

На правах рукописи



РУДЬ ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА

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

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Краснодар – 2022

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

Научный руководитель:

Кузьмина Елена Васильевна,
доктор ветеринарных наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шапошников Иван Тихонович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории токсикологии, оценки рисков безопасности сырья и продукции биологического происхождения ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

Остренко Константин Сергеевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией иммунобиотехнологии и микробиологии Всероссийского научно-исследовательского института физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста»

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова»

Защита состоится «12» мая 2022 г., в 10 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» по адресу: 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13, корпус факультета ветеринарной медицины.

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Винокурова Диана Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 репродуктивных 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. Калужный с соавт, 2019; Д. В. Оsepчук, 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. Зен-

кина (2019), И. М. Донник (2020), А. Srikanthakumar (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 гепатопротекторной 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 скринин-

га 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 теплового стресса 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 инновационные 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.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В главе представлены данные научной литературы, отражающие актуальность проблемы теплового стресса в животноводстве, а также изложен анализ основных биологических свойств и механизмов действия бетаина, таурина и репешка обыкновенного.

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 проведена 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 фар-

макокоррекции». 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 свинок (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 кислородной 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 флавобетинном в следующем режиме – за неделю до гипертермизации и в течение пяти дней моделирования теплового стресса (двенадцать суток применения).

Кормовую добавку задавали индивидуально в форме боллусов 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 вредно 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 удоя 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 изучении влияния температуры окружающей среды на показатели воспроизводства и продуктивности молочного скота в условиях Краснодарского края за период с 2010 по 2020 гг. установлена прямая зависимость количества мертворожденных телят, абортирующих коров и нетелей от температуры воздуха. Среднеквартальное количество абортировавших коров и нетелей в третьем квартале составило 27,6 % от общего показателя за год, что на 6,3 % больше данных за второй квартал. Количество мертворожденных телят в треть-

ем квартале так же было максимальным, при разнице к показателю за второй квартал в 2,8 %.

Анализ данных Министерства сельского хозяйства и перерабатывающей промышленности Краснодарского края за период с 2019 по 2021 гг. о надое в расчете на фуражную корову молочного стада демонстрирует обратную зависимость средней силы между двумя переменными (с коэффициентом корреляции равным 0,64) – с ростом температуры воздуха молочная продуктивность поголовья снижается. Надой за третий квартал были ниже показателей за второй квартал на 3,9 %.

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

При исследовании зависимости репродуктивной функции крупного рогатого скота от температуры воздуха в Краснодарском крае за период с 2010 по 2020 гг. в объекте моделирования использовали пять размерных факторов, обуславливающих семь результирующих показателей, которые оценивали с помощью применения автоматизированного системно-когнитивного анализа и его программного инструментария – интеллектуальной системы «Эйдос». В соответствии со схемой обработки данных, информации и знаний установили: очень низкие или высокие температуры воздуха отрицательно сказываются на репродуктивной функции коров, приводя к максимальному количеству аборт и мертворожденных телят; высокие температуры окружающего воздуха обуславливают значительное снижение продуктивности коров; температура окружающей среды от 9 до 14 °С является наиболее благоприятной для получения высоких удоев на одну фуражную корову (в кг). На рисунке 1 представлены результаты прогнозирования репродуктивной функции коров на основе информации о температуре воздуха.

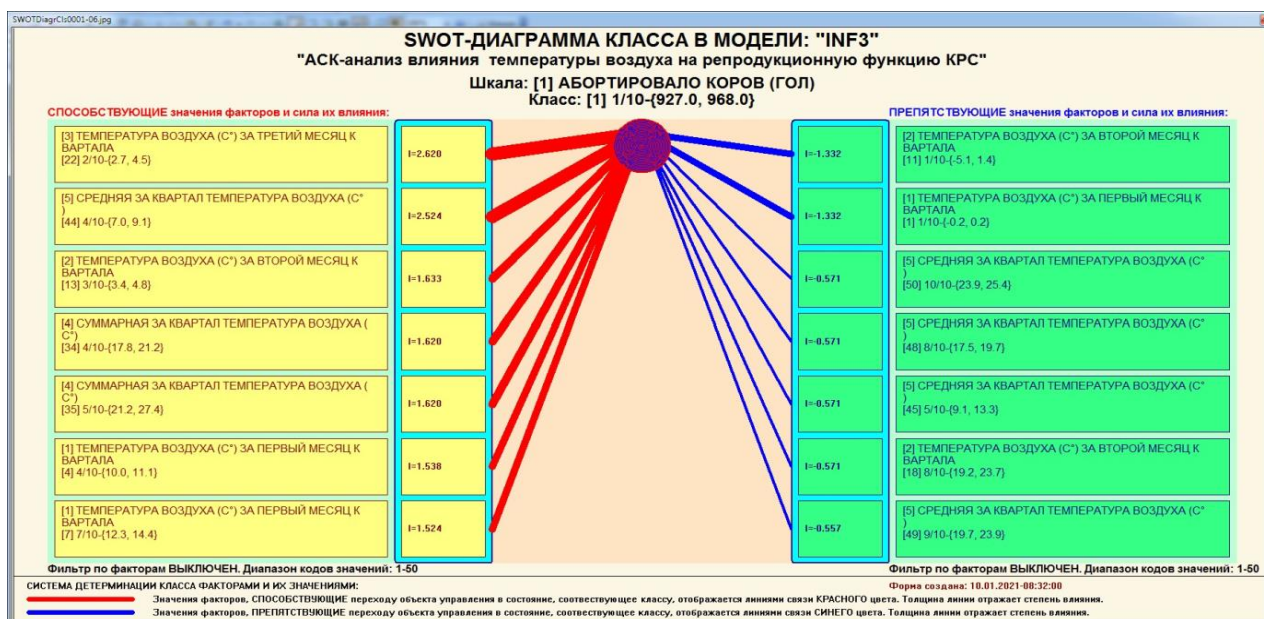


Рис. 1 – SWOT-диаграмма, показывающая влияние температуры воздуха на один из показателей репродуктивной функции КРС (аборт коров)

3.3 Разработка и контроль качества кормовой добавки флавобетин

Компоненты кормовой добавки подбирались с учетом их физико-химической совместимости и фармакологической активности для комплексного воздействия на патогенез теплового стресса.

Оптимальный состав флавобетина установлен методом биофармацевтического скрининга на модели с *Paramecium caudatum* – за счет доказанного эффекта составляющих кормовой добавки увеличивать толерантность инфузорий к клеточным ядам. Установлено, что в контроле средняя продолжительность прекращения движения парамеций после взаимодействия с пероксидом водорода составила $1,5 \pm 0,24$ мин, а в образцах с компонентами флавобетина период стабильного состояния простейших увеличился до $5,4 \pm 0,12$ мин.

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.

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.

3.4 Токсикологическая оценка флавобетина

В ходе острого токсикологического опыта показано, что однократное пероральное введение лабораторным крысам кормовой добавки в дозе 6613,7 мг/кг массы тела не оказывает на них токсического воздействия. Поэтому флавобетин по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к IV классу опасности (вещества малоопасные).

При изучении хронической токсичности кормовой добавки ее использование нелинейным крысам в течение 90 дней в дозах 330 и 660 мг/кг массы тела не приводит к гибели животных и не вызывает клинических симптомов интоксикации.

Изучение динамики массы тела крыс показало, что к завершению эксперимента средний показатель по опытным группам составил $183,4 \pm 1,14$ г (1 группа) и $178,7 \pm 1,12$ г (2 группа), против $156,0 \pm 1,47$ г в контроле. Таким образом, флавобетин проявляет ростостимулирующее действие, увеличивая приросты массы тела животных 14,6–17,6 %.

Применение флавобетина в пределах нормы повышает ряд показателей крови крыс при разнице к концу эксперимента относительно контроля: по гемоглобину 11,9–15,9 %; эритроцитам 5,1–19,5 %; общему белку 6,3–7,0 %.

Результаты патолого-анатомических и гистологических исследований свидетельствуют об отсутствии дополнительной нагрузки на органы и ткани при длительном применении разработанной кормовой добавки в условно-токсических дозах.

Экспериментами на лабораторных животных доказано отсутствие у флавобетина местнораздражающих эффектов.

3.5 Фармакологические свойства флавобетина

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

Многokратное общее перегревание крыс в воздушной среде сопровождалось их общим угнетением, учащением дыхания, жаждой и снижением аппетита. Данные клинические признаки во 2 контрольной группе сохранялись в течение 1–1,5 часов, и в дальнейшем происходила стабилизация состояния. У опытных животных на фоне применения флавобетина клиническая выраженность стрессовой реакции при общей гипертермии проходила спустя 35–55 минут. Гибели крыс за период опыта зарегистрировано не было.

Применение кормовой добавки в течение семи дней до воспроизведения гипертермии способствует увеличению массы тела крыс на 2,3 % (3 группа), 6,4 % (4 группа) и 5,5 % (5 группа) относительно интактных животных. На фоне многократного перегревания флавобетин также улучшает весовые показатели опытных крыс от 6,2 до 12,7 % относительно контрольной группы.

По результатам теста «открытое поле» установлено, что после пяти суток ежедневного общего перегревания у крыс наблюдались разноплановые изменения их поведенческих реакций, проявляющиеся как положительными, так и отрицательными паттернами. После перегревания у животных отмечались более короткие акты дефекации по сравнению с интактными особями, при этом адаптогенное действие флавобетина способствовало повышению длительности груминга крыс относительно 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 при тепловом стрессе.

Фармакологическая активность кормовой добавки при многократном термическом воздействии на лабораторных животных проявляется 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 %.

При тепловом стрессе у крыс зарегистрировано повышение уровня кортизола в сыворотке крови при разнице между интактной и контрольной группой в 60,3 % (Рис. 2). Применение флавобетина способствовало снижению концентрации кортизола относительно контрольных аналогов: в 3 группе – на 9,5 %; в 4 группе – на 19,0 % ($p \leq 0,05$); в 5 группе – на 18,3 % ($p \leq 0,01$).

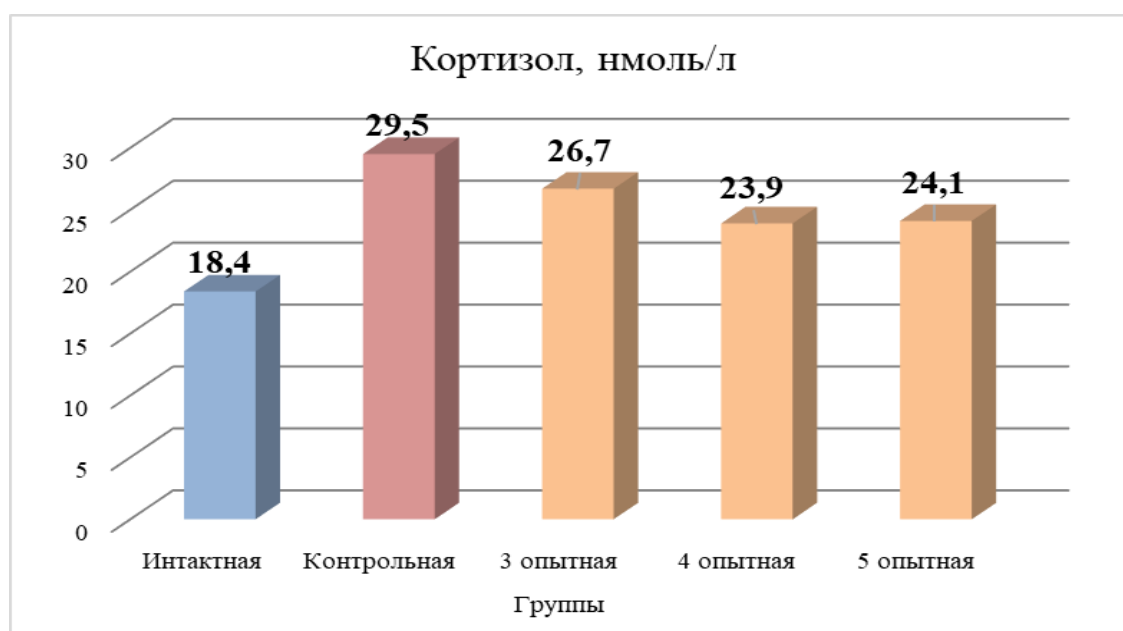


Рис. 2 – Влияние флавобетина на уровень кортизола в крови крыс при многократном термическом воздействии ($M \pm m$; $n=5$)

Общая гипертермия сопровождалась активизацией процессов перекисного окисления липидов в организме крыс (Табл. 1). Разница между интактной группой и 2 контрольной составила: по ДК – в 2,21 раза; КД – в 3,5 раз; МДА – в 1,53 раза. Флавобетин обуславливал снижение уровня продуктов липопероксидации с разницей относительно контроля: в 3 группе по ДК – 35,4 % ($p \leq 0,05$), КД – 49,7 % и МДА – 19,1 % ($p \leq 0,05$); 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 % ($p \leq 0,05$).

Таблица 1 – 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±0,093
2 контрольная	1,212±0,082	1,148±0,079	3,19±0,074
3 опытная	0,783±0,031*	0,577±0,096	2,58±0,062*
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 контроля

Применение флавобетина в условиях общего гипертермического воздействия приводило к снижению эндотоксикоза в организме крыс с разницей по опытным животным относительно контроля: в 3 группе – в 1,4 раза (МСМ 254) и 1,2 раза (МСМ 280); в 4 группе – в 1,8 раз (МСМ 254) и 1,4 раза (МСМ 280); в 5 группе – в 1,9 раз (МСМ 254) и 1,4 раза (МСМ 280).

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, которое способствует сохранению естественного соотношения физиологически значимых фракций МСМ в организме лабораторных животных в условиях многократного термического воздействия.

При патолого-анатомическом исследовании установлено, что при общей гипертермии у крыс наиболее выраженные патологические изменения происходят в органах кровеносной и дыхательной системы с максимальными проявлениями в контрольной группе.

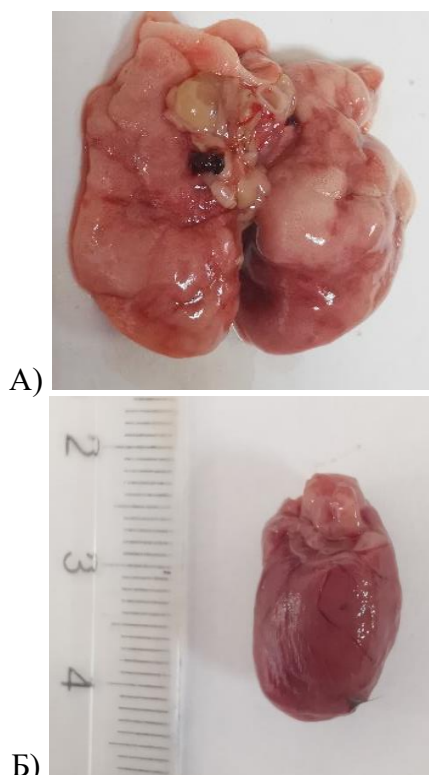


Рис. 3 – Легкие и сердце крысы из 2 контрольной группы

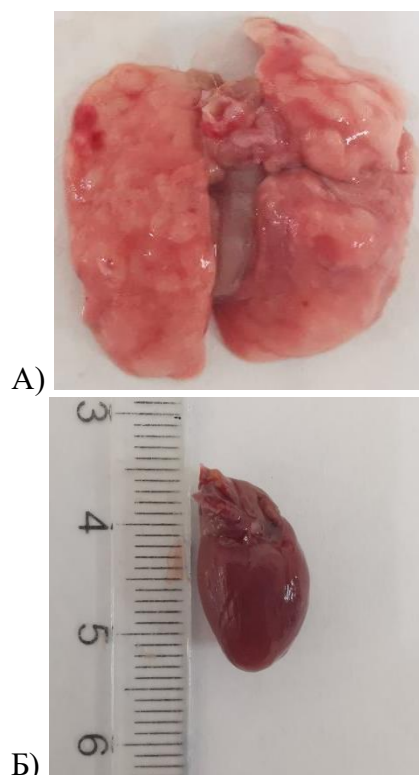


Рис. 4 – Легкие и сердце крысы из 4 опытной группы

У 100 % крыс из 2 группы отмечались признаки эмфиземы легких с множественными кровоизлияниями на поверхности паренхимы, у некоторых особей выявлены абсцессы легкого (Рис. 3–А). В группах с применением флавобетина у 53 % животных 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, а у 20 % – признаки воспаления легких (Рис. 4–А). На фоне многократного общего перегревания у крыс из контрольной группы сердце было дряблой консистенции, коронарные артерии расширены, полнокровны, миокард истончен и увеличен в размере, признаки гиперплазии органа и миокардита (Рис. 3–Б). В группах с применением флавобетина патологические изменения макроскопически выяв-

лены не были, за исключением перикардита у 26 % крыс, по-видимому, связанного с наличием воспаления легких у этих животных (Рис. 4–Б).

Полученные экспериментальные результаты обозначают перспективы использования флавобетина в качестве регулятора адаптивных реакций организма животных при воздействии высоких температур окружающей среды.

3.5.2 Изучение фармакологической эффективности флавобетина при тепловом стрессе у коров

Определение температурно-влажностного индекса за 2019–2021 гг. показало, что в летний период в условиях Краснодарского края молочный скот постоянно находится в условиях теплового стресса (ТВИ более 72) – с преобладанием по степени тяжести умеренного теплового стресса.

В начальном периоде опыта при нарастании ТВИ до 77,38 и применением кормовых добавок зафиксировано снижение удоев у коров контрольной группы – на 2,9 % и во 2 опытной группе (бетаина гидрохлорид) – на 2,1 %. В 3 и 4 опытных группах (флавобетин) зарегистрировано увеличение молочной продуктивности коров – на 2,0 и 2,9 %. В 3 декаду июня (ТВИ = 78,07) молочная продуктивность поголовья снизилась во всех группах относительно данных за 2 декаду месяца. При этом удои коров, получавших флавобетин, были выше контроля на 13,9 % (3 группа) и 12,0 % (4 группа). При возрастании степени теплового стресса (ТВИ = 82,0) и увеличения периода ввода добавок в первую декаду июля относительно данных за предыдущий период зарегистрировано: в контрольной группе снижение удоев на 2,3 %; в опытных группах увеличение молочной продуктивности на 2,6 % (2 опытная), 2,8 % (3 опытная) и 6,2 % (4 опытная). Разница по опытным группам относительно контроля составила во второй – 12,3 %, в третьей – 19,9 % и в четвертой – 21,8 %. После прекращения ввода добавок их фармакологический эффект, обуславливающий повышение молочной продуктивности, сохранялся в течение августа. Разница относительно интактного контроля составила: за вторую декаду месяца во второй группе – 9,1 %, в третьей – 14,6 % и в четвертой – 13,7 %; за третью декаду – во второй группе 6,8 %, в третьей – 11,7 % и в четвертой – 10,8 %

Установлено, что вместе с повышением температуры окружающей среды увеличивалось количество соматических клеток в молоке коров. Применение добавок способствовало снижению соматических клеток с разницей относительно контроля в 9,6 % (2 группа), 14,6 % (3 группа) и 15,9 % (4 группа). Применение флавобетина также обуславливало повышение в молоке содержания жира, белка и лактозы.

Корреляционным анализом для таких характеристик как суточный удой, массовая доля жира, белка и лактозы в молоке при сопоставлении с ТВИ установлена обратная зависимость, а для количества соматических клеток – прямая. Рассчитанный коэффициент корреляции, близкий по абсолютному значению к 1, демонстрирует высокую взаимосвязь между переменными. Отдельно отмечается наличие слабой связи концентрации лактозы в молоке с ТВИ.

Применение флавобетина коровам при тепловом стрессе сопровождалось положительными изменениями биохимических показателей крови (табл. 2).

Таблица 2 – Влияние флавобетина на биохимические показатели крови коров при тепловом стрессе ($M \pm m$, $n=10$)

Показатели	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±0,12**	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

В 1 контрольной группе к концу опыта выявлена гиперпротеинемия и гипоальбуминемия, а у опытных коров уровни общего белка и альбуминов регистрировались в пределах нормы с разницей: 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). Содержание глобулиновой фракции в 1 группе выявлялось на уровне верхней границы нормы, а у опытных животных 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.

Флавобетин способствовал достоверному увеличению содержания глюкозы в сыворотке крови коров относительно интактных аналогов с максимальной

разницей в 4 группе, составившей 27,5 % ($p \leq 0,01$). Во 2 и 3 опытных группах показатель возрос на 16,9 % ($p \leq 0,05$) и на 25,9 % ($p \leq 0,01$) соответственно.

В сыворотке крови интактных коров при тепловом стрессе зафиксировано повышенное содержание общего билирубина, что свидетельствует о напряженном функционировании печени и затрудненном оттоке желчи у животных. Достоверное различие с опытными группами составило 23,7 % (2 группа), 39,3 % (3 группа) и 35,9 % (4 группа). У коров, получавших адаптогенные добавки, отмечено снижение в сыворотке крови активности АлАТ: во 2 группе – на 13,1 %; в 3 – на 23,3 % ($p \leq 0,01$); в 4 – на 19,5 % ($p \leq 0,05$). Достоверная разница по АсАТ составила – 15,4 % (2 группа), 20,1 % (3 группа) и 31,1 % (4 группа).

Фармакологические эффекты флавобетина при тепловом стрессе повлияли на минеральный состав крови молочного скота, обуславливая увеличение относительно контроля в 3 и 4 опытных группах: магния – на 20,4 и 33,3 %, хлоридов – на 7,9 и 7,1 %, кальция – на 6,8 и 5,9 %, цинка – на 29,1 и 23,7 % и меди – на 17,8 и 18,4 %, при снижении фосфора – на 10,4 и 13,2 %.

На фоне теплового стресса у контрольных коров уровень кортизола в крови был выше показателей опытных животных – на 24,1 % (2 группа), 34,1 % (3 группа) и 33,0 % (4 группа).

Применение добавок снижало концентрацию продуктов липопероксидации в крови коров, с разницей относительно контроля: 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 % ($p \leq 0,05$).

В течение экспериментального периода одна корова из 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.

Выявлено, что при тепловом стрессе у коров фармакологически эффективной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина 50 г на голову в сутки.

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

Период для клинической апробации флавобетина при тепловом стрессе у молочного скота в условиях промышленного содержания определяли ретроспективным анализом, рассчитывая ТВИ по Кореновскому району Краснодарского края за 2018–2020 гг. С учетом полученных данных с 1 июля 2021 г. коровам корпуса № 2 применяли флавобетин, поголовье корпуса № 1 служило контролем. В процессе опыта при расчете ТВИ за 5 месяцев 2021 г. установлено, что в течение всего июля коровы испытывали умеренный тепловой стресс – значение ТВИ составляло от 74,2 до 76,1. В июле в корпусах № 1 и № 2 содержалось по 230 голов, в течение месяца на вынужденный убой отправили по 5 голов из каждого корпуса, что в процентном выражении составило 2,1 % от численности животных обоих корпусов. В августе на вынужденный убой отправили: в корпусе № 1 – 7 голов (3,04 %); в корпусе № 2 – 3 головы (1,25 %).

Таким образом, применение коровам флавобетина при тепловом стрессе повышает сохранность поголовья на 1,79 %.

Анализ молочной продуктивности дойного поголовья 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, разница с предыдущим периодом составила 13,7 %. В опытном корпусе стабильно регистрировались более высокие удои. В среднем за период применения флавобетина молочная продуктивность опытного поголовья относительно контрольного была выше на 22,2 %. В августе, после прекращения ввода кормовой добавки, удои в опытной группе снизились, но оставались выше контроля на 5,4 %.

Флавобетин оказал положительное влияние на качественные характеристики молока, поскольку относительно фоновых данных (в абсолютных значениях) увеличилась массовая доля жира – на 0,19 % и белка – на 0,15 %. У опытных коров зарегистрировано снижение соматических клеток в молоке на 14,6 % в сравнении с фоновыми показателями и относительно данных контроля – на 16,3 %.

Таким образом, флавобетин не только предотвращает снижение удоев коров в период летней жары, но и увеличивает показатели качества и безопасности полученного молока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с глобальным потеплением климата на планете все большую значимость приобретают исследования по улучшению адаптационного потенциала животных к высоким температурам. Проведенные исследования обосновывают применение кормовой добавки флавобетин в качестве средства, повышающего адаптационные возможности организма молочного скота в условиях теплового стресса, положительно влияющего на метаболизм, сохранность и продуктивность животных. Полученные результаты позволили сформулировать следующие выводы и практические предложения:

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 (*Agripmonia 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 эффективной и экономически целесообразной является дозировка флавобетина 50 г на голову в сутки.

6. 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.).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. 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.
2. 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.
3. 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. Кузьминова, М. П. Семененко // Известия Нижневолжского агроуниверситетского комплекса: Наука и высшее профессиональное образование. – 2021. – № 3 (63). – С. 291–300.
4. Василиади О. И. Изучение параметров хронической токсичности препарата, обладающего гепатопротекторной активностью / О. И. Василиади, Е. Н. Рудь, В. А. Гринь, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2021. Т. 248. – № 4. – С. 25–29.

5. **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.

6. **Рудь Е. Н.** Состояние перекисного окисления липидов в организме молочных коров при тепловом стрессе / Е. Н. Рудь, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, А. Г. Кошаев, О. В. Кошаева // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2021. – № 92. – С. 238–244.

Публикации в изданиях, включенных в реферативную базу данных Scopus

7. **Rud E.** The role of endogenous intoxication in pathogenetic mechanisms of heat stress in cattle / E. Rud, E. Kuzminova, M. Semenenko, K. Semenenko, A. Abramov / E3S Web of Conferences. 14. Сер. «14 th International Scientific and Practical Conference» State and Prospects for the Development of Agribusiness. – 2021. – V. 273. – P. 02017.

8. **Rud E. N.** Evaluation of the dependence of the air temperature influence on the reproductive function of cows based on ASC-analysis / E. N. Rud, K. A. Semenenko, E. V. Kuzminova, E. V. Lutsenko, M. P. Semenenko // Lecture Notes in Networks and Systems. – 2021. – V. 229. – P. 358–366.

9. Kuzminova E. Theoretical and Experimental Justification of the Component Composition and Safety of the Feed Additive for Increasing the Adaptive Capabilities of Cattle / E. Kuzminova, **E. Rud**, M. Semenenko, E. Dolgov, O. Vasiliadi // Lecture Notes in Networks and Systems. – 2022. – V. 354. – P. 222–231.

Статьи, опубликованные в других изданиях

10. **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.

11. Ланец О. В. Определение параметров токсичности нового препарата при длительном воздействии на организм крыс / О. В. Ланец, М. П. Семененко, **Е. Н. Рудь** // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 362–365.

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

13. **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.

14. **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.

15. **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.

16. Ланец О. В. Возможность метаболической коррекции острого стресса на этапе формирования адаптационного ответа у лабораторных животных / О. В. Ланец, М. П. Семенов, А. А. Абрамов, **Е. Н. Рудь** // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 352–354.

17. Лазаревич Л. В. Обоснование применения адаптогенного препарата в терапии болезней крупного рогатого скота / Л. В. Лазаревич, **Е. Н. Рудь**, Е. П. Долгов // Сборник научных статей по материалам Международной научно-практической конференции «Приоритетные направления в инновационных исследованиях в области ветеринарной науки». Баку, Азербайджан. – 2021. – С. 353–356.

18. Лазаревич Л. В. Возможности повышения продуктивности молочного скота при использовании многокомпонентной кормовой добавки / Л. В. Лазаревич, **Е. Н. Рудь**, В. А. Гринь, Е. В. Кузьминова, К. А. Семенов // Сборник научных статей по материалам Международной научно-практической конференции «Прогрессивные и инновационные технологии в молочном и мясном скотоводстве». Витебск, Республика Беларусь. – 2021. – С. 121–126.

19. **Рудь Е. Н.** Биохимические показатели крови коров при тепловом стрессе в условиях промышленного содержания / Е. Н. Рудь, Е. В. Кузьминова, 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.

20. **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.

Патенты

Патент на изобретение РФ 2741641 от 28.01.2021. Кормовая добавка для крупного рогатого скота, обладающая адаптогенным и гепатопротекторным действием при тепловом стрессе / Кузьминова Е. В., Семенов М. П., **Рудь Е. Н.**, Гринь В. А., Черных О. Ю. и др. Опубликовано: 28.01.2021. Бюл. № 4.

Подписано в печать 10.03.2022 г. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная 80 г/м². Офсетная печать.

Тираж 100 экз. Заказ № _____

Издательство «ЭДВИ».

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Лукьяненко, 95/3.

Тел./факс: (861) 222-01-02, 222-75-55, 220-12-56, e-mail: info@edvi.ru