in Muscles, Adipose Tissue, and the Liver / C. Wen, F. Li, L. Zhang, Y. Duan, Q. Guo, W. Wang, S. He, J. Li, Y. Yin // *Mol Nutr Food Res*. – 2019. – Vol. 63(2). – P. 1800536.
240. Wharton B.A. Low plasma taurine and later neurodevelopment / B.A. Wharton, R. Morley, E. Isaacs, T. Cole, A. Lucas // *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. – 2004. – Vol. 89. – P. 497–498.
241. Wolfenson D. Seasonal and acute heat stress effects on steroid production by dominant follicles in cows / D. Wolfenson, B.J. Lew, W.W. Thatcher, Y. Graber, R. Meidan // *Anim Reprod Sci*. – 1997. – Vol. 47. – P. 9–19.
242. Xu Y.J. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease / Y.J. Xu, A. S Arneja, P. S Tappia, N. S Dhalla // *Exp. Clin. Cardiol*. – 2008. – Vol. 13(2). – P. 57–65.
243. Yamori Y. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies / Y. Yamori, T. Taguchi, A. Hamada, K. Kunimasa, H. Mori, M. Mori // *J. Biomed. Sci*. – 2010. – Vol.17, №1. – P. 6–9.
244. Yoon S.J. Agrimonia eupatoria protects against chronic ethanolinduced liver injury in rats / S.J. Yoon, E.J. Koh, C.S. Kim, O.P. Zee, J.H. Kwak, W.J. Jeong, J.H. Kim, S.M. Lee // *Food Chem. Toxicol*. – 2012. – Vol. 50(7). – P. 2335–2341.
245. Zhang M. Impacts of heat stress on meat quality and strategies for amelioration: a review / M. Zhang , F.R. Dunshea, R.D. Warner, K. DiGiacomo, R. Osei-Amponsah, S.S. Chauhan // *Int J Biometeorol*. – 2020. – Vol. 64. – P. 1613–1628.
246. Zhao G. Betaine in Inflammation: Mechanistic Aspects and Applications / G. Zhao, F. He, C. Wu, P. Li, N. Li, J. Deng, G. Zhu, W. Ren, Y. Peng // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1070–1082.
247. Zhuo L. Combination therapy with taurine, epigallocatechin gallate and genistein for protection against hepatic fibrosis induced by alcohol in rats / L. Zhuo, M. Liao, L. Zheng // *Biol. Pharm. Bull*. – 2012. – Vol.35, №10. – P. 1802–1810.

**7 ПРИЛОЖЕНИЯ**



# РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2741641

### КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА, ОБЛАДАЮЩАЯ АДАПТОГЕННЫМ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ПРИ ТЕПЛОВОМ СТРЕССЕ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение "Краснодарский научный центр по  
зоотехнии и ветеринарии" ФГБНУ КНЦЗВ (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2020127770

Приоритет изобретения 18 августа 2020 г.

Дата государственной регистрации в  
Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 января 2021 г.

Срок действия исключительного права  
на изобретение истекает 18 августа 2040 г.

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

*Г.П. Ивлиев*







(51) МПК  
*A23K 50/10* (2016.01)  
*A23K 20/28* (2016.01)  
*A23K 10/30* (2016.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(52) СПК  
*A23K 50/10 (2020.08); A23K 20/28 (2020.08); A23K 10/30 (2020.08)*

(21)(22) Заявка: 2020127770, 18.08.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 18.08.2020

Дата регистрации:  
 28.01.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.08.2020

(45) Опубликовано: 28.01.2021 Бюл. № 4

Адрес для переписки:  
 350055, г. Краснодар-55, пос. Знаменский, ул.  
 Первомайская, 4, ФГБНУ КНЦЗВ

(72) Автор(ы):

Кузьминова Елена Васильевна (RU),  
 Семененко Марина Петровна (RU),  
 Рудь Екатерина Николаевна (RU),  
 Гринь Владимир Анатольевич (RU),  
 Черных Олег Юрьевич (RU),  
 Рогалева Евгения Викторовна (RU),  
 Абрамов Андрей Андреевич (RU),  
 Шантыз Азамат Хазретович (RU),  
 Шантыз Алий Юсуфович (RU),  
 Долгов Евгений Петрович (RU),  
 Семененко Ксения Андреевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
 научное учреждение "Краснодарский  
 научный центр по зоотехнии и ветеринарии"  
 ФГБНУ КНЦЗВ (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: RU 2663994 C1, 14.08.2018. RU  
 2714230 C1, 13.02.2020. RU 2705781 C1,  
 11.11.2019. CN 102860416 B, 10.12.2014.

(54) **КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА, ОБЛАДАЮЩАЯ АДАПТОГЕННЫМ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ПРИ ТЕПЛОВОМ СТРЕССЕ**

(57) Формула изобретения

Кормовая добавка для крупного рогатого скота, обладающая адаптогенным и гепатопротекторным действием при тепловом стрессе, включающая бетаин, отличающаяся тем, что дополнительно содержит траву репешка обыкновенного (лат. *Agrimonia eupatoria*), никотиновую кислоту и таурин при следующем соотношении компонентов, масс. %:

Бетаин	49,0-51,0
Трава репешка обыкновенного (лат. <i>Agrimonia eupatoria</i> )	29,0-30,0
Никотиновая кислота	0,9-1,0
Таурин	остальное

Рассмотрено и одобрено Ученым советом  
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по  
зоотехнии и ветеринарии»

Протокол № 11 от 16 декабря 2021 года

Председатель совета, доктор с.-х. наук  
Д.В. Осепчук



12 2021 г.

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению кормовой добавки ФЛАВОБЕТИН  
(в порядке производственных испытаний)

ИЗГОТОВЛЕНО: Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», 350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.

### 1 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

- 1.1 ФЛАВОБЕТИН (FLAVOBETIN) – кормовая добавка, обладающая адаптогенным, гепатопротекторным и метаболическим действием.
- 1.2 Содержит в качестве действующих веществ, в масс. %: бетаина гидрохлорид – 50; таурин – 30; траву репешка обыкновенного (*Agrimonia eupatoria* L.) – 20.
- 1.3 По внешнему виду представляет собой порошок, однородный по консистенции, светло-коричневого цвета, со слабым специфическим запахом (без постороннего запаха плесени и затхлости).
- 1.4 Флавобетин не содержит генно-инженерно-модифицированных продуктов.
- 1.5 Содержание вредных примесей не превышает предельно допустимых норм, действующих в Российской Федерации.

### 2 ФАСОВКА И МАРКИРОВКА

- 2.1 Выпускают кормовую добавку расфасованной по 1, 5, 10 и 20 кг в герметично закрытые полимерные пакеты.
- 2.2 Каждую единицу фасовки маркируют с указанием: наименования организации-производителя, ее адреса, названия, назначения и способа применения кормовой добавки, состава и гарантируемых показателей, номера партии, даты изготовления, срока и условий хранения, массы нетто, информации о со-



ответствии, регистрационного номера, надписи «Для животных» и снабжают инструкцией по применению на русском языке.

2.3 Хранят кормовую добавку в закрытой упаковке организации-производителя, в сухом, прохладном, защищенном от прямых солнечных лучей месте, при температуре от минус 10 °С до 25 °С, при относительной влажности не более 75 %.

2.4 Срок годности флавобетина при соблюдении условий хранения – 1,5 года со дня производства. Не использовать кормовую добавку после истечения срока годности.

### 3 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1 Флавобетин представляет собой комбинацию тщательно подобранных компонентов, положительно влияющих на физиологические функции организма, нормализующих обмен веществ, оказывающих адаптогенное и гепатопротекторное действие в условиях теплового стресса. *Бетаин* – используется в качестве метаболического и гепатопротекторного средства, является донором метильных групп и способствует поддержанию водного баланса организма, обладает антиоксидантной активностью, улучшает состояние кишечного эпителия, повышает устойчивость к стрессам. *Таурин* оказывает детоксирующее действие путем реакции конъюгации с цитотоксичными желчными кислотами, проявляет осморегулирующую, антиоксидантную, мембраносабилизирующую и антигипоксическую активность. Нормализует жировой обмен печени и весь метаболизм организма в целом. *Трава репешка обыкновенного* обладает гепатопротекторной, антиоксидантной, противовоспалительной, антибактериальной и спазмолитической активностью, участвует в детоксикации организма.

### 4 ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ

4.1 Флавобетин рекомендуется применять крупному рогатому скоту для снижения отрицательного влияния теплового стресса на организм, с целью улучшения метаболизма, антиоксидантного статуса и состояния печени, для повышения показателей сохранности и продуктивности поголовья.

4.2 Суточная доза кормовой добавки для взрослого поголовья молочного скота составляет 50 г на 1 животное в день или 410-500 г на 100 кг корма – в периоды, связанные с жаркими и влажными условиями окружающей среды.

4.3 Флавобетин относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), не обладает местно-раздражающим действием.

4.4 Побочных явлений и осложнений при применении флавобетина не выявлено. Кормовая добавка совместима со всеми ингредиентами кормов, другими кормовыми добавками и лекарственными препаратами.

## 5 МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 При применении кормовой добавки флавобетин следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с кормовыми добавками.

5.2 Пустые упаковки из-под кормовой добавки запрещается использовать для бытовых целей, они подлежат утилизации с бытовыми отходами.

Инструкция разработана:

*Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»*

*350004, Россия, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1.*





Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«КРАСНОДАРСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПО ЗООТЕХНИИ И ВЕТЕРИНАРИИ»

# ДИПЛОМ

## I СТЕПЕНИ

награждается

**РУДЬ**

**ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА**

за победу в конкурсе докладов молодых ученых в рамках  
XIV МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРОДУКТИВНОСТИ И  
ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ»

*Приказ № 157а от 16 октября 2020 г.*

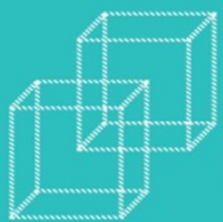
Директор ФГБНУ КНЦЗВ,  
доктор с.-х. наук

*Д. В. Осепчук*



*Краснодар, 14-16 октября 2020 г.*





# ДИПЛОМ

## I - СТЕПЕНИ

### ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В РЕШЕНИИ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И ПРИКЛАДНЫХ ЗАДАЧ

награждается

## РУДЬ ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА

по результатам

Международной научно-практической конференции

**«НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ:  
ОПЫТ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»**

(г. Уфа, 16 октября 2020 г.)

Главный редактор  
«НИЦ Вестник Науки»  
к.ф.-м.н. Халиков А.Р.



# ВЕСТНИК НАУКИ



[www.perviy-vestnik.ru](http://www.perviy-vestnik.ru)

№ К-128-18

# 2020

УТВЕРЖДАЮ:

Директор РПЗ «Красноармейский» –

Филиал ФГБНУ «ФНЦ РИСА»

С.В. Кизинёк

«03» августа 2020 г.

## АКТ

### о результатах испытания фармакологической эффективности флавобетина при тепловом стрессе у коров

Нами, главным ветеринарным врачом РПЗ «Красноармейский» – филиал ФГБНУ «ФНЦ РИСА» Теслин Ф.А., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семеновко М.П., главным научным сотрудником отдела д.в.н. Кузьминовой Е.В. и аспирантом отдела Рудь Е.Н. в период с 10.06.2020 г. по 01.07.2020 г. на МТФ № 3 проводились исследования по изучению фармакологической эффективности флавобетина при тепловом стрессе у коров.

Для проведения исследований в начале мая, когда значения температуры окружающей среды комфортны для молочного поголовья было сформировано четыре группы коров по 20 голов в каждой. Первая группа была контрольной и состояла из интактного поголовья, во второй опытной группе коровам ежедневно в течение 21 дня (начиная с 10 июня – при ТВИ = 77,38) перорально применялся бетаина гидрохлорид в дозе 25 г на голову. В третьей и четвертой опытных группах коровам в этот же период применялся флавобетин в дозах 50 и 60 г на голову. В результате анализа этих данных установлено, что при исследованиях, проведенных в первой декаде июня – до начала применения добавок, различия по среднесуточному удою между группами были незначительны. При нарастании действия сезонной гипертермии (при ТВИ = 77,38) и начала ввода кормовых добавок во вторую декаду месяца в контрольной группе произошло снижение удоя на 2,9 % и во 2 опытной группе на 2,1 %. В 3 и 4 опытных группах зарегистрировано увеличение молочной продуктивности – на 2,0 и 2,9 %. В 3 декаду месяца (при ТВИ = 78,07) молочная продуктивность снизилась во всех группах относительно данных за 2 декаду, при этом удои коров, получавших флавобетин, были выше контрольных аналогов на 13,9 % (3 группа) и на 12,0 % (4 группа). При возрастании выраженности теплового стресса (при ТВИ = 82,0) и увеличения периода ввода бетаина гидрохлорида и флавобетина в первую декаду июля относительно данных предыдущего периода зарегистрировано снижение удоя в контрольной группе на 2,31 % и увеличение молочной продуктивно-



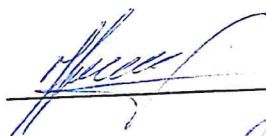
сти в опытных группах: во второй – на 2,59 %; в третьей – на 2,84 %; в четвертой – на 6,19 %. Разница по группам относительно контроля составила; во второй – 12,32 %; в третьей – 19,9 %; в четвертой – 21,8 %.

Применение флавобетина коровам при тепловом стрессе сопровождалось положительными изменениями биохимических показателей крови и обеспечивает снижение в крови концентрации кортизола на 24,1–34,1%, ДК на 18,4–20,1 %, КД – на 17,4–20,9 %, МДА – на 17,7–20,1 %, МСМ ( $\lambda = 237$  нм) – на 16,6–18,3 %, МСМ ( $\lambda = 254$  нм) – на 14,5–17,7 %, МСМ ( $\lambda = 280$  нм) – на 14,5–17,7 %.

Выявлено, что при тепловом стрессе у коров молочного направления наиболее фармакологически эффективной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина 50 г на голову в сутки.

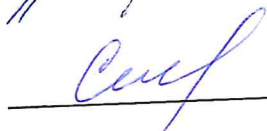
Была внедрена кормовая добавка для крупного рогатого скота, обладающая адаптогенным и гепатопротекторным действием при тепловом стрессе.

Главный ветеринарный врач  
РПЗ «Красноармейский» – филиал  
ФГБНУ «ФНЦ РИСА»




Теслин Ф.А.

Заведующая отделом фармакологии,  
д.в.н.



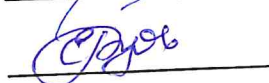
Семенов М.П.

Главный научный сотрудник отдела  
фармакологии, д.в.н.



Кузьмина Е.В.

Аспирант отдела фармакологии



Рудь Е.Н.

УТВЕРЖДАЮ:



Директор НИЦЗ им. П.П. Лукьяненко

Академик РАН

А.А. Романенко

сентября 2021 г.

## АКТ

### о результатах испытания фармакологической эффективности флавобетина при тепловом стрессе у коров

Нами, главным ветеринарным врачом ФГБУ НИЦЗ им. П.П. Лукьяненко филиал НПХ «Кореновское», Кореновский район Пилипенко А.В., заведующей отделом фармакологии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», д.в.н. Семененко М.П., главным научным сотрудником отдела д.в.н. Кузьминовой Е.В. и аспирантом отдела Рудь Е.Н. в период с 01.07.2021 г. по 30.07.2021 г. на МТФ № 3 проводилась клиническая апробация флавобетина при тепловом стрессе у коров.

Кормовая добавка флавобетин задавалась животным корпуса № 2 (дойное стадо – 215 голов и сухостойные коровы – 20 голов) в течение 30 дней в дозе 50 грамм на голову. поголовье корпуса № 1 служило контролем (дойное стадо – 220 голов и сухостойные коровы – 15 голов).

В результате анализа молочной продуктивности коров установлено, что в течение июня различия в величине среднесуточного надоя на корову по корпусам были незначительны. В первой декаде июля с нарастанием степени тяжести теплового стресса (ТВИ увеличился до 74,1) и началом применения флавобетина молочная продуктивность в опытной группе относительно контроля возросла на 15 %. Во второй декаде июля надой в контрольной группе продолжали снижаться, и разница относительно данных за июнь составила 13,7 %. В опытном корпусе регистрировались стабильно высокие показатели. В среднем за период ввода флавобетина молочная продуктивность животных в опытном корпусе относительно контроля была достоверно выше на 22,2 %, что в натуральном выражении составило 143 кг надоя на корову в месяц. В августе после прекращения ввода флавобетина молочная продуктивность в опытной группе снизилась, но была выше контроля на 5,4 %.

Анализ качественных показателей молока свидетельствует об увеличении содержания жира и белка в молоке. массовая доля жира в абсолютных значениях возросла на 0,19 %, относительно фоновых данных, а массовая доля белка – на 0,15 %. У опытных коров зарегистрировано снижение количества соматических клеток в сравнении с фоновыми показателями на 14,6 % и относительно данных контроля – на 16,3 %.

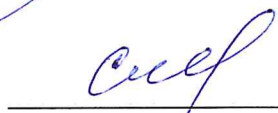
Была внедрена кормовая добавка для крупного рогатого скота, обладающая адаптогенным и гепатопротекторным действием при тепловом стрессе (патент РФ на изобретение № 2741641 от 28.01.2021 г.).

Главный ветеринарный врач  
ФГБУ НЦЗ им. П.П. Лукьяненко  
филиал НПХ «Кореновское»,  
Кореновский район



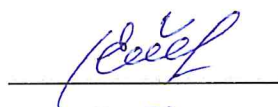
Пилипенко А.В.

Заведующая отделом фармакологии,  
д.в.н.



Семененко М.П.

Главный научный сотрудник отдела  
фармакологии, д.в.н.



Кузьминова Е.В.

Аспирант отдела фармакологии



Рудь Е.Н.