

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Киреев Иван Валентинович

КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ
ОРГАНИЗМА СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и
морфология животных

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора биологических наук

Научный консультант:
доктор ветеринарных наук, профессор
Орбец Владимир Александрович

г. Ставрополь – 2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Система антиоксидантной защиты организма и аспекты ее функционирования у животных в различных условиях	15
1.2. Свободнорадикальное окисление в организме: механизм развития и роль в патологическом процессе	37
1.3. Свободнорадикальные нарушения и их роль в этиологии и патогенезе заболеваний сельскохозяйственных животных	56
1.4. Технологический стресс у сельскохозяйственных животных и его взаимосвязь с процессами свободнорадикального окисления	80
1.5. Опыт применения антиоксидантных препаратов в профилактике и лечении болезней животных	99
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	114
2.1. Материалы и методы исследований	114
2.2. Результаты исследований и их анализ	130
2.2.1. Характеристика новых антиоксидантных препаратов	130
2.2.2. Токсикологическая оценка новых антиоксидантных препаратов	140
2.2.2.1. Изучение острой токсичности	140
2.2.2.2. Определение кумулятивного эффекта	188
2.2.2.3. Изучение раздражающего действия	200
2.2.3. Определение терапевтической дозировки новых антиоксидантных препаратов	204
2.2.3.1. Определение интервалов для поиска терапевтических доз	204
2.2.3.2. Определение терапевтических доз	223
2.2.4. Изучение влияния новых антиоксидантных препаратов на показатели системы антиоксидантной защиты и процессы перекисного окисления липидов лабораторных и сельскохозяйственных животных	258

2.2.5. Изучение влияния новых антиоксидантных препаратов на организм кроликов в условиях моделирования технологического стресса	280
2.2.6. Применение препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у крупного рогатого скота	301
2.2.7. Влияние антиоксидантных препаратов на эффективность комплексной терапии эндометритов у коров	319
2.2.8. Испытание эффективности антиоксидантных препаратов в комплексной профилактике и лечении мастита у коров	326
2.2.9. Изучение влияния антиоксидантных и антистрессовых препаратов на организм сельскохозяйственных животных в условиях технологического стресса	345
2.2.10. Определение экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения болезней сельскохозяйственных животных	373
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	393
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	409
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	411
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	487

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Одной из важнейших проблем, стоящих перед человечеством, является недостаток продовольствия и низкое качество продуктов питания. Решение данной проблемы возложено на сельскохозяйственное производство. Его невозможно осуществить без обеспечения здоровья, воспроизводства и создания условий для реализации генетического потенциала сельскохозяйственных животных. На сегодняшний день животноводство нуждается в фундаментальных и прикладных инновационных решениях, которые позволят добиться эффективной профилактики экономически значимых заболеваний и терапии патологий животных с учетом современных требований к биологической и экологической безопасности продукции животного происхождения (Донник И.М., Шкуратова И.А., 2017; Племяшов К.В. с соавт., 2008; Трухачев В.И. с соавт., 2016; Шабунин С.В., 2017) [4, 84, 220, 277].

Свободнорадикальные процессы – это физиологические реакции в организме, выполняющие свою роль в обеспечении его нормального функционирования. При определенном воздействии ряда эндогенных и экзогенных факторов свободнорадикальные реакции принимают патологическое течение, что приводит к чрезмерному накоплению большого количества свободных радикалов и придает данному процессу цепной неконтролируемый характер. Продукты, образующиеся в результате взаимодействия свободных радикалов в ходе биохимических реакций, крайне токсичны и приводят к повреждению организма на клеточном и гуморальном уровнях. Свободнорадикальная патология, развивающаяся в ответ на интенсификацию прооксидантных процессов в организме, в настоящее время квалифицируется как окислительный стресс. Доказано участие свободных радикалов в развитии большинства известных патологий, лечение которых часто связано с использованием антибиотиков, гормонов, нестероидных противовоспалительных средств и других фармакологических субстанций,

имеющих потенциальную возможность накопления в организме животных, что не исключает их попадания с продуктами питания в организм человека. Этиотропный подход, направленный на профилактику и устранение свободнорадикального дисбаланса, может стать перспективной альтернативой (Авдеенко В.С. с соавт., 2016; Владимиров Ю.А. с соавт., 2017; Нежданов А.Г. с соавт., 2012, 2016; Ярован Н.И. с соавт., 2012, 2016; Celi P., 2011; Ishikawa T. et al., 2017; Kehrer J.P., Klotz L.O., 2015; Mavangira V., Sordillo L.M., 2018) [100, 103, 182, 289, 290, 321, 334, 447, 477].

Контроль за состоянием свободнорадикальных процессов осуществляет многоуровневая система антиоксидантной защиты организма. В нее входят антиоксидантные ферменты и белки, способные нейтрализовать свободные радикалы. Также существует ряд экзогенных веществ, которые напрямую нейтрализуют реакционно способные соединения или способствуют активизации ферментативного звена антиоксидантной системы. Существует прямая корреляция между функциональным состоянием системы антиоксидантной защиты у животных и интенсивностью свободнорадикальных реакций, протекающих в их организме. Чаще всего само развитие окислительного стресса развивается на фоне нарушений в антиоксидантной системе и ее неспособности к контролю редокс-баланса. Поэтому целесообразным представляется проведение фармакологической коррекции патологических изменений свободнорадикального окисления путем применения препаратов, обладающих антиоксидантным действием (Карпенко Л.Ю., Бахта А.А., 2009; Пудовкин Н.А. с соавт., 2013; Рецкий М.И. с соавт., 2003, 2010, 2011; Guan T. et al., 2017; Pisoschi A.M., Pop A., 2015) [37, 111, 173, 227, 232, 392, 522].

С учетом изложенного считаем, что актуальными задачами ветеринарной и биологической науки являются разработка современных эффективных безопасных эргономичных и биологически доступных антиоксидантных препаратов, изучение влияния их на организм животных в норме и при патологии и разработка способов их применения для

нормализации антиоксидантного статуса и при профилактике и лечении различных заболеваний сельскохозяйственных животных.

Степень разработанности проблемы. В Российской Федерации изучением функционирования системы антиоксидантной защиты животных, а также исследованием течения свободнорадикальных процессов занимались М.И. Рецкий с соавт. (2003, 2010–2012) [37, 100, 173, 232, 233]; Л.Ю. Карпенко с соавт. (2008–2009) [111, 112]; Н.А. Пудовкин (2013, 2015) [227, 228]; Р.Г. Каримова и Т.В. Гарипов с соавт. (2015, 2016) [3, 110]; Н.П. Шатилов с соавт. (2008) [278]. Испытанию различных антиоксидантных средств при профилактике и лечении заболеваний сельскохозяйственных животных и птицы посвящены значимые работы А.Г. Нежданова с соавт. (2011, 2012, 2017) [37, 100, 172]; В.И. Фисинина с соавт. (2012) [269]; В.С. Авдеенко с соавт. (2016) [1]; Н.И. Ярован с соавт. (2012, 2014, 2016) [90, 289, 290]; А.Г. Шахова (2005) [279]; Г.А. Востроиловой с соавт. (2007, 2015) [24, 58].

Значительный вклад в изучение вопросов свободнорадикального метаболизма и антиоксидантного статуса и применения антиоксидантных средств среди современных иностранных ученых внесли W. Siems et al. (2000, 2002, 2003, 2005, 2007) [318, 386, 406, 506, 508, 574]; H. Sies et al. (2000, 2003, 2006, 2009, 2013, 2014, 2015, 2017) [574-579, 588, 589, 592]; H. Steinbrenner et al. (2004, 2006, 2009, 2013, 2016) [439, 566, 589, 590]; P.F. Surai et al. (2015) [601]; T.P. Devasagayam et al. (2002, 2003) [349-351]; Y. Wang et al. (2012, 2015, 2017) [387, 392, 438].

Несмотря на наличие работ в области изучения влияния свободнорадикальных процессов и функционального состояния антиоксидантной системы в организме животных, современных комплексных антиоксидантных препаратов в животноводстве крайне мало, а их аспекты применения при различных патологических состояниях различных видов животных изучены недостаточно, что и стало основой для определения цели и задач исследований.

Цель и задачи исследования. Целью исследований явились разработка, фармако-токсикологическая оценка комплексных препаратов и клинико-терапевтическое обоснование их применения для коррекции системы антиоксидантной защиты в профилактике и лечении заболеваний сельскохозяйственных животных.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

1. Разработать новые ветеринарные препараты, обладающие антиоксидантным действием, и изучить их фармако-токсикологические свойства.

2. Изучить эффективность применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у коров.

3. Оценить влияние новых антиоксидантных препаратов на эффективность комплексных схем профилактики и лечения маститов у коров.

4. Изучить антиоксидантный статус сельскохозяйственных животных в условиях технологического стресса и эффективность его фармакологической коррекции.

5. Определить экономическую эффективность применения антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения заболеваний сельскохозяйственных животных.

Научная новизна. Впервые разработаны шесть ветеринарных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. Изучены их фармако-токсикологические параметры, определены терапевтические дозы и установлен антиоксидантный эффект после введения в организм лабораторным и сельскохозяйственным животным. Установлена лечебно-профилактическая эффективность применения новых антиоксидантных препаратов при акушерско-гинекологических заболеваниях послеродового периода и мастите у коров, метаболических нарушениях, связанных с развитием технологического стресса у овец и крупного рогатого скота и для

повышения продуктивности сельскохозяйственных животных. Полученные данные послужили основой для разработки показаний к применению новых антиоксидантных препаратов, схем и методов их использования в борьбе с обозначенными патологиями.

Получено шесть патентов Российской Федерации на изобретения: 1) «Препарат для лечения и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена для сельскохозяйственных животных», патент № 2370262 от 20.10.2009; 2) «Препарат для лечения и профилактики нарушения обмена селена для сельскохозяйственных животных», патент № 2392944 от 27.06.2010; 3) «Иммуностимулирующий препарат для нормализации обмена селена и коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных», патент № 2418579 от 20.05.2011; 4) «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», патент № 2428992 от 20.09.2011; 5) «Антиоксидантный препарат для животных», патент № 2435572 от 10.12.2011; 6) «Препарат для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных», патент № 2538666 от 10.01.2015.

Теоретическая и практическая значимость работы. Значимость работы обусловлена тем, что в результате ее выполнения дополнены сведения о патогенезе патологии репродуктивной системы и молочной железы у коров и технологического стресса у сельскохозяйственных животных. Полученные данные уточняют и расширяют сведения об функционировании системы антиоксидантной защиты организма и течении процессов перекисного окисления липидов, а также о применении антиоксидантных препаратов для их фармакологической коррекции. Предложены новые безопасные эффективные средства для лечения и профилактики окислительного стресса и повышения функциональной активности системы антиоксидантной защиты организма у сельскохозяйственных животных. Для практической ветеринарии разработаны методические рекомендации по использованию новых

антиоксидантных препаратов в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, проводимых в продуктивном животноводстве.

Результаты диссертационного исследования апробированы и используются в практической деятельности государственной ветеринарной службы и сельхозпредприятий Ставропольского края, Краснодарского края и Карачаево-Черкесской Республики.

Результаты исследований изложены в методическом пособии «Применение антиоксидантов в профилактике и терапии заболеваний животных», рекомендованных к изданию Секцией зоотехнии и ветеринарии Отделения сельскохозяйственных наук Российской академии наук по направлению «Фармакология и терапия» (протокол № 2 от 10 июля 2018 г.); методических рекомендациях «Профилактика нарушений метаболического статуса у высокопродуктивных коров молочного направления на территории Ставропольского края» (разработаны в рамках реализации госконтракта № 245/17 от 05.12.2017); «Внедрение экологически безопасных методов профилактики и терапии незаразных болезней высокопродуктивных коров», (разработаны в рамках реализации госконтракта № 230/18 от 23.08.2018) и монографии «Антиоксиданты в ветеринарии» (2019 г.).

Результаты исследований используются в учебном процессе по курсам дисциплин «Ветеринарная фармакология. Токсикология» и «Внутренние незаразные болезни» в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина», ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина».

Методология и методы исследования. Основой методологии исследований явилась научно обоснованная постановка проблемы разработки, изучения фармако-токсикологических свойств и методов

эффективного применения в ветеринарии новых препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами. В процессе выполнения исследований был использован широкий спектр химических, физических, клинических, фармакологических, токсикологических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Новые антиоксидантные препараты не обладают выраженной токсичностью, раздражающим эффектом, повышенной кумуляцией и оказывают протекторное воздействие на ферментативное звено системы антиоксидантной защиты организма животных.

2. Нарушения в системе антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных провоцируют отклонения в гематологическом и биохимическом профилях организма и могут быть скорректированы применением новых антиоксидантных препаратов.

3. Нарушение процессов перекисного окисления липидов у животных в условиях технологического стресса может профилактироваться применением антиоксидантных препаратов.

4. Повышение эффективности схем лечения и профилактики акушерско-гинекологических заболеваний и мастита у коров может быть достигнуто включением в них разработанных препаратов.

5. Применение новых антиоксидантных препаратов крупному рогатому скоту и овцам способствует повышению показателей экономической эффективности молочного скотоводства и овцеводства (при послеродовых осложнениях, маститах и в условиях технологического стресса).

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обусловлена большим объемом экспериментального материала, а также подтверждается использованием современных методов исследования, сертифицированного оборудования и проведением статистической обработки данных. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях, апробированы на специализированных научных конференциях и получили государственную поддержку в виде грантового финансирования.

Проведение исследований, составивших основу диссертационной работы, поддержано финансированием из бюджетных средств Российской Федерации в рамках реализации грантовой программы «УМНИК» по теме «Разработка нового селенсодержащего препарата для лечения и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена, отличающегося низкой токсичностью и высокой доступностью для живого организма» (контракты № 6240p8819 от 17.11.2008; № 7676p11211 от 31.03.2010), грантовой программы «УМНИК-на-СТАРТ» по теме «Разработка технологии получения новых лекарственных форм комплексных препаратов, обладающих антиоксидантным, адаптогенным и иммуностимулирующим действием» (контракт № 11326p/20532 от 14.01.2013), гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (свидетельство МК-2479.2018.11).

Основные положения диссертационной работы были представлены, обсуждены и положительно охарактеризованы: на 72–74-х научно-практических конференциях «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных» (г. Ставрополь, 2008–2010); Пятой Всероссийской дистанционной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Современные проблемы устойчивого развития агропромышленного комплекса России» (пос. Персиановский, 2008); XIV Международной научно-практической конференции «Молодость, талант, знания агропромышленному комплексу России» (г. Троицк, 2009); Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ВНИИиТБП «Научные основы производства ветеринарных препаратов» (г. Щелково, 2009); Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ГНУ ВНИВИПФиТ «Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях» (г. Воронеж, 2010); Международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию факультета ветеринарной медицины «Современные тенденции

развития ветеринарной медицины и инновационные технологии в ветеринарии и животноводстве» (г. Улан-Удэ, 2010); Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию ветеринарной науки Кубани «Актуальные проблемы современной ветеринарии» (г. Краснодар, 2011); Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ФГБОУ ВПО БГСХА им. В.Р. Филиппова «Инновационное развитие агропромышленного комплекса и аграрного образования» (г. Улан-Удэ, 2011); Международной научно-практической конференции «Научное обеспечение агропромышленного производства» (г. Курск, 2012); V Международной научно-практической конференции преподавателей, молодых ученых, аспирантов и студентов «Инновационные процессы в АПК» (г. Москва, 2013); Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, доктора сельскохозяйственных наук, профессора В.М. Куликова «Аграрная наука: поиск, проблемы, решения» (г. Волгоград, 2015); Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии «Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства» (г. Воронеж, 2015); Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института «Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики» (г. Краснодар, 2016); Международной научно-практической конференции «Ветеринария в XXI веке: проблемы, методы, решения», посвященной 100-летию со дня рождения профессора Кадырова Нургали Тасиловича (Республика Казахстан, г. Астана, 2016); Международной научно-практической конференции: «Современные направления инновационного развития ветеринарной медицины, зоотехнии и биологии в интересах развития агропромышленного комплекса» (г. Казань, 2017); Юбилейной Международной научно-практической конференции, посвященной 120-летию со дня создания ВИЭВ «Здоровье животных: современные научные

подходы, направления, тенденции» (г. Москва, 2018); Национальной научно-практической конференции: «Стратегия развития сельского хозяйства в современных условиях – продолжение научного наследия Листопада Г.Е., академика ВАСХНИЛ (РАСХН), доктора технических наук, профессора» (г. Волгоград, 2019).

Личный вклад соискателя. Постановка научной проблемы, формулирование цели и задач, организация и проведение исследований, а также статистическая обработка результатов выполнялись лично автором в течение одиннадцати лет. Доля участия соискателя при выполнении работы составляет 85 %.

Публикация результатов исследований. По материалам диссертационных исследований опубликовано 47 научных работ, в том числе 16 статей в журналах, входящих в Перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук («Аграрный вестник Урала» (2018), «Вестник Алтайского государственного аграрного университета» (2010), «Вестник АПК Ставрополья» (2017), «Вестник ветеринарии» (2011, 2012, 2013), «Ветеринария» (2017), «Ветеринария и кормление» (2017, 2018), «Ветеринария Кубани» (2016), «Ветеринарная патология» (2017), «Ветеринарный врач» (2017), «Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии» (2017), «Международный вестник ветеринарии» (2017), «Труды Кубанского государственного аграрного университета» (2013), «Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана» (2017), две статьи в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Web of Science» («Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences» (2018)), и одна статья в изданиях, входящих в библиографическую и реферативную базу данных «Scopus» («Сельскохозяйственная биология»

(2019)). Издано методических рекомендаций – 2, методическое пособие и монография.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих материалы и методы исследований, результаты исследований и их анализ, заключения, списка литературы и приложений. Содержание работы изложено на 500 страницах машинописного текста, включает 108 таблиц и 14 рисунков. Библиографический список состоит из 629 источников, в том числе 336 иностранных авторов.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Система антиоксидантной защиты организма и аспекты ее функционирования у животных в различных условиях

Постоянство внутреннего гомеостаза организма животных – одно из наиболее важных условий в обеспечении здоровья. Продуктивности, воспроизводительной способности и полноценной реализации генетического потенциала. В обмене веществ окислительно-восстановительные процессы играют ключевую роль, и от их нормального течения зависит большинство физиологических процессов. При нарушении оксидативного баланса развиваются патологические состояния, при которых риску повреждения подвержена каждая клетка в организме. Для контроля течения окислительно-восстановительных реакций эволюционно в организме теплокровных сформировался физиологический механизм, который в современной ветеринарной и медицинской практике называют системой антиоксидантной защиты организма.

Существование живых организмов на Земле (кроме небольшого числа бактерий – облигатных анаэробов) невозможно без кислорода, являющегося неотъемлемым компонентом метаболических процессов. Однако при включении кислорода в процессы жизнедеятельности организма образуются активированные производные молекулярного кислорода – активные формы кислорода, которые инициируют реакции свободнорадикального окисления, приводящие к химической модификации и разрушению биомолекул. В тканях, благодаря наличию сложных ферментативных комплексов со специфическими электрон-транспортными простетическими и коферментными группировками, процесс восстановления кислорода протекает по многоступенчатому механизму, что сводит к минимуму возможность образования высокореакционных промежуточных соединений кислорода [239].

В нормально функционирующих клетках, находящихся в кислородсодержащем окружении, содержание продуктов свободнорадикального окисления находится на крайне низком уровне, несмотря на обилие субстратов перекисного окисления липидов, что свидетельствует о наличии защитной системы. Так, в живых организмах постоянное образование метаболитов липопероксидации уравновешено их дезактивацией с помощью мощной многокомпонентной антиоксидантной системы, основная функция которой – регуляция свободнорадикальных процессов, и как следствие этого, - сохранение целостности тканей и органов [156, 473].

Термины «антиоксиданты», «концентрация антиоксидантов», «антиоксидантная активность», «антирадикальная активность» возникли в результате исследования кинетики процессов окисления разнообразных органических соединений, в том числе высокомолекулярных, ещё в 50-х годах прошлого столетия [252].

При значительном интересе со стороны профессионального научного сообщества к теме антиоксидантных процессов в последние годы сделан значительный рывок в данной области. Во многом стали ясны механизмы оксидативного повреждения клеток и тканей, а также сущность процессов этому противодействующих на уровне макроорганизма. Но, несмотря на это, остается много невыясненного, в том числе стандартность или нестандартность антиоксидантного ответа у различных видов животных, птиц, рыб и иных живых существ. Например, турецкие ученые Akalin P.P. et al. (2015) выдвинули предположение о наличии возможного компенсационного процесса в организме жвачных при ухудшении окислительного / антиокислительного баланса [562].

На сегодняшний день существует множество версий о структуре и механизмах антиоксидантной защиты организма, но на наш взгляд, наиболее полной является та, которую в своей работе изложил профессор В.Е. Новиков (2002). По его данным биохимические механизмы антиоксидантной

защиты представляют собой сложную систему, в которой могут быть выделены четыре главных звена: 1) Антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, глутатионпероксидаза и др.); 2) Низкомолекулярные антиоксиданты, синтезируемые в организме (глутатион, мочевая кислота, аминокислоты содержащие сульфгидрильную группу, низкомолекулярные белки); 3) Естественные антиоксиданты, поступающие в организм с пищей (аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, рутин, бета-каротин). Кроме витаминов и их предшественников в эту группу могут быть отнесены химические элементы, входящие в активные центры антиоксидантных ферментов – селен, четыре атома которого входят в состав глутатионпероксидазы, цинк, входящий в состав супероксиддисмутаза и др.); 4) Специфические белки и пептиды, связывающие ионы переходных металлов, катализирующие реакции свободнорадикального окисления (ферритин – в клетках, трансферин – в плазме, карнозин – в мышцах и др.) [185].

В настоящее время проблема антиоксидантных нарушений вышла за рамки научной и теоретической сферы. В практической медицине и ветеринарии производители принципиально в системе антиоксидантной защиты функционально выделяют ферментативное звено, включающее в себя: супероксиддисмутазу, каталазу, пероксидазу, церулоплазмин, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу и неферментативное звено: витамин Е, общие тиолы, белковые тиолы, восстановленный глутатион, общая антиокислительная активность, антирадикальная активность липидов крови [152].

Основная роль в антиоксидантной защите выполняется антиоксидантными ферментами, а не малыми молекулами антиоксидантных соединений [581]. Существенную роль в предотвращении окислительных повреждений тканей играют ферменты антиоксидантной защиты: глутатионпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза, а также важнейший внутриклеточный антиоксидант – восстановленный глутатион [64].

У человека различают восемь форм глутатионпероксидазы (GPX), пять из которых (GPX 1,2,3,4 и 6) являются селензависимыми, а именно содержат остаток селеноцистеина в активном центре. Селензависимые глутатионпероксидазы преобладают у позвоночных, тогда как гомологи глутатионпероксидаз, у которых вместо селеноцистеинового остатка в активном центре находится остаток цистеина, найдены у растений, дрожжей, простейших и бактерий [229].

Глутатионпероксидаза относится к специфическим антиоксидантным ферментам. Она служит катализатором реакции восстановления перекисных липидов с помощью глутатиона, многократно ускоряя этот процесс. Глутатионпероксидаза, как и каталаза, способна разрушать перекись водорода. При этом она сравнительно более чувствительна к низким концентрациям перекиси водорода. Наибольшее количество ее сосредоточено в печени. Активность глутатионпероксидазы в организме во многом определяет динамику патологических процессов. При снижении активности данного фермента нарушается защита клеток печени от опасных химических веществ, повышается риск развития патологии печени (токсическая дистрофия, гепатит, цирроз, жировая дистрофия, рак) [218].

Глутатионпероксидаза является первым протеином, в каталитическом центре которого был обнаружен селеноцистеин и на примере которого впервые показано участие селена в создании системы защиты клетки против действия свободных радикалов [244].

В своей работе Э.Г. Горожанская с соавт. (2013) указывает, что селензависимая глутатионпероксидаза не только является частью антиоксидантной системы глутатиона, но и активно участвует в процессах детоксикации, инактивируя наряду с органическим пероксидом (ROOH) и пероксинитрит (ONOOH). Активность этих процессов в значительной степени зависит от уровня селена, поскольку его низкая концентрация уменьшает активность глутатионпероксидазы и других селенсодержащих

ферментов, что способствует накоплению токсических продуктов и развитию свободнорадикальных реакций [243].

Пероксидаза – фермент класса оксидоредуктаз, катализирующий окисление субстратов и обладающий высокой специфичностью по отношению к окислению перекиси водорода. Пероксидазы широко распространены в животном и растительном мире. Пероксидаза представляет собой гемопротейд с молекулярной массой от 40000 до 100000 условных единиц. Характеризуется полифункциональностью, катализируя наряду с образованием хлораминов и гипохлорид- и гипойодит анионов с последующим активным галодированием белков фагоцитированных микроорганизмов, продуцируя синглетный кислород и некоторые альдегиды [169].

Пероксидазы представляют собой гемсодержащие ферменты, высвобождаемые активированными иммунными клетками в местах воспаления. В настоящее время их функциональная роль в охране здоровья в основном ограничивается предоставлением механизма окислительной защиты от вторжения бактерий и других патогенных микроорганизмов [621].

По данным Н.В. Куриловой и М.М. Дебель (2004) каталаза, как и все антиоксидантные ферменты, является индуцибельным ферментом и ее содержание в клетках регулируется в зависимости от метаболических потребностей организма. Концентрация каталазы у аэробов тесно связана с метаболизмом кислорода, радикалы которого являются одним из важнейших регуляторов биосинтеза фермента. Снижение уровня каталазы может быть связано с мутацией и окислительной деструкцией дезоксирибонуклеиновой кислоты при окислительном стрессе [131].

Было установлено, что супероксидный анион является наиболее легко вырабатываемым и распространенным свободным радикалом и является общим промежуточным звеном процессов окислительного стресса в клетках. Система антиоксидантной защиты супероксиддисмутазой поглощает и минимизирует образование этого радикала и, таким образом, играет важную

роль в уменьшении кумулятивного окислительного повреждения в различных ячейках как в аэробных, так и в анаэробных клетках [509].

Фермент супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксидного аниона к перекиси водорода [481, 484]. Внеклеточная супероксиддисмутаза представляет собой тетрамерный медьсодержащий гликопротеин. Имеется большое различие концентрации этого фермента в различных тканях, в отличие от супероксиддисмутаза медь- и цинксодержащей и марганецсодержащей супероксиддисмутаза [476].

Супероксиддисмутаза марганца является основным ферментативным поглотителем супероксида, присутствующим в матрице митохондрий, и одним из наиболее важных реакционноспособных ферментов, поглощающих кислород, в клетке [493]. Американские ученые T.T. Huang et al. (1997) в результате проведенных исследований установили, что клетки с дефицитом медь- и цинкзависимой супероксиддисмутаза более чувствительны к кислородной токсичности, чем клетки с дефицитом марганецзависимой супероксиддисмутаза, что вызывает повреждение, вызванное свободными радикалами, как в митохондриях, так и в цитоплазме, и что супероксиддисмутаза, разделенные в цитозоле, не могут компенсировать потерю фермента в митохондриях и наоборот [600].

Сообщается о применении супероксиддисмутаза людям и животным с терапевтической целью. При этом наблюдались защитные эффекты против облучения, канцерогенеза, апоптоза и нейродегенерации. Есть сведения также, что введение супероксиддисмутаза облегчает воспалительные, инфекционные, респираторные, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания и нарушения мочеполовой системы и фертильности. Индукция эндогенной антиоксидантной защиты и, как следствие, снижение окислительного стресса, может объяснить все наблюдаемые эффекты [599].

Глутатионредуктаза представляет собой флавопротеин, который катализирует NADPH-зависимое восстановление окисленного глутатиона до восстановленного глутатиона [433]. Глутатионредуктаза является важным

ферментом, который поддерживает восстановленное состояние клетки. Поэтому нарушение активности этого фермента тесно связано с несколькими патологиями, связанными с окислительным повреждением [314].

Церулоплазмин является гликопротеидом альфа-глобулиновой фракции сыворотки крови и по механизму действия относится к антиоксидантным ферментам. Кроме того, по своим свойствам церулоплазмин повышает стабильность мембран клеток, принимает участие в иммунных реакциях [219].

Церулоплазмин как металлопротеин – это медьсодержащая феррооксидаза. Его молекула представляет собой бета-глобулин, составную часть альфа-2-глобулиновой фракции плазмы крови. Биосинтез церулоплазмينا происходит в гепатоцитах. Среди его многообразных функций основными являются контроль оборота меди в крови и органах, феррооксидазное действие и иммобилизация сывороточного железа, антиоксидантное действие, участие в острофазных реакциях, регуляция уровня биогенных аминов в организме [29, 423].

В целом ряде работ клинического и экспериментального плана церулоплазмин изучался в качестве одного из параметров ферментного звена антиоксидантной системы для оценки наличия и степени выраженности перекисно-антиоксидантного дисбаланса при самых различных, этиологических и патогенетических нетождественных состояниях. Очевидно в качестве одного из важнейших ферментных антиоксидантов сыворотки крови, церулоплазмин с одной стороны отражает напряженность компенсаторных механизмов и может косвенно свидетельствовать об интенсивности патологического процесса, с другой стороны – учитывая, что уровень церулоплазмينا сыворотки связан с синтетическими процессами в гепатоцитах, его содержание в крови может свидетельствовать о функциональном состоянии печени [22].

Очень важным является взаимодействие компонентов ферментативного звена и антиоксидантной системы в целом, что позволяет

организму быстрее вернуть контроль над свободнорадикальными процессами. Так, глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза являясь двумя из наиболее важных антиоксидантных ферментов, помимо каталитических функций, защищают друг друга, что приводит к более эффективному удалению активных форм кислорода, защите клеток от повреждений и поддержанию нормального метаболизма свободных радикалов [392].

Имеются данные о том, что помимо известных антиокислительных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза есть белки, такие как лактопероксидаза и лактоферрин, которые могут оказывать антиоксидантное действие в молозиве. При окислительном стрессе, возникающем при родах, молозиво должно обеспечивать не только питательные и иммунологические компоненты, но также и антиоксидантную защиту новорожденного [301].

Jie Yang et al. (2017) в своей работе обращают внимание на то, что система тиоредоксина является важным механизмом антиоксидантной защиты клетки, состоящей из тиоредоксина, тиоредоксинредуктазы и никотинамида адениндинуклеотидного фосфата, и нарушения в этой системе могут ускорить гибель клеток за счет индукции окислительного стресса. Также они отмечают, что развитию нарушений в системе тиоредоксина может способствовать дефицит селена в организме [565]. Miller S. et al. (2001) выразили мнение о том, что тиоредоксинредуктаза может быть важным антиоксидантным селенопротеином, обеспечивающим защиту от окислительного повреждения ткани, в дополнение к глутатионпероксидазе [563].

Глутатион, самый распространенный эндогенный антиоксидант, является критическим регулятором окислительного стресса и иммунной функции [541]. Глутатион – небелковое тиоловое соединение, которое является ключевым звеном обезвреживания окисленных продуктов, образующихся в ходе нормальной жизнедеятельности клетки. В

восстановленном состоянии глутатион способен связываться с неспаренным электроном свободных радикалов, переводя их в стабильное состояние (окисленный глутатион) [28]. Трипептидный глутатион представляет собой соединение, присутствующее в самой высокой концентрации в клетках всех органов [365]. Глутатион является стержнем клеточной защиты у растений и животных с физиологически важными функциями защиты клеток от биотических и абиотических стрессов. Более того, глутатион участвует в многочисленных метаболических и клеточных сигнальных процессах, включая синтез белка и перенос аминокислот, восстановление ДНК и контроль над клеточными делениями и клеточными программами самоубийства [494, 592].

Глутатион присутствует во всех тканях млекопитающих как наиболее распространенный небелковый тиол, который защищает от окислительного стресса. Глутатион также является ключевым фактором редокс-сигналикации, жизненно важным для детоксикации ксенобиотиков и регулирует пролиферацию клеток, апоптоз, иммунную функцию и фиброгенез. Он является ключевым антиоксидантом, который также модулирует разнообразные клеточные процессы [310, 470, 625].

Имеется мнение Буновой В.Н. и ее соавторов (2010) о том, что ферменты-антиоксиданты, предотвращающие действие активированных форм кислорода, в крови инактивируются или их концентрация недостаточно высока для обеспечения полной защиты организма. В связи с этим авторы предполагают, что подобную ферментативную функцию в крови могут выполнять антитела с окислительно-восстановительными активностями [26].

Антиоксидантная система включает механизмы вне- и внутриклеточной защиты, представленной неферментными субстанциями (природными антиоксидантами) – каротиноидами, токоферолами, аскорбиновой кислотой, карнозином, мочевой кислотой, глутатионом и истинными ферментами – супероксиддисмутазой, каталазой,

глутатионпероксидазой, тиоредоксинредуктазой, глутатионредуктазой, глутатион-S-трансферазой [153].

Уровень внутриклеточных ферментативных антиоксидантов находится под генетическим контролем. У животных в условиях гипоксии и гипероксии, усиливающих образование активных форм кислорода, повышается уровень внутриклеточных ферментов антиоксидантной системы, что связано с механизмами поддержания устойчивости организма к окислительному стрессу [239]. К активной системе, предотвращающей образование избыточного количества активных форм кислорода, относятся такие белки, как ферритин, трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин и металлотioneины [107].

В последнее десятилетие было доказано, что баланс между антиоксидантами и прооксидантами в организме в целом и в каждой клетке в частности отвечает за регуляцию множества важнейших метаболических процессов, обеспечивающих иммунокомпетентность, рост, развитие и защиту от различных стрессов, связанных с промышленными условиями производства продукции животного происхождения. В целом редоксбаланс клетки можно измерять с помощью микроэлектродов. Этот баланс может нарушаться в условиях окислительного стресса, когда организм уже не справляется с постоянно возрастающим потоком свободных радикалов, повреждающих все новые молекулы в клетке [269].

Глутатион в комплексе с глутатионпероксидазой и глутатионредуктазой образует систему, обладающую антиперекисной активностью, играет важную роль в регуляции углеводного и липидного обмена [210].

В природе существует ряд веществ, которые в силу своей химической структуры, обладают в различной степени выраженным антиоксидантным эффектом. В последние десятилетия, с учетом значимости антиоксидантной системы для нормальной жизнедеятельности организма, многие научные и производственные организации занимаются разработкой, синтезом и

изготовлением синтетических аналогов природных антиоксидантов и новых химических соединений.

Антиоксидантами называются вещества растительного, животного происхождения, а также синтетические, способные при химическом взаимодействии тормозить развитие процессов свободно-радикального окисления. По механизму действия они делятся на препараты прямого и непрямого действия. Антиоксиданты прямого действия на четыре группы: антирадикальные – токоферолы, экранированные фенолы; разрушающие перекиси – тиоловые соединения; связывающие катализаторы – ионы переменной валентности; тушители – вещества, инактивирующие активные формы кислорода. К антиоксидантам непрямого действия относятся вещества, участвующие в синтезе в живом организме прямых биоантиоксидантов или антиоксидантных ферментов [193, 276].

Антиоксиданты являются мощными поглотителями свободных радикалов и служат ингибиторами неопластических процессов [522]. Известно большое количество синтетических и натуральных антиоксидантов, которые оказывают благоприятное воздействие на здоровье человека и животных и применяются в профилактике заболеваний. Однако соотношение структура-активность, биодоступность и терапевтическая эффективность антиоксидантов сильно различаются [397].

В своем обзоре О.А. Горошко с соавт. (2016) приводят следующую классификацию антиоксидантов, где выделяют группы антиоксидантов: 1 группа – ингибиторы основных путей образования активных форм кислорода: ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, фолиевая кислота); ингибиторы NO-синтазы (NG-нитро-L-аргинин); 2 группа – скавенджеры активных форм кислорода или прямые антиоксиданты инактивирующие активные формы кислорода: инактивация супероксиданион-радикала (мочевина, церулоплазмин, никотиновая кислота); гидроксилрадикала (маннитол, диметилсульфоксид, гипоксен, триптофан, L -метионин); пероксинитрита (мелатонин), синглетного кислорода (гистидин); оксида

азота (глутатион, унитиол, метионин); 3 группа – сквенджеры свободных радикалов жирных кислот и гидроперекисей липидов (прямые антиоксиданты-инактиваторы): производные 6-оксихроманов (токоферолы), производные оксипиридинов (мексидол, эмоксипин, этоксидол); производные фенолов (ионол, фенозан), флавоноиды, алифатические и ароматические серосодержащие соединения (глутатион, ацетилцистеин, метионин); производные оксикислот (янтарная, галловая, хлорогеновая, бензойная, аскорбиновая), убихиноны, селениты, ретинолы и каротиноиды; 4 группа – рекомбинантные препараты антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза); 5 группа – рекомбинантные препараты факторов, регулирующих экспрессию эндогенных антиоксидантов (препараты HS P70, HIF (hypoxia-inducible factor – фактор, индуцирующий гипоксию) -1 α , глуторедоксин) [133].

Одним из наиболее эффективных природных антиоксидантов, поступающим в организм алиментарным путем и широко применяемым средством в медицинской и ветеринарной практике является витамин E [437].

Имеются сведения о том, что фолиевая кислота проявляет антиоксидантную активность и ее применение способствует ослаблению окислительного стресса за счет предотвращения нейрохимических изменений [394, 605].

Каротиноиды представляют собой пигменты, которые играют важную роль в защите растений от фотоокислительных процессов. Они являются эффективными антиоксидантами и в организме человека и животных выступают частью системы антиоксидантной защиты, при этом отмечается их синергическое взаимодействие с другими антиоксидантами [588].

Антиоксидантные свойства каротиноидов изучены методом флуоресценции и хемилюминисценции. Каротиноиды защищают липиды низкой плотности клеточных мембран от окислительного стресса, индуцированного синглетным кислородом, квантами света, радиолизом или окислением в присутствии меди [280]. Каротиноиды являются одними из

самых сильных антиоксидантов. Они имеют 11 связанных двойных связей, поэтому они могут проявлять низкую полярность и могут встречаться в ациклических, моноциклических или бициклических формах [426].

С момента открытия витамина С число его известных биологических функций постоянно расширяется. Аскорбат действует как электрон-донор, удерживающий железо в железистом состоянии, тем самым поддерживая полную активность гидроксилаз коллагена; параллельные реакции с различными диоксигеназами влияют на экспрессию широкого спектра генов. Способность отдавать один или два электрона делает аскорбиновую кислоту превосходным антиоксидантом. Аскорбат легко подвергается рН-зависимому автоокислению, которое ускоряется в присутствии каталитических металлов [367]. Датские ученые S.N. Hansen et al. (2014) отмечают, что витамин С является основным антиоксидантом в головном мозге и имеет многочисленные функции, в том числе контроль продуцирования активных форм кислорода, нейромодуляцию и участие в ангиогенезе. В эксперименте было показано, что отсутствие аскорбиновой кислоты в мозге снижает выживаемость у новорожденных мышей [413].

Селен является компонентом селенопротеинов с антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Селен участвует в метаболизме перекиси водорода и гидропероксидов липидов. [335, 454, 460, 474] Ведущий механизм биологического действия селена, его органических и неорганических соединений – антиоксидантный [209]. Он входит в состав антиоксидантных селенопротеинов, таких как глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и селенопротеин Р [589].

Селен может модулировать широкий спектр ключевых биологических процессов, включая клеточный ответ на окислительный стресс, окислительно-восстановительную сигнализацию, клеточную дифференциацию, иммунный ответ и коагуляцию белка. Биохимические и клеточные эффекты селена достигаются за счет активности селеноцистеинсодержащих селенопротеинов. Эта небольшая, но

существенная группа включает белки, кодируемые 25 генами у людей, например, оксидоредуктазы [444, 590].

Одними из главных антиоксидантов и антиоксикантов являются селено-зависимые ферменты и селенопротеины [238], вполне вероятно, что селенопротеины являются основным звеном в регуляции антиоксидантной системы в организме [601]. Например, селенопротеин Р представляет собой высокогликозилированный, богатый селеном плазменный белок. Помимо роли в качестве белка-носителя селена, была предложена его антиокислительная функция [439]. Селенопротеин Р содержит приблизительно 50% общего количества селена в сыворотке крови. Доказано, что он защищает липопротеины низкой плотности от окисления в бесклеточной *in vitro* системе [566].

В исследованиях, проведенных профессором Боряевым Г.И. с соавторами (2015), определено выраженное снижение интенсивности образования продуктов перекисного окисления липидов у новорожденных ягнят, получавших препараты селена, что свидетельствует об эффективной регуляции свободнорадикальных процессов с их применением и дает основание сделать выводы о значительной роли соединений селена в формировании антиоксидантного статуса [54].

Внимание многих ученых в настоящее время привлекает изучения влияния наночастиц селена на организм теплокровных. Есть сведения о положительных результатах применения лекарственных форм препаратов на их основе. Приводятся данные о выраженном антиоксидантном действии наночастиц селена введенных в организм животных [54, 432, 530, 531, 556].

В литературе приводятся данные об иммуностимулирующем действии наночастиц селена введенных в организм лабораторных животных заключающемся в значительной индукции иммунного ответа при различных заболеваниях в том числе и онкологического характера [347, 364, 489, 610]. В некоторых научных работах указывается, что применение селена в форме наночастиц позволяет добиться значительного снижения токсичности

данного микроэлемента для организма человека и животных и повышения терапевтического эффекта [262, 387, 415, 427, 438, 488, 603, 619].

Многие ученые сходятся во мнении о том, что селен в наноразмерном состоянии является эффективным антиоксидантом и может использоваться в качестве лекарственного средства для профилактики и лечения свободнорадикальных нарушений у сельскохозяйственных животных. Описаны эксперименты с применением нано-селена лабораторным и продуктивным животным, птице и рыбам в которых подтверждается, что его введение способствует нормализации основных показателей редокс-гомеостаза [307, 308, 380, 381, 382, 629].

Исследования итальянских ученых С. Salerno et al. (2007) дают основания говорить о том, что некоторые вещества, которые являются общепринятыми антиоксидантами, могут при определенных условиях оказывать прооксидантный эффект. В частности речь идет о метаболитах каротиноидов. Это подтверждается и результатами исследований, опубликованных в работе W. Siems et al. (2002). Также указано, что альфа-токоферол катализирует апоптоз нейтрофилов, при том, что, например, аскорбиновая кислота таким проапоптотическим эффектом не обладает [303, 318].

Рибофлавин является одним из антиоксидантных веществ. Он может обладать антиоксидантным действием независимо от окислительно-восстановительного цикла глутатиона. Результаты исследований иранских ученых М. Ashoogi и А. Saedisomeolia (2014) подтверждают антиоксидантную природу рибофлавина и показывают, что этот витамин может защитить организм от окислительного стресса, особенно окисления липидов и реперфузионного окислительного повреждения. Механизмы, с помощью которых рибофлавин защищает организм от окислительного стресса, могут быть связаны с превращением глутатиона, а также с другими возможными механизмами, такими как переход восстановленного рибофлавина в окисленную форму [315].

Известно, что витамин D в физиологических концентрациях защищает клетки от окислительного повреждения. Данные, полученные экспериментальным путем индийскими исследователями М. Bhat и А. Ismail (2015), свидетельствуют о том, что дефицит витамина D приводит к окислительному стрессу в мышцах, который может выступать в качестве триггера для увеличения протеолиза в мышцах [320].

На функционирование системы антиоксидантной защиты организма могут влиять многие факторы, в том числе и экологические. Для того чтобы предотвратить отдаленные последствия такого влияния необходимо проводить постоянный профилактический мониторинг состояния организма. Эффективная защита от экологических рисков предполагает надёжный контроль динамики свободнорадикального окисления в кислород-транспортирующих тканях организма. Такой контроль может быть обеспечен с помощью оценки уровня индуцированной хемилюминесценции клеток крови [148].

При срыве физиологической антиоксидантной системы защиты (в условиях низкого поступления экзогенных антиоксидантов, воспаления, стресса, ишемии, гипер- и гипоксии) процессы свободнорадикального окисления в тканях лавинообразно разветвляются [67].

Установлено, что дефицит Co, Zn, Cu и Fe в организме крупного рогатого скота индуцирует каскадный механизм активации процессов перекисного окисления липидов, выражающийся ростом продуктов пероксидации и истощением ферментативного антиоксидантного статуса, что может являться доказательством существенной роли процессов липидной пероксидации в генезе данных микроэлементозов [134, 170, 171, 242].

Есть основания предполагать, что уровень потребления микроэлементов меди, цинка, марганца и селена в составе рациона может влиять на кинетические параметры глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. В связи с этим представляется целесообразным исследование кинетических свойств глутатионпероксидазы и активности

супероксиддисмутазы для оценки возможных путей коррекции функционального состояния системы антиоксидантной защиты в условиях окислительного стресса при высокожировом рационе и дополнительным обогащением рациона медью, цинком, марганцем и селеном [35, 550].

Имеются сведения о том, что при гипергликемии существует несколько механизмов развития окислительного стресса: вследствие повышенного образования реактивных оксидантов, образующихся при окислении как самих углеводов, так и углеводов, образующих комплексы с различными белками; вследствие снижения активности антиоксидантной системы организма; вследствие нарушения функционирования ферментов обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов; вследствие нарушения обмена витаминов и некоторых металлов [176].

Исследованиями, проведенными на различных видах сельскохозяйственных животных разных возрастных групп, установлено, что экстремальные воздействия на организм, независимо от их природы, приводят к активации процессов пероксидного окисления липидов. Адаптация к ним сопровождается существенной перестройкой всех звеньев функциональной системы антиоксидантной защиты для повышения резистентности организма [232].

Любая стрессовая реакция в организме сопровождается изменением процессов свободнорадикального окисления в плазме с кратковременным увеличением уровня активных форм кислорода. Сложилось мнение, что все виды стресса сопровождаются однонаправленными изменениями активности процессов свободнорадикального окисления. Но также имеются сведения о том, что при кратковременном иммобилизационном стрессе наоборот уменьшается интенсивность перекисного окисления липидов за счет повышения активности супероксиддисмутазы и каталазы [258]. Активация окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов является одним из ключевых компонентов стрессогенных повреждений [274].

Стрессогенные технологии и несбалансированные рационы кормления приводят к значительному увеличению образования в организме животных активных кислородных радикалов, что в свою очередь обуславливает усиление окислительной модификации макромолекул и ведет к ответной реакции системы антиоксидантной защиты, вызывая ее напряжение, а в ряде случаев и истощение [155].

В норме уровень удельной активности антиоксидательных ферментов и их изоформ в различных клетках и тканях организма генетически запрограммирован. Однако вследствие изменений в генетическом коде синтеза ферментов – ошибок в структуре ДНК-гена, кодирующего первичный дефектный белок, из-за декомпенсаций процессов биосинтеза, которые могут быть напряженными из-за малой “дозы гена” при гетерозиготности организма, из-за мутации(й), ферментная активность в одних случаях может отсутствовать, в других – быть сниженной, реже – повышенной. Генетически обусловленная недостаточность активности антиоксидантных ферментов способствует аккумуляции реактивных продуктов свободнорадикальных реакций, что вызывает некомпенсированный окислительный стресс, проявляющийся на молекулярном, клеточном и организменном уровне [91, 576].

Помимо множества экзогенных факторов, способных повлиять на функционирование системы антиоксидантной защиты организма и течение в нем процессов свободнорадикального окисления, имеется ряд внутренних патологических и физиологических условий, которые приводят к развитию антиоксидантно-прооксидантного дисбаланса. В этой области накоплен значительный опыт, подтверждающий взаимосвязь физиологического состояния организма человека и животных и их антиоксидантным статусом.

Так, например, одним из физиологических состояний, достоверно оказывающих воздействие на течение окислительно-восстановительных реакций, является беременность. По данным Л.Ю. Карпенко и А.А. Бахта (2009) вторая половина жеребости у кобыл сопровождается развитием

окислительного стресса, что необходимо учитывать при содержании животных данного вида [111].

Во многом состояние антиоксидантной защиты организма животных и птиц зависит от условий их содержания и продуктивного использования. Современные селекционно-генетические достижения и успехи в области кормления обусловили высокую продуктивность животных. В настоящее время существует мнение о взаимосвязи высокой продуктивности животных и интенсивностью свободно-радикальных процессов. У высокопродуктивных животных более напряженный метаболизм и соответственно все его составляющие физиологические и патологические протекают с более высокой скоростью, в том числе и генерация свободных радикалов. Немецкие учёные В. Löhrke et al. (2005) результатами своих исследований, проведенных на коровах, подтверждают эту теорию. Ими установлено, что дисбаланс между образованием и детоксикацией кислородных радикалов приводящий к окислительному стрессу, развивается в более интенсивном окислительном метаболизме, вызванном высоким потреблением метаболизируемой энергии для обеспечения промежуточных продуктов для синтеза и секреции молока. Авторами были получены доказательства почти линейной зависимости между продуктивностью молока и скоростью окисления липопротеидов низкой плотности [546].

Непосредственное влияние на про / антиоксидантное равновесие оказывает состояние системы крови, как одного из главных связующих звеньев между органами, тканями и непосредственного участника обмена веществ. Кровь является одним из важнейших показателей, характеризующих в определенной степени интенсивность окислительных процессов в организме, она доставляет клеткам органов кислород, питательные вещества, а выносит продукты обмена и углекислоту, сохраняет тепловой баланс и обеспечивает развитие и жизнедеятельность организма. Содержание эритроцитов и гемоглобина в единице объёма крови, чем

больше, тем больше может быть поглощено кислорода и тем интенсивнее станет происходить обмен веществ в живом организме [257].

В результате тяжелой кровопотери развивается окислительный стресс с истощением системы антиоксидантной защиты организма, что потенцирует возникновение органной дисфункции. Стандартная схема лечения не позволяет восполнить антиоксидантный потенциал организма и снизить процессы перекисного окисления. Применение антиоксидантов при острой кровопотере является эффективной мерой купирования окислительного стресса, что улучшает результат лечения пациентов данной категории [96].

В настоящее время ведется множество исследований, связанных с изучением влияния тяжелых металлов и их производных на организм человека и животных. Учитывая возможные краткосрочные и отдаленные последствия, их применение в качестве лечебно-профилактических средств рекомендуется проводить с осторожностью. Важным аспектом токсического действия тяжёлых металлов является их способность активировать процессы свободнорадикального окисления [238].

Тяжелые металлы повсеместно распространены как в элементарном виде, так и в составе различных соединений в окружающей среде, что позволяет им накапливаться в кормовых растениях и попадать в организм животных. Чаще всего, особенно в зонах техногенной напряженности, речь идет не о каком-либо одном представителе данной группы, а об обнаружении их в различных сочетаниях. Этот факт необходимо учитывать при производстве продукции животноводства и планировании мероприятий по защите здоровья животных. Анализ обзора литературы под авторством китайских ученых X. Wu et al. (2016) патогенез поражения организма тяжелыми металлами однозначно связан с патологическим влиянием на антиоксидантный статус [296]. А интернациональный коллектив авторов из Кореи и Индии A.T. Jan et al. (2015) в своей работе отмечают, что токсическое поражение организма тяжелыми металлами и степень

метаболических и функциональных нарушений с этим связанных напрямую зависит от уровня антиоксидантов [420].

Оксидантная стресс-опосредованная токсичность тяжелых металлов включает повреждение в первую очередь печени (гепатотоксичность), центральной нервной системы (нейротоксичность), ДНК (генотоксичность) и почек (нефротоксичность) у животных и человека. Сообщается, что тяжелые металлы влияют на сигнальный каскад и связанные с ним факторы, ведущие к апоптозу [571].

В работе сингапурских ученых M.I. Setyawati et al. (2014) представлены результаты изучения влияния наночастиц серебра с различными степенями окисления на организм человека. Ими установлено, что наноразмерное серебро проявляет клеточную токсичность, которая осуществляется посредством модуляции активных форм кислорода в клетках. Авторы указывают, что при этом наночастицы серебра в степени окисления Ag (0) индуцируют более высокую клеточную токсичность по сравнению с наночастицами серебра в степени окисления Ag (+) [612].

Индийский исследователь Shafiq-ur-Rehman (2013) в своей статье сообщает о том, что свинец является одним из самых распространенных тяжелых металлов на Земле, характеризующимся наибольшим вредным воздействием на окружающую среду и самой высокой опасностью для здоровья среди тяжелых металлов. После попадания в кровь 99% свинца накапливается в эритроцитах и вызывает отравление. Автором проведено исследование влияния свинца на состав мембраны эритроцитов и трансметилирование фосфолипидов. Он установил, что в основе повреждения этих двух компонентов лежит нарушение процессов перекисного окисления липидов, а применение витамина E уменьшает тяжесть свинцового токсикоза [569].

Результаты эксперимента ученых из Тайвани S.J. Yiin et al. (2001) подтверждают развитие свободнорадикального дисбаланса под воздействием тяжелых металлов. Авторы проводили опыт по воспроизведению отравления

кадмием крыс, в котором установили, что введение данного элемента значительно увеличивает интенсивность перекисного окисления липидов надпочечников, причем в прямой зависимости от дозы и времени. Также они отмечают, что этот процесс сопровождается заметным увеличением уровней железа в надпочечниках, в частности, свободной элементарной формы, а введение селена является эффективным методом ингибирования кадмий-индуцированной липопероксидации надпочечников [627]. Похожие результаты получены турецкими исследователями Z. Erdogan et al. (2005), которые установили, что при экспериментальном кадмиевом токсикозе у цыплят-бройлеров повышается уровень малонового диальдегида в крови и снижается активность супероксиддисмутазы. Также они отмечают, что полученные ими данные указывают на то, что окислительный стресс, вызванный кадмием, влиял на эффективность откорма птицы путем снижения прироста массы тела и уменьшения окупаемости кормления, а применение аскорбиновой кислоты положительно влияло на показатели перекисного окисления липидов и способствовало сокращению отрицательного влияния кадмиевой токсичности на откормочные показатели птицы [379].

Считается, что кадмий является одним из наиболее токсичных металлов, выделяемых в окружающую среду. Результаты исследований китайских ученых D. Zhang et al. (2018) показали, что кадмий приводил к дозозависимой цитотоксичности в эритроцитах цыплят, которая характеризуется морфологическими нарушениями, повреждением ядра, повышенной скоростью апоптоза и истощением антиоксидантов [536].

Имеются сведения, которые базируются на исследованиях, проведенных китайскими исследователями H. Jiao et al. (2018), о том, что глюкокортикоиды могут вызывать окислительный стресс в скелетных мышцах. Результаты их опытов на курах показали, что дексаметазон увеличивает концентрации маркеров окислительного повреждения в плазме, мышцах и митохондриях [295].

Установлено, что при токсическом поражении печени потребление кислорода в цельной крови возрастает. В результате обменных процессов в организме утилизируется кислород с образованием его активных форм. Так, например, при отравлении более, чем в 9 раз, увеличивается содержание активных форм кислорода в спонтанной крови, что отражает интенсивность процессов перекисного окисления липидов [271].

Таким образом, при анализе литературных данных становится понятной крайне важная роль системы антиоксидантной защиты у животных. Ее протекторное действие в контроле течения одного из наиболее важных видов обмена веществ – окислительно-восстановительного создает предпосылки для нормального функционирования организма. Это обстоятельство необходимо учитывать при оценке клинического состояния животных и при планировании и осуществлении лечебно-профилактических мероприятий на различных этапах содержания и эксплуатации сельскохозяйственных животных и птицы.

1.2. Свободнорадикальное окисление в организме: механизм развития и роль в патологическом процессе

Со второй половины прошлого столетия начинает формироваться понятие «свободнорадикальная патология». Связано оно с чрезмерным и неконтролируемым системой антиоксидантной защиты накоплением в организме свободных радикалов, что представляет непосредственную угрозу для здоровья и жизни человека и животных. О полезных и вредных качествах свободных радикалов имеется масса мнений отечественных и зарубежных ученых. Многие сходятся во мнении о том, что необходим их баланс в организме.

Впервые образование свободных радикалов при химической реакции показал немецкий ученый Мозес Гомберг в 1897 г. Позднее было обнаружено, что радикалы служат промежуточными продуктами цепных

реакций в биологических системах при действии ионизирующей радиации [33, 103, 414].

В 50-е годы XX века Н. М. Эмануэль выдвинул гипотезу о том, что ключевую роль в онкогенезе, процессах старения играют атомы и молекулы, имеющие свободный электрон на внешнем уровне – свободные радикалы. Впервые вместе со своими сотрудниками Н. М. Эмануэль успешно применил ингибиторы свободно-радикальных реакций в медицинской практике – в онкологии, травматологии и военной медицине [97].

Интенсивные исследования свободнорадикальных процессов и роли антиоксидантов в биологии и медицине начались в середине XX в. Стимулом послужило присуждение Нобелевской премии С. Хиншелвуду и Н. Н. Семенову за исследования свободнорадикальных механизмов цепных химических реакций в 1956 г [135, 263].

В настоящее время соединения, обладающие высокой реакционной способностью, большинство из которых имеют радикальную природу, рассматриваются как неперенный атрибут кислородного метаболизма и объединяются под общим названием активных форм кислорода. Несмотря на короткое время существования, они обладают высокой степенью агрессивности и возможностью образовываться в каскаде многочисленных цепных реакций [263]. По сути, они являются побочными продуктами различных метаболических процессов в аэробных организмах [321].

Активные кислородные радикалы играет двойную роль, с одной стороны, способствует апоптотической гибели клеток и индуцирует воспалительные медиаторы, с другой стороны, способствует выживанию клеток в гипоксических условиях и индуцирует антиоксидантную защиту [471, 533, 622].

Свободные радикалы участвуют в регуляции различных процессов роста, дифференцировки и смерти, включая апоптоз. Апоптоз является предпочтительной формой гибели клеток, потому что он упорядочен и приводит к гибели клетки с минимальным воздействием на окружающие

клетки или ткани. Радикалы, генерируемые во время апоптоза, непосредственно модулируют сигнальные каскады путем активации или ингибирования факторов транскрипции выживания или косвенно влияют на такую сигнализацию путем изменения статуса окислительно-восстановительного потенциала. В превышающем норму количестве, свободные радикалы, в том числе реактивные виды кислорода и различные вредные побочные продукты их реакций с макромолекулами тканей, в частности липидами, могут вызывать необратимое поражение клеток и тканей [451, 479, 528].

Патология ряда заболеваний характеризуется либо ингибированием, либо катализацией апоптоза и связанным с этим процессом гибели клеток. Закономерности, контролирующие апоптоз, остаются не полностью установленными. В качестве общего медиатора апоптоза были предложены свободные радикалы, особенно реактивные виды кислорода. Свидетельство в пользу такого механизма включает в себя доказательства того, что свободные радикалы обнаруживаются в субстратах при многих формах апоптоза. Экзогенно поступающие малые количества свободных радикалов индуцируют апоптоз, а антиоксиданты предотвращают большинство форм апоптоза, по-видимому, независимо от того, являются ли они опосредованными свободными радикалами или нет (по мнению американского ученого J.P. Kehrer (2000)) [112, 445].

Во всех живых клетках, которые используют кислород для дыхания, образуются активные формы кислорода, обладающие высокой биологической активностью. В настоящее время термин «активные формы кислорода» объединяет целый ряд образующихся в организме промежуточных продуктов метаболизма кислорода, таких как синглетный кислород, супероксидный, гидроксильный, гидропероксильный, пероксильный и алкоксильный радикалы, монооксид и диоксид азота, пероксинитрит-ион, гипохлорит, озон, пероксид водорода, монооксид углерода и другие. К этому классу высокореакционных соединений относят

различные химические соединения: свободные радикалы, бирадикалы, ионы и кислоты [167].

Реактивные виды кислорода, включая оксид азота и родственные виды, обычно оказывают серию полезных физиологических эффектов. Однако дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной защитой в пользу прооксидантов приводит к окислительному стрессу, связанному с окислительной модификацией биомолекул, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты. В одиночку или в сочетании с первичными этиологическими факторами свободные радикалы участвуют в патогенезе более ста заболеваний [361, 366].

Свободные радикалы играют важную роль в клеточном метаболизме, а при избыточном накоплении вызывают ряд неблагоприятных эффектов, выражающихся в нарушениях структурной и функциональной организации клетки вплоть до ее гибели вследствие некроза или апоптоза [248]. Есть и положительные эффекты от воздействия активных форм кислорода (например, супероксидный радикал и оксид азота) при низких или умеренных концентрациях участвуют в клеточных ответах, например, в защите против инфекционных агентов [396]. Свободные радикалы способны связывать вместе несколько молекул, после чего они теряют способность нормально функционировать [23].

Радикалом является любая молекула, содержащая один или несколько неспаренных электронов. Радикалы являются нормальными продуктами многих метаболических путей. Некоторые из них существуют в контролируемой (в клетке) форме, поскольку они выполняют основные функции. Другие существуют в свободной форме и взаимодействуют с различными тканевыми компонентами. Такие взаимодействия могут вызывать как острую, так и хроническую дисфункцию, но также могут обеспечить необходимый контроль редокс-регулируемых сигнальных путей [447].

В своей публикации М.В. Листов и А.И. Мамыкин (2014) сообщают, что в конечном итоге взаимодействие свободных радикалов с поверхностными центрами клеточной оболочки определяет стационарное состояние дипольной сети мембраны любой клетки организма в различных тканях и органах. Для каждой клетки устанавливается характерная для нее топология распределения интегрированных молекул белков в мембране и соответствующее ей распределение диполей, липидных кластеров и сорбированных аквакомплексов. Это распределение будет характерным не только для определенного типа клетки (нейронов, мышц, сосудов и т.д.), но и для физиологического состояния клетки в норме и при патологии, что дает возможность сделать вывод о существенной роли свободных радикалов в регуляции основных функций многоклеточного организма [150].

Традиционный взгляд в области свободнорадикальной биологии заключается в том, что свободные радикалы и реактивные виды кислорода являются токсичными, в основном из-за прямого повреждения чувствительных и биологически значимых мишеней и, таким образом, являются основной причиной окислительного стресса, а также что комплексные ферментативные и неферментативные системы действуют взаимосвязано для предотвращения этой токсичности; и что важную защитную роль играет феномен адаптации [462].

По данным Л.О. Палаткиной с соавт. (2012) при высоком местном уровне активных форм кислорода их биологические эффекты заключаются в прямом окислительном воздействии на белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту и инициации цепных химических реакций, таких как перекисное окисление липидов, происходящих в основном внутри бислоя мембран, ядер и митохондрий [199].

Считается, что главным источником активных форм кислорода в клетках являются митохондрии [283, 332, 500, 510]. Биоэнергетические свойства митохондрий в сочетании с высокой текучестью двуокиси кислорода предрасполагают этим органеллам в образовании активных форм

кислорода. Предположение, что митохондрии являются основным внутриклеточным источником свободных радикалов, было основано, в основном, на экспериментах *in vitro* с изолированными митохондриями [311, 492]. Также, описаны варианты физиологического накопления свободных радикалов в организме, например, американские ученые S. Sachdev и K.J. Davies в своей работе (2008) указывают, что свободные радикалы (в частности, радикалы, основанные на кислороде и азоте) и связанные с ними реактивные виды кислорода и азота, генерируются в клетках и тканях во время физических нагрузок [555].

Свободные радикалы генерируются митохондриями как нормальные побочные продукты производства аэробной энергии. Во всех клетках митохондрии представляют собой динамические органеллы, которые в основном известны как первичная энергогенерирующая система. Таким образом, когда потребности в метаболизме у животного повышаются, митохондрии активно ищут ответы на все энергетические потребности и генерируют существенные количества свободных радикалов. В результате для поддержания митохондриальной функции у этих животных требуются оптимальные условия в отношении антиоксидантной защиты и доступности метаболических субстратов [459]. Также, существует ряд макромолекул, которые способствуют увеличению генерации активных форм кислорода, таких НАДФН-оксидаза, конечные продукты гликирования, синтазы оксида азота [210].

Многолетние исследования венгерского ученого A. Blazovics (2009) в области свободнорадикальных процессов дают ему основание говорить о том, что все больше складывается понимание того, что баланс свободных радикалов и антиоксидантов в организме изменяется в основном генетическим фоном и окружающей средой. Свободные кислородные радикалы являются вторичными мессенджерами путей передачи сигналов, и одновременно они являются цитотоксическими агентами клеток [323].

К основным компонентам активных форм кислорода обычно относят промежуточные продукты восстановления молекулы кислорода (O_2 , OH , HO_2 , H_2O_2), а также молекулу кислорода в синглетном состоянии (1O_2), оксид азота (NO), пероксинитрит ($ONOO$), гипогалогениты ($HOCl$, $HOBr$, HOI), продукты перекисного окисления липидов перекисные (RO_2) и алкоксильные (RO) радикалы [263].

Активные формы кислорода постоянно образуются в здоровых клетках в результате различных химико-биологических превращений как защита от патогенных клеток или токсичных веществ, в процессе дыхания, под влиянием ультрафиолетовых лучей, в ходе спонтанного окисления некоторых соединений, а также при функционировании ряда ферментов [101].

Процессы свободнорадикального окисления, лежащие в основе метаболизма всех клеток и определяющие адаптивную состоятельность организма к действию повреждающих факторов, являются не только необходимым звеном жизнедеятельности клетки, но и выступают как универсальное неспецифическое звено механизмов развития многих патологических состояний [173].

При развитии патологического процесса свободнорадикальное окисление выступает как неспецифическое патогенетическое звено. При любой патологии создаются условия для интенсификации свободнорадикального окисления, в результате чего резко возрастают показатели: первичных, вторичных и конечных продуктов. Они являются мощными прооксидантами, инициирующими в свою очередь свободнорадикальное окисление. Результатом этого является развитие феномена «снежной лавины». Следующим этапом этого процесса является проявление функционального дисбаланса в неферментативном и ферментативном звеньях антиоксидантной защиты, которая не справляется с задачами регламентации и лимитирования уровней показателей активных

форм кислорода, свободных радикалов и продуктов свободнорадикального окисления [152].

Биорадикалы (монооксид азота, анион-радикал кислорода, перекись водорода и др.) образуются в качестве продуктов обмена в нормально функционирующих клетках и тканях, участвуют в разнообразных естественных физиологических процессах, таких как гуморальная сигнализация, пролиферация клеток или разрушение бактериальных клеток фагоцитами. В то же время свободные радикалы воды и органических молекул интенсивно возникают при измененных условиях жизнедеятельности [215].

Большинство биологически значимых свободных радикалов образуются с участием кислорода и азота. Следовательно, в упрощенном смысле биологически значимые свободные радикалы по существу представляют собой активированные молекулы кислорода и азота. Для жизнедеятельности человека и животных оба эти элемента имеют важное значение, но при определенных обстоятельствах они могут превращаться (направленно или случайно) в молекулы свободных радикалов [256].

В последние годы важное значение в регуляции физиологических и развитии патологических процессов придается такому свободному радикалу как оксид азота. В результате сложилось представление о нем как о новом, очень важном регуляторе физиологических функций организма и метаболизма клеток [3, 37, 110, 233, 490].

Данные литературы свидетельствуют о том, что в аэробных условиях в результате действия излучения, токсических химикатов и стрессорных факторов в организме интенсифицируются процессы образования активных форм кислорода, среди которых наибольшее внимание уделяется гидроксильному радикалу и супероксидному анионрадикалу. Последовательное однолинейное восстановление молекулярного кислорода первоначально образует радикал супероксидного аниона, который, в свою

очередь, превращается в присутствии ионов переходных металлов в высокореактивный гидроксильный радикал (реакция Хабер–Вейса) [9, 586].

Понятие о том, что высокореактивный гидроксильный радикал может быть образован при взаимодействии между супероксидом и перекисью водорода, было предложено Джозефом Вайсом, окончательную редакцию данное положение приняло в результате работ Хабера, опубликованных в 1934 году. После обнаружения того, что кислород является нормальным клеточным метаболитом, было быстро признано, что реакция Хабера-Вайсса ($O_2^{(-)} + H_2O_2 \rightarrow HO \cdot + O_2 + HO^{(-)}$) может служить средством для создания более токсичных радикалов. Несмотря на то, что основная реакция имеет константу скорости второго порядка, равную нулю в водном растворе и, следовательно, не может встречаться в биологических системах, способность солей железа служить катализаторами обсуждалась этими авторами. Поскольку ионы переходных металлов, особенно железа, присутствуют на низких уровнях в биологических системах, этот путь (обычно называемый реакцией Хабера-Вайса, катализируемой железом) широко постулируется с учетом генерации *in vivo* высокореактивного гидроксильного радикала [446]. Было показано, что это реакционноспособное промежуточное соединение железа абсорбирует атом водорода от углеродного альфа к гетероатому и генерирует свободные радикалы с углеродом [525]. Железо является мощным фактором свободнорадикального повреждения, способным катализировать высокореактивные гидроксильные, алкоксильные и пероксильные радикалы из перекиси водорода и пероксидов липидов соответственно [383, 412, 443].

Некоторые данные показывают, что в скелетной мускулатуре каждую минуту синтезируется от 2 (в покое) до 178 нмоль супероксида на грамм ткани. В сердечной мышце соответствующее производство супероксида составляет от 62 до 357 нмоль/г, для нескелетной мускулатуры продукция реактивных форм кислорода меняется в меньшей степени: от 26 до 85 нмоль/г в мозгу, а в печени производится от 44 до 53 нмоль/г [211].

Биологическое значение синглетного кислорода в основном исследователями определяется в виде негативного воздействия на организм. Он, образуясь во многих биологических системах, может значительно и отрицательно изменять некоторые важные биомолекулы, включая ДНК, белки и липиды, с нежелательными последствиями, включая цитотоксичность и/или дезавазацию. Реакции синглетного кислорода с биологическими молекулами довольно специфичны по сравнению с другими активными формами кислорода. Синглетный кислород в низких концентрациях может также действовать как сигнальная молекула с различными биологическими последствиями [350].

Перекись водорода считается одним из основных компонентов редокс-метаболизма, оказывающим существенное влияние на окислительно-восстановительную регуляцию в организме. В настоящее время считается, что нарушение обмена данного продукта в тканях может иметь сложные биологические последствия. Установлено, что накопление перекиси водорода в концентрациях, превышающих физиологические, приводят к повреждению биомолекул и рассматривается как окислительный дистресс [575]. Нерадикальные виды, такие как перекись водорода или синглетный молекулярный кислород выполняют основные функции вторичных мессенджеров [579].

Также, необходимо учитывать, что перекись водорода нерадикальный двухэлектронный продукт восстановления кислорода, являющийся нормальным аэробным метаболитом. Основные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, восстановление тканей, воспаление, циркадный ритм и старение, используют этот низкомолекулярный кислородный метаболит в качестве сигнального соединения [577].

К наиболее реакционно способным свободным радикалам относят пироксинитрит. Он способен нитрировать и окислять биомолекулы, что в значительной степени влияет на целостность клеточных структур. Он влияет на сигнальные пути путем нитрирования, а также путем окисления: в то

время как нитрование тирозиновых остатков пероксинитритом модулирует сигнальные процессы, основанные на фосфорилировании и дефосфорилировании тирозина, окисление фосфотирозинфосфатаз может привести к изменению баланса фосфорилирования / дефосфорилирования тирозина [455].

Пероксинитрит является окислителем, образующимся в воспалительных процессах, действуя в виде защиты от вторжения микроорганизмов. В свою очередь есть потребность в защите организма от повреждения, причиненного пероксинитритом. Доказано, что глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктаза и селенопротеин Р играют потенциально ведущую роль в защите от пероксинитрита [578].

Различное влияние активных форм кислорода на белки приводит к сложным окислительным модификациям в структуре белковой молекулы и изменению ее физикохимических и биологических свойств [143].

В системной регуляции метаболизма внеклеточного матрикса соединительной ткани существенная роль принадлежит активным формам кислорода, которые, обладая различными донорно-акцепторными свойствами, эффективно участвуют не только в патогенезе типовых патологических процессов, но и осуществляют регуляции широкого класса физиологических реакций в системе внеклеточного матрикса соединительной ткани. Эти свойства активных форм кислорода изменяются в динамике патологических процессов, на различных этапах формирования которых, изменяется как сама структура межсистемных взаимодействий, так и значимость антиоксидантов в их патогенезе [140].

Эффекты воздействия свободных радикалов на биологические системы неоднозначны. С одной стороны, они являются компонентами физиологических систем организма и участвуют в жизненно важных ферментативных реакциях. С другой стороны, они могут проявлять выраженное токсическое действие на структуру клетки [267].

В нормально функционирующих клетках содержание продуктов свободнорадикального окисления находится на крайне низком уровне, несмотря на обилие субстратов перекисного окисления липидов. Этот факт свидетельствует о наличии антиоксидантной защитной системы [60].

При разработке и внедрении методов контроля уровня свободных радикалов в организме животных и человека необходимо помнить об их физиологическом значении, учитывая которое они не должны рассматриваться исключительно как цитотоксические факторы. Их функции в обеспечении гомеостаза многообразны. Например, свободные радикалы необходимы для воздействия вазопрессина на плазматическую гиперосмолярность. Норадренергические афференты являются основными проекциями ядер гипоталамуса и стимулируют экспрессию вазопрессина через путь оксида азота [543].

Одним из наиболее сложных видов свободнорадикальной патологии является интенсификация процессов перекисного окисления липидов в организме человека и животных. На фоне депрессивного состояния системы антиоксидантной защиты организма данный процесс способен вызывать ряд деструктивных изменений на всех морфологических уровнях.

В основе ведущих метаболических процессов в организме лежат окислительно-восстановительные реакции. В патогенезе большинства заболеваний важное место занимают процессы свободнорадикального окисления, как правило, реализующегося по механизму перекисного окисления липидов [66, 193].

Учитывая массу негативных проявлений, сопровождающих процесс перекисного окисления липидов, не стоит забывать, что он является физиологическим и вредные формы приобретает только патологическом течении. В нормальных условиях процессы перекисного окисления липидов играют важную роль в обновлении фосфолипидного слоя мембран клеток, в регуляции проницаемости и транспорта веществ через биомембраны, в синтезе простагландинов, нуклеиновых кислот, метаболизме стероидных

гормонов и катехоламинов, в транспорте электронов в цепи дыхательных ферментов и других клеточных механизмах [70, 223].

Наибольшую опасность для живых клеток представляет цепное окисление полиненасыщенных жирных кислот или перекисное окисление липидов, когда образуется большое количество липидных гидроперекисей, обладающих высокой реакционной способностью и оказывающих мощное повреждающее действие на клетку. В организме процесс перекисного окисления липидов происходит постоянно на низком уровне, при патологии его скорость возрастает. Внутри клетки его регулируют белки, содержащие SH-группы, внутриклеточные ферменты, а также низкомолекулярные вещества. Часть из них синтезируется в организме, часть поступает извне [101].

Перекисное окисление липидов является метаболическим процессом, представленным практически во всех органах и тканях млекопитающих. По данным Н.А. Пудовкина (2013, 2015) через стадию перекисных производных полиненасыщенных жирных кислот осуществляется синтез простагландинов; образование гидроперекиси холестерина является одним из звеньев синтеза некоторых стероидных гормонов; с помощью микросомальной системы перекисного окисления липидов происходит регуляция активности мембраносвязанных ферментов эндоплазматического ретикулаума [227, 228].

Среди клеточных молекул липиды, которые содержат ненасыщенные жирные кислоты с более чем одной двойной связью, особенно восприимчивы к действию свободных радикалов. Протекающая реакция, известная как перекисное окисление липидов, разрушает биологические мембраны и, следовательно, очень вредна для их структуры и функции. Во время этого процесса образуется большое количество побочных продуктов [330, 349, 463, 535, 598].

Известно, что в патогенезе большого числа заболеваний имеет значение нарушение стабильности биологических мембран, являющихся мишенью для действия ядов, токсинов, лекарств, радиоактивного и

ультрафиолетового облучения, а перекисное окисление липидов является основным процессом, приводящим к их деструкции. Свободные радикалы образуются при любой патологии. Большинство потенциально опасных эффектов обусловлено образованием активных форм кислорода, действующих как прооксиданты и способных окислять другие вещества [214, 333].

На данный момент перекисное окисление липидов считается неотъемлемым звеном многих заболеваний. Так, например, считается, что активация процессов липопероксидации является типовым процессом дезорганизации структур и функций органов и систем при различных видах патологии инфекционной и неинфекционной природы [53].

Интенсивность свободнорадикальных процессов в тканях зависит от ряда факторов: концентрации кислорода и интенсивности систем генерации активных форм кислорода, наличия субстрата окисления (для липидов особое значение имеет наличие полиненасыщенных жирных кислот, уровня прооксидантов и активности антиоксидантной системы [61].

Опасность для организма при нарушении течения процессов перекисного окисления липидов заключается в том, что гидроперекиси метаболизируют во вторичные продукты перекисного окисления – малоновый альдегид, ацетон, гексаналь (карбонильные соединения) и ряд других вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Альдегидные группы этих веществ способны вступать в реакцию с аминогруппами белков и нуклеотидов с образованием прочных сшивок (типа шиффовых оснований), что сопровождается повреждением биополимеров и нарушением их нормального функционирования [56].

Для контроля окислительно-восстановительного баланса в организме прибегают к воспроизведению ряда лабораторных методов диагностики. Очень сложно оценить состояние антиоксидантных систем непосредственно в животных клетках и влияние на них лекарственных препаратов [21]. Среди метаболитов перекисного окисления липидов выделяют начальные

(диеновые конъюгаты, ацидгидроперекиси) и конечные (малоновый диальдегид, шиффовы основания) [178]. Традиционно развитие и динамика этих процессов оценивается по скорости и количеству образования таких продуктов окисления как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, основания Шиффа), и активности биоантиоксидантов в крови [66].

Многообразие физиологических процессов, одновременно протекающих в организме человека и животных, говорит о его уникальности как крайне сложного и многогранного механизма. Одним из таких процессов, без которого не возможно существование организма, является свободнорадикальное окисление. В норме на него возложено множество функций: от обеспечения своевременной запрограммированной гибели и обновления клеток, до защиты макроорганизма от инфекций. Но при определенных неблагоприятных условиях как эндогенного, так и экзогенного происхождения данный процесс приобретает патологическое течение и несет в себе смертельную угрозу. Связано это с его чрезмерной интенсификацией. В клинической практике этот вид патологического процесса получил название «окислительный стресс».

Окислительный стресс – часть неспецифической генерализованной реакции организма, развивающейся при действии на него повреждающих факторов физической или химической природы. В результате формируется система защитных реакций, направленных на удаление или инактивацию повреждающего фактора, разрушение активированных кислородных метаболитов и пероксидно модифицированных макромолекул, восстановление внутриклеточного гомеостаза. Однако чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления приводит к развитию целого ряда патологических состояний организма человека и животных, при которых он является важным этиологическим или важным патогенетическим фактором [164, 362, 393, 560].

Основная причина патологических процессов в организме, вызывающих развитие многих болезней – избыточное накопление в

кислородных свободных радикалов, то есть оксидантный стресс. За счет вредного воздействия свободных радикалов повреждаются стенки сосудов, мембраны, окисляются липиды. Концентрация свободных радикалов возрастает за счет снижения функциональной активности естественной антиоксидантной системы [183].

По сути, окислительный стресс является следствием дисбаланса прооксидантов и антиоксидантов. Истощение функциональных возможностей антиоксидантной системы является одной из причин возникновения железоокислительного стресса, приводящей к лавинному производству свободных радикалов. Наиболее сильному окислительному повреждению подвержены органы и ткани с интенсивными метаболическими и энергетическими потребностями [501, 539, 582].

Одной из основных причин развития в организме окислительного стресса является гиперпродукция активных форм кислорода, что приводит к ряду патологических изменений, таких как разрушение клеток, воспалительные процессы, а на уровне целого организма – к развитию большого числа различных патологий и старению. По данным В.Н. Буняевой с соавт. (2010) в процессе образования свободных радикалов принимают участие цитокины. Они являются ключевыми медиаторами воспаления и активируют синтез бактерицидных активных форм кислорода [26].

Существуют значительные доказательства окислительного повреждения не только клеток, но и внеклеточных материалов. Внеклеточный матрикс может быть более подвержен окислительному стрессу по сравнению с клетками потому, что в нем меньшее количество защитных механизмов. Под воздействием окислительного стресса матрикс может подвергаться патологическому изменению структуры, что не может не сказаться на физиологии клетки [478]. Окислительная природа внеклеточной среды значительно отличается от природы внутриклеточного компартмента. Редокс-потенциал цитозольного отделения внутриклеточной среды

ограничивает образование дисульфидных связей, тогда как окислительная внеклеточная среда содержит белки, богатые дисульфидными связями [497].

Как в патологических, так и в физиологических условиях образование активных форм кислорода возможно в нескольких биологических системах, таких как дыхательная цепь митохондрий, электронно-транспортная цепь микросом, при переходе оксигемоглобина в метгемоглобин, в процессах метаболизма арахидоновой кислоты, в реакции гипоксантиноксантинооксидаза, при биосинтезе и окислении катехоламинов, под воздействием ионизирующего излучения, озона, при фотолизе и функциональной активности фагоцитирующих клеток и т.д. [263].

При нормальном течении метаболических реакций кислородные радикалы не накапливаются в клетках. Однако их содержание может увеличиваться, если повышается скорость образования свободных радикалов или эндогенная антиоксидантная система не в состоянии нормализовать клеточный уровень активных форм кислорода. Эти условия приводят к образованию других высокорекреационных соединений, которые могут причинить прямой вред клетке [10].

В настоящее время ключевым звеном окислительного повреждения клетки считается митохондриальная дисфункция. Помимо митохондриальной дисфункции, одним из механизмов развития окислительного повреждения клеток может быть нарушение обмена глутатиона. Еще одним пусковым механизмом окислительного стресса рассматривается накопление железа в базальных ганглиях при ряде нейродегенеративных заболеваний. Ткани, содержащие Fe^{2+} и Fe^{3+} , могут вступать в реакцию с пероксидом водорода, производя при этом более токсичные гидроксильные и пергидроксильные радикалы, которые приводят к повреждению клетки [28].

Окислительный стресс может служить отправной точкой структурных клеточных изменений, в конечном счете приводящих к их гибели. Однако, основные клинические симптомы появляются значительно позже первичных

изменений структуры и функции клетки и связаны с их следствием – нейромедиаторными нарушениями, которые также служат мишенью для лекарственных средств [28].

Имеются сообщения о том, что высокие уровни глюкозы индуцируют реактивный кислородный опосредованный окислительный стресс в эндотелиальных клетках, что приводит к эндотелиальной дисфункции и повреждению тканей [422].

Есть данные о том, что окислительный стресс у животных может быть вызван физическими нагрузками, в результате воздействия которых увеличивается усталость мышц и повреждаются волокна, все это в итоге приводит к нарушениям иммунной системе [504].

Индийские ученые K. Roy et al. (2000) выдвинули мнение о том, что некоторые антибиотики могут инициировать активизацию свободнорадикальных процессов. Экспериментальным путем авторы установили, что цефтизоксим натрия вызывает значительную степень перекисного окисления липидов в крови козы, также установлена незначительная индукция под воздействием противовирусного агента – ацикловира [552]. А в работе их соотечественников P. Devbhuti et al. (2009) указывается, что применение гентамицина приводит к индукции перекисного окисления липидов [352].

Прооксидантный сдвиг обусловлен изменениями клеточного метаболизма (особенно энергетического метаболизма), более высокими скоростями потока в метаболизме катехоламинов и постоянной активацией лейкоцитов. Эти механизмы увеличения производства свободных радикалов развиваются на фоне депрессии системы антиоксидантной защиты под воздействием анемии. Эритроциты представляют собой важный компонент антиоксидантной способности крови, включающий, в частности, внутриклеточные ферменты, например, супероксиддисмутазу и каталазу, а также систему глутатиона. По сравнению с другими типами клеток они обладают высокой активностью в отношении важнейших антиоксидантных

ферментов. Большая часть неферментативной антиоксидантной способности цельной крови также локализована в эритроцитах. Циркулирующие красные клетки являются переносчиками свободных радикалов и обеспечивают антиоксидантную защиту другим тканям и органам [406, 574].

Повышается интерес к неферментативному окислению холестерина, потому что полученные оксистеролы обладают биологической активностью и могут быть использованы в качестве неинвазивных маркеров окислительного стресса *in vivo*. Известно, что автоокисление холестерина протекает через два отдельных пути: путь свободных радикалов, приводимый в действие механизмом цепной реакции (автоокисление типа I) и путь без свободных радикалов (автоокисление типа II) [430]. Учитывая высокую реакционную способность стероидов, предлагается, что ряд нарушений биосинтеза холестерина связан с окислительным стрессом [626].

Молекулярной мишенью для действия свободных радикалов являются липиды, белки и ДНК. Наступающие в условиях окислительного стресса нарушения в образовании и превращениях свободных радикалов могут оказаться губительными для клетки, поскольку при этом включаются специальные механизмы, приводящие к клеточной смерти по пути апоптоза и некроза [10].

Учитывая многообразие эффектов в организме теплокровных, которые могут быть связаны со свободнорадикальным балансом, этот вопрос должен быть под постоянным контролем специалистов занятых лечением животных. Современный взгляд на многие патологические процессы не должен выпускать из внимания этот, безусловно, значимый фактор. Одной из существенных и наиболее важных задач биологической, медицинской и ветеринарной науки является разработка современных способов диагностики и при необходимости коррекции процессов свободнорадикального окисления. На наш взгляд, существует необходимость пересмотра подходов к терапии и профилактике многих заболеваний, составной частью патогенеза

которых является окислительный стресс, и с учетом этого дополнения и усовершенствования лечебно-профилактических схем.

1.3. Свободнорадикальные нарушения и их роль в этиологии и патогенезе заболеваний сельскохозяйственных животных

Научный интерес к функционированию системы антиоксидантной защиты организма и ее функциональной способности к контролю процессов свободнорадикального окисления вызван далеко не праздными побуждениями. С учетом накопленных знаний, большинство современных ученых и практиков, занятых в биологии, гуманитарной и ветеринарной медицине, выделяют все большее количество патологий, механизм развития которых связан со свободнорадикальной атакой, либо течение которых предполагает их генерацию с развитием соответствующих осложнений. Этим продиктована необходимость изучения и анализа участия свободных радикалов в патогенезе заболеваний человека и животных.

На основе многочисленных исследований установлена ведущая роль свободнорадикального окисления в процессах структурно-функциональной дестабилизации многих органов и систем при различных патологических состояниях [176]. Пол века исследований дало однозначное доказательство того, что активные формы кислорода играют центральную роль во многих заболеваниях и дегенеративных процессах [297, 521, 618].

Патогенез большинства заболеваний включает избыточную активацию свободно-радикальных процессов, нарушение функционирования систем антиоксидантной защиты, что неизбежно приводит к формированию в организме окислительного стресса. Механизмы формирования окислительного стресса при разных патологиях довольно универсальны и связаны, в первую очередь, с нарушением гомеостаза и окислительно-восстановительных процессов [291].

Окислительный стресс является активным полем исследований в области ветеринарии, поскольку принимает участие в патогенезе многочисленных заболеваний у животных, включая сепсис, мастит, ацидоз, кетоз, энтерит, пневмонию, респираторные и суставные заболевания. По сравнению с гуманитарной медициной было исследовано ограниченное число состояний в отношении воздействия окислительного стресса у животных. Различия в моделях и методологиях затрудняют проведение значимых сравнений, даже для исследований, которые кажутся довольно похожими поверхностно. Поэтому изучение влияния окислительного стресса на развитие патологических процессов у животных остается крайне актуальной задачей ветеринарной науки [337].

В последние годы доказано, что окислительный стресс играет решающую роль в развитии и течении воспаления и тем самым способствует патофизиологии ряда изнурительных болезней, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак или нейродегенеративные процессы. Окислители влияют на все стадии воспалительного ответа, включая выделение поврежденными тканями молекул, действующих как сигналы эндогенной опасности, их восприятие врожденными иммунными рецепторами и активацию сигнальных путей, инициирующих адаптивный клеточный ответ на такие сигналы [345, 591, 614].

Основная масса воспалительных заболеваний связана с активацией процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов как на местном уровне, так и на уровне целого организма. С другой стороны, длительная прооксидантная нагрузка на организм (стрессы, переохлаждение, перегревание, повышенный фон ультрафиолетового облучения, радиация и др.) приводит к напряжению в работе антиоксидантной системы, ее дисфункции и, как следствие, инициации неконтролируемых процессов свободнорадикального окисления [46].

Американские ученые из Мичиганского университета V. Mavangira и L.M. Sordillo (2018) полагают, что прогрессирующее развитие

окислительного стресса у ранних лактации коров является значительным основополагающим фактором, приводящим к дисфункциональным воспалительным реакциям. Они сообщают, что активные формы кислорода также продуцируются лейкоцитами во время воспаления, что приводит к появлению циклов положительной обратной связи, которые могут дополнительно эскалировать окислительный стресс во время послеродового периода. Авторы указывают, что во время окислительного стресса свободные радикалы могут модифицировать полиненасыщенные жирные кислоты, связанные с клеточными мембранами, что приводит к биосинтезу окисленных продуктов, называемых оксипидами. В зависимости от субстрата свободнорадикального взаимодействия и пути окисления оксипиды обладают способностью либо усиливать, либо разрешать воспаление [477].

Окислители влияют на все стадии воспалительного ответа, включая выделение поврежденными тканями молекул, действующих как сигналы эндогенной опасности, их восприятие врожденными иммунными рецепторами из Toll-подобных и NOD-подобных семейств, а также активацию сигнальных путей, инициирующих адаптивный клеточный ответ на такие сигналы [354, 453, 614, 624]. Поскольку реактивные виды кислорода индуцируют окислительную модификацию критических макромолекул, они могут действовать как потенциальные цитотоксические промежуточные соединения, индуцирующие воспалительные и дегенеративные процессы, или как сигнальные мессенджеры для регуляции экспрессии генов [502].

Формирование реакционноспособных видов кислорода и реакционноспособных видов азота уже давно считается основным источником дисрегуляции воспалительного ответа [624]. Имеется достаточное количество работ, которые выделяют роль свободнорадикальных процессов в развитии и течении воспалительных реакций в организме животных и человека. Их авторы указывают как на

этиотропное, так и на патогенетическое влияние свободных радикалов в воспалительном процессе [409, 505, 513, 514].

Ученые из Польши Guzik T.J. et all. (2003) в своем обзоре указывают, что оксид азота и реактивные виды кислорода не только оказывают множественное модулирующее действие на воспаление, но и играют ключевую роль в регуляции иммунных реакций. Они затрагивают практически каждый шаг развития воспаления. Исследователи считают, что большое количество оксида азота, может быть токсичным и провоспалительным [407].

В настоящее время известна роль свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов в динамике раневого процесса. В условиях снижения активности системы антиоксидантной защиты гидроксильные радикалы запускают вторичные свободнорадикальные реакции перекисидации липидов мембран клеток не только в зоне раневого дефекта, но и в клетках перифокальной зоны. Процессы активации и элиминации продуктов перекисного окисления липидов неоднократно сменяют друг друга на различных стадиях раневого процесса. В результате наблюдается задержка развития последующих за воспалением фаз раневого процесса. Активация перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты преобладают на этапах воспаления и образования грануляций [194, 247].

Существует мнение, поддерживаемое многими исследователями, о связи активных форм кислорода и азота с началом, прогрессированием и исходом сепсиса, что подтверждается как в доклинических, так и в клинических исследованиях [305, 395, 549, 551]. Окислительное повреждение митохондрий связано с развитием дисфункции органов, связанной с сепсисом. Этот синдром вызван чрезмерной защитной и воспалительной реакцией, характеризующейся массовым увеличением активных форм кислорода, оксида азота и воспалительных цитокинов [483]. Эндотелиальная активация и дисфункция играют ключевую роль в патогенезе сепсиса. Основной причиной дисфункции эндотелиальных клеток во время сепсиса

является клеточное повреждение. Активные формы кислорода и азота способствуют митохондриальной дисфункции с помощью ряда механизмов и индуцируют как некротическую, так и апоптозную гибель клеток [503].

В норме низкий уровень продукции радикалов-инициаторов и сбалансированная система антиоксидантной защиты приводит к тому, что скорость перекисного окисления клеточных мембран и липопротеидов плазмы крови является крайне малой. Однако в процессе возникновения и развития воспалительных заболеваний этот баланс нарушается, увеличивается эффективность стадии инициации свободнорадикальных реакций, а с другой стороны, уменьшается активность системы антиоксидантной защиты, что и приводит к ускорению свободнорадикального поражения компонентов клетки и липопротеидов. Поэтому применение антиоксидантов в качестве как средств лечения, так и препаратов профилактики данной патологии может иметь высокую эффективность [104, 568].

В работе Н.Н. Гогебашвили с соавт. (2014) указывается, что интенсивность воспалительных процессов в тканях пародонта и участие иммунной системы в значительной мере зависят от эндогенного редокс-гомеостаза. В физиологических условиях за стабильность редокс-системы отвечает эндогенная антиоксидантная система контролирующая клиренс редокс-соединений. От ее состояния во многом может изменяться и течение воспалительного патологического процесса [65].

Ученые-медики О.С. Олифирова с соавт. (2016) установили, что комплексное лечение, проводимое с применением антиоксидантных средств, способствует коррекции нарушений перекисного окисления липидов. За счет стимуляции репаративных процессов сокращается длительность заживления ожоговых ран и предоперационной подготовки для аутодермопластики [195].

В мировой научной литературе описано не только негативное участие активных форм кислорода в воспалительной реакции. Известно, что

генерация свободных радикалов участвует в развитии синдрома системного воспалительного ответа. Испанские ученые D. Closa и E. Folch-Puy (2004) отмечают, что в дополнение к их действиям в качестве вредных медиаторов, генерируемых воспалительными клетками, эти молекулы играют также важную роль, способствующую возникновению и прогрессированию воспаления в отдаленных органах. На ранних стадиях процесса свободные радикалы проявляют свои действия посредством активации ядерных факторов, которые индуцируют синтез цитокинов. На более поздних стадиях эндотелиальные клетки активируются из-за синергии между свободными радикалами и цитокинами, способствуя синтезу воспалительных медиаторов и молекул адгезии. В итоге, свободные радикалы оказывают токсическое действие в месте воспаления, реагируя с различными клеточными компонентами, вызывая потерю функции и гибель клеток [340]. Данные, которые приводят египетские исследователи M.Z. Gad и M. Khattab (2000), дают дополнительные доказательства того, что оксид азота участвует в развитии как острого, так и хронического воспаления, а также свидетельствуют о том, что ингибиторы свободнорадикального окисления обладают потенциальной противовоспалительной активностью [401].

Британские ученые I. Rahman и W. MacNee (2000) считают, что воспалительные заболевания легких в основе своего патогенеза имеют не только хронический воспалительный процесс, но и дисбаланс оксидантов / антиоксидантов, что является основной причиной повреждения клеток [540]. Механизм окислительного стресса и воспалительная сигнализация не только взаимосвязаны, но их нарушение может привести к ингибированию ответов инсулина, а также к более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними признаков [326].

На сегодняшний день есть достаточно сведений об участии свободных радикалов в онкологической патологии. Широкий спектр хронических воспалительных состояний предрасполагает восприимчивые клетки к неопластической трансформации. В целом, чем дольше воспаление

сохраняется, тем выше риск развития рака. Мутированная клетка является синусоидальной для канцерогенеза. Воспалительные процессы могут индуцировать мутации ДНК в клетках посредством окислительного стресса. Воспалительные клетки и раковые клетки сами производят свободные радикалы и растворимые медиаторы, такие как метаболиты арахидоновой кислоты, цитокинов и хемокинов, которые действуют путем дальнейшего получения реакционноспособных видов. Реактивные промежуточные соединения кислорода и азота могут непосредственно окислять ДНК или могут мешать механизмам восстановления ДНК [336, 360].

В гуманитарной медицине считается, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Исходя из этого представляется целесообразным не только исследование системы «перекисное окисления липидов – антиоксидантная защита», но и применение комплекса антиоксидантов, подобранных строго индивидуально, с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе [190]. Индийские ученые S. Prasad et al. (2016) в своей публикации сообщают, что физиологический уровень свободных радикалов модулирует функции ооцитов, а их накопление приводит к запуску апоптоза в большинстве зародышевых клеток в яичнике и даже в овулированных ооцитах [429].

Итальянские исследователи A. Rizzo et al. (2007) в опытах, проведенных на коровах, доказали, что свободные радикалы наряду с бета-эндорфинами могут повлиять на уровень прогестерона у животных путем ингибирования его синтеза. По мнению авторов это является одной из причин снижения репродуктивной эффективности молочного скотоводства [344].

Ведущие российские ученые в этой области А.Г. Нежданов и М.И. Рецкий, в своей публикации (2013) рекомендуют контроль метаболизма у крупного рогатого скота при первом осеменении и сообщают о том, что

использование телок в воспроизводстве в период напряженного функционирования гомеостатических систем организма (14...15 мес.) возможно, но требует создания охранительного режима формирования беременности [100].

На примере крупного рогатого скота, испанские ученые A. Abuelo et all. (2016), показывают значимость оксидативного статуса у беременных животных. Они сообщают, что молочные коровы особенно предрасположены к развитию различных патологий в сухостойный период и особенно после родов при переходе к началу лактации, что оказывают значительное экономическое воздействие на эффективность производства молока. Авторы считают, что окислительный стресс – это основной фактор дисфункциональных воспалительных реакций и поэтому необходим контроль антиоксидантного статуса во время стельности и при необходимости его эндогенная коррекция [611].

В последние годы многочисленные исследования показали, что в патогенезе различных форм бесплодия важная роль принадлежит оксидативному стрессу, приводящему к активации процессов перекисного окисления липидов, при которых в крови и тканях возрастает концентрация продуктов свободнорадикального окисления, в частности, малонового диальдегида. Данное вещество постоянно образуется в тканях живого организма, но в минимальных количествах. Возрастание малонового диальдегида приводит к дестабилизации клеточных мембран. Кроме того, при бесплодии наблюдается и выраженное снижение активности в тканях и крови антиоксидантов: каталазы и церулоплазмина [142].

Физиологическая беременность характеризуется развитием окислительного стресса, являющегося одним из центральных механизмов общей системы адаптации к новым условиям состояния организма, при которой наблюдается сбалансированное состояние прооксидантной и антиоксидантной систем на более высоком уровне. Неспособность системы антиоксидантной защиты противостоять усилению процессов

свободнорадикального окисления приводит к значительному ослаблению метаболической и детоксицирующей функций плаценты [221, 428]. Имеются данные о том, что патологический уровень свободных радикалов не только может повлиять на физиологическое состояние беременного животного, но и приводит к нарушению эмбрионального развития плода, что подтверждено экспериментами бразильских ученых N.A. Rocha-Frigoni et al. (2016) при получении *in vitro* эмбрионов крупного рогатого скота [431].

Данные, полученные опытным путем A. Sharashenidze et al. (2017), указывают на то, что нитросилирование является ключевым механизмом, с помощью которого оксид азота регулирует пути плацентарного метаболизма. Гистопатологические исследования выявили нарушение инволюции и деструктивные изменения разной степени в плаценте крыс с явлениями гипоксии в конце третьего триместра. Эти данные говорят о том, что нарушения плацентарного кровоснабжения влекут за собой изменение окислительного метаболизма, развитие окислительного стресса и нарушение пролиферации кровеносных сосудов плаценты, что может привести к возникновению осложнений состояния плода в пренатальный период [570].

В своей публикации один из ведущих российских ученых в области ветеринарного акушерства, профессор А.Г. Нежданов с соавт. (2017) указывают, что развитие послеродового метрита у коров определяется не только патогенностью микроорганизмов, проникающих в родовые пути после родов, но и степенью выраженности метаболических расстройств, общих и локальных механизмов защиты. Авторы отмечают, что во время развития воспалительного процесса при данной патологии наблюдается напряженность показателей системы антиоксидантной защиты и увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в организме животных [172].

Результаты исследований D. Li et al. (2010) показали, что концентрации оксида азота в плазме и маточной жидкости связаны со степенью развития эндометрита. Исследователи полагают, что данный тест может быть

использован как маркер для диагностики эндометрита у молочных коров [580].

Одним из главных механизмов повреждения эндотелия при гестозе считается усиление процессов ПОЛ, приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых и к развитию «оксидативного стресса». «Оксидативный стресс» снижает «защитные» функции сосудистого эндотелия: вазодилататорную, антиагрегантную и барьерную [132].

Окислительный стресс при гестозе документирован многочисленными исследованиями, которые указывают не только на его локальную активацию в плаценте, но и свидетельствуют о его системном характере. Кроме того, существующие данные позволяют говорить о первичности окислительного стресса при гестозе [189].

С.Н. Тесницкий с соавт. (2018) приводят данные о том, что нарушение прооксидантно-антиоксидантного равновесия играет существенную роль в этиологии и патогенезе преэкламптического синдрома у коров. В своих исследованиях авторы установили, что при клиническом развитии тяжелой формы данной патологии наблюдается значимое увеличение первичных и промежуточных продуктов свободнорадикального окисления липидов: диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов. Также они сообщают, что данные показатели обладают высокой диагностической ценностью и могут быть использованы при верификации диагноза по степени тяжести течения преэкламптического синдрома у коров [264].

Уменьшение содержания восстановленного глутатиона крови крупного рогатого скота в послеродовой период может приводить к развитию оксидативного стресса, а его определение может служить в качестве маркера нарушения окислительного статуса животных. Кроме того, уровень глутатиона при акушерских патологиях позволит оценить эффективность и

целесообразность применения лечебных препаратов, своевременно скорректировать лечение [59].

Сочетанное применение антиоксидантных препаратов улучшает обменные процессы в организме, положительно влияет на течение родов, послеродового периода у коров, а также состояние и заболеваемость полученных от них телят [287].

В медицинской практике, особенно в вопросах современных репродуктивных технологий, антиоксидантной защите организма уделяется большое внимание. В настоящее время предполагается, что в 80% случаев идиопатическое бесплодие мужчин вызвано влиянием окислительного стресса. Последний развивается в результате дисбаланса между активными формами кислорода и антиоксидантной способностью эякулята [8, 181].

Рассматриваются как полезные, так и отрицательные эффекты свободных радикалов на функцию сперматозоидов. Физиологически свободные радикалы контролируют созревание спермы, емкость и гиперактивацию, реакцию акросомы и слияние сперматозоидов. Патологически свободные радикалы вызывают перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и апоптоз сперматозоидов [400].

В исследованиях О.Н. Шевантаевой с соавт. (2011) установлено, что ведущим патогенетическим фактором постреанимационных повреждений клеток семенников является чрезмерная активация процессов липопероксидации и окислительной модификации белков. Очевидно, что воздействие на ключевые звенья патогенеза препаратами направленного действия позволит уменьшить степень повреждения [281].

Модифицированная сперма может генерировать высокие уровни активации реактивных форм кислорода, а они в свою очередь могут быстро накапливаться до уровней, которые снижают подвижность спермиев и их способность к оплодотворению. Было предложено добавление антиоксидантов к суспензии спермы как средство снижения окислительного

стресса и повышения подвижности сперматозоидов во время хранения спермы и перед ее применением [450].

Есть еще одна проблема продуктивного животноводства – это необходимость повышения оплодотворяющей способности замороженной спермы при искусственном осеменении животных. В настоящее время около половины сперматозоидов умирают или становятся неподвижными после криоконсервации. Предполагается, что последствия окислительного стресса во время или после процесса криоконсервации влияют на функции сперматозоидов [544].

Одним из наиболее подверженных поражению активными формами кислорода органов у самок сельскохозяйственных животных является молочная железа [348]. Особенно остро вопрос стоит относительно развития мастита у коров, свиноматок и овцематок. Механизмы антиоксидантной защиты организма препятствуют поражению клеток молочной железы свободными радикалами и являются ключевыми факторами секреции молока. В ходе некоторых исследований были выявлены прооксиданты, или свободные радикалы, - соединения, способные разрушить ткань. Радикал гидроксила – самый активный среди указанных соединений. Активация лейкоцитов часто служит причиной формирования свободных радикалов, в то время как самый распространенный механизм образования свободных радикалов во время болезни – это генерация лейкоцитами супероксид-аниона [93].

В исследованиях, проведенных Л.Г. Кашириным с соавт. (2013), установлено, что с 3-го по 5-й месяцы лактации антиоксидантная система организма коров испытывает повышенную нагрузку и не всегда действовала достаточно эффективно. Авторы полагают, что вызванное этим усиление вторичных стадий перекисного окисления липидов на 4-м месяце лактации способствовало повреждению клеток секреторного эпителия молочной железы, а следовательно, снижению молочной продуктивности именно в данный период [113].

Турецкие ученые О. Atakisi et all. (2010) в своих исследованиях доказали, что во время мастита у коров происходит увеличение концентрации свободных радикалов не только в организме животных, но и в молоке. Так, ими установлено, что в молоке, полученном от коров больных субклиническим маститом, наблюдается высокое содержание оксида азота и повышенная окислительная способность, причем, это положительно коррелирует с количеством соматических клеток. Исследователи предполагают, что это может быть использовано в качестве альтернативного диагностического инструмента для скрининга субклинического мастита [596].

Учитывая важность молочной железы для продуктивного использования отдельных видов животных, возникает необходимость в изыскании наиболее эффективных способов профилактики и лечения патологических процессов в ней развивающихся. Например, при клиническом мастите кроме традиционной терапии необходимо использовать антиоксиданты, чтобы предотвратить разрушение секреторирующих клеток молочных желез и снижение молочной продуктивности [324].

Есть сведения о том, что реактивные виды кислорода и реактивные виды азота являются медиаторами повреждения тканей легких [342]. Окислительный стресс – важный молекулярный механизм в развитии фиброза в разных органах, в том числе легких. Сделано заключение, что аргиназа и окислительный стресс являются важными факторами в патогенезе легочных расстройств [313]. Дисбаланс между окислителями и антиоксидантами может спровоцировать патологические реакции, вызывающие хроническую обструктивную болезнь легких, ее обострение и прогрессирование [363, 520]. Американские ученые W. Bottje et all. (1995) установили, что перекисное окисление липидов играет важную роль в этиологии синдрома легочной гипертензии [370].

В исследованиях, проведенных Н.И. Ярован и И.А. Новиковой (2012), установлено, что у высокопродуктивных коров с субклиническим кетозом в

условиях промышленного содержания обнаруживается наличие окислительного стресса, сопровождающегося снижением антиоксидантной защиты и повышением уровня свободнорадикального окисления, а также выявляется корреляционная связь между показателями системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита и уровнем кетоновых тел в сыворотке крови [290].

Показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» обладают достаточно высокой диагностической ценностью при субклиническом кетозе у глубоководных нетелей и сухостойных коров. Среди показателей, изученных Бабухиным С.Н. с соавторами (2016), наименьшей чувствительностью (26,0 %) и специфичностью (43,0 %) характеризуется восстановленный глутатион [182]. Реакция со стороны процесса перекисидации липидов при кетозе подтверждается данными исследований египетских ученых М.А. Youssef et al. (2010), проведенных на буйволицах, в которых установлено, что после родов в клинической стадии заболевания в крови животных происходит достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида и оксида азота [452].

Среди изученных В.С. Авдеенко и соавторами (2016) показателей – концентрация изолированных двойных связей в крови у суягных овец больных субклиническим кетозом повышена на 20,46 %, а уровень диеновых конъюгатов в 1,87 раза, а концентрация промежуточных продуктов кетодиенов и сопряженных триенов достоверно повышена в 1,75 раза в сравнении с показателями клинически здоровых животных [1].

Многие ученые сходятся во мнении, что функциональное состояние системы антиоксидантной защиты организма занимает значимое место в этиологии и патогенезе сахарного диабета у человека и животных [353, 425, 545, 572]. Свободные радикалы чрезмерно образуются при диабете путем окисления глюкозы, неферментативном гликировании белков и последующей окислительной деградации гликированных белков. Аномально

высокие уровни свободных радикалов и одновременное снижение антиоксидантных защитных механизмов могут привести к повреждению клеточных органелл и ферментов, увеличению перекисного окисления липидов и развитию резистентности к инсулину [475].

Свободнорадикальная патология развивается как вследствие нарушения баланса оксидазно-оксигеназных реакций, так и в результате аутоиммунных процессов при сахарном диабете, носит хронический характер и обуславливает истощение антиоксидантной системы организма [184].

Имеются сведения о взаимосвязи нарушений в антиоксидантной системе, развитии диабета и возникновением онкологических заболеваний. Данные, полученные опытным путем японскими учеными M. Ikemura et al. (2013) свидетельствуют о том, что увеличение ускорения метастазирования опухолей связано с гипергликемическим увеличением окислительного стресса [523].

Есть данные о том, что при окислительном стрессе поражаются эндокринные органы. Так, известно, что на функциональное состояние щитовидной железы оказывает заметное влияние изменение уровня свободнорадикальных процессов и, соответственно, антиоксидантной защиты [293, 402]. Болгарские исследователи G. Bocheva et al. (2018) сообщают, что гипотиреоидное состояние может быть фактором риска для активации окислительного повреждения кожи при хроническом ультрафиолетовом облучении кожи солнечным светом из-за окислительного стресса [325].

Окислительный стресс является одним из основных механизмов развития воспаления поджелудочной железы при хроническом панкреатите вне зависимости от этиологии. При хроническом панкреатите ключевыми медиаторами запуска воспалительной реакции являются цитокины: IL-1 β , TNF- α , IL-8 и др. Интрапанкреатическое повышение концентрации

провоспалительных цитокинов и ростовых факторов способствует активизации окислительного стресса [192, 319, 328, 355, 512].

Существует убедительное доказательство того, что окислительный стресс участвует в патогенезе острого панкреатита. Реактивные кислородные метаболиты образуются на ранней стадии заболевания и способствуют усилению повреждения поджелудочной железы [339].

Неотъемлемой частью лечения острого панкреатита должно являться знание патогенетических механизмов развития заболевания и его осложнений. В настоящее время большое значение в патогенезе острого панкреатита отводится нарушениям липидного метаболизма. Липидам отводится важнейшая роль в функционировании живых структур. При нарушении их обмена происходят изменения мембранных липидов, что, в свою очередь, приводит к модификации клеточных и органных функций, характер которых начинает определять характер течения патологического процесса. Отсюда со всей очевидностью определяется вывод, что регуляция патологических явлений при остром панкреатите возможна путем применения фармакологических препаратов, способных позитивно влиять на липидмодифицирующийся компонент биомембран субклеточных структур и клеток в целом. Это позволит восстановить их морфофункциональное состояние, что внесет свой «вклад» в повышение эффективности лечения острого панкреатита [74].

Принимая во внимание факт важнейшей роли расстройств липидного обмена в патогенезе острого панкреатита, целесообразным представляется исследование фармакодинамики препаратов метаболического типа действия, одним из объектов воздействия которых являются липиды или процессы, регулирующие их обмен, в ряде которых перспективными представляются антиоксиданты [206, 408, 628].

Отечественные и зарубежные ученые выделяют роль свободнорадикальных нарушений не только в этиологии внутренних болезней, но и при заразной патологии. Считается, что одним из

эфферентных звеньев патологии инфекционной природы является активация свободнорадикального окисления в организме животных [391, 548]. Активация процессов липопероксидации, а также недостаточность антиоксидантных систем крови и тканей отмечена в исследованиях, выполненных Н.П. Чесноковой с соавт. (2006) при экспериментальных интоксикациях – ботулинической, газовой гангренозной, чумной, холерной, синегнойной, а также при ряде заболеваний различного генеза (гнойно-септических осложнениях аборта, гестозе, гиперплазии и раке эндометрия, раке прямой кишки, остром гематогенном остеомиелите, инфекциях мочевыводящих путей) [53].

Есть все основания предполагать, что многие инфекционные заболевания могут протекать на фоне активации процессов свободнорадикального окисления. Так, по сведениям G. Perin et al. (2017), у серопозитивных в отношении *Brucella abortus* молочных коров наблюдается снижение активности каталазных ферментов и увеличение концентрации маркеров окислительного стресса в крови. Также авторы предполагают, что окислительный стресс, развивающийся на фоне бруцеллеза, может быть одним из факторов возникновения абортос у коров [495]. Датские ученые J. Lykkesfeldt и O. Svendsen (2007) также указывают на то, что инфекционные заболевания у сельскохозяйственных животных, такие как пневмония и энтерит, связаны с дисбалансом в окислительно-восстановительном статусе [472].

Окислительный стресс играет двойную роль в инфекциях. Свободные радикалы защищают от вторжения микроорганизмов, и они также могут вызывать повреждение тканей во время вызванного воспаления. Влияя на инфекционный процесс, свободные радикалы значительно модифицируют иммунные процессы и воспалительные реакции. Они продуцируются активированными фагоцитами, которые используют их для уничтожения микроорганизмов. Свободные радикалы облегчают продукцию цитокинов, которые значимы как провокаторы воспалительных реакций. Генерация

свободных радикалов при инфекции может иметь фатальные последствия [399, 449, 524]. Японский ученый Т. Akaike (2001) приводит данные, свидетельствующие об ускоренной вирусной мутации индуцированным оксидом азота окислительным стрессом и иммуносупрессии, которые в комплексе могут усиливать патогенез вирусных инфекций и способствовать расширению квазивидовой популяции вирусных патогенов [300].

Имеются сведения о том, что воспалительные заболевания кишечника в основе своего этиопатогенеза могут иметь чрезмерное образование активных форм кислорода, в результате которого происходит индукция апоптоза [434]. Интересные данные были получены в ходе исследований, проведенных южнокорейскими учеными На Е.М. et al. (2005), которые указывают на участие антиоксидантной системы в контроле микробиологических процессов в организме у дрозофилы. Ими установлено, что у более возрастных особей, у которых была значительно уменьшена экспрессия иммунорегулируемой каталазы, показатели смертности были гораздо выше, и обусловлены они были изменением взаимодействия хозяин-микроорганизм в желудочно-кишечном тракте [304].

Результаты многочисленных исследований указывают на то, что при паразитарной инвазии увеличивается генерация свободных радикалов и развивается окислительный стресс на фоне депрессивного состояния системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных [389, 390, 440, 538, 557].

Исследователи из Южно-Африканской Республики V. Naidoo et al. (2008) в своей работе сообщают о том, что кокцидиальная инфекция у бройлеров ассоциирована с усиленным перекисным окислением липидов слизистой оболочки кишечника и при проведении лечебно-профилактических мероприятий в отношении этого заболевания целесообразно учитывать этот фактор [616]. Эти данные подтверждают результаты, ранее полученные болгарскими учеными N.V. Georgieva et al. (2006), в которых установлено, что у циплят-бройлеров, зараженных *Eimeria*

tenella, происходит достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида и снижение уровня активности супероксиддисмутазы [403].

Также есть мнение, опубликованное британскими учеными Morley N.J. и Lewis J.W. (2014), о том, что тепловой стресс может влиять на паразитохозяйственные отношения путем нарушения физиологического гомеостаза у животных, преимущественно эндокринной и иммунной систем, и тем самым способствовать усилению паразитарной инвазии [485].

По данным ряда ученых применение инвазированным животным антиоксидантных препаратов наряду со специфическими средствами терапии дает положительный эффект, повышающий эффективность лечения и нормализующий метаболический статус организма [346, 608].

Предполагается, что воспалительные и окислительные параметры принимают участие в лево- и правостороннем смещении сычуга у коров, а антицитокиновая и антиоксидантная терапия, используемая при заболевании у людей, может также иметь терапевтическое значение в случаях ожирения печени и смещения сычуга [461].

В гуманитарной медицине вопросы окислительного повреждения центральной нервной системы изучены более глубоко чем в ветеринарной. Ученые-медики С.Н. Дума и Ю.И. Рагино в своей статье (2011) сообщает о том, что актуальность антиоксидантного эффекта для головного мозга заключается в том, что он уязвим для свободных радикалов: это объясняется тем, что мозг потребляет до 50% вдыхаемого кислорода, из 10 млрд митохондрий, находящихся в тканях нашего организма, половина приходится на головной мозг, для него характерно тотальное доминирование аэробного механизма энергопродукции, мозг богат полиненасыщенными жирными кислотами, поэтому возникает сверхактивация перекисного окисления в ответ на любое повреждающее воздействие. В норме активация перекисного окисления сопровождается активацией антиоксидантной системы, но сам головной мозг бедно представлен ею. По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности усиливается

дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем, а именно нервные клетки наиболее чувствительны и одновременно наиболее расположены к индукции свободно радикальных реакций [85, 338, 515].

Окислительные повреждения нейронов связаны с цитотоксичностью кислородных радикалов: супероксидных радикалов, гидроксильных радикалов (точка обозначает один неспаренный электрон), а также перекиси водорода. Все они являются продуктами нормальных и отклоняющихся от нормы метаболических процессов, при которых используется молекулярный кислород [161]. При этом назначение антиоксидантной терапии может предотвратить и восстановить неврологические дефицитарные расстройства [20].

Многие отечественные и зарубежные ученые считают, что составной частью патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы является свободно-радикальная патология, которая возникает в случае несоответствия интенсивности свободнорадикальных реакций и действия компенсаторных факторов антиоксидантной защиты. Активизация перекисного окисления липидов ведет к развитию метаболического ацидоза и гипоксии. Миокард очень чувствителен к гипоксии из-за высокого уровня обмена веществ. При этом нарушается нормальное соотношение между аэробным и анаэробным обменом в миокарде с преобладанием анаэробного, реакция миокарда сдвигается в сторону ацидоза [25, 448, 506].

Активные формы кислорода, образующиеся при чрезмерном окислительном стрессе, обуславливают патофизиологию различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертрофию сердца, кардиомиопатию, сердечную недостаточность, ремоделирование желудочков, повреждение ишемии / реперфузии и инфаркт миокарда [442, 584].

Свободные радикалы, такие как супероксидный анион и перекись водорода, участвуют в патогенезе миокардита. Свободные радикалы, которые не только действуют как эффекторы для уничтожения патогенов, но

также опосредуют передачу сигнала в чувствительных к стрессу путях, тесно связаны как с регенерацией, так и с адаптивным иммунитетом. Окислительный стресс, подавляющий способность антиокислительной системы, вырабатываемой при сильном воспалении, повреждает ткани и усугубляет воспаление. Окислительный стресс усугубляет аутоиммунологический процесс миокардита, а подавление антиокислительной системы и длительное воздействие активных форм кислорода могут быть одним из патологических механизмов ремоделирования сердца, ведущих к воспалительной кардиомиопатии. Подавление окислительного стресса считается одной из перспективных целей лечения миокардита [604].

Окислительный стресс непосредственно связан с гибелью клеток и процессами ремоделирования сердца и развитием большинства симптомов сердечной недостаточности. Исследования, проведенные K. Rapti et al. (2017), подтверждают влияние окислительного стресса на развитие кардиомиопатии и указывают на эффективность антиоксидантной терапии как терапевтического способа борьбы с данным заболеванием [496].

Среди непосредственных причин, вызывающих артериальную гипертонию, важнейшими считаются: повреждение эндотелия сосудов окислительным стрессом, перманентный стрессобусловленный симпатoadреналовый вазоспазм и вазоконстрикция, связанная с прогрессирующим дефицитом эндотелиального оксида азота в результате его недостаточной продукции и (или) ускоренного разрушения супероксидными радикалами [32].

Американские ученые F. He и L. Zuo (2015) в своей публикации указывают, что активные формы кислорода играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза, одного из доминирующих сердечнососудистых заболеваний [416]. Дисфункция сосудистого эндотелия является одним из основных патофизиологических механизмов сердечнососудистых заболеваний, участвуя в развитии атеросклероза, коронарного тромбоза,

ремоделировании левого желудочка, прогрессировании сердечной недостаточности. Важными причинами эндотелиальной дисфункции являются нарушение локальной продукции оксида азота и окислительный стресс, в результате которого избыточная генерация эндотелий-зависимого супероксида инактивирует молекулы оксида азота, способствует повреждению мембран эндотелиоцитов пероксинитритом и гидроксильными радикалами [286]. Окислительный стресс при атеросклерозе приводит к окислительной модификации липопротеинов низкой плотности и повышению в них активности процессов перекисного окисления липидов [48, 593].

Окислительный стресс, усиление процессов перекисного окисления липидов, дефицит в миокарде и плазме крови ряда субстанций, обеспечивающих физико-химические свойства мембран клеток и метаболические процессы, в том числе перенос электронов в митохондриях, поступление глюкозы в кардиомиоциты, сопряжение процессов гликолиза и окисления глюкозы и др., приводят к нарушениям электролитного и кислотно-щелочного баланса [246].

В настоящее время не вызывает сомнения патогенетическая роль процессов свободнорадикального окисления при многих заболеваниях, включая поражения печени [337, 410, 421, 424, 567, 613]. Это может быть связано с прямой модификацией белков гепатоцитов продуктами перекисного окисления липидов и опосредованным воздействием последних на барьерную функцию мембран и метаболизм структурных белков. Накопление желчных кислот при нарушении желчевыделения, также инициирует образование свободных радикалов, инактивация которых при поражении печени подавлена [138, 322]. В частности американские ученые Y. Iwakiri и M.Y. Kim (2015) выделяют роль оксида азота в физиологии и патофизиологии печени. Они указывают на то, что, несмотря на свои разнообразные и сложные функции, наблюдаются определенные

закономерности влияния этого свободного радикала на патогенез и прогрессирование заболеваний печени [441].

Достаточно подробно влияние нарушений в работе антиоксидантной системы и гиперпродукции продуктов свободнорадикальных реакций на функциональное состояние мочевыделительной системы изучены немецкими учеными W. Siems et al. (2000, 2002, 2005). Ими доказано, что патология почек сопровождается развитием свободнорадикальной патологии с накоплением большого количества продуктов перекисного окисления липидов. Мнение исследователей сводится к тому, что хроническая почечная недостаточность связана с окислительным стрессом, который коррелирует со степенью почечной анемии [386, 498, 508].

Известно, что нарушение течения свободнорадикальных процессов может оказать негативное действие на состояние иммунологической защиты организма животных [371, 585]. Индийские исследователи Т.Р. Devasagayam и Sainis К.В. высказали в своей работе мнение о том (2002), что нарушения в работе антиоксидантной системы могут оказать существенное влияние на иммунитет. Во время функционирования иммунной системы, например, при фагоцитозе, образуются реакционноспособный кислород и азот. Если этот процесс становится не контролируемым, они могут повлиять на компоненты иммунной системы, вызвав окислительное поражение. Это может быть выражено при различных патофизиологических процессах, например, воспалении, когда происходит избыточная генерация свободных радикалов, на фоне недостаточной антиоксидантной защиты. Их соотечественники R. Pal et al. (2011) экспериментальным путем установили, что свободные радикалы значительно подавляют как гуморальные, так и клеточные иммунные ответы [351, 519]. Считается, что именно хронически текущие свободнорадикальные патологии – одна из причин снижения неспецифической резистентности организма и продуктивности животных [236]. Есть данные о том, что гиперпродукция свободных радикалов может повлиять на свойства и функции Т-клеток [398].

Развитие окислительного стресса в условиях промышленного комплекса приводит к перегрузке адаптационных механизмов, снижению продуктивности и повышению заболеваемости животных [213].

За последние время накопилось большое количество научных сообщений о чрезвычайно важной роли перекисного окисления липидов в развитии многих токсикозов. Необходимым условием функционирования клетки является поддержание нормального уровня данных процессов, скорость и регуляция которых контролируется многокомпонентной антиоксидантной системой, что обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, предупреждение образования и разрушения перекисей [77].

Антиоксиданты оказывают нормализующее влияние на показатели липидного обмена, как в плазме крови, так и в мембранах клеток организма. Установлено различие в эффектах антиоксидантов на различные мишени в метаболизме липидов [78].

Поскольку в каскаде патологических процессов, приводящих к эндотоксикозу, существенную роль играют мембранодестабилизирующие явления, обусловленные гиперактивацией перекисного окисления липидов, то становится очевидным необходимость изучения фармакологической эффективности препаратов метаболического типа действия [11].

В результате развития отечественной и зарубежной науки стали доступными многие клинические, функциональные и лабораторные методы исследований в области медицины и ветеринарии. Они позволили обрести знания, касающиеся участия свободных радикалов в различных видах патологии, а системы антиоксидантной защиты в ее предотвращении. В этом разделе диссертации нами рассмотрено огромное количество болезней, в этиологии и патогенезе которых доказано ведущее значение окислительного стресса. Мы считаем, что этот список далеко не полный, и предполагаем, что большинство, если не все, известные патологии протекают на фоне нарушения антиоксидантного статуса. Исходя из этого, мы уверены, что

дальнейшее изучение патогенеза свободнорадикальных нарушений – актуальная задача науки.

1.4. Технологический стресс у сельскохозяйственных животных и его взаимосвязь с процессами свободнорадикального окисления

Обеспечение рентабельности животноводства требует интенсификации производства продукции и внедрения современных технологий, направленных на увеличение окупаемости затрат. Во многих отраслях сельского хозяйства, таких как скотоводство, свиноводство, овцеводство, птицеводство условия содержания, кормления и продуктивного использования во многом превышают генетические и физиологические возможности организма сельскохозяйственных животных. В результате изменения обычных условий, к которым животные веками приспособлялись, применения современных механизированных и автоматизированных средств, а также фармакологической нагрузки развивается стресс-реакция при воздействии как эндогенных, так и экзогенных стрессоров. Это, безусловно, не может не отразиться на здоровье и продуктивности животных, является проблемой современного животноводства и требует эффективного научно-обоснованного решения.

Стресс – неспецифическая реакция организма на воздействие, нарушающее его гомеостаз. Стресс у животных вызывают разнообразные факторы, начиная от шума, запаха, вплоть до несоответствующего обращения с животными, перегон, перевозки. Стресс-факторы могут иметь происхождения разного характера: физического, радиоактивного, инфекционного и др. Если сила влияния стресса незначительная, организм способен адаптироваться, но когда стресс-фактор превышает компенсаторные возможности организма, животное начинает болеть и гибнет [230].

В современном понимании стресс у животных – это внешнее событие или состояние, которое налагает нагрузку на биологическую систему. Реакция животных на стресс связана с расходом энергии для удаления или уменьшения воздействия стресса. Это увеличивает потребность в затратах на эксплуатацию животного и приводит к потере продукции. Биологический ответ на стресс делится на острую и хроническую фазы, в острой фазе длится от нескольких часов до нескольких дней, а хроническая фаза длится от нескольких дней до нескольких недель [341].

В гуманитарной медицине давно установлена взаимосвязь между воздействием стресс-факторов и заболеваемостью людей. Безусловно, существует такая корреляция и в отношении сельскохозяйственных животных, поэтому проблема стресса и адаптации в современных условиях является одной из важнейших задач в животноводстве. При этом основным направлением в решении этой проблемы должно стать устранение отрицательных воздействий стрессовых нагрузок на организм молодняка крупного рогатого скота в период его выращивания, доращивания, откорма и реализации. В связи с этим, изыскание более перспективных в животноводческой практике средств, повышающих сопротивляемость организма к различным неблагоприятным воздействиям среды (технологическим стрессам) и обеспечивающих эффективность производства животноводческой продукции, является актуальным и своевременным [159, 537].

По данным Э.И. Веремей и соавторов (2011) в результате воздействия неблагоприятных факторов продуктивность сельскохозяйственных животных снижается на 10-35%, воспроизводительная способность на 15-30%, затраты кормов на единицу продукции увеличиваются на 15-40%, заболеваемость и отход молодняка на 15-35%. В скотоводстве по причине стрессовых состояний выбраковываются ежегодно до 30% высокопродуктивных коров [254].

Есть данные о том, что под воздействием стресса возрастает риск возникновения и развития инфекционных болезней у животных. Считается, что под воздействием стресса снижается резистентность организма к возбудителям заразных заболеваний. Коллективом авторов из Кореи, Индонезии и США I.K. Lee et al. (2016), например, было отмечено, что основные стрессоры изменяют проницаемость кишечных барьеров и профилей генов и протеинов провоспалительных цитокинов и хемокинов в слизистых оболочках у свиней [595].

В экологически опасных условиях постоянное влияние на животных неадекватных химических, биологических и других факторов в отдельности, а чаще в различных сочетаниях, воздействие неблагоприятных технологических факторов (перегруппировки, гиподинамии, скученность, повышенные антигенные нагрузки и др.) вызывают у них стрессовое снижение резистентности, характеризующееся дефицитом энергетического обеспечения функции генетического аппарата и ферментов, токсинной блокадой специфической активности ферментов, иммунодефицитами [279].

Даже при самой совершенной технологии невозможно избежать стрессогенных ситуаций, так как обязательными её элементами являются отбор, формирование групп животных, взвешивание, перемещение, зооветеринарные мероприятия, транспортировка, предубойная выдержка и др. Это сильнодействующие стрессоры воздействия на физиологические функции животных. При этом ослабляются защитные реакции организма, снижается продуктивность животных, возникают заболевания, возрастают потери живой массы и мяса в период транспортировки и предубойной выдержки, что в конечном счёте приводит к значительному экономическому ущербу [158].

Ослабление воздействия стресс-факторов является одним из резервов увеличения производства мяса и повышения его качества, предотвращение ущерба, наносимого животным в процессе предубойной их подготовке (транспортировке, предубойной голодной выдержке на мясокомбинате). В

связи с этим, значительный научный и практический интерес представляет изучение чувствительности крупного рогатого скота к предубойным стрессам [265].

Одним из наиболее значительных факторов, влияющих на количественные и качественные характеристики мясного сырья, является действие транспортного стресса на животных при доставке их от места выращивания к месту убоя. Нарушение ритма погрузки и выгрузки, перегоны на скотобазе мясокомбината – все это представляет для животных нервные перегрузки, при которых страх является самым тяжелым стрессом. Одним из характерных показателей стресса является изменение рН мяса после убоя и появление пороков PSE и DFD [149].

Транспортировка и предубойное содержание убойного молодняка вызывают у него один из самых тяжелых стрессов. Скученность, непривычные звуки и шум, толчки во время транспортировки, а также ее длительность, метеорологические факторы создают стрессовую ситуацию, которая в большинстве своем продолжается по прибытии животных на мясоперерабатывающие предприятия, где их стрессовое состояние может усиливаться в результате необычной обстановки, смешивания животных разных групп, отсутствие корма и воздействия других факторов при предубойной подготовке [160]. Транспортировка на большие расстояния отрицательно влияет на продуктивные показатели и здоровье скота, которые могут, по крайней мере частично, являться следствием нарушения обмена веществ во время и после транспортировки [372].

Есть данные, опубликованные L. Deng et al. (2017), о том, что при развитии транспортного стресса у крупного рогатого скота у него происходит нарушение способности переваривать пищу из-за изменений микробиоты рубца. При этом китайские ученые отмечают, что в рубце изменяется кислотный состав, во время которого увеличивается содержание уксусной и снижается количество пропионовой и масляной кислот, что приводит к

уменьшению рН. Это обстоятельство может оказать негативное влияние на продуктивность животных [405].

Ирландские ученые В. Earley et all. (2017) указывают на взаимосвязь между транспортным стрессом крупного рогатого скота, иммунитетом и респираторными заболеваниями. Исследователи считают, что связь между транспортировкой и возникновением комплекса респираторных заболеваний крупного рогатого скота уже давно признана. Ими сообщается, что множественные стрессоры, которые воздействуют на телят во время транспортировки, приводят к общей иммуносупрессии, которая позволяет проникнуть в дыхательные пути многочисленным патогенам [368].

Международная группа исследователей G.C. Miranda-de la Lama et all. (2018) в результате экспериментов, проведенных на овцах, установили, что при транспортировке у них повышается температура тела во время погрузки и на всех стадиях перевозки, а также послеубойные туши имеют более высокую температуру. Ученые пришли к выводу о взаимосвязи между термическим напряжением во время транспортировки, повышенными физиологическими показателями стресса и ухудшением качества мяса [469]. Исследования М. Pascual-Alonso et all. (2017) подтверждают, что транспортировка овец даже в условиях короткого пути вызывает поведенческие, физиологические и термофизиологические реакции, свидетельствующие о индукции значительного стресса, что приводит к потере живого веса и может оказать негативное влияние на рентабельность производства баранины [617].

В работе А.И. Афанасьевой с соавт. (2012) доказано, что на состояние здоровья и продуктивность ягнят существенное влияние оказывает технологический стресс, который значительно снижает резистентность и сохранность молодняка. Стрессовое состояние возникает у ягнят при отбивке, которая чаще проводится в 4-месячном возрасте и имеет биологическую целесообразность, связанную с завершением, к этому периоду, структурно-функционального становления систем организма, в

частности, пищеварительной, способной к осуществлению процессов ферментации растительных кормов. Считается установленным, что отбивка ягнят относится к технологическому стрессу, который возникает из-за резкого изменения обстановки, скученности, смены кормления, вызывает у ягнят чувство страха, беспокойства и сопровождается сдвигом всех показателей гомеостаза [12].

В настоящее время одной из проблем молочного скотоводства является состояние теплового стресса у животных, возникающее в летний пастбищный период, что приносит ощутимые экономические потери. В период действия краткосрочного теплового стресса снижение молочной продуктивности коров может составлять от 10 до 35%. Более длительное воздействие на организм приводит к ухудшению резистентности, здоровья и репродуктивности. Во время теплового стресса в несколько раз возрастает концентрация кортизола в крови, что является одной из причин снижения удоев [50, 261, 298, 573].

Традиционно считалось, что снижение продуктивности во время теплового стресса является результатом уменьшения потребления питательных веществ. Но американские ученые L.H. Baumgard и R.P.Jr. Rhoads (2013) результатами своих исследований частично опровергли это суждение, доказав, что продуктивные расстройства связаны со сдвигом в углеводном обмене и изменением уровней циркулирующих базального и стимулированного инсулина. По данным авторов это приводит к нарушению потребления и производства глюкозы миоцитами и гепатоцитами во время теплового стресса и уменьшению мобилизации жиров из жировой ткани на фоне снижения чувствительности к липолитическим стимулам [316]. Такого же мнения придерживаются и тунисские ученые I. Belhadj Slimen et al. (2016), которые отводят ведущее место в патогенетическом механизме изменения продуктивности животных при воздействии теплового стресса метаболическим нарушениям. Также они отмечают, что неотъемлемой частью дисбаланса внутреннего гомеостаза у животных при этом является

изменение стационарной концентрации свободных радикалов и развитие на этом фоне клеточного и митохондриального окислительного стресса [417]. Увеличение производства свободных радикалов и окислительное повреждение липидов, белков и ДНК под воздействием теплового стресса на примере бройлеров подтверждают данные публикации иранских исследователей M. Habibian et al. (2013). Они указывают, что дополнительно тепловое напряжение может влиять на иммунный ответ, изменяя экспрессию цитокинов и делая иммунные клетки более восприимчивыми к окислительному стрессу [564].

Тепловой стресс вызывает разнообразные патофизиологические изменения, которые включают в себя ишемию мозга, окислительный стресс и повреждение нейронов [419]. Результаты экспериментов, проведенных индийскими учеными V. Sejian et al. (2011) на овцах, свидетельствуют о том, что тепловой стресс приводит к уменьшению массы тела, нарушению полового цикла и отрицательно влияет на динамику половых гормонов [561]. А исследователи из Египта G.A. Megahed et al. (2008) установили, что тепловой стресс отрицательно влияет на показатели воспроизводства коров, а его профилактика с применением антиоксидантов способствует уменьшению уровня кортизола и интенсивности окислительного стресса и повышению оплодотворяемости животных [436].

Индийские ученые M.N. Alhussien et al. (2018) в своей работе указывают, что тепловой стресс может оказать выраженное негативное воздействие на имплантированные эмбрионы у коров. Ими сообщается, что нейтрофилы крови реагируют на имплантируемый эмбрион и снижают его активность для обеспечения успешной беременности и поскольку в негативных условиях окружающей среды (гипертермия) для иммунной системы очень сложно поддерживать баланс и, таким образом, это может отрицательно повлиять на исход беременности [378].

Интересные результаты были получены в экспериментах ученых из Боснии и Герцаговины и Сербии J. Trifković et al. (2018), в которых они

установили, что тепловой стресс ухудшает качество молозива у отелившихся коров, а потребление этого низкокачественного молозива в сочетании с тепловым дискомфортом, вызывает нарушения физиологических, биохимических, гормональных и окислительных стрессовых параметров в образцах крови, взятых у телят после завершения выпойки [435]. Температура окружающей среды является одним из важных абиотических факторов, которые влияют на нормальную физиологическую функцию и продуктивные показатели молочного скота. Температурный стресс вызывает сложные реакции, которые необходимы для защиты целостности клеток и здоровья животных [357]. Исследователи из Южно-Африканской Республики T.W. Kekana et al. (2018) установили, что тепловой стресс влияет на использование питательных веществ у молочных коров и этим обусловлено снижение надоев молока, уменьшения в нем количества жира и белка с увеличением тепловой нагрузки [480]. По данным пакистанских ученых Ihsanullah et al. (2017) тепловой стресс повышает содержание кортизола и белка в крови и уменьшает молочную продуктивность у коров независимо от их генетического происхождения [526].

В современном животноводстве масса стресс-факторов, устранить физическое воздействие которых на животных очень затруднительно. Одним из таких факторов является шум, возникающий при работе различных механизмов, работа которых – неотъемлемая часть технологического процесса. Установлено, что интенсивное воздействие шума приводит к увеличению уровня активных форм кислорода и активных форм азота, таких например как оксид азота [294, 309].

На устойчивость животных и птиц также влияет технология кормления и содержания. Технология кормления и содержания не всегда соответствует физиологическим особенностям различных видов животных и птиц. Поэтому среди них проявляются различные формы стресса. Больше всего животные

подвержены технологическим и кормовым стрессам, особенно в период беременности [13].

Одним из наиболее мощных стресс-факторов является ограничение подвижности животных или иммобилизация, под влиянием которой нарушается гомеостатическая картина организма [499]. Украинские ученые М.М. Коптев и Н.И. Винник (2017) установили, что иммобилизация приводит к развитию деструктивных явлений, геморрагических поражений и нарушенной гемомикроциркуляции. Микроскопически, острое иммобилизационное напряжение вызывает значительные субэндокардиальные кровоизлияния, множество сосудов гемомикроциркуляторного течения с дисдиомморризом, отек миокардиального интерстициума в сердце. Гистологически, вызванная иммобилизацией травма вызывает значительные гемодинамические расстройства, спазм артериол и значительную венозную гиперемию, сопровождающуюся микротромбозом в почках; в то же время в почечных корпункулах наблюдаются дистрофические поражения и десквамация эпителия почечных канальцев [456].

Общий адаптационный синдром является следствием функционального напряжения стресс-реализующей системы. Она проявляется активацией ядер гипоталамуса, нейросекреторные клетки которого усиливают секрецию либеринов. Они, в свою очередь, стимулируют выработку аденогипофизом кортикотропина и других жизненно-важных тропных гормонов, возрастает поступление в кровь кортикостероидов и катехоламинов из надпочечников [13].

Принято считать, что на организменном уровне главными компонентами физиологического стресса являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпато-адренормедуллярная системы. Первая включает кортиколиберин гипоталамуса, кортикотропин гипофиза и глюкокортикоиды надпочечников, тогда как конечным результатом активации второй является высвобождение адреналина и норадреналина [75].

По данным Е.Г. Рыбакиной с соавт. (2008, 2012) в качестве показателей стрессорной реакции рационально использовать изменение концентраций в крови кортикостерона и тестостерона – гормонов, отражающих активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и гипоталамо-гипофизарно-гонадальной систем организма, соответственно [2, 174, 458]. Среди различных изменений, индуцируемых стрессорными воздействиями в организме, высокий уровень глюкокортикоидов, как следствие активированной при стрессе гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, считается одним из важных факторов, провоцирующих симптомы депрессии [284].

Как известно, кроме непосредственного взаимодействия с рецепторами периферических органов-мишеней глюкокортикоиды оказывают воздействие на организм через значительное количество рецепторов в структурах головного мозга, прежде всего в гипоталамусе [270].

Кортизол является основным представителем глюкокортикоидов и нарушение обмена кортизола оказывает глубокое влияние на приспособленность организма [99]. Он образуется в коре надпочечников, и участвует в регуляции углеводного обмена. Кортизол способствует лучшему переносу животными физиологического шока и стресса. Он, среди гормонов, самый перспективный маркер стресс-реактивности [268].

В работе F. Egidio et al. (2012) отмечается, что хроническое воздействие кортизола может приводить ко многим неблагоприятным последствиям. Авторы сообщают, что могут происходить иммунологические изменения в ответ на хроническое воздействие кортизола, отражающиеся на многих процессах в организме, особенно на целостности кожи в процессе заживления [331].

По данным Ю. Фомичева с соавт. (2013) кортизол ингибирует выделение окситоцина, что ухудшает молокоотдачу и увеличивает количество невыдоенного молока. Высокий уровень кортизола вызывает

нарушение полового цикла, задерживая овуляцию. Кортизол уменьшает функциональность иммунных клеток и их размножение [261].

В своей работе А.Г. Патюков с соавт. (2015) доказали, что кортизол и адренкортикотропный гормон наряду с основными эффектами вызывают изменения в системе пероксидного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма. Развитие состояния физиологического стресса у коров при родах сопровождается активацией прооксидантной системы, вызывающей усиление процессов окислительной деструкции биоструктур. Это служит основной причиной поражения тканей, приводит к инактивации ряда ферментов, нарушению структуры и функции клеточной мембраны, ее рецепторного аппарата, ионных каналов [31].

Есть сообщения о том, что одним из значимых факторов антистресс-системы организма, ограничивающих деятельность стресс-системы на всех уровнях ее организации, являются йодсодержащие тиреоидные гормоны [76]. А также говорится о том, что антистрессорный эффект этих гормонов связан со стимуляцией ими локальных стресс-лимитирующих систем – белков теплового шока, антиоксидантных ферментов, простагландинов [68].

В статье белорусских ученых И.В. Городецкой и Н.А. Корневской (2010) высказывается мнение о том, что устойчивость организма к острому воздействию некоторых стрессоров (иммобилизационного, холодового, теплового) существенно зависит от тиреоидного статуса организма – повышается при введении малых, близких к физиологическим, доз тиреоидных гормонов и, напротив, снижается при подавлении функции щитовидной железы. Вместе с тем в реальных условиях существования на организм, как правило, оказывается хроническое стрессорное воздействие [69].

Также имеются сведения о нарушении функционирования щитовидной железы под воздействием стресса. Так, в опытах проведенных А.Л. Ясневской в 2010 году на крысах установлено, что иммобилизационный стресс способствовал развитию гипотиреоидного состояния. У

стрессированных молодых животных действие антиоксидантов усиливало инкрецию гормонов, либо доводило до контрольных показателей [292].

Загрязнение окружающей среды веществами техногенного происхождения, а также многочисленные стресс-факторы, которым подвергаются животные в условиях современных комплексов приводят к повышенному образованию активных форм кислорода, вызывая напряжение, а в ряде случаев – истощение механизмов антиоксидантной защиты [154]. Многие ученые указывают на тесную связь между развитием стресс-реакции, изменением гормонального фона и оксидантно-антиоксидантным равновесием в организме. Считается, что изменения внутреннего гомеостаза при стрессе обязательно включают в себя мощную индукцию генерации свободных радикалов [356, 375]. Острый стресс приводит к быстрой секреции глюкокортикоидов, что ускоряет клеточный метаболизм, приводя к увеличению реактивной генерации кислорода и азота [542]. Технологический стресс сопровождается нарушением равновесия в системе – перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита, являющейся одной из важнейших характеристик состояния адаптивных реакций в живом организме, и отрицательно сказывается на здоровье и продуктивности сельскохозяйственных животных [90, 259, 289].

Стресс-реакция влечт за собой неизменное патологическое изменение редокс баланса в организме животных [377]. Перцов С.С. и соавторы (2015), а также ряд исследователей считают, что патогенез стрессорной дисфункции у млекопитающих тесно связан с свободнорадикальными процессами перекисного окисления липидов. Смещение прооксидантно-антиоксидантного равновесия с сопутствующим изменением интенсивности окислительно-восстановительных реакций в биологических мембранах и жидкостях может являться сигналом для запуска стрессорного ответа [52, 209, 376, 553, 594].

Известно, что одним из основных механизмов в развитии метаболических нарушений, снижающих резервы здоровья при стрессе,

является активация перекисного окисления липидов и рассогласование каскада химических реакций антиоксидантной системы. Кроме того, известно, что стресс-реакция обуславливает выброс катехоламинов надпочечниками, инактивация которых в системе цитохрома P-450 сопровождается генерацией супероксид-анионов и формированием оксидативного стресса [179].

По данным А.В. Новожилова с соавт. (2013) при развитии стресс-реакции система крови является не только посредником между гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой и тканями организма, но и одной из первых тканей организма, которая подвергается окислительному стрессу из-за непосредственного контакта с кислородом [63].

В исследованиях, проведенных на крысах В.Н. Мещаниновым и Д.Л. Щербаковым (2015) установлено, что при стрессе нейромедиаторы вегетативной нервной системы оказывают влияние на изменение интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Адреналин при иммобилизационном стресс-воздействии способствует быстрому и более значимому увеличению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, а ацетилхолин – более продолжительному, но менее значимому изменению перекисного окисления липидов [175].

Это подтверждается результатами, полученными в экспериментах С. Huang et al. (2015), которые установили, что под воздействием теплового стресса на бройлеров происходит угнетение митохондриального комплекса обусловленное развитием окислительного стресса. При этом авторы отмечали, что данные нарушения зафиксированы на фоне изменения активности антиоксидантных ферментов и увеличения концентрации ТБК-активных продуктов [418].

Итальянские ученые Di Carlo M. et al. (2012) в своей публикации отмечают, что окислительный стресс связан с гибелью нейронов и определенным нейродегенеративным состоянием [312].

В исследованиях, проведенных на крысах А.В. Новожиловым и его соавторами (2013), установлено, что развитие окислительного стресса (увеличение содержания малонового диальдегида и снижение активности антиоксидантных ферментов) у крыс через 0,5 и 1 часов иммобилизации сопровождается выбросом в кровеносное русло старых эритроцитов, обладающих сниженной активностью антиоксидантных ферментов и повышенным содержанием малонового диальдегида. Через 1 час иммобилизации активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы находится в наиболее тесной связи с концентрацией малонового диальдегида в плазме. Это может указывать на определенное напряжение системы антиоксидантной защиты эритроцитов. К 3 часам происходит восстановление показателей активности антиоксидантных ферментов, восстановленного глутатиона и малонового диальдегида до контрольного уровня, что сопровождается значительным нарастанием концентрации ретикулоцитов в крови и снижением концентрации старых эритроцитов [63].

Опыты, проведенные Н.В. Ермаковой (2014), позволили установить наличие сезонной динамики физиолого-биохимических показателей крови коров в условиях технологического стресса. Автор рекомендует с целью сохранения здоровья и продуктивности животных в молочном скотоводстве использовать противострессовые и антиоксидантные препараты, особенно в поздний зимнестойловый период [89]. Если сила влияния стресса незначительная, организм способен адаптироваться, но когда стресс-фактор превышает компенсаторные возможности организма, животное начинает болеть и гибнет [230].

Накопление свободных радикалов при технологическом стрессе может существенным образом повлиять на течение патологического процесса основного заболевания. Примером могут служить данные Т.К. Рузовой и М.З. Дугиевой (2013), которые указывают, что накапливающиеся при хирургическом стрессе продукты перекисного окисления липидов провоцируют отклонения метаболических процессов в самых разных

органных системах, что нарушает их нормальное функционирование и становится причиной осложненного течения послеоперационного периода, в том числе нарушений в процессах тканевой репарации [235].

Проблема стресса и адаптации в современных условиях животноводства является одной из актуальных задач агропромышленного комплекса страны и требует разработки мер, обеспечивающих устойчивость животных к различным по силе воздействия факторам внешней среды, связанным с технологией получения продукции [38]. Поскольку устранить многие из стресс-факторов невозможно, то первостепенное значение приобретают, с одной стороны, профилактика вредных последствий стресса, с другой - повышение адаптивных способностей животных к промышленным условиям выращивания и содержания [24].

В медицине и ветеринарии снижение реактивности нервной системы фармакологическими средствами нейротропного действия (нейролептики, нормомитики, антидепрессанты, седативные средства и соли лития) – важный прием борьбы со стрессами человека и животных [212, 317].

К сожалению, исключить полностью влияние стрессоров на животных до настоящего времени невозможно. В практике животноводства используют несколько путей для предупреждения стрессов. Однако в последние годы широкое использование взамен психолептиков (нейролептиков, транквилизаторов и седативных средств) получили кормовые средства, антиоксиданты, биологически активные вещества, витаминно-минеральные добавки, солевые экспозиции и др., обладающие антистрессовым действием [157].

Данные, полученные в исследованиях Левахина Ю.И. и Нуржанова Б.С., свидетельствуют, что ослабление стрессового состояния у животных за счет применения крезивала и ионола оказывает положительное влияние на их мясную продуктивность и качество мяса [147].

Среди препаратов, оказывающих антистрессовое воздействие на организм, особое внимание привлекает янтарная кислота, которая

нормализует работу нервной системы, стимулирует выработку гормонов, оказывает стимулирующее и укрепляющее воздействие на иммунную систему, угнетает токсическое воздействие на организм магнитных волн и радиации, улучшает энергетический обмен и активизирует обменные процессы в организме [166].

В своих исследованиях P. Mudron и J. Rehage (2018) установили, что при воздействии хирургического стресса применение витамина E и селена оказывает антистрессовый и антиоксидантный эффект. Они обнаружили, что инъекционное применение этих препаратов приводит к уменьшению уровня кортизола и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой после проведения хирургической операции у коров по сравнению с контролем [487].

Исследования, проведенные Т.Н. Бантиковой и Р.Ф. Тухфатовой, показали, что применение антиоксидантного препарата «Эмидонол 5%» в комплексе с пробиотиком улучшило адаптацию животных к стрессорам и, как следствие, повысило их выживаемость. Полученные результаты создают предпосылки для успешного комплексного применения антиоксидантного препарата «Эмидонол 5%» при профилактике и коррекции технологического стресса в свиноводстве [19].

Установлено, что соли лития относятся к психотропным препаратам [62, 466, 468, 597]. Соли лития быстро всасываются после приема внутрь, диссоциируют в организме. Ионы лития влияют на транспорт ионов натрия в нервных и мышечных клетках, вследствие чего литий выступает как антагонист ионов натрия. Наиболее распространенными препаратами в гуманитарной медицине являются лития карбонат, лития оксибутират. Лития карбонат понижает возбудимость центральной нервной системы, оказывает седативное действие. Показано, что лития оксибутират является активным и малотоксичным психотропным препаратом. Он угнетает условные рефлексы, снижает спонтанную двигательную активность, предупреждает фенаминовое возбуждение [105, 106].

Джон Кейд в 1949 году произвел революцию в области лечения психических заболеваний, впервые применив для этого препараты лития, эффективность которого в лечении биполярного расстройства установлена достоверно [14]. В мировой медицинской практике литий был золотым стандартом в лечении биполярного расстройства в течение нескольких десятилетий. Несмотря на общее сокращение использования лития в течение последних нескольких лет, он эффективен в управлении как маниакальными, так и депрессивными эпизодами в биполярных расстройствах и по-прежнему рекомендуется в качестве антидепрессанта первой линии [404, 467].

В настоящее время препараты лития успешно используются для лечения биполярного расстройства и остаются наилучшим средством установленным долгосрочным лечением. По мнению Sani G литий, фактически является краеугольным камнем лечения и позволяет свести к минимуму риск рецидивов и улучшить межэпизодическую симптоматику. По мнению авторов, именно литий следует предлагать большинству пациентов с биполярным расстройством в качестве первоначального лечения [559].

В качестве потенциальных мишеней действия лития было предложено несколько литий-чувствительных ферментов и предполагаемые важные биомолекулы [517]. В обзорной статье под авторством Р.Ф. Байкеева с соавт. (2006) в результате обобщения научной информации сделан вывод, который поддерживается многими учеными, о том, что главенствующим эффектом лития является ингибирование передачи сигналов из внеклеточного пространства внутрь клетки тремя путями: ионотропным, за счет нормализации калий-натриевого баланса, приводящим к зависимому высвобождению норадреналина и дофамина; метаботропный, за счет ингибирования регенерации инозитола и круговорота арахидоновой кислоты; неконкурентный характер ингибирования [14, 486].

По мере накопления знаний о свойствах литиевых соединений происходит совершенствование лекарственных форм препаратов, в состав которых он входит. Одним из наиболее современных соединений, которое

может быть использовано в медицинской и ветеринарной практике, является аскорбат лития. Он представляет собой новый препарат с высокой эффективностью. Согласно ГОСТ 12.1.007- 76 он относится к 4 классу опасности (малоопасные), обладает высокой терапевтической широтой и безопасен при длительном применении, не вызывает нарушений выделительной системы. Данные, полученные К.С. Остренко с соавт. (2018), позволяют утверждать, что аскорбат лития в 8 раз менее токсичен, чем карбонат, а эффективные дозы ниже в 10 раз. Авторы, испытав эффективность применения аскорбата лития при откорме цыплят, указывают на его положительное влияние путем активизации обменных процессов, наличии механизмов противострессового действия и активации неспецифического иммунитета [197].

Мебикар (анксиолитик) относится к фармакологической группе дневных транквилизаторов, однако, он обладает более широким спектром фармакологических и фармакотерапевтических эффектов, включающим кроме противотревожного, основного для транквилизаторов, эффекты ноотропных, адаптогенных и гиполипидемических средств. Фармакологические эффекты препарата корректируют патогенетические механизмы многих психических, неврологических и соматических расстройств, поэтому, мебикар относится к средствам патогенетической терапии [285].

В эксперименте, проведенном на лабораторных животных в качестве которых использовались белые мыши корейские ученые Kim C.Y. et all. (2018) установили выраженный антистрессовый и адаптогенный эффект и предотвращали повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови и противовоспалительных цитокинов под воздействием развивающейся стресс-реакции. Исследователями было отмечено, что применение мебикара в дозе 10 мг/кг сопровождалось положительным эффектом относительно нейроповеденческих реакций у мышей и сокращением сроков их адаптации при изменении привычных условий содержания [532]. Также российскими

учеными В.Н. Хазиахметовой с соавт. (2015) обнаружены анальгетические свойства мебикара, ими экспериментально доказано что его внутрибрюшинное введение мышам повышает порог болевой чувствительности на модели «горячая пластина», авторами установлено, что мебикар проявляет более выраженную анальгетическую активность, чем диазепам, и не уступает amitriptiline [272].

В медицинском исследовании, проведенном Ю.В. Житковой и Д.Р. Хасановой (2017), при применении мебикара отмечено снижение степени вегетативной дисфункции и симптомов тревоги, а также значительное улучшение когнитивных функций и рекомендуется авторами в качестве первой линии против тревоги в широкой клинической практике [92].

На основе мебикара разработан, производится и применяется в медицинской практике отечественный препарат «Адаптол». Он является препаратом во многом уникальным, практически не имеющим аналогов ни с фармакологической, ни с клинко-фармакотерапевтической точек зрения. Адаптол оказывает на организм комплексное, многостороннее воздействие, в котором ведущую роль играют его нейротропные свойства. Активно проникая через гематоэнцефалический барьер, Адаптол воздействует на различные структурно-функциональные элементы нейронов, преимущественно гипоталамуса и лимбической системы. Именно в сочетании системного и клеточного механизмов в значительной степени заключается "секрет" действия этого препарата. Среди основных нейромедиаторных эффектов адаптола – его центральное ГАМК-эргическое, серотонинэргическое и менее выраженное холинэргическое действие на фоне значительной адренолитической активности и антиглутаматэргического действия [27].

В настоящее время многие ученые из разных стран мира заняты изучением проблемы технологического стресса у животных и разработкой методов и средств ее решения. Это делать необходимо потому, что в результате его воздействия животноводство несет огромные экономические

потери за счет отхода слабых и возрастных особей, обострения хронических заболеваний, нарушения иммунологической защиты и развития на этом фоне заразной патологии и конечно же уменьшения продуктивности, снижения качества продукции, уменьшения репродуктивного потенциала и так далее [374, 384].

Анализируя данные о влиянии технологического стресса на организм животных и их продуктивность, его тесную взаимосвязь с процессами свободнорадикального окисления, однозначно можно сказать о том, что его предотвращение или минимизация – это путь к снижению заболеваемости животных, повышению рентабельности сельхозпроизводства и увеличению качества продукции животного происхождения. В данном разделе мы рассмотрели вопросы применения солей лития и мебикара, поскольку видим в них перспективные действующие вещества – компоненты комплексных антиоксидантных противострессовых препаратов. Профилактика технологического стресса может стать значимым резервом в повышении эффективности животноводства и, следовательно, перед ветеринарной наукой стоит серьезная задача по разработке средств и методов ее обеспечения.

1.5. Опыт применения антиоксидантных препаратов в профилактике и лечении болезней животных

Многолетние труды ученых с мировым именем способствовали тому, что сегодня актуальность и необходимость нормализации функционального равновесия системы антиоксидантной защиты организма и целесообразность контроля процессов свободнорадикального окисления доказательства не требуют. В медицинской практике используется ряд фармацевтических средств, имеющих различные механизмы действия, но при этом применение которых направлено на достижение одной цели – нормализацию антиоксидантного статуса организма. В ветеринарной

медицине широкое внедрение в производство антиоксидантных препаратов по их прямому назначению началось сравнительно недавно. Для того, чтобы установить наиболее эффективные средства требуется обобщение и анализ результатов их применения для лечения и профилактики болезней животных.

Все большее значение во всем мире (США, ведущие страны Европы, Япония, Китай и другие), помимо диагностики окислительного стресса, приобретают вопросы по его профилактике и эффективной коррекции нарушенного гомеостаза в результате его патофизиологических проявлений. Для этих целей используются как природные, так и синтетические антиоксиданты различной химической природы, которые подразделяются на антиоксиданты косвенного (опосредованного) действия и антиоксиданты прямого (направленного) действия [249, 411, 558].

Фармакологическая регуляция активности процессов свободнорадикального окисления занимает важное место в современных медико-биологических исследованиях, поскольку позволяет проводить эффективную патогенетическую фармакотерапию заболеваний, в генезе которых деструктивную роль выполняют активные формы кислорода. Фармакологическая регуляция образования АФК может быть реализована двумя путями: непосредственным воздействием на свободные радикалы кислорода и их связыванием (прямое антирадикальное действие) и путем повышения активности антиоксидантной системы (прежде всего, активности ферментов антиоксидантной защиты). При этом применение фармакологических средств может быть направлено как на устранение первичных АФК-индуцированных повреждений, лежащих в основе патогенеза болезней, так и на блокирование индуцированного ими апоптоза [186].

С целью уменьшения выраженности мембранодеструктивных явлений при различных патологических процессах успешно применяют патогенетические схемы терапии, основанные на использовании препаратов антиоксидантного и антигипоксанта типа действия [251]. При назначении

антиоксидантных препаратов животным необходимо принимать во внимание, что химическая структура каждого отдельно взятого действующего вещества предопределяет фармакодинамику и соответственно механизм эффективности в отношении различных патологических явлений. Это должно являться основой выбора конкретного препарата для борьбы с определенным спектром патологии при его включении в терапевтическую схему [168].

Для животных и человека многие антиоксиданты являются витаминами, в результате чего они представляют собой необходимые компоненты питания. Прежде всего, это касается фенольных соединений, ибо животные организмы в большинстве своем не имеют ферментов синтеза ароматических структур [137].

Показано, что витамины-антиоксиданты (каротиноиды, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол) защищают липопротеиды низкой плотности от окисления, препятствуя инициации атеросклероза, и их назначение в больших дозах способствует снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [163].

Согласно литературным данным, альфатокоферол участвует в антиоксидантной защите липопротеинов сыворотки крови, стабилизирует структуру клеточных мембран, разрушает большинство активных метаболитов кислорода, способен активизировать гены, участвующие в индукции и ингибиции апоптоза [274, 623]. Есть сведения о том, что задержание последа у коров после родов наблюдается на фоне низкой концентрации витамина Е в сыворотке крови и данный показатель может быть использован для проведения ранней диагностики и профилактики этой патологии [527]. Канадские ученые S.J. LeBlanc et al. (2002) установили, что применение альфатокоферола с профилактической целью коровам в сухостойный период способствует сокращению частоты задержания последа после отела [607]. А американские ученые J.D. Rivera et al. (2002), провели исследования по изучению влияния витамина Е на продуктивные качества

крупного рогатого скота, в которых установили, что его применение откормочным телкам способствует увеличению привеса живой массы, оказывает положительный эффект на конверсионные показатели и мяность при обвалке туш [385]. Было показано, что витамин Е в комбинации с аргинином улучшают иммунные реакции у цыплят-бройлеров путем повышения гуморально-опосредованного иммунного ответа, что дает возможность повышения устойчивости к болезням [554].

Стимуляция ферментативного и неферментативного звеньев системы антиоксидантной защиты может быть успешно осуществлена путем введения с кормом витаминных препаратов. Актуальным представляется оптимизация антиоксидантного статуса с помощью витамина А и его предшественника бета-каротина, которые обладают широким спектром биологических свойств [156].

Имеются сведения о том, что введение комплексного антиоксидантного препарата «Липовитам Бета» в рационы коров позволяет уменьшить у них продолжительность сервис-периода и межотельного периода, увеличить оплодотворяемость после 1-2 осеменения, повысить молочную продуктивность и существенно улучшить воспроизводительные способности [231].

При введении коровам комплексного β -каротинсодержащего антиоксидантного препарата «Карсел» их молоко отличается лучшими технологическими свойствами при производстве из него сливок, сливочного масла и обезжиренного творога. Оно характеризуется меньшей кислотностью, большими показателями плотности, содержания жира, белка, СОМО и лучшей степенью извлечения из него жира и белка. Рекомендуется использовать антиоксидантный комплексный препарат «Карсел» в молочном скотоводстве с целью повышения молочной продуктивности и улучшения технологических качеств молока при переработке его на кисломолочные продукты [151].

Одним из направлений современного использования антиоксидантов в медицине является стабилизация лекарственных средств и, в частности, легкоокисляющихся препаратов, что обусловлено необходимостью увеличения сроков их хранения и входит в основные задачи фармации. Так, имеются данные об использовании с обозначенной целью ГМБЦ-1, ГМБЦ-2, дубинола, феруловой кислоты, аскорбиновой кислоты [139].

Накоплено значительное количество данных о применении в качестве антиоксидантного средства янтарной кислоты и ее солей как самостоятельного средства так и в составе комплексных лекарственных средств. Показано, что сукцинатсодержащие препараты обладают выраженным антиоксидантным эффектом в различных экспериментальных моделях (гипо-, гипертермия, ультрафиолетовое облучение), снижая интенсивность процессов перекисидации в крови и внутренних органах животных [250].

Экзогенная янтарная кислота в малых дозах значительно повышает устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды, является мощным антиоксидантом. Именно эти обстоятельства определили проведение научных исследований по изучению влияния сукцината натрия в системе мер обеспечения здоровья коров в молочном животноводстве [260].

Назначение экзогенного сукцината сопровождается двумя основными изменениями, которые происходят в углеводном обмене веществ и окислительном фосфорилировании. Янтарная кислота ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (сукцинат–фумарат–малат) и снижает концентрации лактата, пирувата (в меньшей степени) и цитрата, которые накапливаются в клетках во время гипоксии, следовательно, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ [255].

Пристальное внимание фармакологов в качестве перспективных лекарственных средств привлекли соединения гетероароматических фенолов, в частности производные 3-оксипиридина [187].

Эмицидин – водорастворимый ветеринарный антиоксидант с выраженным антигипоксическим эффектом, производное 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Применяется при всех видах заболеваний, сопровождающихся усиленной продукцией свободнорадикальных соединений [278]. Этот препарат ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантной системы организма и оказывает следующие действия: мембранопротекторное, мембраностабилизирующее, улучшает энергетический обмен в клетке, повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях, вазопротективное, церебропротективное, кардиопротективное [146].

Результаты исследований Н.И. Ярован с соавт. (2012) подтверждают, что препарат «Эмицидин», обладающий ярко выраженным антиоксидантным действием, может использоваться для коррекции окислительного стресса у коров после родов, сопровождающихся задержанием последа. Применение препарата антиоксиданта-антигипоксанта «Эмицидин» в комплексе с основной схемой лечения помогает восстановить мышечный тонус матки, помогает улучшить общее состояние коров после родов, в связи с чем инволюция матки у животных с патологией родов проходит быстрее и без осложнений [225].

По данным Г.С. Зулева (2010) трехкратное и пятикратное введение разных доз 2,5%-ного раствора препарата «Эмицидин» способствует повышению концентрации общих липидов в плазме и эритроцитах крови телят в раннем постнатальном онтогенезе. Это, естественно, связано с антиоксидантным действием данного препарата в организме телят. Препарат «Эмицидин» заметно снижает перекисное окисление липидов в организме телят, в результате чего повышается концентрация общих липидов в плазме крови и эритроцитах [95].

В ветеринарной практике широкое применение находит препарат Эмидонол 20%, разработанный фирмой ООО «НВЦ Агроветзащита», г.

Москва (Россия). Он относится к антиоксидантным препаратам – ингибиторам свободнорадикальных процессов в организме. Препарат обладает выраженными антиоксидантными, антигипоксическими и мембранопротективными свойствами, оказывает лечебное и профилактическое действие при гипоксиях различной этиологии. В животноводстве, свиноводстве и звероводстве препарат используют для повышения продуктивности и оплодотворяемости животных, лечения дисфункции молочных желез, профилактики и терапии стресса при перевозке и скученности животных, а также для лечения жизнеспособности молодняка [88].

Оригинальный отечественный лекарственный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) является мощным ингибитором процессов перекисного окисления липидов, нейтрализует свободные радикалы, активирует супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу. В присутствии мексидола активизируется сукцинатоксидазный путь окисления, что на ранних стадиях гипоксии в условиях ограничения НАД-зависимого окисления позволяет сохранить в митохондриях определенный уровень окислительного фосфорилирования [198].

Мексидол способен проявлять выраженное антиоксидантное действие: увеличивает активность динамической системы стрессорных агентов, стабилизируя при этом механизм поддержки баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами. Он ингибирует окислительную модификацию биополимеров (белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов) [207].

В работе Г.В. Зыриной (2005) сообщается, что мексидол оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке и, таким образом защищает и клетку, и клеточную мембрану. Антистрессорный эффект мексидола обусловлен антигипоксическим эффектом за счет влияния на транспорт медиаторных аминокислот и

увеличения содержания в головном мозге гамма-аминомасляной кислоты [98].

Исследования, проведенные Ю.В. Ивановым с соавт. (2000) подтверждают, что однократное внутрибрюшинное введение мексидола животным с острым панкреатитом предотвращает увеличение масштаба некрозов ацинарной паренхимы, которые не подвергаются нагноению, а атрофируются, претерпевая ацинарно-протоковую трансформацию с замещением соединительной тканью. Результаты исследований позволяют рекомендовать включение нового антиоксидантного препарата мексидола в комплексную терапию острого панкреатита [180].

В медицинской практике широко применяется препарат «Эмоксипин», обладающий антиоксидантным действием. Имеются сведения о том, что его назначение приводит к уменьшению морфофункциональных изменений в сердце при патологии. Эффективность эмоксипина в восстановлении функциональных изменений в сердце коррелирует с его способностью корректировать качественные и количественные изменения липидного спектра. На фоне использования препарата отмечается снижение уровня свободных жирных кислот, лизофосфолипидов, повышение содержания суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина [108].

Активирующее действие оксиметилурацила на базальные клеточные процессы обуславливает его главное клиническое применение, поскольку синтез белка лежит в основе иммунных реакций, репаративных и восстановительных процессов. Антиоксидантные свойства оксиметилурацила были открыты В.А. Мышкиным в 1982 году, однако до настоящего времени препарат в качестве самостоятельного антиоксидантного средства широкого применения еще не получил [6].

На различных моделях токсического процесса – острых, подострых, субхронических интоксикаций – и химически индуцированных видах патологии выявлены наиболее активные антиоксиданты пиримидиновой структуры – 5-гидрокси-6- метилурацил (оксиметилурацил), 5-аминоурацил,

5-амино-6-метилурацил, 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил в качестве средств коррекции процессов перекисного окисления липидов [181].

Установлено, что антиоксиданты на основе амидов салициловой кислоты в процессе окисления способны как эффективно уничтожать пероксильные радикалы, так и разрушать гидропероксиды молекулярным путем. Вероятно, что антирадикальная активность ингибиторов обусловлена присутствием в их химической структуре фенольного гидроксила, а способность разрушения гидропероксидов связана с наличием амидной группы [208].

Детоксицирующие, противовоспалительные, антиоксидантные, десенсибилизирующие свойства натрия тиосульфата позволяют применять его в самых разных направлениях медицины и ветеринарии. Он показан при комплексной терапии пневмонии и туберкулеза в качестве антиоксиданта и для предупреждения и устранения побочных эффектов противотуберкулёзных препаратов аллергического характера. Имеются данные об эффективности натрия тиосульфата как средства, задерживающего развитие кальцификации коронарных артерий, при лечении пеллагры, атопического дерматита, осложненного стафилококковой инфекцией, псориаза, шизофрении и алкоголизма; препарат назначается в гинекологической практике, для детоксикации и десенсибилизации организма при укусах змей. Под индексом Е-539 натрия тиосульфат используется в пищевой промышленности в качестве комплексообразователя и антиокислителя [217].

А.Ф. Исмагиловой и Г.В. Базекиным (2015) установлено, что применение глицирризиновой кислоты в дозе 50 мг/кг телятам, больным острой формой бронхопневмонии, оказывало стимулирующее влияние на показатели естественной резистентности, тормозило процессы разрушения биологических мембран и функциональную активность белков – ферментов, обеспечивая функционирование в организме животных ключевых механизмов антиоксидантной защиты [102].

Альфа-липоевая кислота считается универсальным антиоксидантом [369, 464, 529]. Существует как в окисленной, так и в восстановленной форме, характеризующийся ростостимулирующими, противовоспалительными, антиоксидантными, иммуностимулирующими и гипохолестеринемическими свойствами при применении в качестве кормовой добавки для сельскохозяйственных животных [302]. Она представляет собой кислоту жирного ряда, которая находится в каждой клетке. Альфа-липоевая кислота образуется в организме естественным путем и по химическому строению определяется как 1,2-дителиолан-3-пентановая кислота ($C_8H_{14}O_2S_2$). Синтезируется в печени и других тканях. Является мощным липофильным антиоксидантом, эффективность которого доказана как в лабораторных условиях, так и в организме. Основной эффект кислоты – поглощение различных реактивных окисленных субстанций. Она универсальный антиоксидант, поскольку является как водо-, так и жирорастворимой субстанцией. Это свойство обеспечивает преимущество альфа-липоевой кислоте в протекции различных форм оксидантного стресса, в частности, внутриклеточную защиту [57, 511].

Липоевая кислота может существовать в окисленной (-S-S-) и восстановленной (SH-) формах, благодаря чему реализуются её коферментные и антиоксидантные функции. Восстановленная форма, дигидролипоевая кислота служит донором электронов для восстановления других антиоксидантов (витамина С, витамина Е и глутатиона), а в условиях массивного окисления мембран дигидролипоевая кислота осуществляет рецикл витамина Е при его истощении. Альфа-липоевая кислота повышает интра- и экстрацеллюлярный уровни глутатиона в Т-клеточных культурах, эритроцитах человека, глиальных клетках и лимфоцитах периферической крови [266, 465].

В ветеринарной практике применяется линолевая кислота для профилактики кетоза и других метаболических нарушений у коров в начале лактации в период раздоя. Немецкие и польские ученые N. Hanschke et al.

(2016), с учетом того, что отрицательный энергетический баланс связан с окислительным стрессом, изучили антиоксидантные свойства данного соединения. Ими установлено, что введение коровам линолевой кислоты сопровождается снижением концентрации продуктов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует уменьшение ТБК-активных продуктов у животных под ее влиянием [606].

Особое внимание уделяется препаратам антиоксидантного действия природного происхождения, характеризующимся высокой биодоступностью и экологической безопасностью. К числу таких препаратов относят «Хитозан» – природный биополимер полисахаридной природы, получаемый из панцирей ракообразных [259]. Хитозан является природным полисахаридом, состоящим из остатков глюкозамина, связанных гликозидной связью [273].

Американские ученые J.W. Spears и W.P. Weiss (2008) указывают на то, что низкий уровень природных антиоксидантов в крови у сухостойных коров, в частности витамина Е и селена, сказывается на состоянии иммунологической защиты организма, что проявляется, например, в снижении функции нейтрофилов. Авторы сообщают, что введение этих антиоксидантных веществ в организм животных во время беременности способствует уменьшению заболеваемости маститом, позволяет снизить частоту задержания последа и уменьшить продолжительность клинических симптомов мастита. Их исследованиями доказано, что добавление бета-каротина может повысить иммунитет и также уменьшить частоту задержания последа и заболеваемость метритами у молочных коров [516, 587].

В настоящее время в медицине и ветеринарии применяются неорганические и органические препараты селена. Неорганические – селенит или селенат натрия, бария и др. довольно токсичны (1-2 класс токсичности), с низкой биодоступностью (20-30%) и менее эффективны, чем органические. Из органических препаратов селена используются селенофилы, дрожжевой

биоселен, ДАФС-25, селенопиран и, практически неизученный, селекор – диметилдипиразолсилселенид [17].

В связи с распространением селенодефицитных состояний проводится синтез и изучение биологической активности селеноорганических соединений. Для лечения и профилактики селенодефицита у сельскохозяйственных животных и птиц применяется селеноорганический препарат ДАФС-25, для которого установлена антиоксидантная, антитоксическая и иммуномодулирующая активность. Ранее установлено антиоксидантное и антитоксическое действие препарата ДАФС-25 и его производных [237].

Воронежские ученые Г.А. Востроилова и В.И. Беляев с соавт. (2007) подтверждают, что применение препаратов селена сухостойным коровам дважды до отела (за 35-40 и 5-7 дней) способствует оптимизации гомеостаза и повышению воспроизводительных способностей коров после отела [58]. Дополнительное скармливание коровам с рационами селена в составе селенсодержащих препаратов способствует нормализации состава крови, оказывает положительное воздействие на продолжительность сервис-периода, индекс осеменения и существенно влияет на послеродовое восстановление их организма, а также улучшению биологической ценности молока, увеличению молочной продуктивности животных и росту эффективности производства молока [226].

В своих экспериментах С.Н. Тресницкий с соавт. (2018) установили, что назначение антиоксидантного средства «Деполен®» (состав наноселен, лактоферин и наполнитель, фармакологическая группа – препараты селена) коровам, уходящим в сухостой, с клинически нормальным течением беременности, позволило предупредить развитие акушерской патологии у 92,8% животных, его применение глубокоостельным коровам и нетелям положительно отражается на функциональной деятельности фетоплацентарного комплекса [264].

Академик И.И. Кочиш с соавт. (2018) испытали в эксперименте влияние препарата «Селенопиран» на организм телят, находящихся в условиях селендефицитности в локальном агробиогеоценозе региона. Авторами установлено, что введение данного лекарственного средства способствовало оптимизации ферментативного и неферментативного звена системы антиоксидантной защиты и приводило к угнетению процессов свободнорадикальной оксидации в организме телят [136, 253].

Известно, что применение селекора на фоне несбалансированного кормления коров способствует оптимизации процессов стероидогенеза для данного физиологического периода, что в дальнейшем обеспечивает не осложненное течение родов и послеродового периода [34].

Турецкие ученые Т. Bayril et al. (2015) в опыте испытали эффективность парентерального введения витамина Е и селена сухостойным коровам. В результате проведения эксперимента ими установлено, что данная профилактика сопровождалась уменьшением количества послеродовых метритов и матитов, а также увеличением продуктивности животных и повышением качества молока [615]. Похожие результаты были в исследованиях получены F. Zigo et al. (2014), при анализе результатов которых они доказали, что парентеральное введение селена и витамина Е приводит к снижению частоты заболеваемости маститами коров после отела на 13,3% [373].

Данные по продуктивности и качеству мяса, полученные опытным путем Ю.П. Балым с соавт. (2007), показывают, что применение селеданта не только повышает продуктивность, но и улучшает качество мяса [18].

Производственная проверка, проведенная Н.А. Балакиревым и И.И. Багдонас на убойном молодняке норки, обобщила результаты научно-хозяйственных опытов 2011–2013 гг., подтвердив, что введение в рационы антиоксидантного препарата «Аркусит» в дозе 5 мкг на голову в сутки способствует увеличению живой массы молодняка, размера и количества особо крупных шкурок [15].

Имеются сведения о том, что прием кофейных зерен, особенно не обжаренных и светлой обжарки, помогают восстановить антиоксидантную защиту организма [299].

В медицинской практике для профилактики свободнорадикальных нарушений используются биофлавоноиды. Так, в работе Nafiseh Esmail et al. указано, что препарат «Силимарин», представляющий собой флавоноидный комплекс, извлеченный из растения маринума, действует как сильный антиоксидант и акцептор свободных радикалов. Помимо антиоксидантного эффекта данный препарат обладает иммуномодулирующими свойствами [583].

В опытах по моделированию токсикоза, вызванного диазином Temitayo Olabisi Ajibade et al. (2016) установили, что его введение провоцировало окислительный стресс. При этом, лечение этого токсикоза галловой кислотой меняло маркеры окислительного стресса в сторону их оптимизации и улучшало работу антиоксидантной системы [482].

Эффективность природных и синтетических соединений в отношении инактивации активных форм кислорода обычно определяют по их способности снижать в модельных системах выход индикаторных продуктов, образующихся в результате взаимодействия радикалов с маркерными соединениями [9].

В соответствии с государственной политикой Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 г. важнейшей задачей является развитие производства пищевых продуктов, способствующих сохранению и укреплению здоровья различных групп населения [82].

М.И. Кустовым и соавторами (2011) при проведении экспериментов установлено, что применение антиоксиданта «Динофен» в рационе кур несушек не имеет отрицательного влияния на их сохранность, и наоборот, способствует улучшению данного показателя, что выражается в уменьшении

количества летучих жирных кислот и рН в белом мясе и в сохранении более низких величин перекисного и кислотного чисел жира у опытной птицы [30].

Содержание антиоксидантов значимо не только в организме животных, но и в продукции от них получаемой. Так, в молочной промышленности антиоксиданты или ингибиторы окисления – это химические соединения, которые замедляют или прекращают окисление липидов молока (и молочных продуктов) кислородом воздуха. При уменьшении естественных антиоксидантов в молоке и молочных продуктах снижаются органолептические свойства, пищевая и биологическая ценность продукта, что обусловлено накоплением нежелательных, а порой и токсичных веществ. При этом образуются активные промежуточные соединения, в основном ненасыщенные альдегиды и кетоны. Процессы окисления липидов играют наиболее важную роль в сохранении пищевой и биологической ценности продукта. Общая антиокислительная активность молока определяется комплексом всех присутствующих в нем антиоксидантов [282].

Опыт отечественных и зарубежных ученых показывает высокую эффективность применения препаратов, обладающих антиоксидантным действием, в нормализации процессов свободнорадикального окисления и при профилактике и лечении различных патологических состояний у животных. Сегодня отечественная ветеринария нуждается в недорогих и эффективных антиоксидантных препаратах. Одной из актуальных задач ветеринарной науки и практики является разработка таких препаратов и регламента их применения для различных видов животных при различных заболеваниях и внедрение их в производство животноводческой продукции.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При выполнении диссертационной работы, в соответствии с поставленной целью и задачами, произведена разработка и фармако-токсикологическая оценка лекарственных форм препаратов, обладающих антиоксидантным действием. В процессе проведенных исследований установлена терапевтическая дозировка новых лекарственных средств, их антиоксидантная активность при применении лабораторным и сельскохозяйственным животным, а также антистрессовое действие. Произведены испытания эффективности разработанных препаратов при проведении профилактики и комплексного лечения акушерско-гинекологических заболеваний и маститов у коров, технологического стресса у крупного рогатого скота и овец.

2.1. Материалы и методы исследований

Работа выполнена в период с 2008 года по 2020 год на кафедре терапии и фармакологии, Научно-диагностическом и лечебно-ветеринарном центре, виварии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» (рисунок 1). Отдельные этапы работы проводились на кафедре технологии наноматериалов и кафедре химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», в лаборатории инфекционных, незаразных и паразитарных болезней Всероссийский НИИ овцеводства и козоводства - филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр». Испытания эффективности новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов выполнялись на базе ОАО «Урожайное» Новоалександровского района Ставропольского края, ООО «Агропродукт» и СПК «Новомарьевский» Шпаковского района Ставропольского края, СПК Колхоза «Родина» Красногвардейского района Ставропольского края.

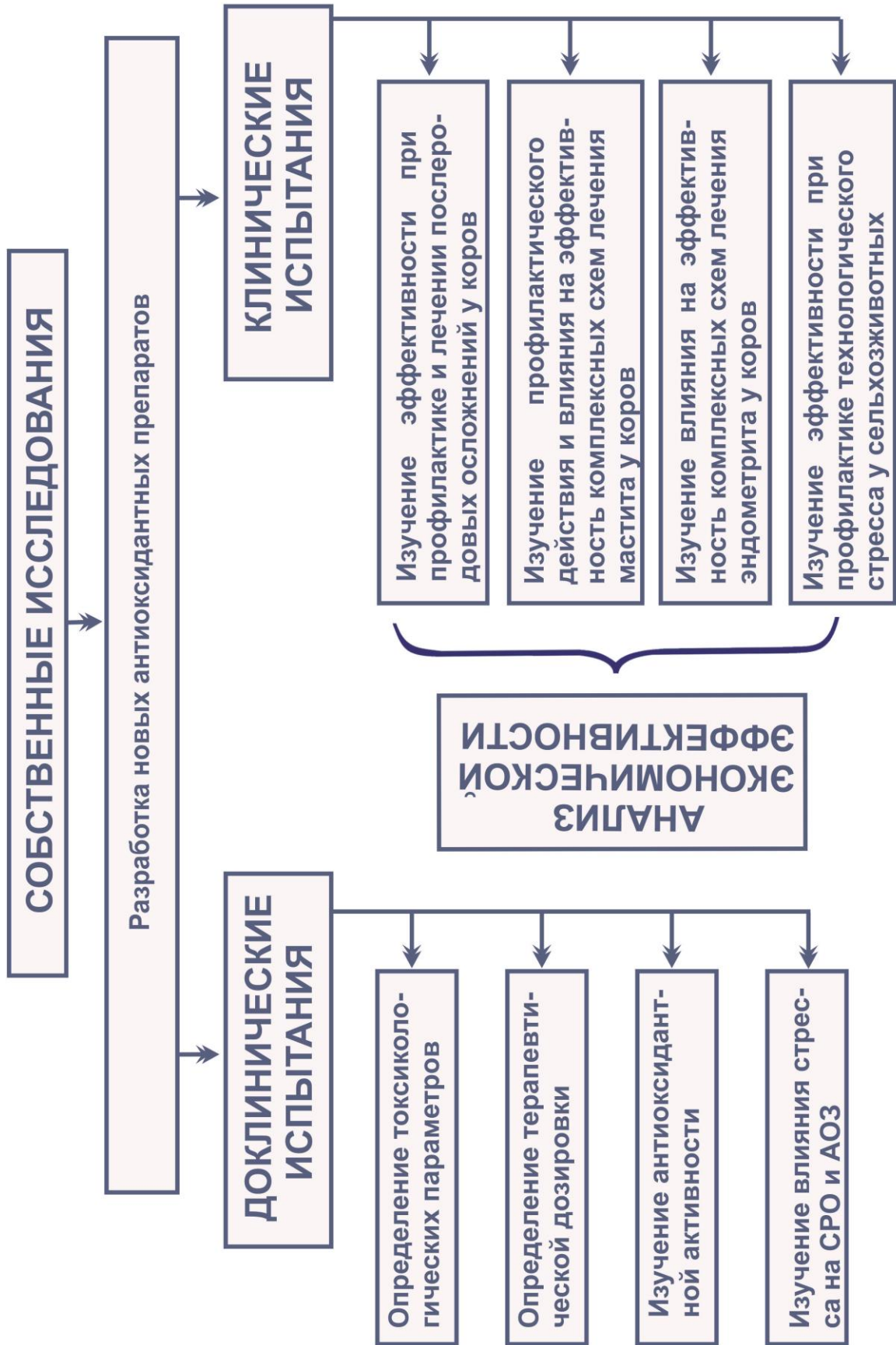


Рисунок 1 – Алгоритм исследований

Часть исследований выполнялись в рамках НИОКР по исполнению государственных контрактов и договоров на темы «Разработка нового селенсодержащего препарата для лечения и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена отличающегося низкой токсичностью и высокой доступностью для живого организма» (№№6240p8819 от 17.11.2008, №7676p11211 от 31.03.2010); «Разработка технологии получения новых лекарственных форм комплексных препаратов, обладающих антиоксидантным, адаптогенным и иммуностимулирующим действием» (№11326p/20532 от 14.01.2013 г.); «Изучение влияния свободных радикалов на развитие воспалительной реакции и разработка синтетических антиоксидантных препаратов и методов их применения в комплексных схемах профилактики и лечения воспалительных патологий у животных» (№075-02-2018-532 от 16.11.2018г.); «Разработка научно обоснованных рекомендаций по профилактике нарушений метаболического статуса высокопродуктивных коров молочного направления на территории Ставропольского края» (№245/17 от 05.12.2017 г.); «Разработка научно-обоснованных рекомендаций по внедрению экологически безопасных методов профилактики и терапии незаразных болезней высокопродуктивных коров» (№230/18 от 23.08.2018 г.).

В лабораторных, научно-хозяйственных и производственных опытах использовано 1100 белых мышей, 669 белых лабораторных крыс, 264 кролика, 826 коров, 200 овец, 60 телят, 60 ягнят и 30 поросят (таблица 1). Опытные группы формировались с учетом принципа аналогов.

При планировании и реализации научных экспериментов содержание и уход за лабораторными животными выполняли согласно требований ГОСТ 33215–2014 [72], а кормление лабораторных животных осуществляли в соответствии с ГОСТ Р 50258–92 [73]. При проведении клинических и доклинических испытаний препаратов соблюдали правила Европейской директивы 2010/63/ЕС по защите животных, используемых в научных целях [359]; Европейской конвенцией по защите позвоночных животных,

используемых в экспериментальных и других научных целях [388] и Мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных [188].

Таблица 1 – Характер, объект и объем исследований

№ п/п	Вид исследований	Объект и объем исследований
1	Определение токсикологических параметров новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов	Белые мыши – 730 Белые крысы – 669 Кролики – 24
2	Определение терапевтической дозировки новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов	Белые мыши – 370 Коровы – 226
3	Изучение влияния новых антиоксидантных и антистрессовых препаратов на организм кроликов в условиях экспериментального моделирования технологического стресса	Кролики – 180
4	Изучение антиоксидантной активности новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов	Кролики – 60 Овцы – 40 Телята – 60 Поросята – 30
5	Определение эффективности новых антиоксидантных препаратов при профилактике послеродовых акушерско-гинекологических заболеваний и изучение их влияния на эффективность комплексной терапии эндометритов у коров	Коровы – 210
6	Определение профилактической и терапевтической эффективности новых антиоксидантных препаратов при их использовании в комплексе мероприятий при маститах у коров	Коровы – 350
7	Изучение влияния антиоксидантных и антистрессовых препаратов на организм сельскохозяйственных животных при их применении для профилактики технологического стресса	Коровы – 40 Овцы – 160 Ягнята – 60

При определении уровня селена крови животных пользовались спектрофотометром UNICO 2800 UV/VIS («United Products & Instruments, Inc.», США).

В экспериментах провели доклинические и клинические исследования препаратов разработанных на кафедре терапии и фармакологии Ставропольского ГАУ и кафедрах технологии наноматериалов и химии СКФУ. Препарат «Экстраселен» [201] представляет собой водорастворимый комплекс, включающий селен и воду для инъекций, стабилизатор, в качестве которого используют высокомолекулярный азотсодержащий полимер, а селен, взят в наноразмерном состоянии (см. пат. RU 2392944, опубл. 27.06.2010). Препарат «Селевит» [200] предназначен для внутримышечного введения в виде прозрачного раствора на водной основе содержащего в своем составе селенит натрия, левамизол-основание и аскорбиновую кислоту (см. пат. RU 2370262, опубл. 20.09.2009). Препарат «Мебисел» [202] применяется внутримышечно в виде масляного раствора, его действующим веществом является новое селеноорганическое соединение 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло-(3,3,0)-октадиселенон-3,7 (см. пат. RU 2418579, опубл. 20.05.2011). Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных [203] является водорастворимым комплексом для парентерального применения, содержащим в своем составе лития оксибат, натрия селенит и кислоту аскорбиновую (см. пат. RU 2428992, опубл. 20.09.2011). Антиоксидантный препарат для животных [204] применяется в виде масляного раствора, включающего 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-он, фенил-трет-бутилнитрон, альфа-токоферола ацетат, бета-каротин (см. пат. RU 2435572, опубл. 10.12.2011). Препарат «Полиоксидол» [205] – это водорастворимый комплекс, в состав которого входят 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, аскорбиновую кислоту, селен (Se°) и поливинилпирролидон (см. пат. RU 2538666, опубл. 10.01.2015).

Определение острой токсичности, ускоренное определение кумулятивного эффекта и изучение раздражающего действия проводили согласно «Методических указаний по токсикологической оценке новых

препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных» (В.Т. Самохин, 1987) [241]. Опыты по определению летальных доз проводили на белых беспородных мышах и белых лабораторных крысах, которых делили на опытные и контрольные группы методом случайной выборки, с учетом массы тела в качестве определяющего показателя. Введение исследуемых препаратов подопытным животным осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики, контрольным животным вводился соответствующий объем соответствующего препарату растворителя. За состоянием здоровья животных наблюдали 14 дней после введения, учитывали внешний вид и поведение, отношение к воде и пище, подвижность, состояние шерстного покрова и видимых слизистых, а также регистрировали гибель, в случае ее возникновения. Препараты животным вводили в возрастающих дозах с равным интервалом между ними, учитывали количество павших и выживших животных, процент летальности и ее выражение в пробитах (по А.А. Ступникову, 1975).

Расчет среднесмертельной дозы производили по следующей формуле:

$$LD_{50} = \frac{\text{сумма}(A + B) \times (M - H)}{200}, \quad (1)$$

где:

A и B – величины смежных доз, мг/кг

M и H – частоты летальных исходов смежных доз, %

200 – постоянный коэффициент

Величины LD_{16} и LD_{84} определили графически на основании доз в мг и соответствующих пробитов. На основании полученных данных в остром опыте строили пробитные графики, на оси абсцисс откладывали пробиты, на оси ординат – дозы эффекта, находили связующие их точки в системе координат и проводили через них линию.

Показатель ошибки средней дозы эффекта SLD_{50} рассчитывали по следующей формуле:

$$SLD_{50} = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2n}, \quad (2)$$

где:

LD_{16} и LD_{84} – дозы эффекта, мг/кг;

n – суммарное количество животных в группах для которых значения пробитов находятся в пределах 3,5-6,5;

Опыты по ускоренному определению кумулятивного эффекта проводили на белых лабораторных крысах массой тела $145,8 \pm 30,4$ грамм. Крысам из первой группы вводили соответствующий препарат в виде раствора внутривентрикулярно с использованием желудочного зонда. Во второй группе по такой же схеме и таким же способом вводили соответствующий объем растворителя, и они служили контролем. Введение препарата и растворителя лабораторным крысам производили в утреннее время, в промежутке между 9-00 и 10-00 часами. Эксперимент согласно методике проводился в четыре этапа с изменением вводимой дозы по действующему веществу препарата в первой группе на каждом из них. Первые 4 дня проведения экспериментов препараты вводили в дозе равной $1/10$ от LD_{50} установленной в опыте по определению острой токсичности. С пятых суток на протяжении четырех дней вводили дозу равную $0,15$ от LD_{50} определенной при изучении острой токсичности. Начиная с девятых суток на протяжении последующих шести дней применяли дозу составляющую $0,3$ от LD_{50} определенной при изучении острой токсичности. С пятнадцатых суток и до завершения эксперимента доза исследуемых препаратов была равна $0,5 LD_{50}$ определенной при изучении острой токсичности.

Коэффициент кумуляции рассчитывали по следующей формуле:

$$K = \frac{LD_{50}^x}{LD_{50}^a}, \text{ где} \quad (3)$$

K – коэффициент кумуляции;

LD_{50}^x – летальная средняя доза при многократном введении;

LD_{50}^a – средняя летальная доза при однократном введении.

По классу опасности препарат классифицировали согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» [71]. По кумулятивным свойствам препарат

классифицировали согласно «Классификации химических веществ по степени кумуляции» (Л.Н. Медведь, 1964). Раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб.

Для проведения экспериментов по изучению раздражающего действия использовали кроликов возрастом 6-10 месяцев, подбиравшихся с учетом принципа аналогов. Вес животных был в пределах 2,2-3,0 кг. Испытания проводили методом конъюнктивальных проб. Кроликам под верхнее веко с помощью глазной пипетки вводили по одной капле исследуемых препаратов в правый глаз, а в левый глаз аналогично вводили соответствующий растворитель (контроль).

При получении крови для гематологического исследования от белых мышей, животных подвергали эвтаназии методом декапитации под легким эфирным наркозом. У лабораторных крыс получали кровь путем надрезания кончика хвоста.

Установление терапевтических доз выполняли в два этапа. На первом этапе новые лекарственные формы антиоксидантных препаратов в различных дозах с возрастанием в постоянном интервале вводили белым мышам. По результатам гематологического исследования устанавливали интервал для дальнейшего изучения различных доз на целевых животных. На втором этапе препарат в различных дозах, находящихся в определенном ранее интервале, вводили коровам, в крови которых определяли некоторые гематологические, биохимические показатели и маркеры антиоксидантного статуса организма животных, по динамике которых определяли дозу, приводящую к наиболее положительным изменениям, и считали ее терапевтической.

Экспериментальное моделирование технологического стресса у кроликов производили путем их помещения в условия ограниченного пространства – деревянно-сетчатые модули площадью 0,10 м² на пять суток. На первом этапе испытывали влияние препаратов «Мебисел», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» на показатели

антиоксидантного статуса, уровень кортизола, тироксина и динамику живой массы, которые вводили в терапевтических дозах за трое суток и за час до иммобилизации. Сравнивали полученные результаты с контролем и между опытными группами. На втором этапе испытали сочетанное применение препарата для коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных и антиоксидантного препарата для животных, а также мебисела и полиоксидола, которые вводили в терапевтических дозах по схеме аналогичной первому этапу.

Антиоксидантную активность новых препаратов исследовали при их введении лабораторным и сельскохозяйственным животным в терапевтических дозах. Суть экспериментов заключалась в том, что в динамике сравнивали результаты биохимических исследований крови, в которых выделяли показатели, характеризующие антиоксидантный статус, между группами животных, которым применяли испытуемые лекарственные средства с интактными животными в контрольных группах.

При определении профилактической эффективности новых препаратов в отношении развития акушерско-гинекологических заболеваний у коров их вводили животным за шестьдесят и тридцать суток до предполагаемого отела и сразу после родов в терапевтических дозах. Изучали их влияние на частоту развития эндометритов, задержания последа, субинволюции матки, а также учитывали кратность осеменения и продолжительность сервис-периода. Попутно исследовали некоторые биохимические показатели и маркеры, характеризующие антиоксидантный статус животных. При изучении влияния антиоксидантных препаратов на эффективность комплексной схемы лечения эндометритов у коров использовали три группы животных по десять особей в каждой больных клиническими формами гнойно-катарального эндометрита. Во всех группах использовали схему лечения, предполагающую внутримышечное введение в 1-4 дни препарата «Амоксигард» (ООО «Нита-Фарм, Россия) в дозе 20 мл, препарата «Утеротон» (ООО «Нита-Фарм, Россия) вечером на 1-3 сутки в дозе 10 мл, препарата «Тривит» (ЗАО

«Мосагроген», Россия) и препарата «АСД фракция 2» (ФКП «Армавирская биофабрика», Россия) в дозах 10 мл и 2 мл в 1, 3, 7 и 10 дни лечения. При этом, во второй и третьей группах соответственно применяли в 1, 3, 7 и 10 дни лечения полиоксидол и антиоксидантный препарат для животных в терапевтических дозах. Изучали биохимические и гематологические показатели, а также оценивали клинический статус животных.

Изучая влияние новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов на эффективность комплексных схем профилактики и лечения маститов у коров, применяли их совместно со специфическими лечебно-профилактическими средствами, в качестве которых использовали препараты «Септогель» (Нита-Фарм, Россия), «Мастомицин» (ООО «Нита-Фарм», Россия) и «Боваклокс DC Экстра» (Norbrook Laboratories Limited, Великобритания). При проведении профилактики септогель и боваклокс DC экстра вводили интрацестернально в дозах, соответствующих рекомендациям производителя, однократно сразу после запуска коров и дополнительно назначали разработанные нами лекарственные средства в начале сухостойного периода, за 30 суток до родов и сразу после них. Проводили лабораторное исследование крови и оценивали статистику заболеваемости коров различными формами воспаления молочной железы. При лечении маститов применяли септогель и мастомицин согласно наставлений по их использованию и дополнительно однократно вводили антиоксидантные препараты. Учитывали динамику лабораторных показателей крови и продолжительность заболевания.

Проводя опыты по изучению влияния антиоксидантных и антистрессовых препаратов на развитие стресс-реакции, учитывали их воздействие на динамику клинически значимых показателей у животных при воздействии технологического стресса, таких как уровень кортизола и тироксина, активность ферментативного звена антиоксидантной системы и концентрацию продуктов перекисного окисления липидов в крови, а также изменения массы тела. В качестве стресс-факторов выступали:

транспортировка овец и коров на длительные расстояния, стрижка овец и отбивка ягнят.

Гематологическое исследование (гемоглобин, количество эритроцитов и лейкоцитов) выполняли при помощи автоматического гематологического анализатора «PCE-90Vet» (Erma Inc, Япония). Лейкоцитарную формулу определяли в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе путем подсчета лейкоцитов (И. П. Кондрахин, Н. В. Курилов, 1985).

Биохимические показатели крови, в частности общего белка, глюкозы, холестерина, общего билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, холинэстеразы, церулоплазмينا, определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «ACCENT-200» (Cormay, Польша) с использованием комплекта реагентов фирмы производителя оборудования.

Определение белковых фракций в сыворотке крови проводили турбидиметрическим (нефелометрическим) методом. Принцип метода основан на способности осаждения белковых фракций сыворотки крови фосфатными растворами определенной концентрации с образованием мелкой взвеси и помутнением раствора. С помощью спектрофотометра «СФ-2000» (ООО «ОКБ Спектр», Россия) по степени мутности растворов судили о концентрации белков в исследуемых пробах (по И. П. Кондрахину, 2004).

Определение показателей, характеризующих антиоксидантный статус организма животных, в крови проводили с использованием методик, изложенных в Методических положениях по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма [173]. При помощи спектрофотометра UNICO 2800 UV/VIS определяли активность каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, содержание восстановленного глутатиона, концентрацию диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и флуоресцирующих оснований Шиффа.

Показатели качества молока определяли на анализаторе качества молока Лактан 1-4М (ООО ВПК "СибАгроПРИБОР", Россия).

Показатели экономической эффективности применения антиоксидантных препаратов с профилактической и терапевтической целями рассчитывали с учетом положений Методики определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий (Авилов В. М., 1997).

Предотвращенный экономический ущерб в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений у коров в послеродовой период (Пу) рассчитывали по формуле:

$$\text{Пу} = [(\text{ЗлК} - \text{ЗлО}) + (\text{УпК} - \text{УпО})] - \text{ЗпО}, \quad (4)$$

где:

ЗлК – затраты на лечение животных в контрольной группе в рублях;

ЗлО – затраты на лечение животных в опытной группе в рублях;

УпК – ущерб из-за потери продукции в контрольной группе в рублях;

УпО – ущерб из-за потери продукции в опытной группе в рублях;

ЗпО – затраты на проведение профилактических мероприятий в опытной группе в рублях.

Предотвращенный экономический ущерб в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики маститов у коров в послеродовой период (Пу) рассчитывали по формуле:

$$\text{Пу} = [(\text{ЗлК} - \text{ЗлО}) + (\text{УпК} - \text{УпО})] - (\text{ЗпО} - \text{ЗпК}), \quad (5)$$

где:

ЗлК – затраты на лечение животных в контрольной группе в рублях;

ЗлО – затраты на лечение животных в опытной группе в рублях;

УпК – ущерб из-за потери продукции в контрольной группе в рублях;

УпО – ущерб из-за потери продукции в опытной группе в рублях;

ЗпО – затраты на проведение профилактических мероприятий в опытной группе в рублях;

ЗпК – затраты на проведение профилактических мероприятий в контрольной группе в рублях.

Предотвращенный экономический ущерб в результате применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем терапии эндометрита у коров в послеродовой период (Пу) рассчитывали по формуле:

$$\text{Пу} = [(\text{ЗлК} - \text{ЗлО}) + (\text{УпК} - \text{УпО})] - \text{ЗдО}, \quad (6)$$

где:

ЗлК – затраты на лечение животных в контрольной группе в рублях;

ЗлО – затраты на лечение животных в опытной группе (в части применения стандартной терапии) в рублях;

УпК – ущерб из-за потери продукции в контрольной группе в рублях;

УпО – ущерб из-за потери продукции в опытной группе в рублях;

ЗдО – затраты на включение в схему терапии новых антиоксидантных препаратов в рублях.

Предотвращенный экономический ущерб в результате применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем терапии мастита у коров в послеродовой период (Пу) рассчитывали по формуле:

$$\text{Пу} = (\text{УпК} - \text{УпО}) - \text{ЗдО}, \quad (7)$$

где:

УпК – ущерб из-за потери продукции в контрольной группе в рублях;

УпО – ущерб из-за потери продукции в опытной группе в рублях;

ЗдО – затраты на включение в схему терапии новых антиоксидантных препаратов в рублях.

Предотвращенный экономический ущерб в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец (Пу) рассчитывали по формуле:

$$\text{Пу} = (\text{УпК} - \text{УпО}) - \text{ЗпО}, \quad (8)$$

где:

УпК – ущерб из-за потери продукции в контрольной группе в рублях;

УпО – ущерб из-за потери продукции в опытной группе в рублях;

ЗпО – затраты на проведение профилактических мероприятий в опытной группе в рублях.

Дополнительную стоимость (Дс), полученную за счет увеличения количества производимой продукции и повышения ее качества в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения заболеваний сельскохозяйственных животных, определяли по формуле:

$$Дс = (Впн - Впб) \times Ан, \quad (9)$$

где:

Впн и Впб – стоимость реализованной продукции по средним ценам, соответственно, при применении новых и базовых средств ветеринарного назначения в расчете на одно обработанное животное, рублей;

Ан – количество обработанных животных новыми средствами.

Экономию трудовых и материальных средств (Эз), обусловленную изменением текущих производственных затрат на ветеринарные мероприятия, определяли по формуле:

$$Эз = [(Сб + Ен \times Кб) - (Сн + Ен \times Кн)] \times Ан, \quad (10)$$

где:

Сб и Сн – текущие производственные затраты на ветеринарные мероприятия в базовом и новом вариантах в расчете на одно обработанное животное, рублей;

Ен – нормативный коэффициент эффективности капитальных вложений;

Кб, Кн – удельные капитальные вложения в расчете на одно обработанное животное в базовом и новом вариантах, рублей;

Ан – количество обработанных животных новыми средствами.

Экономический эффект, полученный в результате осуществления профилактических, оздоровительных и лечебных мероприятий (Эв), определяли по формуле:

$$Эв = Пу + Дс + Эз - Зв, \quad (11)$$

где:

Пу – предотвращенный экономический ущерб;

Дс – дополнительная стоимость, полученная при увеличении количества производимой продукции;

Эз – экономия трудовых и материальных средств;

Зв – затраты на ветеринарные мероприятия.

Затраты на ветеринарные мероприятия (Зв) определяли, суммируя стоимость лекарственных препаратов и себестоимость профилактических мероприятий.

Экономический эффект от проведения профилактики акушерско-гинекологических осложнений, маститов и технологического стресса с использованием новых антиоксидантных препаратов на рубль затрат (Эр) определяли по формуле:

$$\text{Эр} = \frac{\text{Эв}}{\text{Зв}}, \quad (12)$$

где:

Эв – экономический эффект, полученный в результате осуществления профилактических мероприятий;

Зв – затраты на ветеринарные мероприятия.

Экономический эффект от включения в схемы лечения эндометритов и маститов новых антиоксидантных препаратов на рубль затрат (Эр) определяли по формуле:

$$\text{Эр} = \frac{\text{Эв}}{\text{Здв}}, \quad (13)$$

где:

Эв – экономический эффект, полученный в результате осуществления профилактических мероприятий;

Здв – дополнительные затраты на ветеринарные мероприятия, связанные с применением новых антиоксидантных препаратов.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ «STATISTICA 6.0» («Stat-Soft», США). Выполнили

подсчет средней величины (M), средней ошибки (m), которые представляли, как $M \pm m$. Оценку значимости различий средних величин определяли по t -критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, где p – уровень значимости.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

2.2.1. Характеристика новых антиоксидантных препаратов

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных публикациях Киреев И.В., Оробец В.А., Беляев В.А., Серов А.В., Скрипкин В.С., Веревкина М.Н., Чернова Т.С., Раковская Е.В. (2015); Киреев И.В., Оробец В.А., Скрипкин В.С., Ковалев П.Ф. (2011); Оробец В.А., Аксенов А.В., Аксенова И.В., Киреев И.В., Скрипкин В.С., Беляев В.А., Севостьянова О.И., Лавренчук Е.И. (2010); Оробец В.А., Беляев В.А., Киреев И.В. (2009); Оробец В.А., Серов А.В., Беляев В.А., Киреев И.В., Мирошниченко М.В. (2010), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [200-205].

Исследования по разработке препарата «Экстраселен» выполнены в рамках выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Фармако-токсикологические свойства экстраселена и его применение в ветеринарии» с 2006 года по 2009 год, где изложены основные сведения о нем [116]. Данный препарат состоит из следующих компонентов в мас. %: селен в наноразмерном состоянии – 1,0; высокомолекулярный азотсодержащий полимер – 10,0; вода для инъекций – остальное.

Основные сведения о новом антиоксидантном препарате «Селевит» и его получение. Целью разработки данного изобретения является создание препарата «Селевит» [200], обладающего антиоксидантным и иммуностимулирующим действием и предназначенного для лечения и профилактики болезней, связанных с нарушением антиоксидантного и иммунного статуса и дефицита селена у сельскохозяйственных животных. При этом, одна из задач, которую мы перед собой ставили – это достижение экономической доступности

лекарственной формы для большинства сельхозпредприятий различных форм собственности, чего добились за счет не высокой стоимости компонентов препарата. Таким образом, технический результат, который может быть достигнут с помощью предлагаемого изобретения сводится к иммунопротекторному действию и антиоксидантному эффекту и снижению затрат на изготовление.

Сущность получения препарата «Селевит» заключается в следующем: исходные вещества в мас.%, а именно селенит натрия 0,2, левамизол основание 4,0, кислоту аскорбиновую 7,5 и воду для инъекций – остальное смешивают в асептических условиях и упаковывают.

Фармакологическое действие препарата, заключается в том, что биологическая роль селена определяется присутствием в активных центрах селенопротеинов, таких как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза и др. Селен, поступая в организм в виде селенита или селеносодержащих аминокислот, включается в большое число белков – селенопротеинов [329]. В настоящее время селен наряду с витаминами А, Е и С считается одним из четырех главных компонентов неферментативного пути антиоксидантно-антирадикальной системы защиты организма [162]. Биохимические функции селена весьма сходны с функциями витамина Е. Селен и витамин Е действуют совместно и обладают антиокислительной способностью, но, не смотря на это, один атом селена способен заменить 700-1000 молекул витамина Е, а антиокислительная активность селеносодержащих белков в 500 раз выше, чем у витамина Е [87].

Биологические функции аскорбиновой кислоты: участие в окислительно-восстановительных процессах, регуляции углеводного обмена, процессах свертывания крови, стимуляции гемопоэза, образовании стероидных гормонов надпочечников, нормализации проницаемости капилляров. Витамин С восстанавливает селенит до элементарного селена, а элементарная сера и селен легко восстанавливаются, образуя сульфиды и селениды, содержащие два или более атомов серы и селена. Селеноцистин

белков посредством переноса электронов может соединяться с элементарным селеном с образованием селеносодержащих связей.

Левамизол (Levamisolum) – 2,3,5,6-тетрагидро - 6 -фенилимида-зо-[2,1-Б]-тиазола гидрохлорид. Белый аморфный или кристаллический порошок. Легко растворим в воде. Препарат вызывает увеличение числа как Т-, так и В-лимфоцитов, титра естественных антител и активацию процесса антителообразования у интактных животных. Есть сведения о том, что левамизол у интактных животных в основном стимулирует клеточный иммунитет [16, 109, 327, 491]. По данным Э.Х. Даугалиевой и В.В. Филиппова (1991) данное соединение вызывает быстрый эффект: уже через сутки количество Т-лимфоцитов увеличивается в 2 раза по сравнению с контрольными животными. Возрастающая активность Т-лимфоцитов, наступающая под действием левамизола, играет немаловажную роль в его способности повышать иммунобиологические свойства организма [79, 518, 602]. В качестве растворителя выбрана вода, так как все составляющие лекарственного средства являются водорастворимыми соединениями.

Изготовление опытных образцов препарата «Селевит» производится в соответствии с Требованиями и нормами, предъявляемыми к ветеринарным препаратам [234]. Лекарственная форма представляет собой водорастворимый комплекс для инъекций. По внешнему виду – бесцветная прозрачная жидкость, без запаха, не образующая осадка. Рекомендательный срок хранения составляет 2 года.

Основные сведения о новом антиоксидантном препарате «Мибисел» и его получение. Задачей данного изобретения является разработка препарата содержащего селен в органической форме в виде селеносодержащего аналога мибикара и обладающего низкой токсичностью, высокой биологической доступностью, выраженным антиоксидантным и антистрессовым действием и способствующего повышению резистентности организма сельскохозяйственных животных.

Технический результат достигается с помощью мебисела [202] (иммуностимулирующего препарата для нормализации обмена селена и коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных), включающего селенсодержащий аналог мебикара (2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло (3,3,0) октадиселенон-3,7) и персиковое масло при следующем соотношении компонентов в мас. %:

2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло (3,3,0)	
октадиселенон-3,7	30
персиковое масло	остальное

Мибикар – белый кристаллический порошок (рисунок 2).

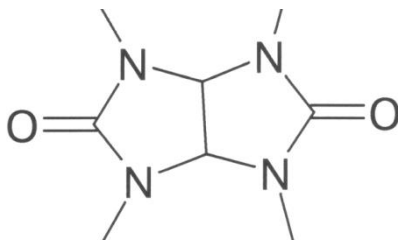


Рисунок 2 – 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло(3,3,0)октадион-3,7 (C₈H₁₄N₄O₂)

Мибикар легко растворим в воде, и органических растворителях, химически инертен и стоек при хранении, не взаимодействует с лекарствами, компонентами пищи, что позволяет применять его независимо от характера питания и лечения другими препаратами. По своим фармако-токсикологическим характеристикам мебикар не проявляет тератогенного, мутагенного и канцерогенного действий, не вызывает привыканий. Помимо психотропной активности обладает выраженным гиподинамическим действием и целым рядом фармакологических эффектов, в том числе ноотропным, антиоксидантным и другими – как на уровне отдельных органов, тканей, так и организма в целом. По данным Э.Х. Даугалиевой и В.В. Филиппова (1991) введение мебикара по 15-20 мг/кг массы тела в течении 5 суток в месяц на протяжении пастбищного периода положительно

влияло на иммунный статус и динамику массы тела ягнят, которая была выше чем у контрольных на 5,7 кг [79]. На сегодняшний день доказано, что это соединение гарантировано обеспечивает анксиолитический транквилизаторный эффект и обладает иммуностимулирующим действием, безопасен для применения человеку и животным в рекомендованной дозировке и не имеет доказанных побочных действий и не вызывает привыкания и зависимости организма [27, 285, 532].

Неорганические соединения селена – селенит натрия, селенит бария и др. довольно токсичны (1-2 класс токсичности), с низкой биодоступностью (20-30%) и менее эффективны, чем органические [17]. Именно этими качествами базового соединения и свойствами селеноорганических соединений продиктовано решение создать селенсодержащий аналог мебикара.

Сущность получения мебисела (рисунок 3) заключается в следующем. Для получения селенсодержащего аналога мебикара раствор 1,98 г (10 ммоль) мебикара в 10 мл хлороформа в течение 3 минут приливают к раствору 3,6 г (30 ммоль) хлористого тионила в 5 мл хлороформа. Раствор перемешивают 30 минут при комнатной, температуре, после чего добавляют 3,75 г (30 ммоль) твердого селенида натрия (Na_2Se) и перемешивают 30 минут. Неорганические соли отфильтровывают, растворитель упаривают. Остаток перекристаллизуют из спирта. Получают светлокоричневые кристаллы. Выход 2,2 г (68%), т. пл. 248-250 °С.

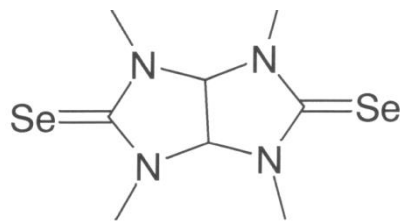


Рисунок 3 – 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло(3,3,0)октадиселенон-3,7 ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{Se}_2$)

Спектр ЯМР ^1H (200 МГц; DMSO-d^6), δ , м.д., J (Гц): 2,39 (12H, с, Me), 3,79 (2H, с, CH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 324 $[\text{M}]^+$ (100).

Полученный селенсодержащий аналог мебикара – 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло (3,3,0) октадиселенон-3,7 в асептических условиях растворяют в стерильном персиковом масле и укупоривают, при этом берут следующее соотношение компонентов в мас. %: 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло(3,3,0)октадиселенон-3,7 – 30,0, персиковое масло – остальное с последующей упаковкой и стерилизацией.

Изготовление опытных образцов препарата «Мибисел» производится в соответствии с Требованиями и нормами, предъявляемыми к ветеринарным препаратам [234]. Лекарственная форма представляет собой масляный раствор для инъекций. По внешнему виду – опалесцирующая жидкость с коричневым оттенком, без запаха, не образующая осадка. Рекомендуемый срок хранения составляет 2 года.

Основные сведения о новом «Препарате для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» и его получение. Задачей данной разработки является создание препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных [203] обладающего выраженным антистрессовым, антиоксидантным действием, высокой эффективностью при наличии иммуностимулирующего эффекта. Технический результат, который может быть достигнут с помощью предлагаемого изобретения, сводится к антистрессовому и антиоксидантному действию, повышению резистентности организма, профилактике и лечению технологического стресса.

Сущность получения препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных заключается в следующем: исходные вещества в мас.%, а именно лития оксибат 6,0, натрия селенит 0,4, кислота аскорбиновая 9,0, вода для инъекций – остальное смешивают в асептических условиях и упаковывают.

Одной из причин неполного проявления генетического потенциала продуктивности сельскохозяйственных животных следует считать стрессовые нагрузки, возникающие по причине необходимости проведения различных зооветеринарных мероприятий: транспортировка, формирование производственных групп, нумерация, перегоны, взвешивание, ветообработка, и др., что приводит к потерям свыше 20% ожидаемой продуктивности и снижению экономических показателей производства продукции животноводства [240].

Фармакологическое действие препарата, заключается в том, что с применением лития происходит стабилизирующее воздействие на клеточную мембрану и течение биологических процессов в самой клетке, ионы лития при этом выступают как посредники нервной и гормональной регуляции отдельных органов и целых систем, участвуют в иммунных, гомеостатических и адаптационных реакциях целостного организма, обладают психотропным свойством. В настоящее время препараты на основе лития используются в гуманитарной психиатрии в качестве транквилизаторов и за многие годы зарекомендовали себя как надежные психотропные средства с гарантированным антистрессовым эффектом. Селен и аскорбиновая кислота выступают как действующие вещества препарата обладающие выраженным антиоксидантным, иммуностимулирующим и противотоксическим эффектами [404, 559]. В комплексе эти компоненты препарата обеспечивают достижение эффективного профилактического и терапевтического эффекта при воздействии на животных стрессовых нагрузок.

Изготовление опытных образцов «Препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» производится в соответствии с Требованиями и нормами, предъявляемыми к ветеринарным препаратам [234]. Лекарственная форма представляет собой водорастворимый комплекс для инъекций. По внешнему виду –

бесцветная прозрачная жидкость, без запаха, не образующая осадка. Рекомендуемый срок хранения составляет 2 года.

Основные сведения о новом «Антиоксидантном препарате для животных» и его получение. Задачей предлагаемого изобретения является разработка антиоксидантного препарата для животных [204], содержащего ряд антиоксидантных веществ, комплексно воздействующих на антиоксидантную систему организма животных, при этом достигается высокий антиоксидантный эффект, нормализуется обмен селена и ликвидируется недостаток каротина в крови. Технический результат, который может быть достигнут с помощью предлагаемого изобретения, сводится к повышению эффективности и получению высокого антиоксидантного эффекта за счет того, что препарат является комплексным, его компоненты имеют различные механизмы в нормализации антиоксидантного статуса организма.

Сущность получения антиоксидантного препарата для животных заключается в следующем: исходные вещества в мас.%, а именно 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-он – 9,5, фенил-трет-бутилнитрон – 7,0, альфа-токоферола ацетат – 1,1, бета-каротин – 0,4, масло персиковое – остальное смешивают в асептических условиях и упаковывают.

Для уменьшения окислительного стресса используют природные и синтетические антиоксиданты различной химической структуры. Соответственно, это определяет как величину антиоксидантного эффекта, так и мишени действия антиоксидантов при коррекции окислительного стресса. Такая взаимосвязь может оказаться полезной при разработке новых антиоксидантных лекарственных препаратов. По наличию в структуре молекулы определенных функциональных групп, связанных с антиоксидантным эффектом, антиоксиданты можно сгруппировать в пять основных категорий: доноры протона, полиены, катализаторы, ловушки радикалов, комплексообразователи [5, 86, 94].

Одним из конкурентных преимуществ антиоксидантного препарата для животных является то, что он является комплексным антиоксидантом, а его компоненты имеют различные механизмы воздействия на систему антиоксидантной защиты организма. Так, 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-он и альфа-токоферола ацетат являются донорами протона, фенил-трет-бутилнитрон – относится к ловушкам радикалов, а бета-каротин – к полиенам.

Изготовление опытных образцов «Антиоксидантного препарата для животных» производится в соответствии с Требованиями и нормами, предъявляемыми к ветеринарным препаратам [234]. Лекарственная форма представляет собой масляный раствор для инъекций. По внешнему виду – прозрачная жидкость, имеющая цвет от желтого до светло-коричневого цвета, без запаха, не образующая осадка. Рекомендуемый срок хранения составляет 2 года.

Основные сведения о новом антиоксидантном препарате «Полиоксидол» и его получение. Задачей предлагаемого изобретения является разработка препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных (препарат «Полиоксидол») [205], обладающего выраженным антиоксидантным действием, низкой токсичностью, высокой эффективностью в нормализации процессов перекисного окисления липидов, удобством введения и дозировки.

Сущность получения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных заключается в следующем: исходные вещества в мас.%, а именно 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат – 25,0, кислота аскорбиновая – 6,0, селен (Se) – 0,4, поливинилпирролидон – 4,0, вода для инъекций – остальное смешивают в асептических условиях и упаковывают.

2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат характеризуется выраженной антиоксидативной активностью и ограничивающий перекисное окисление липидов при разнородных стрессогенных состояниях и патологических

процессах [7]. Данное соединение обладает выраженными антигипоксантами свойствами, способствует аэробному окислению глюкозы при остром стрессе, предотвращает накопление лактата как в центральной нервной системе, так и в периферических органах. Т.А. Девяткина с соавт. (1999) изучали влияние 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат на содержание углеводов и перекисное окисление липидов в печени белых мышей при остром стрессе и установили его защитное действие на процессы пероксидации и способность нормализовать содержание гликогена [42, 55].

Профилактическое введение данного соединения оказывает протективное действие при повреждениях печени в условиях острого иммобилизационного стресса у крыс, а именно ингибирует перекисное окисление липидов и повышает антиоксидантную защиту в органе, нормализует активность ферментов - маркеров повреждения гепатоцитов, также нормализует содержание билирубина в сыворотке крови, улучшает дезинтоксикационную функцию печени в тесте с бромсульфалеином [80].

Именно эти качества 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината стали основанием для его выбора в качестве основного компонента действующего вещества препарата «Полиоксидол». Изготовление опытных образцов полиоксидола производится в соответствии с Требованиями и нормами, предъявляемыми к ветеринарным препаратам [234]. Лекарственная форма представляет собой водорастворимый комплекс для инъекций. По внешнему виду – прозрачная бесцветная жидкость, допускается появление слабого желтого оттенка, без запаха, не образующая осадка. Рекомендуемый срок хранения составляет 2 года.

2.2.2. Токсикологическая оценка новых антиоксидантных препаратов

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Киреев И.В. (2008, 2019); Киреев И.В., Оробец В.А. (2008); Оробец В.А., Киреев И.В. (2009, 2017), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [114, 115, 119, 121, 122].

Токсикологические параметры препарата «Экстраселен» изучены в рамках выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Фармако-токсикологические свойства экстраселена и его применение в ветеринарии» с 2006 года по 2009 год [116, 196]. При этом установлено, что он не обладает выраженным раздражающим действием, его LD_{50} для белых мышей и для белых крыс составляет 32,9 мг/кг и 35,9 мг/кг и он относится ко 2 классу по ГОСТ 12.1.007-76 опасности, коэффициент куммуляции для данного препарата составляет 3,79, что соответствует 3 группе по классификации веществ по степени куммуляции то есть к веществам, обладающим умеренной куммуляцией.

2.2.2.1. Изучение острой токсичности

Изучение острой токсичности селевита. Для определения параметров острой токсичности селевита препарат вводился внутривентрикулярно. Для нахождения максимально переносимой дозы сформировано десять групп белых мышей живой массой 22-26 г по пять голов в каждой группе. С учетом того, что основным токсическим агентом в составе препарата является селенит натрия, параметры его токсичности брали в расчет при назначении стартовой дозы. Поскольку общепринятыми и рекомендуемыми в ветеринарной практике терапевтическими дозами селенита натрия 0,1 мг/кг живой массы, а терапевтический индекс у данного соединения очень маленький, стартовой дозой назначили 5,85 мг/кг живой массы по

действующему веществу (натрия селенит, левамизол основание, аскорбиновая кислота), которую ввели первой группе. С интервалом 0,9 мг увеличивали вводимую дозу и, таким образом, второй группе ввели препарат из расчета 6,7 мг/кг живой массы, третьей группе – 7,6 мг/кг живой массы, четвертой группе – 8,5 мг/кг живой массы, пятой группе – 9,4 мг/кг живой массы, шестой группе – 10,3 мг/кг живой массы, седьмой группе – 11,2 мг/кг живой массы, восьмой группе – 12,1 мг/кг живой массы и девятой группе – 13 мг/кг живой массы. Мыши из десятой группы служили контролем, им ввели воду для инъекций по 0,4 мл. В качестве маркера выбрали активность холинэстеразы.

После того как установили максимально переносимую дозу было сформировано восемь групп лабораторных белых мышей (масса тела 22-26 г) по 10 голов в группе (n=10) (таблица 2).

Таблица 2 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности препарата «Селевит» на белых лабораторных мышках

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	13,5	10	0	10	0	3,04
2	27,0	10	2	8	20	4,16
3	40,5	10	4	6	40	4,75
4	54,0	10	6	4	60	5,25
5	67,5	10	9	1	90	6,28
6	81,0	10	10	0	100	6,96

Первые семь групп были опытными, а восьмая контрольная, мышам из которой ввели воду для инъекций в объеме 0,4 мл. Первой группе ввели препарат в дозе из расчета 13,5 мг/кг массы тела, далее дозу увеличивали с постоянным шагом (13,5 мг) и вводили остальным группам. Таким образом, доза для мышей из второй группы составила 27 мг/кг массы тела, для третьей

– 40,5 мг/кг массы тела, для четвертой – 54 мг/кг массы тела, для пятой – 67,5 мг/кг массы тела, для шестой – 81 мг/кг массы тела и для седьмой 94,5 мг/кг массы тела. В седьмой и шестой группах все мыши пали в течение часа с момента введения препарата. В пятой, четвертой и третьей группах погибли 9, 6 и 4 животных соответственно в течение 8 часов. Во второй группе погибли две мыши, одна через 11 часов, вторая через 16 часов, а в первой и восьмой группах летальности не отмечали. При этом мыши из седьмой, шестой и пятой групп пали при явлениях резкого возбуждения сменившегося угнетением, судорогами и смертью, а у мышей из четвертой, третьей и второй групп смерть наступила при тяжелом угнетении нараставшем постепенно. Поскольку в седьмой группе также как и в шестой погибли все мыши, и гибель наступила примерно в одно и то же время, ее в расчетах параметров токсичности не учитывали.

Расчет среднесмертельной дозы для белых мышей по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(40,5 \times 20) + (67,5 \times 20) + (94,5 \times 20) + (121,5 \times 30) + (148,5 \times 10)}{200} = 45,9 \text{ мг/кг}$$

LD_{16} и LD_{84} рассчитывали при построении пробитного графика, где сопоставлены дозы эффекта и соответствующие пробиты (рисунок 4).

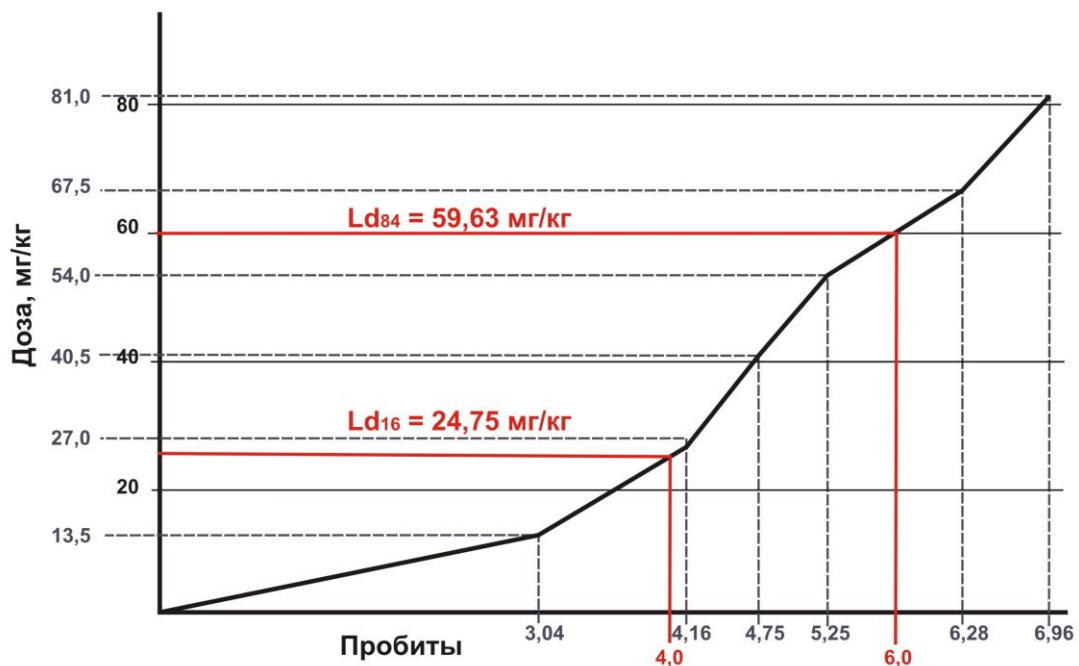


Рисунок 4 – Острая токсичность селевита для белых лабораторных мышей

Показатель ошибки средней дозы эффекта SLD_{50} при расчете острой токсичности для белых мышей рассчитывали по формуле 2:

$$SLD_{50} = \frac{59,63 - 24,75}{60} = 0,58 \text{ мг/кг.}$$

По аналогичной схеме проводился опыт по изучению острой токсичности селевита на лабораторных крысах, сразу же после определения летальных доз для мышей. Сформировали шесть групп крыс по три головы в каждой и с учетом максимально переносимой дозы для мышей назначили стартовую дозу из расчета 12 мг/кг массы тела. Эту дозу увеличивали с интервалом 0,5 мг/кг и, таким образом, дозы для первой, второй, третьей, четвертой и пятой групп составили соответственно 12 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13 мг/кг, 13,5 мг/кг и 14 мг/кг. Крысам из шестой группы ввели по одному миллилитру воды для инъекций.

Установив максимально переносимую дозу, приступили непосредственно к изучению параметров острой токсичности селевита. Отталкиваясь из результатов аналогичного опыта на мышах, сформировали восемь групп крыс по 10 голов массой тела по 130-150 г. Первой группе ввели препарат из расчета 14,2 мг/кг массы тела, второй – 28,4 мг/кг, третьей – 46,2 мг/кг, четвертой – 56,8 мг/кг, пятой 71,0 мг/кг, шестой – 85,2 мг/кг и седьмой – 99,4 мг/кг. В восьмой группе ввели по 1 мл на голову воды для инъекций, крысы из этой группы препарат не получали и служили контролем по отношению к первым семи группам.

По истечении 48 часов с момента введения дистиллированной воды в контрольной группе никаких видимых изменений в состоянии, поведении, потреблении корма и воды не отмечено. У крыс из первой группы через 12-15 минут после введения препарата наблюдалось кратковременное возбуждение, продолжавшееся у разных животных по-разному, но в среднем 5-7 минут, после чего видимых отличий от крыс из контрольной группы не наблюдалось. У крыс из второй и третьей групп после введения селевита наблюдали легкое угнетение, наступившее после кратковременного

возбуждения и продолжавшееся у разных животных от 35 минут до 1,5 часов. На протяжении этого времени в третьей группе погибла одна крыса, еще одна крыса из этой группы погибла через 4 часа 20 минут после введения препарата, причем принимала корм и пила воду наравне с остальными животными из данной группы. Примерно через 10 часов погибла одна крыса из второй группы, и клиническая картина была похожа на падеж животных из второй группы. В четвертой группе через 14-20 минут после введения препарата у всех животных наблюдалось глубокое угнетение, длившееся на протяжении 4-5 часов. За данный промежуток времени погибли шесть крыс, а состояние остальных животных еще на протяжении от 7 до 11 часов приходило в удовлетворительное, при этом, выжившие крысы практически не потребляли корм, но пили много воды. В пятой, шестой и седьмой группах наблюдались выраженные признаки острого отравления практически сразу же после введения селевита в соответствующих дозах. Приблизительно, через 3-5 минут крысы из этих групп впадали в состояние глубокого угнетения, которое у всех животных, кроме одной крысы из пятой группы, завершилось летальными исходами, при этом промежуток между введением и гибелью животных из шестой и седьмой группы составил менее одного часа, а крысы из пятой группы погибли в течение 2,5 часов (таблица 3).

Таблица 3 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности препарата селевит на белых лабораторных крысах

№	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животные х, гол	Выжило животные х, гол	Летальность, %	Пробиты
1	14,2	10	0	10	0	3,04
2	28,4	10	1	9	10	3,72
3	42,6	10	2	8	20	4,16
4	56,8	10	6	4	60	5,25
5	71,0	10	9	1	90	6,28
6	85,2	10	10	0	100	6,96

Выжившая крыса из пятой группы находилась в угнетенном состоянии, прием воды и корма восстановился через 14 часов и двое суток после введения соответственно. За данным животным проведено наблюдение на протяжении 14 дней с момента начала острого опыта. При осмотре наблюдалось улучшение состояния, шерстного покрова и слизистых оболочек, на 9 сутки количество поедаемого корма сравнялось с таковым у животных из контрольной группы.

Расчет среднесмертельной дозы для белых крыс по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(42,6 \times 10) + (71,0 \times 10) + (99,4 \times 40) + (127,8 \times 30) + (156,2 \times 10)}{200} = 52,54 \text{ мг/кг}$$

Ld_{16} и Ld_{84} рассчитывали при построении пробитного графика, где сопоставлены дозы эффекта и соответствующие пробиты (рисунок 5).

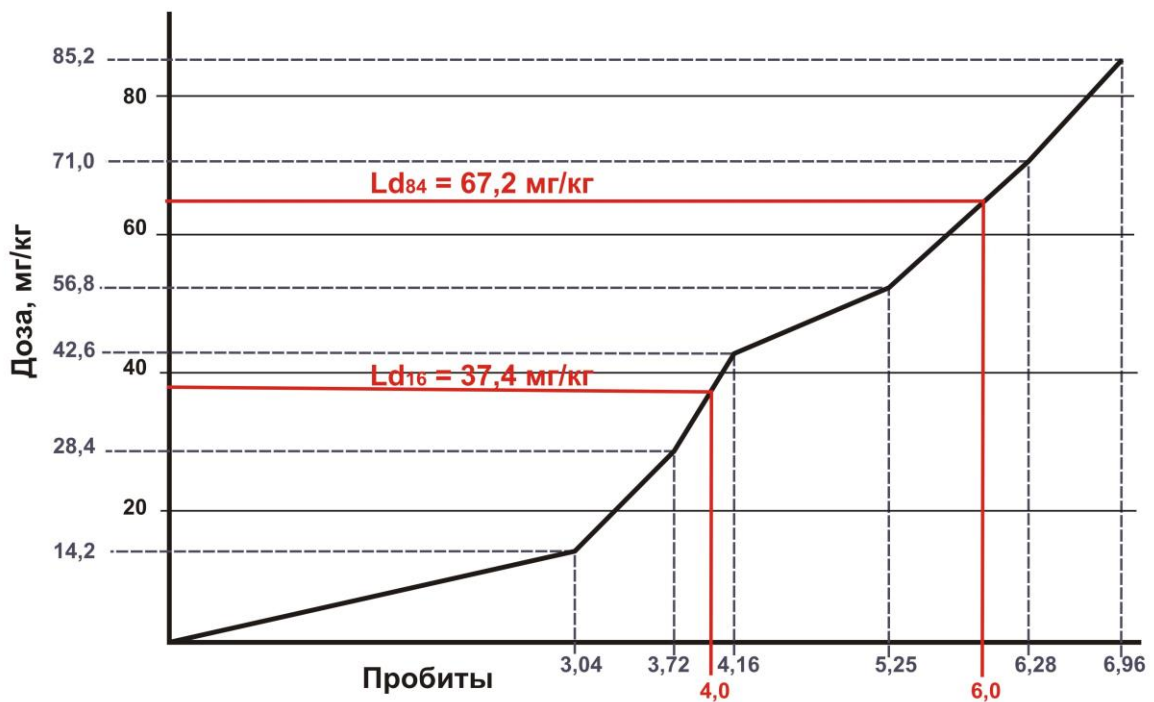


Рисунок 5 – Острая токсичность селевита для лабораторных крыс

Показатель ошибки средней дозы эффекта SLD_{50} при расчете острой токсичности для белых крыс, расчет по формуле 2:

$$SLD_{50} = \frac{67,20 - 37,40}{80} = 0,37 \text{ мг/кг.}$$

Таблица 4 – Острая токсичность препарата «Селевит» при однократном внутрижелудочном введении (мг/кг)

Вид животных	Параметры токсичности					SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	12,1	24,75	45,9	59,63	81,0	±0,58
Белые крысы	12,5	37,4	52,5	67,2	85,2	±0,37

Исходя из результатов опыта по изучению острой токсичности препарата «Селевит» на белых лабораторных мышах и белых лабораторных крысах при однократном внутрижелудочном введении (таблица 4) его можно классифицировать по ГОСТ 12.1.007-76 и отнести ко 2 классу опасности.

Изучение острой токсичности мебисела. Для нахождения максимально переносимой дозы сформировали десять групп белых мышей живой массой 25-30 г по пять голов в каждой группе. Масляный раствор в концентрации 30% вводили внутрижелудочно мышам из первой группы в дозе 0,2 мл, второй – 0,4 мл, третьей – 0,6 мл, четвертой – 0,8 мл, пятой – 1 мл (максимальный объем для внутрижелудочного введения). Поскольку был введен максимальный объем препарата, принято решение шестую группу сделать контролем по отношению к предыдущим, мышам данной группы ввели 1 мл стерильного персикового масла, и установили наблюдение. На протяжении недели поведение, прием корма и общее состояние животных из всех групп, включая тех, которым ничего не вводили, было без видимых изменений и различий. Таким образом, максимальная доза, которая была введена пятой группе, составила 59,94 мг/кг живой массы и не явилась токсичной.

Для нахождения максимально переносимой дозы сформировали дополнительно шесть групп мышей по пять голов в каждой, причем тех животных, которые относились к ранее сформированным группам, распределили в разные группы (таблица 5).

Таблица 5 – Схема введения мебисела белым лабораторным мышам
для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза мебисела на 1 голову, мг	Объем персикового масла, мл	Доза мебисела, мг/кг
1	5	2,1	0,49	70
2	5	2,4	0,49	80
3	5	2,7	0,49	90
4	5	3,0	0,49	100
5	5	3,3	0,49	110
6	5	3,6	0,49	120
7	5	3,9	0,49	130
8	5	4,2	0,49	140
9	5	4,5	0,49	150
10	5	4,8	0,49	160
11	5	5,1	0,49	170
12	5	5,4	0,49	180
13	5	5,7	0,49	190
14	5	6,0	0,49	200
15	5	-	0,49	-
16	5	-	-	-

В итоге получилось вновь десять групп, которые опять выдерживали на двухнедельном карантине. Действующее вещество препарата взвешивали и разбавляли персиковым маслом до получения 0,5 мл. Первой группе ввели полученный препарат из расчета 70 мг/кг, второй – 80 мг/кг, третьей – 90 мг/кг, четвертой – 100 мг/кг, пятой 110 мг/кг, шестой -120 мг/кг, седьмой – 130 мг/кг, восьмой – 140 мг/кг, девятой – 150 мг/кг, десятой – 160 мг/кг, одиннадцатой – 170 мг/кг, двенадцатой – 180 мг/кг, тринадцатой – 190 мг/кг, четырнадцатой – 200 мг/кг, мышам из пятнадцатой группы – по 0,5 мл персикового масла, а животным из шестнадцатой группы – не вводили ничего. За животными наблюдали 48 часов, основанием для назначения возрастающих доз препарата или завершения эксперимента служило наличие или отсутствие клинических признаков отравления. При наблюдении за мышами из четырнадцатой группы, через 3 – 3,5 часа после введения препарата, отмечалось изменение их поведения, выразившееся в

гиподинамии, отсутствии аппетита и потребления воды, у отдельных особей такое состояние периодически обратимо переходило в угнетение вплоть до нарушения реакции на внешние раздражители. В течении суток клиническое состояние всех животных из данной группы пришло в норму и от контрольных не отличалось. В остальных группах изменений клинического статуса у лабораторных животных не наблюдали.

После сорока восьмичасового наблюдения от животных были получены пробы крови для гематологического исследования. При анализе данных исследований морфологического состава крови (таблица 6) следует отметить, что через двое суток после введения различных доз мебисела у животных из групп с первой по одиннадцатую отклонений от нормы не наблюдалось и значимых отличий от белых мышей, которым вводили только персиковое масло и тех которым ничего не вводили, тоже не зафиксировано. В тринадцатой группе отмечено статистически достоверное отличие уровня гемоглобина, который у животных из данной группы был меньше на 25% чем у мышей из пятнадцатой группы и на 24% меньше чем у мышей из шестнадцатой группы. У животных из четырнадцатой группы уровень гемоглобина также статистически достоверно был ниже чем в пятнадцатой группе на 28% и на 27% ниже чем в шестнадцатой группе соответственно. Количество эритроцитов и лейкоцитов, а также показатели лейкоцитарной формулы находились в пределах референтных значений и статистически по группам не отличались.

Исходя из проведенного гематологического исследования крови за максимально переносимую дозу мебисела для белых мышей была принято количество действующего вещества на единицу веса введенное в тринадцатой группе и составившее 190 мг/кг, поскольку именно при его наименьшем воздействии отмечен эффект статистически достоверного отличия в показателях относительно контрольных групп.

Таблица 6 – Гематологические показатели белых мышей при изучении максимально-переносимых доз мебисела (n=5)

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	119,4±7,9	9,32±0,61	9,59±0,73	1,10±0,55	3,20±1,29	-	2,80±1,02	22,6±1,76	64,6±4,93	3,20±0,89
2	126,2±8,4	10,06±0,83	9,24±0,81	1,80±1,19	3,00±0,94	-	3,20±1,79	19,4±1,85	67,8±5,69	3,00±0,94
3	114,9±6,7	9,18±0,69	10,46±0,62	1,40±0,27	3,80±1,14	-	3,80±1,39	21,5±1,73	63,8±5,24	3,60±1,44
4	117,2±7,0	8,46±0,66	10,09±0,88	1,20±0,22	2,80±0,74	-	3,00±0,79	27,4±2,24	66,4±4,48	2,80±1,14
5	122,4±8,1	9,44±0,71	8,34±0,66	1,20±0,55	3,60±1,34	-	3,20±0,89	23,8±1,91	71,1±6,28	3,60±0,84
6	115,3±7,2	8,36±0,53	9,89±0,74	1,80±1,08	3,40±1,35	-	2,80±0,65	26,9±1,69	65,6±5,31	2,80±2,28
7	112,7±6,8	8,82±0,59	10,37±0,81	1,60±0,27	3,60±1,79	-	3,40±1,04	19,7±1,42	72,9±6,83	3,20±1,14
8	118,1±6,1	8,19±0,49	10,94±0,89	1,20±0,45	2,60±0,91	0,60±0,45	2,80±0,96	24,8±2,06	64,1±5,18	3,40±0,84
9	102,9±6,8	8,37±0,54	10,42±0,76	1,60±0,57	3,00±1,58	0,20±0,22	3,20±1,39	27,5±1,99	63,7±4,87	3,00±1,00
10	96,1±5,4	8,24±0,51	9,33±0,68	1,80±0,89	3,20±0,55	-	3,40±1,15	22,8±1,48	66,9±5,59	2,80±1,64
11	93,5±5,1	8,13±0,44	8,87±0,61	1,60±0,45	3,00±0,94	-	3,40±1,67	28,1±1,96	61,5±4,42	3,20±0,74
12	92,6±5,7	8,21±0,49	9,79±0,76	1,40±0,55	3,80±0,55	0,20±0,22	2,80±1,02	25,3±1,64	70,1±5,26	3,60±1,48
13	84,9±5,2*	8,07±0,45	10,71±0,84	2,00±0,35	3,80±1,34	0,40±0,27	3,00±0,79	21,9±1,43	73,7±4,81	3,60±0,27
14	81,8±4,9*	8,09±0,49	11,12±0,93	1,80±0,42	4,40±0,84	-	2,60±0,91	18,6±2,13	76,8±5,44	4,00±0,50
15	113,2±6,91	9,03±0,57	9,54±0,65	1,60±0,89	3,20±0,55	0,80±0,89	3,20±1,24	24,4±1,59	67,5±4,53	2,80±1,14
16	111,9±7,36	9,21±0,62	9,42±0,71	1,20±0,65	3,60±0,45	0,20±0,22	3,00±1,17	27,1±1,83	63,2±5,01	3,40±1,44

* p<0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;

Мо – моноциты.

Для проведения острого опыта сформировали шесть групп белых мышей по восемь животных в каждой. В первой группе ввели такое количество действующего вещества препарата, чтобы доза составляла 85 мг/кг (близкая к МПД). Далее дозу увеличивали с постоянным интервалом, за который принято 85 мг/кг. Во второй группе, аналогично первой, ввели препарат из расчета 170 мг/кг, в третьей – 255 мг/кг, в четвертой – 340 мг/кг, в пятой – 425 мг/кг и в шестой – 510 мг/кг соответственно (таблица 7). За животными установили наблюдение в течении 48 часов.

Таблица 7 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности препарата «Мебисел» на белых лабораторных мышах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность Ъ, %	Пробиты
1	85	8	0	8	0	3,13
2	170	8	1	7	12,5	3,85
3	255	8	2	6	25	4,33
4	340	8	4	4	50	5,00
5	425	8	7	1	87,5	6,15
6	510	8	8	0	100	6,87

Установлено, что после введения 85 мг/кг в первой группе не наступило летальных исходов (пробит 3,13), все животные не подавали признаков токсического поражения за период наблюдения. Во второй группе погибла одна белая мышь, что выразилось в летальность равную 12,5% и соответствовало пробиту равному значению 3,85. В третьей группе за опытный период пало два животных, что составило 25%-ю летальность и соответствовало пробиту 4,33. В четвертой группе летальный исход зарегистрирован у четырех животных, или 50%, то есть пробитному значению 5,00. В пятой группе погибли семь белых мышей, что выражается в 87,5%-ю летальность и соответствует пробиту 6,15. В шестой группе

наблюдали 100%-ю летальность, то есть, пробит составил 6,87. Используя данные таблицы 14 провели вычисления летальных доз мебисела для данного вида лабораторных животных.

Расчет среднесмертельной дозы для белых мышей по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(255 \times 12,5) + (425 \times 12,5) + (595 \times 25) + (765 \times 37,5) + (935 \times 12,5)}{200} = 318,75 \text{ мг/кг}$$

После определения среднесмертельной летальной дозы перешли к определению LD_{16} и LD_{84} , для чего были построены пробитные графики (рисунок б).

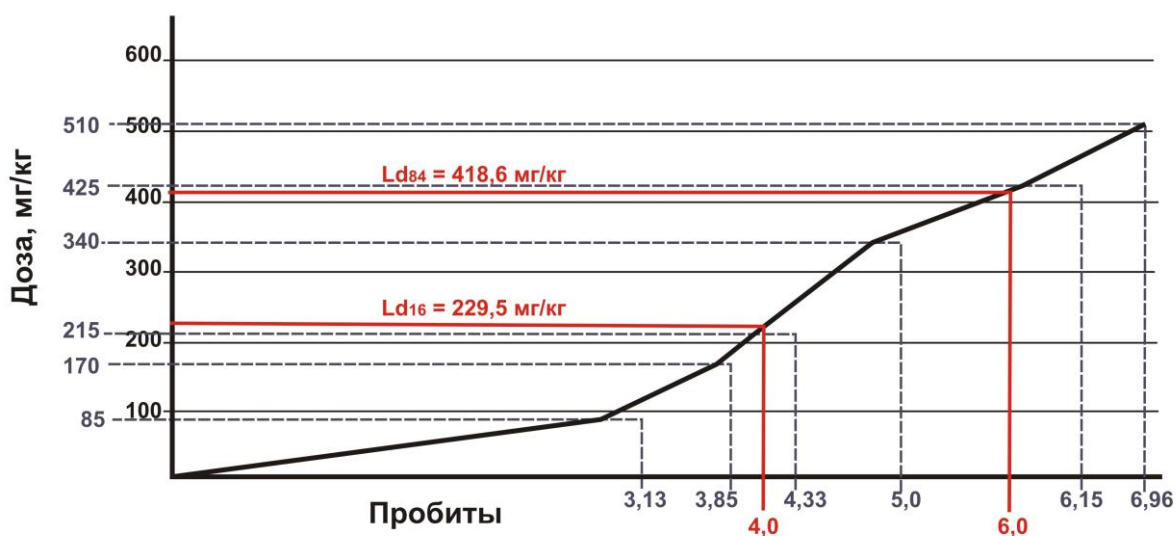


Рисунок б – Острая токсичность мебисела для белых лабораторных мышей

При проведении соответствующих графических расчетов установлено, что для белых лабораторных мышей LD_{16} составляет 229,5 мг/кг, а LD_{84} – 418,6 мг/кг.

Расчет ошибки средней величины дозы для белых мышей, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{418,6 - 229,5}{64} = 2,95 \text{ мг/кг.}$$

Для определения максимально переносимой дозы мебисела для крыс были сформированы опытные и контрольные группы по пять голов в каждой с учетом имеющихся данных аналогичного опыта на белых лабораторных

мышцах. Животным при помощи желудочного зонда вводили раствор действующего вещества препарата в персиковом масле. Сформировали семь групп, схема введения представлена в таблице 15. В первой группе ввели мебисел из расчета 70 мг/кг, во второй группе – 80 мг/кг, в третьей группе – 90 мг/кг, в четвертой группе – 100 мг/кг, в пятой – 110 мг/кг соответственно. В шестой группе вводили 1 мл персикового масла, то есть объем растворителя аналогичный использовавшемуся в предыдущих группах, а в седьмой группе не вводили ни действующего вещества, ни растворителя, данные группы являлись контрольными (таблица 8).

Таблица 8 – Схема введения мебисела белым лабораторным крысам для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза мебисела на 1 голову, мг	Объем персикового масла, мл	Доза мебисела, мг/кг
1	5	9,1	1,0	70
2	5	10,4	1,0	80
3	5	11,7	1,0	90
4	5	13,0	1,0	100
5	5	14,3	1,0	110
6	5	-	1,0	-
7	5	-	-	-

За животными установили наблюдение в течении 48 часов, в процессе которого установили, что в первой, второй и третьей группах значимых изменений клинического статуса лабораторных крыс не было. Животные охотно принимали корм и воду, сохраняли подвижность, физиологически реагировали на внешние раздражители. В четвертой группе наблюдалось незначительное угнетение, выразившееся в гиподинамии, снижении аппетита, притуплении реакции на раздражители. В пятой группе угнетение у животных было выраженным, началось примерно через 45 минут после введения препарата и продолжалось до 2,5 часов. Крысы из данной группы

отказывались от приема корма и воды, у отдельных животных наблюдалось отсутствие реакции на раздражители и легкой степени цианоз и иктеричность конъюнктивы. Исходя из клинического состояния животных в данной группе эффект сочли достаточным для суждения о токсическом воздействии препарата и дальнейшее увеличение дозы прекратили. У всех подопытных животных взяли кровь для проведения гематологического анализа.

При анализе результатов гематологического исследования крови лабораторных крыс установлено, что статистически достоверная разница в уровне гемоглобина была в четвертой и пятой группах (таблица 9). Также достоверные различия наблюдались в пятой группе и касались они количества эритроцитов, лейкоцитов и лимфоцитов. С учетом того, что при введении дозы равной 100 мг/кг статистически достоверные различия в гематологических показателях наступили, и она была наименьшей из тех, которые приводили к таковым сдвигам, принято решение считать ее максимально-переносимой.

Таблица 9 – Гематологические показатели белых лабораторных крыс при изучении максимально-переносимых доз мебисела (n=5)

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	83,6±6,91	9,11±0,69	14,43±1,08	0,20±0,22	2,80±0,89	0,20±0,22	2,40±1,40	27,2±2,04	69,6±5,21	4,80±1,56
2	81,2±6,18	8,23±0,64	13,67±0,91	0,40±0,27	2,20±1,75	0,20±0,22	3,40±1,35	28,1±1,66	64,7±4,28	5,20±1,47
3	69,8±5,44	7,95±0,71	16,92±1,14	0,20±0,22	3,20±1,88	-	3,00±0,79	26,2±2,34	70,9±5,80	4,40±1,48
4	63,2±4,29*	7,54±0,61	17,38±1,23	0,40±0,45	3,60±1,67	-	2,20±0,65	24,5±1,70	79,3±5,44	6,60±0,89
5	56,1±5,01*	6,48±0,46*	18,42±1,16*	0,60±0,67	4,00±2,24	0,20±0,22	2,80±1,82	24,1±2,13	82,6±5,29*	5,60±1,15
6	84,2±6,74	8,78±0,77	15,20±1,37	0,60±0,45	2,40±1,68	0,40±0,27	3,40±1,04	26,4±1,96	71,2±6,17	4,80±1,71
7	82,9±5,12	9,23±0,57	14,81±0,99	0,40±0,27	3,20±0,89	-	2,60±1,25	28,6±1,89	66,1±4,78	4,20±1,47

* p<0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;

Мо – моноциты.

В опыте по определению летальных доз мебисела для белых лабораторных крыс использовали шесть групп животных разделенных по принципу аналогов. Внутривенно вводили действующее вещество мебисела растворенное персиковым маслом. В первой группе назначали стартовую дозу ориентируясь на ранее определенную максимально-переносимую. Далее по возрастанию дозу в группах увеличивали с постоянным интервалом, значение которого равнялось стартовой дозе. В итоге, в первой группе вводили количество мебисела исходя из расчетной дозировки соответствующей 90 мг/кг массы тела, во второй – 180 мг/кг, в третьей – 270 мг/кг, в четвертой – 360 мг/кг, в пятой – 450 мг/кг и в шестой – 540 мг/кг соответственно. За крысами наблюдали в течении 48 часов регистрируя гибель животных и выражая ее в процентах летальности и пробитах соответствующих эффекту (таблица 10).

Таблица 10 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности препарата мебисел на белых лабораторных крысах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	90	8	0	8	0	3,13
2	180	8	1	7	12,5	3,85
3	270	8	2	6	25	4,33
4	360	8	5	3	62,5	5,32
5	450	8	6	2	75	5,67
6	540	8	8	0	100	6,87

Установили, что доза мебисела равная 90 мг/кг, введенная лабораторным животным из первой группы, не послужила причиной гибели животных, и в этой группе летальность была нулевой, что по методике соответствует значению пробита 3,13. Во второй группе пала одна из восьми лабораторных крыс, что выразилось в 12,5%-ю летальность и данный эффект

соответствовал пробиту 3,85. В третьей группе погибли два животных или 25% от количества крыс в группе, что по значению можно выразить значением пробита 4,33. В четвертой группе летальный исход наступил у пяти из восьми подопытных животных, что характеризовалось 62,5%-й летальностью и пробитным значением 5,32. В пятой группе выжило только две лабораторных крысы, летальность равнялась 75%, а значение пробита составило 5,67. В шестой группе погибли все лабораторные животные, для данной группы пробит равен 6,87.

Расчет среднесмертельной дозы для белых крыс по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(270 \times 12,5) + (450 \times 12,5) + (630 \times 37,5) + (810 \times 12,5) + (990 \times 25)}{200} = 337,5 \text{ мг/кг}$$

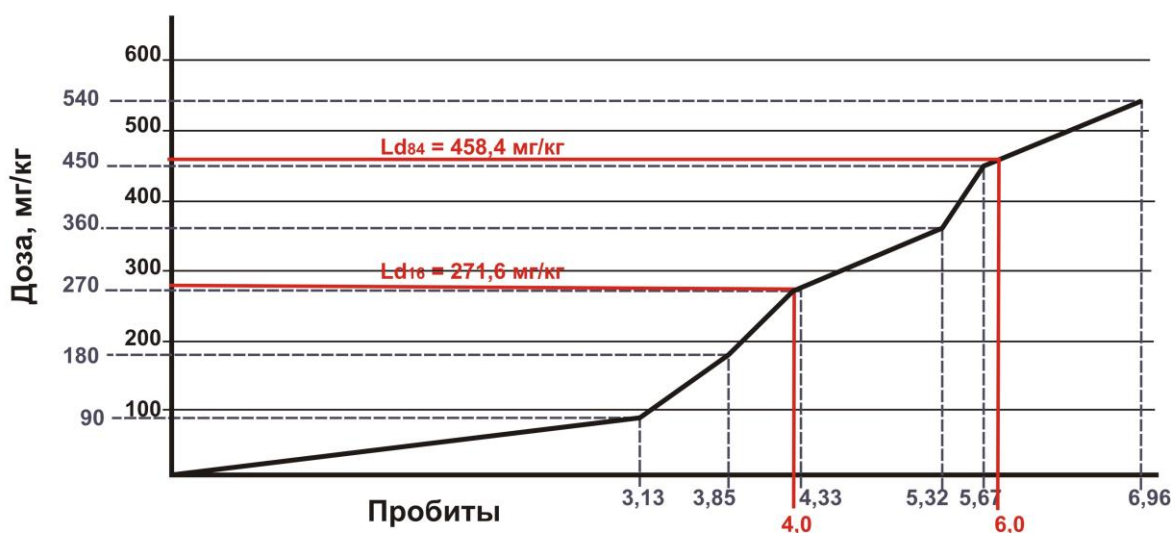


Рисунок 7 – Острая токсичность мебисела для белых лабораторных крыс.

Значение дозы LD_{16} составило 271,6 мг/кг, дозы – LD_{84} , составившее 458,4 мг/кг (рисунок 7), значение ошибки средней величины дозы – 2,91 мг/кг.

Расчет ошибки средней величины дозы для белых крыс, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{458,4 - 271,6}{64} = 2,91 \text{ мг/кг.}$$

В результате полученных экспериментов установлены параметры острой токсичности препарата «Мebисел» (таблица 11). Учитывая значения

летальных доз, установленных в остром, опыте данный препарат можно отнести к третьему классу по ГОСТ 12.1.007-76 – к веществам умеренно опасным.

Таблица 11 – Острая токсичность препарата «Мебисел» при однократном внутримышечном введении (мг/кг)

Вид животных	Параметры токсичности					SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	186	229,5	318,7	418,6	510	±2,95
Белые крысы	97,9	271,6	337,5	458,4	540	±2,91

Изучение острой токсичности препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных. Вначале определили максимально переносимые дозы препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных, для этого сформировали 10 групп белых мышей по 5 животных в каждой (таблица 12). Учитывая специфику компонентов действующего вещества препарата в первой группе животных его ввели внутривенно из расчета 10 мг/кг массы тела в растворенном виде. В качестве растворителя использовали воду для инъекций.

Аналогичным способом действующее вещество препарата ввели в других группах, но исходили из того, что мыши из второй группы получали по 20 мг/кг, в третьей – 30 мг/кг, в четвертой – 40 мг/кг, в пятой – 50 мг/кг, в шестой – 60 мг/кг, в седьмой – 70 мг/кг, в восьмой – 80 мг/кг и в девятой – 90 мг/кг соответственно. В десятой группе лабораторным животным вводили 0,49 мл воды для инъекций.

За время наблюдения, которое составило 48 часов, у животных относящихся к первой, второй, третьей, четвертой, пятой и шестой группам видимых изменений клинического статуса не установлено. Мыши принимали

корм и воду сохраняя аппетит, были подвижны, динамика их движений были физиологически скоординированы.

Таблица 12 – Схема введения препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных белым лабораторным мышам для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза препарата на 1 голову, мг	Объем воды для инъекций, мл	Доза препарата, мг/кг
1	5	0,24	0,49	10
2	5	0,48	0,49	20
3	5	0,72	0,49	30
4	5	0,97	0,49	40
5	5	1,20	0,49	50
6	5	1,45	0,49	60
7	5	1,70	0,49	70
8	5	1,94	0,49	80
9	5	2,20	0,49	90
10	5	-	0,49	-

В седьмой группе у опытных животных в первые сутки наблюдалась заметная гиподинамия. У мышей из восьмой группы наблюдали выраженную депрессию, отсутствие аппетита, животные сбивались в кучу в углах клетки и подолгу сидели в таком положении, практически не реагируя на внешние раздражители. В девятой группе наблюдалось тяжелое угнетение из всех мышей, периодически у отдельных животных наступали приступы тремора, длившиеся от пяти до двадцати минут в среднем. Животные отказывались от корма и воды, у некоторых из них наблюдалось развитие цианоза видимых слизистых оболочек и кожных покровов. В данной группе за время наблюдения погибло одно животное. В десятой группе видимых изменений в поведении и клиническом состоянии белых мышей отмечено не было.

Таблица 13 – Гематологические показатели белых мышей при изучении максимально-переносимых доз препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (n=5)

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	98,7±7,82	10,33±0,78	9,38±0,72	1,40±0,57	2,60±0,76	-	3,80±1,52	26,82±2,21	62,49±0,54	3,60±0,76
2	109,6±8,94	9,38±0,65	9,21±0,63	1,20±0,65	2,80±0,96	-	4,20±1,34	28,26±2,19	66,13±5,28	2,80±0,42
3	113,2±9,41	10,17±0,81	10,03±0,66	0,80±0,65	3,20±0,82	-	3,60±0,91	24,31±2,04	71,63±5,71	3,20±0,89
4	91,6±7,27	9,09±0,73	9,57±0,70	1,40±0,84	2,80±0,65	-	3,40±1,72	21,47±1,96	73,31±6,39	3,40±0,76
5	86,5±6,48*	8,75±0,63	10,87±0,58	0,80±0,42	3,20±1,19	-	2,80±0,74	22,39±2,05	72,12±5,48	3,80±0,65
6	86,1±6,54*	8,59±0,65	10,49±0,74	1,20±0,65	3,80±0,82	0,40±0,27	3,40±1,04	20,98±1,91	70,87±6,19	3,80±1,14
7	82,4±5,97*	8,64±0,76	9,97±0,63	1,60±0,45	3,00±0,79	0,20±0,22	2,40±0,76	20,73±1,82	76,15±5,88	4,00±1,22
8	79,7±6,11*	7,92±0,69*	11,34±0,91	1,00±0,61	3,40±0,76	-	2,60±0,57	21,14±2,17	78,23±6,39	3,80±1,47
9	74,3±5,21*	7,74±0,61*	12,21±0,87*	2,40±1,15	3,20±0,65	0,60±0,45	2,00±0,50	19,44±1,78*	81,93±6,71	4,60±0,84
10	110,7±8,15	10,26±0,74	9,42±0,59	0,60±0,45	2,40±1,10	-	4,20±0,82	27,11±2,16	64,28±4,74	3,20±1,29

* $p < 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;

Мо – моноциты.

При анализе результатов исследования крови (таблица 13), установили, что уровень гемоглобина у белых мышей с нарастанием значения дозы действующего вещества препарата пропорционально уменьшался. Так, в пятой группе, которой вводили 50 мг/кг, разница в количестве гемоглобина в крови по сравнению с контрольной группой была статистически достоверна. В шестой, седьмой, восьмой и девятой группах уровень гемоглобина также достоверно отличался от контроля. Количество эритроцитов в восьмой и девятой группах оно было несколько ниже референтных показателей для данного вида животных и достоверно отличалось от показателей, зафиксированных в контрольной группе. Выраженного лейкоцитоза у подопытных животных не наблюдали, во всех группах количество лейкоцитов не выходило за пределы физиологически нормального, но при этом все же несколько больше оно было в группах, которым вводили более высокие дозы препарата, а в девятой группе достоверно отличалось от контроля. Похожая картина наблюдалась относительно уровня лимфоцитов. Не смотря на то, что их количество по группам статистически достоверно не отличалось от контрольной, больше оно было у тех мышей, которым вводили более высокие дозы препарата. Уровень палочкоядерных нейтрофилов с нарастанием количества введенного действующего вещества уменьшался, но статистически достоверные различия зафиксированы только в девятой группе. Остальные показатели лейкоцитарной формулы, отраженные в таблице 13 статистически значимых отличий между контрольной группой и остальными группами не имели. Исходя из того, что в качестве максимально-переносимой дозы принимается та, введение которой приводит к статистически достоверному изменению значимого показателя, сочли за таковую у препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных относительно белых мышей введенную в пятой группе и равную 50 мг/кг.

В проведении острого опыта по установлению летальных доз препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных

животных для белых мышей (таблица 14) в качестве стартовой дозы использовали максимально-переносимую для данного вида животных, и интервал постоянного увеличения для каждой из последующих групп равнялся ее значению. При его выполнении, белым мышам, разделенным с учетом принципа аналогов на шесть групп включающих по 10 животных в каждую, вводили внутривенно действующее вещество препарата, разведенное в воде для инъекций в соответствующих дозах.

Таблица 14 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных на белых лабораторных мышах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность Б, %	Пробиты
1	50	10	0	10	0	3,04
2	100	10	2	8	20	4,16
3	150	10	4	6	40	4,75
4	200	10	6	4	60	5,25
5	250	10	9	1	90	6,28
6	300	10	10	0	100	6,96

Так, в первой группе ввели каждому животному по 50 мг/кг, во второй группе – по 100 мг/кг, в третьей группе – по 150 мг/кг, в четвертой группе – по 200 мг/кг, в пятой группе – по 250 мг/кг и в шестой группе – 300 мг/кг соответственно.

В первой группе за период наблюдения гибели животных не отмечено, соответственно летальность была равна нулю, а в пробитах это соответствовало значению 3,04. Во второй группе на второй и четвертый дни наблюдения погибли по одной подопытной мыши, летальность составила 20%, что соответствовало пробитному значению 4,16. В третьей группе за опытный период наступила смерть четырех белых мышей или 40% от общего

количества, и выразилось это пробитом равным 4,75. В четвертой группе наступила гибель шести животных, то есть летальность была равна 60%, а значение пробита – 5,25. В пятой группе пали девять из десяти мышей, что соответствовало 90% летальности и пробиту равному 6,28. В шестой группе наблюдали 100% летальность, причем все животные погибли в первый же день, в течении нескольких часов после введения соответствующей дозы препарата, и пробитом данного эффекта считается 6,96.

Расчет среднесмертельной дозы для белых мышей по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(150 \times 20) + (250 \times 20) + (350 \times 20) + (450 \times 30) + (550 \times 10)}{200} = 170 \text{ мг/кг}$$

При построении пробитного графика установили, что значения доз LD_{16} и LD_{84} равно 91,6 мг/кг и 238,3 мг/кг соответственно (рисунок 8).

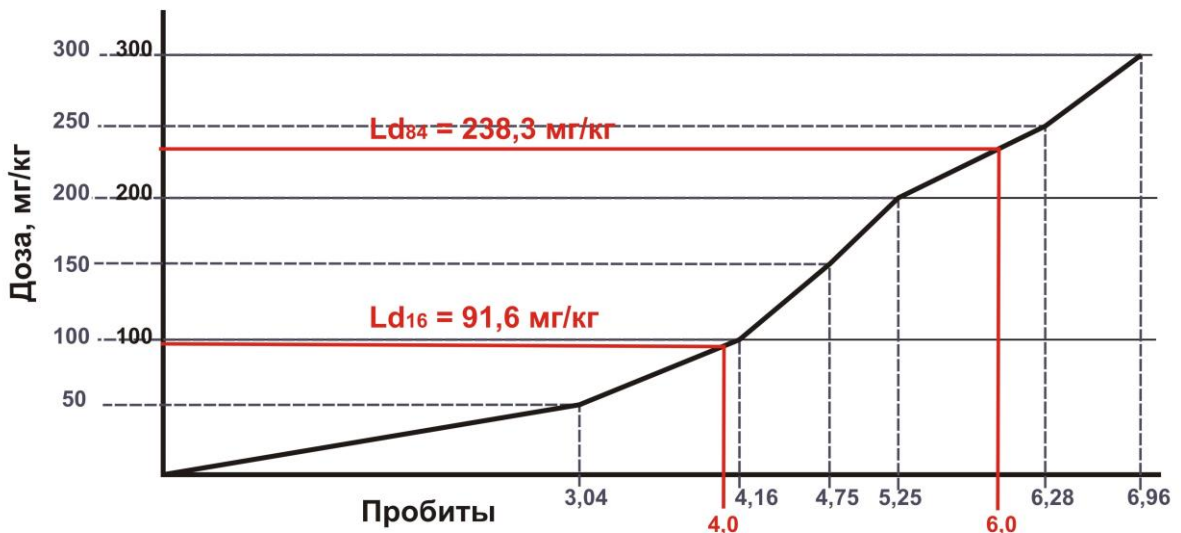


Рисунок 8 – Острая токсичность препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных для белых лабораторных мышей.

Расчет ошибки средней величины дозы для белых мышей, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{238,3 - 91,6}{80} = 1,83 \text{ мг/кг.}$$

Аналогичное исследование провели на белых лабораторных крысах. В начале установили максимально-переносимую дозу. Для этого сформировали десять групп белых лабораторных крыс, по пять особей в каждой группе. Вес

животных на момент исследования составлял в среднем $137,2 \pm 9,6$ граммов. Ввели действующее вещество препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных растворенное в воде для инъекций однократно, внутривенно в дозах аналогичных тем которые применялись в опыте с белыми мышами. В итоге, в первой группе доза составила 1,37 мг на животное или 10 мг/кг массы тела, во второй – 2,74 мг или 20 мг/кг, в третьей – 4,1 мг или 30 мг/кг, в четвертой – 5,47 мг или 40 мг/кг, в пятой – 6,84 мг или 50 мг/кг, в шестой – 8,50 мг или 60 мг/кг, в седьмой – 9,57 мг или 70 мг/кг, в восьмой – 10,94 мг или 80 мг/кг, в девятой – 12,3 мг/кг или 90 мг/кг. В десятой группе вводили соответствующий объем растворителя без действующего вещества, и она служила контролем (таблица 15).

В процессе наблюдения за лабораторными животными, которым вводили препарат в различных дозах, установили, что клинических признаков токсического поражения не наблюдали в первой, второй, третьей, четвертой, пятой и контрольной группах. В шестой группе у животных наблюдалась ограниченность движений сонливость, они меньше потребляли корма чем контрольные реже принимали воду. В седьмой группе наблюдались более выраженные изменения поведения, заключающиеся в притуплении реакции на внешние раздражители, в первые сутки у крыс из данной группы практически полностью был утрачен аппетит и повышена жажда. Клиническое состояние осложнялось периодическими непродолжительными приступами тремора, средней выраженности. Животные из восьмой и девятой групп в первые сутки после введения соответствующих доз препарата были крайне угнетены, они не принимали корм и воду, мышечная дрожь наступала в виде частых, выраженных и продолжительных приступов, у отдельных животных наблюдались изменения видимых слизистых оболочек в виде цианоза и истеричности. За период наблюдения в восьмой группе погибло одно животное, а в девятой две крысы.

Таблица 15 – Схема введения препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных белым лабораторным крысам для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза препарата на 1 голову, мг	Объем воды для инъекций, мл	Доза препарата, мг/кг
1	5	1,37	1,0	10
2	5	2,74	1,0	20
3	5	4,10	1,0	30
4	5	5,47	1,0	40
5	5	6,84	1,0	50
6	5	8,20	1,0	60
7	5	9,57	1,0	70
8	5	10,94	1,0	80
9	5	12,30	1,0	90
10	5	-	1,0	-

У всех выживших подопытных животных взяли кровь и провели гематологическое исследование. При его анализе установили, что в первой, второй, третьей, четвертой, пятой, шестой и десятой группах значимых различий не наблюдалось (таблица 16). Уровень гемоглобина в седьмой, восьмой и девятой группах хоть и не выходил за пределы физиологической нормы для данного вида животных, но статистически достоверно отличался от контроля. Количество лейкоцитов в восьмой и девятой группах находилось на нижних границах справочных значений и достоверно было ниже чем в десятой группе. Уровень лейкоцитов во всех группах был в пределах нормы, но в девятой группе его значения достоверно отличались от контроля в сторону увеличения. Количество палочкоядерных нейтрофилов в восьмой и девятой группах было достоверно ниже среднего значения данного показателя в контрольной группе.

Таблица 16 – Гематологические показатели белых лабораторных крыс при изучении максимально-переносимых доз препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (n=5)

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	86,4±5,49	7,69±0,63	14,56±1,19	0,80±0,65	3,00±0,87	-	2,60±1,04	27,43±1,89	63,61±5,51	2,80±0,74
2	92,0±6,21	7,31±0,57	15,09±1,23	0,60±0,45	2,60±0,76	-	3,40±0,57	28,14±2,01	62,77±5,99	3,40±0,76
3	84,7±5,92	7,52±0,61	14,47±1,11	0,40±0,27	3,00±0,61	0,20±0,22	3,20±0,42	29,31±2,47	69,26±6,21	2,60±0,57
4	79,6±6,03	6,98±0,49	15,87±1,42	0,60±0,67	3,20±0,65	-	3,60±1,14	27,58±2,23	64,82±5,69	3,20±0,74
5	75,8±5,47	7,12±0,54	17,04±1,27	1,00±0,61	3,60±0,91	0,40±0,27	2,20±1,30	25,24±1,42	67,44±5,37	3,00±0,79
6	77,4±5,21	6,52±0,51	17,22±1,39	0,80±0,65	2,80±0,82	0,40±0,27	3,40±0,76	23,37±1,56	72,94±5,95	3,80±0,96
7	72,1±4,49*	6,13±0,44	18,11±1,69	0,60±0,45	3,20±0,96	-	2,20±0,65	23,01±1,49	76,72±6,34	3,60±0,76
8	64,9±3,78*	5,59±0,47*	18,43±1,79	1,00±0,35	3,80±1,14	0,40±0,27	1,60±0,45	22,16±1,34*	77,18±5,92	3,80±1,92
9	59,3±3,42*	5,21±0,39*	20,41±1,93*	0,60±0,27	3,60±0,57	-	2,00±0,50	20,22±1,49*	82,27±6,11*	4,40±1,35
10	89,2±5,87	7,44±0,58	14,92±1,08	0,80±0,42	2,80±1,52	0,20±0,22	3,20±0,96	27,81±1,96	63,28±4,19	3,00±1,06

* p<0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;

Мо – моноциты.

Количество лейкоцитов в девятой группе достоверно было выше чем в контроле. Остальные показатели лейкоцитарной формулы значимых различий между группами не имели.

В определении максимально-переносимой дозы препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных для белых лабораторных крыс исходили не только из клинического эффекта, которым сопровождалось введение различных его доз, но и ориентировались на значения результатов исследования крови. Так, в качестве определяемой дозы была принята введенная в седьмой группе, которая равнялась 70 мг/кг, поскольку именно при ее введении появились статистически значимые достоверные отличия в уровне гемоглобина между группами. В последствии ее решили уменьшить до 63,2 мг/кг, поскольку при введении 70 мг/кг наблюдались клинические признаки токсикологического воздействия.

Для проведения острого опыта сформировали шесть групп животных, по десять особей в каждой. За стартовую дозу приняли 63,2 мг/кг. Ее значение являлось интервалом в увеличении вводимой дозы с возрастанием кратности групп (таблица 17).

Таблица 17 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных на белых лабораторных крысах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	63,2	10	0	10	0	3,04
2	126,4	10	3	7	30	4,48
3	189,6	10	7	3	70	5,52
4	252,8	10	8	2	80	5,84
5	316	10	9	1	90	6,28
6	379,2	10	10	0	100	6,96

После двухсуточного наблюдения отмечено, что в первой группе выжили все подопытные лабораторные крысы, летальности не наблюдалось и пробитное значение равно 3,04. Во второй группе погибли три животных, что выражалось 30% летальностью и значением пробита равным 4,48. В третьей группе пало семь лабораторных крыс, что соответствовало летальности 70% и пробиту 5,52. В четвертой группе погибли восемь животных или 80% от общего количества, соответственно пробит был равен 5,84. В пятой группе выжила только одна белая лабораторная крыса, летальность была на уровне 90%, а значение пробита 6,28. В шестой группе летальность составила 100%, что соответствовало пробиту 6,96.

Расчет среднесмертельной дозы для белых крыс по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(189,6 \times 30) + (316 \times 40) + (442,4 \times 10) + (568,8 \times 10) + (695,2 \times 10)}{200} = 176,9 \text{ мг/кг}$$

Летальные дозы LD_{16} и LD_{84} определяли также, как и для белых мышей (рисунок 9).

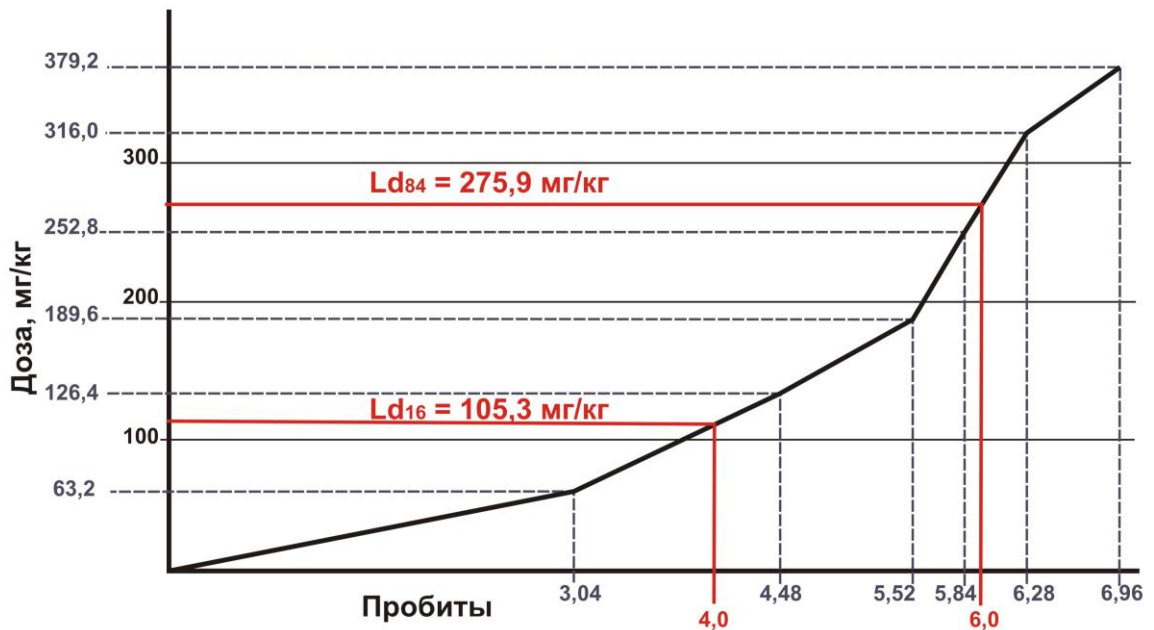


Рисунок 9 – Острая токсичность препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных для белых лабораторных крыс

Расчет ошибки средней величины дозы для белых крыс, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{275,9 - 105,3}{80} = 2,13 \text{ мг/кг}$$

Исходя из полученных результатов в проведенных экспериментах (таблица 18), препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных для животных можно отнести по ГОСТ 12.1.007-76 к 3-му классу опасности – вещества умеренно опасные, поскольку среднесмертельная доза при однократном внутрижелудочном введении находится в интервале 150 - 5000 мг/кг.

Таблица 18 – Острая токсичность препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных при однократном внутрижелудочном введении, мг/кг

Вид животных	Параметры токсичности					SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	50	91,6	170,0	238,3	300	±1,83
Белые крысы	63,2	105,3	176,9	275,9	379,2	±2,13

Изучение острой токсичности антиоксидантного препарата для животных. Для установления максимально-переносимой дозы антиоксидантного препарата для животных для белых мышей сформировали 10 групп по шесть особей в каждой. Вес мышей составлял в среднем 22,4±2,7 г. Тестирования эффектов токсического воздействия препарата начали с введения дозы равной 770 мг/кг или 17,25 мг действующего вещества разведенного в 0,4 мл персикового масла. Далее дозу увеличивали на 60 мг/кг в каждой следующей группе. Таким образом, во второй группе каждой из белых мышей ввели 18,60 мг, в третьей – 19,93 мг, в четвертой – 21,28 мг, в пятой – 22,62 мг, в шестой – 23,97 мг, в седьмой – 25,31 мг, в восьмой – 26,65 мг и в девятой – соответственно 28 мг антиоксидантного препарата для животных в виде масляного раствора (таблица 19).

Таблица 19 – Схема введения антиоксидантного препарата для животных белым лабораторным мышам для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза препарата на 1 голову, мг	Объем персикового масла, мл	Доза препарата, мг/кг
1	6	17,25	0,4	770
2	6	18,60	0,4	830
3	6	19,93	0,4	890
4	6	21,28	0,4	950
5	6	22,62	0,4	1010
6	6	23,97	0,4	1070
7	6	25,31	0,4	1130
8	6	26,65	0,4	1190
9	6	28,00	0,4	1250
10	6	-	0,4	-

При проведении 48 часового наблюдения за животными гибели мышей или выраженных симптомов токсического поражения не наблюдали. Все животные сохраняли нормальную подвижность и координацию движений, охотно принимали корм и воду, естественно реагировали на внешние раздражители. Внешне у мышей не наблюдалось увеличения числа дыхательных движений и сердечных сокращений, патологических изменений кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Через двое суток после введения препарата была получена кровь для гематологических исследований методом декапитации. В крови определяли уровень гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, а также показатели составляющие лейкоцитарную формулу (таблица 20).

Таблица 20 – Гематологические показатели белых мышей при изучении максимально-переносимых доз антиоксидантного препарата для животных

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	122,8±8,47	9,89±0,68	9,12±0,85	1,33±0,83	1,83±0,82	-	3,17±0,72	22,97±1,78	64,54±6,81	2,67±0,54
2	125,3±9,13	10,17±0,82	8,59±0,61	0,50±0,24	2,17±0,77	-	3,17±1,17	25,39±2,03	63,47±6,12	3,33±0,78
3	119,1±8,57	10,23±0,76	8,49±0,73	1,00±0,57	3,00±0,85	-	3,50±0,62	22,26±1,78	65,23±6,41	3,50±0,84
4	108,3±7,59	9,43±0,68	8,36±0,77	0,83±0,52	2,50±0,73	0,50±0,55	3,00±0,80	23,74±1,91	71,11±9,88	2,83±1,17
5	99,5±8,43	8,56±0,61	9,44±0,81	1,33±0,61	2,33±1,08	-	2,83±0,72	21,13±1,69	69,89±6,22	3,50±0,47
6	96,2±7,19*	8,34±0,59	10,22±0,85	1,83±0,34	2,83±0,59	0,33±0,23	1,83±0,52	18,98±1,69	74,27±6,89	4,33±1,78
7	93,6±7,54*	8,23±0,67	10,49±0,93	1,17±0,72	2,67±0,61	-	2,33±0,73	18,57±1,86	74,72±6,31	4,00±0,85
8	88,2±6,89*	7,98±0,71	11,92±0,89*	1,83±0,87	3,33±1,25	0,17±0,18	1,67±0,46	17,32±1,67*	78,22±7,14	4,17±0,87
9	82,9±6,18*	7,16±0,43*	13,04±1,11*	1,67±0,73	3,17±0,91	0,33±0,23	1,50±0,47	16,41±1,51*	79,53±7,38	4,33±0,88
10	121,6±8,33	10,07±0,65	8,84±0,68	0,83±1,17	2,33±0,88	-	3,33±1,51	24,37±1,85	67,19±5,17	3,19±1,43

* $p < 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;

Мо – моноциты.

Для определения максимально-переносимой дозы для белых лабораторных крыс сформировали десять групп животных весом $156,3 \pm 8,9$ г по 6 особей в каждой. При введении дозировку препарата рассчитывали таким образом, чтобы она соответствовала по группам количеству введенного действующего вещества, введенного белым мышам на единицу веса (таблица 21). В итоге, в первой группе каждой из лабораторных крыс вводили по 120,3 мг антиоксидантного препарата для животных растворенного в 1 мл персикового масла, во второй группе аналогично – 129,7 мг, в третьей – 139,1 мг, в четвертой – 148,5 мг, в пятой – 157,8 мг, в шестой – 167,2 мг, в седьмой – 176,9 мг, в восьмой – 186 мг и в девятой – 195,4 мг соответственно. В десятой группе ввели 1 мл персикового масла.

Таблица 21 – Схема введения антиоксидантного препарата для животных белым лабораторным крысам для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза препарата на 1 голову, мг	Объем персикового масла, мл	Доза препарата, мг/кг
1	6	120,3	1,0	770
2	6	129,7	1,0	830
3	6	139,1	1,0	890
4	6	148,5	1,0	950
5	6	157,8	1,0	1010
6	6	167,2	1,0	1070
7	6	176,9	1,0	1130
8	6	186,0	1,0	1190
9	6	195,4	1,0	1250
10	6	-	1,0	-

При клиническом наблюдении в течении двух суток с момента введения антиоксидантного препарата для животных у белых лабораторных крыс симптомов отравления не зарегистрировано. У всех лабораторных животных взяли кровь для гематологического анализа (таблица 22).

Таблица 22 – Гематологические показатели белых лабораторных крыс при изучении максимально-переносимых доз антиоксидантного препарата для животных (n=6)

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	95,7±9,13	7,56±0,68	14,24±1,29	0,67±0,37	3,17±0,52	-	3,33±0,67	28,53±2,37	65,41±6,28	2,00±0,49
2	110,9±9,51	8,39±0,72	13,35±0,91	0,83±0,44	3,33±1,01	-	2,83±0,66	30,27±2,91	58,32±5,24	2,17±0,52
3	96,1±8,26	7,29±0,67	15,21±1,18	0,50±0,24	3,17±1,00	-	3,17±1,18	27,23±2,63	61,48±5,92	2,33±0,46
4	103,8±9,27	8,22±0,78	14,66±0,82	0,33±0,23	3,67±1,12	-	2,17±0,77	29,65±2,76	65,21±6,33	2,50±0,47
5	91,4±7,95	7,82±0,64	13,68±1,04	0,67±0,37	2,83±0,72	-	2,50±0,97	26,93±2,11	63,89±6,12	2,67±0,92
6	82,7±7,45	6,49±0,53	16,95±1,31	0,83±0,52	3,50±0,68	-	2,83±0,91	27,36±2,39	69,27±5,53	4,17±0,66
7	79,3±6,29*	5,58±0,49	18,23±1,26*	1,17±0,52	4,67±0,78	0,33±0,23	2,00±0,57	23,22±2,89	74,27±6,31	3,67±1,19
8	74,1±5,92*	6,58±0,49	17,58±1,10	0,83±0,34	3,83±0,44	-	2,33±0,92	26,72±2,28	76,59±5,48	4,33±1,01
9	71,5±5,58*	6,13±0,57	19,41±2,39*	1,33±0,61	3,67±0,54	0,17±0,18	2,50±0,73	26,89±1,97	77,13±6,48	3,67±0,54
10	108,2±8,75	7,32±0,52	14,48±0,96	0,67±0,23	3,50±0,84	-	2,83±0,87	29,19±2,20	63,57±5,01	2,33±1,01

* p<0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;

Мо – моноциты.

Для определения параметров острой токсичности антиоксидантного препарата для животных сформировали восемь групп белых мышей по десять животных в каждой. Стартовой дозой в проведении эксперимента назначена максимально переносимая, которую ввели каждому из животных первой группы. В каждой последующей группе назначали дозу равную введенной в предыдущей группе с увеличением на значение максимально-переносимой дозы. Таким образом, в первой группе ввели 1070 мг/кг живой массы, во второй – 2140 мг/кг, в третьей – 3210 мг/кг, в четвертой – 4280 мг/кг, в пятой – 5350 мг/кг, в шестой – 6420 мг/кг, в седьмой – 7490 мг/кг и в восьмой – 8560 мг/кг соответственно (таблица 23).

Таблица 23 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности антиоксидантного препарата для животных на белых лабораторных мышах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	1070	10	0	10	0	3,04
2	2140	10	1	9	10	3,72
3	3210	10	2	8	20	4,16
4	4280	10	3	7	30	4,48
5	5350	10	4	6	40	4,75
6	6420	10	5	5	50	5,00
7	7490	10	8	2	80	5,84
8	8560	10	10	0	100	6,96

В первой группе летальных исходов не зафиксировано, во второй группе наступила гибель одной мыши, что составило 10% от общего количества, в третьей группе погибло два лабораторных животных или 20%, в четвертой группе – три белых мыши или 30%, в пятой группе – четыре или 40%, в шестой группе – половина животных, в седьмой группе – восемь или 80% и в восьмой группе отмечена 100% летальность.

Расчет среднесмертельной дозы для белых мышей по формуле 1:

$$\text{Расчет: } LD_{50} = \frac{1112800}{200} = 5564 \text{ мг/кг}$$

Располагая данными о введенных дозах, летальности от их назначения и соответственно ее выражения в пробитах был построен пробитный график (рисунок 10) в котором при графическом расчете были определены 16-ти процентная летальная доза, составившая для мышей – 2808,75 мг/кг, и 84-х процентную летальную дозу, которая равнялась 7650,50 мг/кг.

Расчет ошибки средней величины дозы для белых мышей, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{7650,5 - 2808,7}{60} = 80,69 \text{ мг/кг.}$$

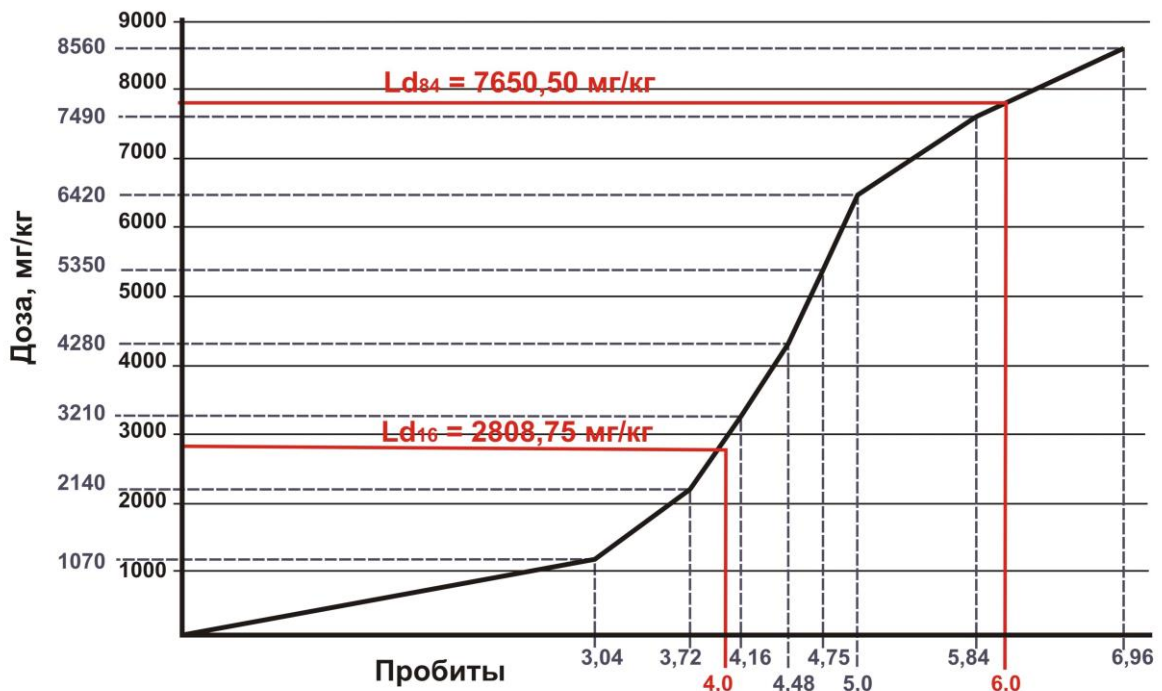


Рисунок 10 – Острая токсичность антиоксидантного препарата для животных для белых лабораторных мышей

При определении показателей острой токсичности у белых лабораторных крыс, аналогично опыту, проведенному на белых мышах, сформировали восемь групп по десять животных в каждой. В первой группе, так же, ввели дозу равную максимально-переносимой для данного вида лабораторных животных и ставшую постоянным значением интервала

увеличения дозы для каждой последующей группы. В результате во второй группе было назначено действующего вещества из расчета 2260 мг/кг, в третьей – 3390 мг/кг, в четвертой – 4520 мг/кг, в пятой – 5650 мг/кг, в шестой – 6780 мг/кг, в седьмой – 7910 мг/кг и в восьмой – 9040 мг/кг соответственно (таблица 24).

Таблица 24 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности антиоксидантного препарата для животных на белых лабораторных крысах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	1130	10	0	10	0	3,04
2	2260	10	1	9	10	3,72
3	3390	10	3	7	20	4,48
4	4520	10	4	6	30	4,75
5	5650	10	6	4	40	5,25
6	6780	10	7	3	50	5,52
7	7910	10	9	1	80	6,28
8	9040	10	10	0	100	6,96

За время наблюдения в первой группы летальных исходов не было, во второй группе пала одна мышь (10%), в третьей группе – три (30%), в четвертой – четыре (40%), в пятой – шесть (60%), в шестой – семь (70%), в седьмой – девять (90%) и в восьмой – десять (100%) соответственно.

Расчет среднесмертельной дозы для белых крыс по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{1356000}{200} = 6780 \text{ мг/кг}$$

Расчет ошибки средней величины дозы для белых крыс, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{7401,5 - 2712,0}{80} = 58,61 \text{ мг/кг.}$$

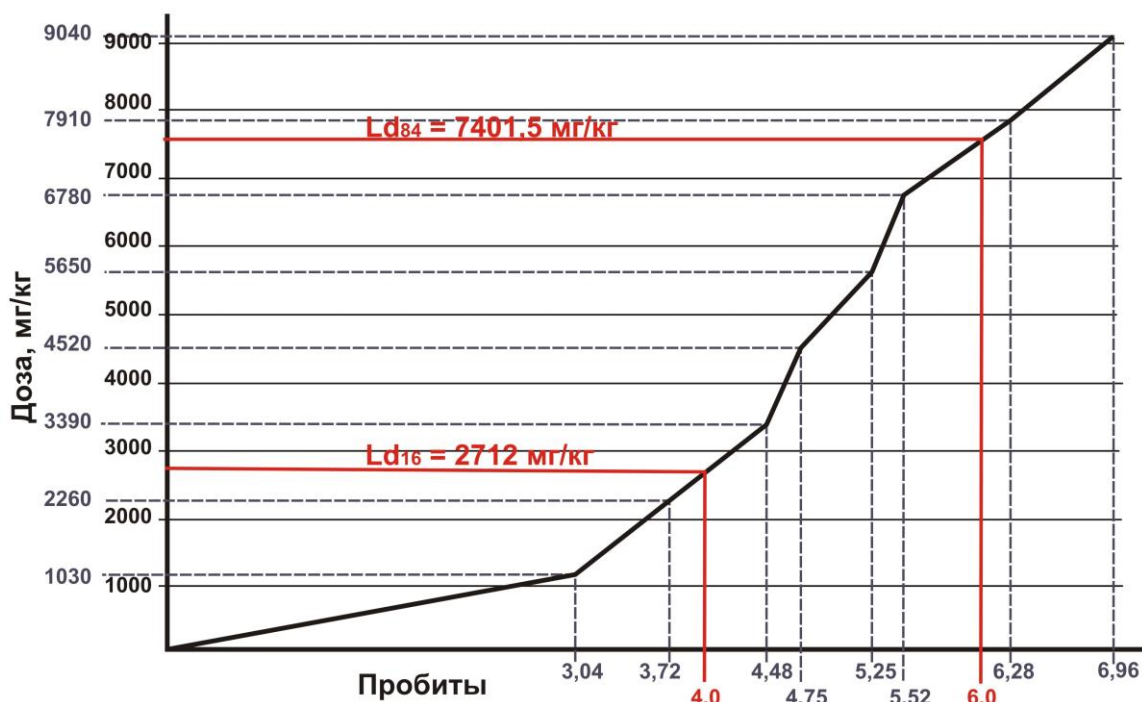


Рисунок 11 – Острая токсичность антиоксидантного препарата для животных для белых лабораторных крыс.

Графически определили величины LD₁₆ и LD₈₄, которые соответственно составили 2712,0 мг/кг и 7401,5 мг/кг (рисунок 11). В результате проведенных исследований установлены параметры острой токсичности антиоксидантного препарата для животных (таблица 25).

Таблица 25 – Острая токсичность антиоксидантного препарата для животных при однократном внутрижелудочном введении, мг/кг

Вид животных	Параметры токсичности					SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	1070,0	2808,7	5564,0	7650,5	8560,0	±80,69
Белые крысы	1130,0	2712,0	6780,0	7401,5	9040,0	±58,61

Исходя из полученных результатов в проведенных экспериментах, антиоксидантный препарат для животных можно отнести по ГОСТ 12.1.007-76 к 4-му классу опасности – вещества малоопасные, поскольку

среднесмертельная доза при однократном внутрижелудочном введении более 5000 мг/кг.

Изучение острой токсичности полиоксидола. Для нахождения максимально переносимой дозы полиоксидола сформировали 10 групп белых мышей по шесть животных в каждой с учетом принципа аналогов. Средний вес мышей составлял 25 ± 3 г. Животным из первой группы внутрижелудочно, при помощи мочевого катетера, ввели стартовую дозу, в качестве которой было принято 8 мг действующего вещества препарата, что соответствует 320 мг/кг, растворенного в 0,4 мл воды для инъекций (таблица 26). Далее дозу, исходя из удобства расчета, увеличивали на 1,6 мг на животное или 65 мг/кг и вводили аналогично в таком же объеме растворителя.

Таблица 26 – Схема введения полиоксидола белым лабораторным мышам для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза полиоксидола на 1 голову, мг	Объем воды для инъекций, мл	Доза полиоксидола, мг/кг
1	6	8,0	0,4	320
2	6	9,6	0,4	385
3	6	11,2	0,4	450
4	6	12,8	0,4	515
5	6	14,4	0,4	580
6	6	16,0	0,4	645
7	6	17,6	0,4	710
8	6	19,2	0,4	775
9	6	20,8	0,4	840
10	6	-	0,4	-

Соответственно, по действующему веществу вводили во второй группе 385 мг/кг, в третьей – 450 мг/кг, в четвертой – 515 мг/кг, в пятой – 580 мг/кг, в шестой – 645 мг/кг, в седьмой – 710 мг/кг, в восьмой – 775 мг/кг и в девятой – 840 мг/кг. Животным из десятой группы вводили 0,4 мл воды для

инъекций, и они выступали в качестве контроля. За всеми лабораторными животными проводили наблюдение в течение 48 часов, регистрировали клиническое состояние, аппетит и потребление воды.

При наблюдении за белыми мышами с первой по шестую и из десятой групп видимых изменений их поведения не наблюдалось, животные охотно поедали корм, принимали воду без признаков жажды, были подвижны. Визуально изменений состояния видимых слизистых оболочек и кожного покрова не наблюдалось. Животные из седьмой группы выглядели угнетенными, что выражалось в малоподвижности, уменьшении аппетита, причем, примерно через два часа сорок минут большинство животных полностью прекратили прием корма и возобновили примерно через шесть часов пятнадцать минут после введения испытуемого действующего вещества. Состояние всех животных нормализовалось менее чем через восемь часов после начала эксперимента. У мышей из восьмой и девятой групп наблюдалось глубокое угнетение. Они практически не передвигались по клеткам, не принимали корм и воду. При наблюдении в первые тринадцать часов отмечалась мышечная дрожь, которая возникла периодически и исчезала через непродолжительные периоды времени, в среднем около пятнадцати минут. При осмотре видимых слизистых оболочек, у животных из этих двух групп на вторые сутки опыта наблюдался слабовыраженный цианоз конъюнктивы и слизистой ротовой полости. В восьмой отмечена гибель одного животного, которая произошла через четырнадцать часов после введения препарата. В девятой группе погибли две мыши – одна через пять часов, и вторая через девять часов после начала опыта соответственно. Состояние остальных животных нормализовалось в среднем через двадцать восемь часов.

Таблица 27 – Гематологические показатели белых мышей при изучении максимально-переносимых доз полиоксидола

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	114,3±7,5	9,12±0,62	9,44±0,58	1,33±0,11	2,66±0,18	-	3,16±0,21	26,19±1,53	71,43±5,06	2,33±0,24
2	119,2±8,1	8,29±0,56	8,91±0,46	1,50±0,10	2,33±0,21	-	2,75±0,33	29,65±1,76	70,21±4,77	3,16±0,26
3	115,8±6,9	8,43±0,48	9,15±0,67	1,16±0,08	2,00±0,15	0,33±0,37	3,16±0,26	26,92±1,69	73,39±4,76	3,66±0,28
4	107,1±5,4	9,24±0,64	9,07±0,51	1,33±0,09	2,66±0,16	-	3,33±0,22	28,74±1,71	68,12±4,69	2,33±0,21
5	89,8±5,7*	9,01±0,59	9,30±0,73	1,16±0,07	2,33±0,19	-	3,50±0,29	25,31±1,64	75,34±4,67	3,33±0,20
6	88,3±5,2*	8,11±0,53	10,13±0,64	1,83±0,16	2,83±0,16*	-	3,16±0,24	28,17±0,97	79,98±5,40	3,16±0,23
7	84,1±6,7*	8,14±0,66	9,37±0,60	1,33±0,11	3,50±0,28*	-	3,66±0,31	31,04±2,13	80,82±5,81	2,66±0,31
8	70,9±5,6*	7,92±0,41	10,89±0,55	2,33±0,18*	5,21±0,34*	0,20±0,22	3,00±0,27	23,48±1,60	91,14±6,15*	3,50±0,27
9	62,8±5,9*	6,04±0,38*	11,42±0,69*	1,75±0,15	4,75±0,29*	0,50±0,58	2,75±0,29	24,01±1,86	89,27±6,42*	3,89±0,30*
10	110,2±7,1	8,79±0,54	9,21±0,61	1,40±0,14	2,33±0,14	-	3,83±0,34	29,31±2,06	69,22±4,55	2,66±0,26

* $p < 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;
Мо – моноциты.

В результате проведения гематологического анализа установлено, что с нарастанием дозы препарата от 500 мг/кг по действующему веществу и более усиливался токсический эффект, что проявлялось изменением показателей гемопоэза и лейкоцитарной формулы (таблица 27). Так, уровень гемоглобина в крови животных из пятой, шестой, седьмой, восьмой и девятой групп был значительно ниже чем в контроле и в первой, второй, третьей и четвертой группах. Количество эритроцитов в восьмой и девятой группах было ниже референтных показателей. Содержание лейкоцитов хоть и не выходило за рамки физиологической нормы, но в шестой, восьмой и девятой группах было значительно больше чем в остальных. У белых лабораторных мышей из шестой, седьмой, восьмой и девятой групп при подсчете обнаружено значительно большее количество эозинофилов в крови чем у животных из остальных групп, причем в восьмой и девятой группах наблюдалась картина выраженной эозинофилии. При анализе у животных из некоторых групп отмечалось единичное содержание миелоцитов и юных нейтрофилов, но это не носило статистически достоверного характера. Также с увеличением фармакологической нагрузки на лабораторных животных увеличивалось количество лимфоцитов, которое в группах с шестой по девятую было выше физиологической нормы для данного вида животных.

Исходя из данных, полученных при проведении данного эксперимента, в качестве максимально переносимой дозы была принята не та, при которой отмечалась гибель животных или выраженная клиническая картина токсикологического воздействия, а та при которой отмечены первые статистически значимые различия в гематологических показателях. Для дальнейшего изучения параметров острой токсичности для данного вида животных в остром опыте определена доза 580 мг/кг.

Аналогично провели изучение влияния различных доз полиоксидола на белых лабораторных крысах (таблица 28). Для этого также сформировали десять групп животных по шесть особей в каждой и внутрижелудочно ввели такие же дозы действующего вещества препарата, как и опыте на белых

мышцах. Расчеты дозировки проводили исходя из взвешивания животных, при котором средняя масса тела крыс составила $143,2 \pm 12,1$ г.

Таблица 28 – Схема введения полиоксида белым лабораторным крысам для нахождения максимально переносимой дозы

№ группы	Количество животных в группе, голов	Доза полиоксида на 1 голову, мг	Объем воды для инъекций, мл	Доза полиоксида, мг/кг
1	6	45,8	1,0	320
2	6	55,1	1,0	385
3	6	64,4	1,0	450
4	6	73,8	1,0	515
5	6	14,4	1,0	580
6	6	83,0	1,0	645
7	6	101,7	1,0	710
8	6	111,0	1,0	775
9	6	120,3	1,0	840
10	6	-	1,0	-

Выраженные изменения клинического статуса наблюдались только у животных из девятой группы, и выражались они в развитии угнетения начиная со второго часа проводимого эксперимента. Также отмечали отказ животных от приема корма и воды, непродолжительные и не частые приступы тремора. Через одиннадцать часов после введения наступила гибель одного животного из этой группы. В восьмой группе отмечалась незначительная скованность у крыс, уменьшение подвижности, снижение аппетита и увеличение жажды. Состояние животных из всех остальных групп каких-либо значимых изменений за время наблюдения не претерпело.

Через двое суток после введения препарата у лабораторных крыс из всех групп путем надреза кончика хвоста были получены пробы крови для проведения гематологического анализа.

Результаты проведенных исследований крови (таблица 29) указывают на то, что организм лабораторных крыс оказался менее восприимчив к токсическому воздействию высоких доз действующего вещества препарата «Полиоксидол», чем организм белых мышей. Статистически значимые изменения гематологических параметров отмечены при введении дозы равной 710 мг/кг по действующему веществу. Уровень гемоглобина в крови был в седьмой группе ниже чем в контрольной на 25%, а в восьмой и девятой группах на 32,6% и 37,7% соответственно. Количество эритроцитов было значительно меньше у крыс из шестой, седьмой, восьмой и девятой групп в сравнении с остальными, а в восьмой и девятой группах показатели статистически достоверно разнились с контролем. Уровень лейкоцитов был выше в шестой группе на 18,8%, и достоверно выше в седьмой, восьмой и девятой на 19,6%, 23,1% и 21,1% чем в десятой соответственно. Соотношение базофилов в лейкоцитарной формуле статистически достоверных отличий между группами не имело, также как и количество эозинофилов, которое при том было выше физиологического в пятой, восьмой и девятой группах.

Количество сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов также достоверно не отличалось и каких-либо заметных закономерностей содержания по группам не имело. Уровень лимфоцитов в восьмой и девятой группах был значительно выше чем в остальных. В девятой, восьмой и седьмой группах зафиксирован статистически достоверно отличающийся более высокий уровень моноцитов.

Учитывая результаты проведенного гематологического исследования крови лабораторных крыс, по аналогии с таковым исследованием у белых мышей, сделан вывод о том, что максимально-переносимой дозой полиоксидола для этого вида лабораторных животных является 710 мг/кг по действующему веществу, поскольку именно она, после введения внутрижелудочно, являлась минимальной из тех, при которых наблюдались статистически достоверные различия в показателях относительно контроля.

Таблица 29 – Гематологические показатели белых лабораторных крыс при изучении максимально-переносимых доз полиоксидола (n=6)

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						
				Б	Э	Ю	С	П	Л	Мо
1	79,2±6,2	9,07±0,69	20,32±1,56	0,50±0,24	4,33±0,57	-	3,17±0,44	27,8±2,34	55,9±5,38	2,67±0,54
2	81,8±7,4	8,82±0,72	18,86±1,44	0,33±0,23	4,17±0,44	-	2,67±0,92	28,4±2,04	59,2±5,18	1,83±0,46
3	87,6±6,8	9,48±0,86	18,41±1,31	0,50±0,24	3,67±0,23	-	3,00±0,63	24,9±2,13	67,1±6,43	2,50±0,62
4	83,1±5,9	8,49±0,79	21,67±1,74	0,16±0,18	4,33±0,57	-	3,67±1,32	25,4±1,97	71,2±6,81	3,17±0,66
5	79,3±7,1	9,13±0,82	19,41±1,36	0,66±0,23	5,17±0,66	-	2,50±0,62	26,6±2,12	62,7±5,94	2,67±0,54
6	67,9±5,3	8,63±0,74	23,82±1,64	0,33±0,23	4,83±0,44	0,16±0,18	2,83±0,82	27,1±1,89	53,1±4,49	3,00±0,92
7	63,1±4,9*	7,71±0,64	24,04±1,57*	0,83±0,18	5,00±0,80	-	3,50±0,84	25,0±2,83	67,5±5,92	5,17±0,66*
8	56,7±5,1*	7,34±0,52*	25,13±1,49*	0,66±0,23	5,33±0,54	0,16±0,18	4,33±0,97	24,6±3,11	76,4±6,48	4,33±0,57*
9	52,4±4,7*	6,19±0,47*	24,49±1,51*	0,80±0,22	6,17±0,91	0,33±0,23	1,67±0,54	23,1±1,94	81,12±5,44*	5,33±0,54*
10	84,2±5,5	9,26±0,68	19,33±1,40	0,50±0,24	4,66±0,46	0,16±0,18	3,33±0,92	29,4±2,27	63,2±5,28	1,67±0,54

* p<0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Б – базофилы; Э – эозинофилы; Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Л – лимфоциты;

Мо – моноциты.

С учетом результатов опытов по определению максимально-переносимых доз были спланированы и реализованы эксперименты по исследованию параметров острой токсичности препарата «Полиоксидол». Для этого сформировали шесть групп белых мышей по восемь животных в каждой. Вес животных составлял в среднем $23,2 \pm 2,2$ г. Животным из различных групп ввели различные дозы действующего вещества испытуемого препарата растворенного в 0,4 мл воды для инъекций однократно внутривенно при помощи мочевого катетера. При расчете дозировки исходили из того, что в первой группе вводилась максимально-переносимая доза для данного вида животных, которая увеличивалась с постоянным шагом, составлявшим 150 мг/кг по действующему веществу. Таким образом, во второй группе ввели дозу из расчета 730 мг/кг, в третьей – 880 мг/кг, в четвертой – 1030 мг/кг, в пятой – 1180 мг/кг и в шестой – 1330 мг/кг соответственно. Учитывали количество выживших и погибших животных в группах, после чего летальность выражали в процентах и пробитах (таблица 30).

Таблица 30 – Схема опыта и результаты изучения острой токсичности полиоксидола на белых лабораторных мышах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	580	8	0	8	0	3,13
2	730	8	1	7	12,5	3,85
3	880	8	2	6	25	4,33
4	1030	8	6	2	75	5,67
5	1180	8	7	1	87,5	6,15
6	1330	8	8	0	100	6,87

После 48 часового наблюдения за подопытными белыми мышами установлено, что в первой группе все животные выжили, во второй –

наступила гибель одной белой мыши, в третьей – погибли две особи, в четвертой – пало шесть животных, в пятой – выжила только одна мышь, а в шестой – соответственно зафиксирована стопроцентная летальность (LD_{100}). Полученные результаты позволили математически вычислить LD_{50} с использованием расчетных параметров, указанных в используемой методике.

Расчет среднесмертельной дозы для белых мышей по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(1310 \times 12,5) + (1610 \times 12,5) + (1910 \times 50) + (2210 \times 12,5) + (2510 \times 12,5)}{200} = 955 \text{ мг/кг}$$

В результате проведенных расчетов установили, что среднесмертельная доза для белых мышей равна 955 мг/кг по действующему веществу. После этого провели расчет LD_{16} и LD_{84} (рисунок 12), при этом значение 16% летальной дозы составило 775 мг/кг, а 84% – 1135 мг/кг соответственно.

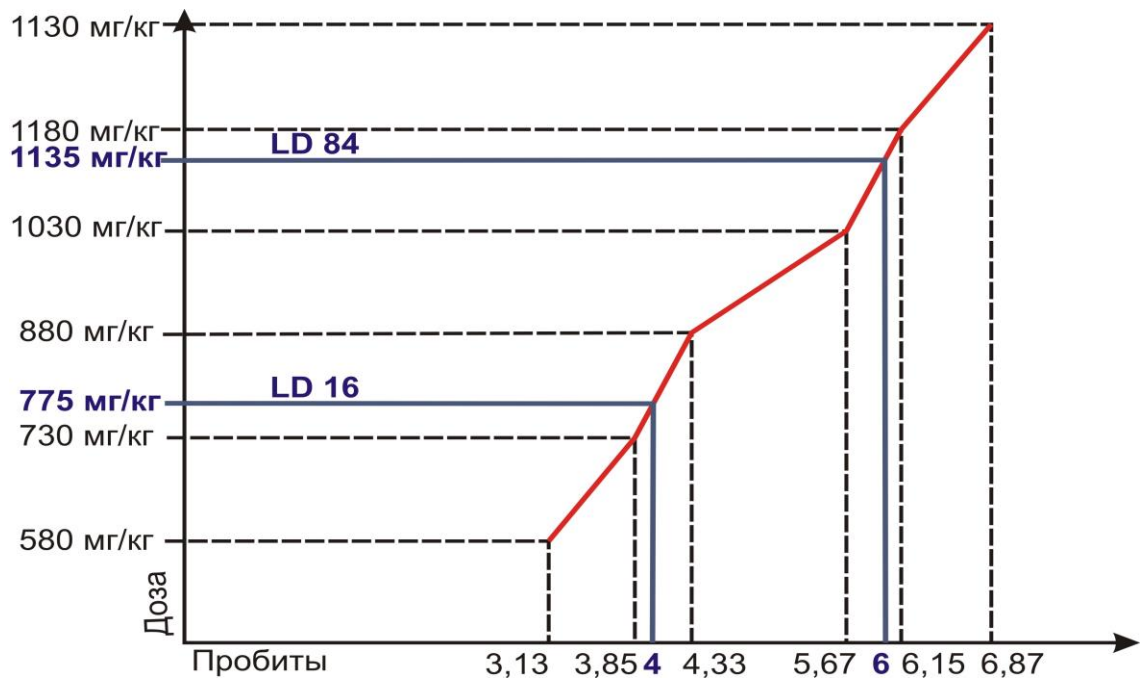


Рисунок 12 – Острая токсичность полиоксида для белых мышей

Расчет ошибки средней величины дозы для белых мышей, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{1135 - 755}{64} = 5,94 \text{ мг/кг.}$$

В аналогичном опыте на белых лабораторных крысах опытных животных также с учетом принципа парных аналогов разделили на шесть групп по восемь штук в каждой. Определенная максимально-переносимая доза для данного вида животных 710 мг/кг стала стартовой в проведении эксперимента и вводилась внутривенно однократно в растворе с водой для инъекций лабораторным крысам из первой группы (таблица 31).

Таблица 31 – Схема опыта и результаты изучения острой полиоксидола на белых лабораторных крысах

№ группы	Доза препарата, мг/кг	Количество животных в группе на начало опыта, гол	Пало животных, гол	Выжило животных, гол	Летальность, %	Пробиты
1	710	8	0	8	0	3,13
2	860	8	1	7	12,5	3,85
3	1010	8	3	5	37,5	4,68
4	1160	8	5	3	62,5	5,32
5	1310	8	7	1	87,5	6,15
6	1460	8	8	0	100	6,87

Увеличение дозы препарата производили с интервалом 150 мг/кг. В итоге во второй группе лабораторные крысы получили препарат из расчета 860 мг/кг, в третьей – 1010 мг/кг, в четвертой – 1160 мг/кг, в пятой – 1310 мг/кг и в шестой – 1460 мг/кг. После двух суток наблюдения в первой группе летальных исходов не отмечено, во второй группе погибло одно лабораторное животное, в третьей группе летальный исход зарегистрирован у трех крыс, в четвертой группе погибли 5 животных, в пятой – семь, а в шестой группе пали все животные (LD_{100}). Вычисление LD_{50} произвели по ранее приведенной формуле.

Расчет среднесмертельной дозы для белых мышей по формуле 1:

$$LD_{50} = \frac{(1570 \times 12,5) + (1870 \times 25) + (2170 \times 25) + (2470 \times 25) + (2770 \times 12,5)}{200} = 1085 \text{ мг/кг}$$

Результаты расчета 16%-й и 84%-й летальности определили при построении пробитного графика, построенного и проанализированного аналогично такому же у белых мышей (рисунок 13).

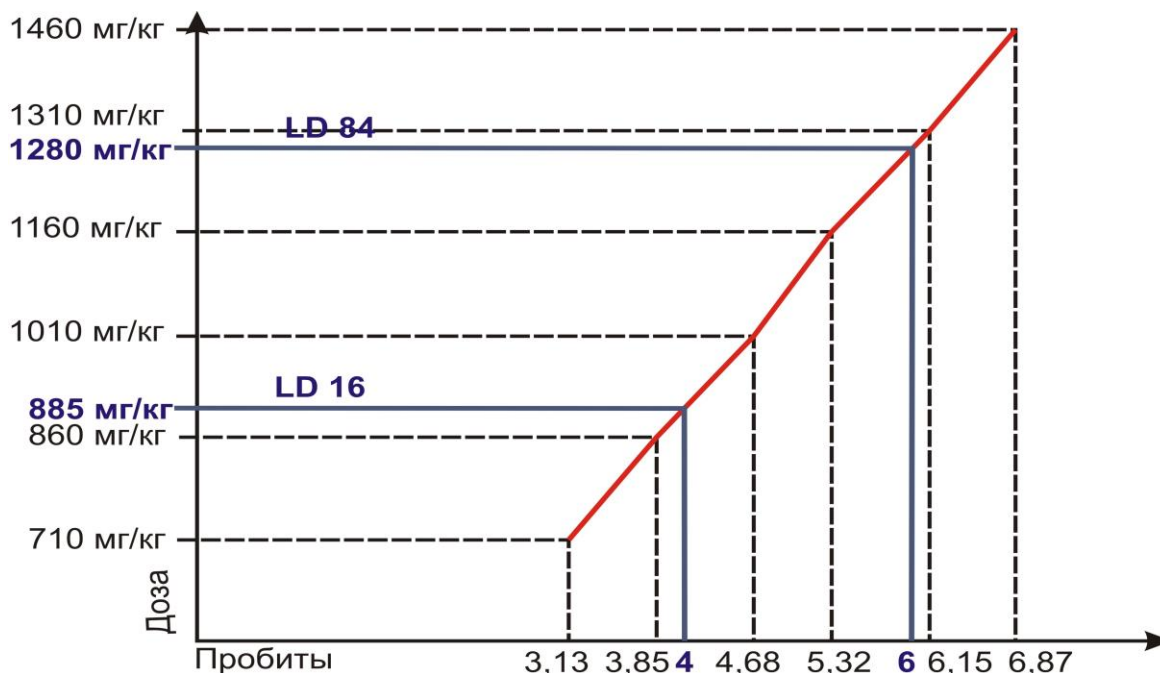


Рисунок 13 – Острая токсичность полиоксидола для белых лабораторных крыс

Расчет ошибки средней величины дозы для белых крыс, формула 2:

$$SLD_{50} = \frac{1280 - 885}{64} = 6,17 \text{ мг/кг.}$$

Таблица 32 – Острая токсичность препарата «Полиоксидол» при однократном внутрижелудочном введении, мг/кг

Вид животных	Параметры токсичности					SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	580	755	955	1135	1330	±5,94
Белые крысы	710	885	1085	1280	1460	±6,17

В результате проведенных исследований установлены параметры острой токсичности полиоксидола (таблица 32). Исходя из полученных результатов в проведенных экспериментах, препарат «Полиоксидол» можно отнести по ГОСТ 12.1.007-76 к 3-му классу опасности – вещества умеренно-опасные, поскольку среднесмертельная доза при однократном внутрижелудочном введении находится в интервале 151-5000 мг/кг.

2.2.2.2. Определение кумулятивного эффекта

Ускоренное определение кумулятивного эффекта селевита. При проведении исследований по ускоренному определению кумулятивного эффекта препарата «Селевит» использовали белых лабораторных крыс массой тела $173,8 \pm 11,4$ грамм.

1 этап. Животные из первой группы получали препарат из расчета 5,25 мг/кг массы тела. Учитывая средний вес крыс использовавшихся в опыте, на одно животное приходилось 0,91 мг действующего вещества препарата растворенного в 2 мл воды для инъекций. Крысам из второй группы вводили по 2 мл воды для инъекций ежедневно. За животными установили наблюдение, при котором учитывали аппетит и жажду, поведение, положение тела в пространстве, координацию движений и наличие или отсутствие иных клинических симптомов. При этом, каких либо значимых отклонений по данным параметрам на первом этапе не отмечено.

2 этап. С пятых суток опыта дозировка была изменена и по действующему веществу доза составила 7,88 мг/кг массы тела. Исходя из проведенных расчетов, крысам из первой группы вводили по 1,37 мг действующего вещества селевита в 2 мл воды для инъекций. Крысам из второй группы вводили по 2 мл воды для инъекций. На втором этапе, также как и на первом, значимых изменений клинических показателей крыс в обеих группах отмечено не было.

3 этап. Начиная с девятых суток проведения эксперимента и на протяжении последующих шести суток доза составляла 15,76 мг/кг по действующему веществу. Животным из первой группы ежедневно вводилась доза составляла 2,74 мг действующего вещества препарата растворенного в 2 мл воды для инъекций. Контрольным крысам вводили по 2 мл воды для инъекций. В промежутке с девятых по одиннадцатые сутки опыта значимых изменений клинического статуса у животных не происходило. На двенадцатые сутки у четырех из десяти крыс из первой группы снизился аппетит, они стали менее подвижны чем остальные животные в данной и контрольной группах. К вечеру двенадцатого у двоих из них состояние нормализовалось. На тринадцатые сутки через 2 – 2,5 часа после введения препарата наблюдалось ограничение подвижности пяти опытных крыс, также было заметно уменьшение потребления ими корма и приема воды. К 14-00 этого дня у всех животных наблюдался прежний аппетит и одинаковое потребление воды. На четырнадцатые сутки ситуация в опытной группе была аналогичной, за исключением того, что отличия от контрольных животных в поведении наблюдались у семи крыс из первой группы а период наступления ремиссии был дольше примерно на 1 час 20 минут.

4 этап. С пятнадцатых суток проведения эксперимента доза была равна по действующему веществу 26,27 мг/кг. Произведенные расчеты показали, что на четвертом этапе крысам из первой группы необходимо было вводить каждый день по 4,56 мг действующего вещества селевита растворенного в 2 мл воды для инъекций. Крысам из второй группе продолжили ежедневно вводить по 2 мл воды для инъекций. Введение препарата лабораторным животным в первой группе на пятнадцатые сутки сопровождалось заметным угнетением, развивавшимся у разных особей за период равный от 40 минут до 1,5 часа после поступления действующего вещества в организм. В это время волосяной покров у всех животных получавших препарат стал матовым и взъерошенным, аппетит был резко снижен, а потребление воды заметно возросло, причем потребление корма возобновлялось в среднем

через 5-6 часов после введения селевита. На шестнадцатые сутки, после введения препарата, за 4 часа пали две опытные крысы, к утру наступила смерть еще пяти животных. В это время во второй группе у лабораторных крыс видимых изменений клинического состояний не отмечено. Учитывая рекомендации, изложенные в используемой методике, эксперимент был завершен на шестнадцатых сутках, поскольку отмечена гибель более половины животных из опытной группы. Суммарную дозу считали за пятнадцать суток. Введенное количество действующего вещества препарата одному животному за первые 15 дней эксперимента, определили как среднесмертельную дозу при многократном введении. При взвешивании животных установлено, что к моменту завершения эксперимента в первой группе масса тела лабораторных крыс уменьшилась на 28 грамм в сравнении с таковой на момент начала опыта, а во второй группе данный показатель увеличился соответственно на 8,9 грамм (таблица 33).

$$LD_{50}^x = 5,25 \times 4 + 7,88 \times 4 + 15,76 \times 6 + 26,27 = 173,35 \text{ мг/кг}$$

$$K \text{ селевита} = \frac{173,35}{52,54} = 3,3$$

Исходя из полученных результатов проведенного опыта по ускоренному определению коэффициента кумуляции, препарат «Селевит» можно отнести по степени кумуляции к 3 группе по классификации веществ по степени кумуляции (по Л.Н. Медведю, 1964) то есть к веществам, обладающим умеренной кумуляцией.

Таблица 33 – Динамика изменения живой массы крыс, (n=10)

Группа	Живая масса, г			
	До начала опыта	Через 5 дней	Через 10 дней	Через 15 дней
Опыт	177,4±12,1	176,2±11,2	168,1±10,3	149,4±8,2*
Контроль	169,2±9,6	172,5±10,1	174,9±9,9	178,1±10,1

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Ускоренное определение кумулятивного эффекта мебисела. Для проведения опыта сформировали две группы белых лабораторных крыс массой тела $154,6 \pm 8,9$ грамм по десять животных в каждой.

1 этап. Исходя из расчетов, дозировка препарата составляла 33,75 мг/кг массы тела или 5,22 мг действующего вещества растворенного в 2 мл персикового масла на одно животное. В соответствии с этим животным из первой группы вводили соответствующее количество действующего вещества указанным способом. Крысам из второй группы аналогично вводили 2 мл персикового масла. Во время наблюдения, установленного за животными, отклонений в поведении и клиническом состоянии не отмечено. Все подопытные крысы охотно потребляли корм и воду. Различия между группами не наблюдалось.

2 этап. На пятые сутки, в соответствии с методикой, был произведен перерасчет дозировки. В итоге вводимая доза по действующему веществу была равна 50,6 мг/кг, в связи с чем, животным из первой группы вводили по 7,82 мг субстанции растворенной в 2 мл персикового масла. Животным из второй группы также в желудок вводили по 2 мл персикового масла. На протяжении второго этапа проведения опыта изменений клинического статуса у крыс из первой группы, или отличия в поведении и других параметров от крыс второй группы, замечено не было.

3 этап. В промежутке с девярых по четырнадцатые сутки включительно, доза препарата составляла 101,25 мг/кг массы тела лабораторных крыс. Таким образом, подопытным животным из первой группы вводили 15,65 мг действующего вещества препарата растворенного в 2 мл персикового масла. Лабораторным крысам из второй группы вводили 2 мл персикового масла. Наблюдая за всеми подопытными животными значимых отклонений в поведении, клиническом состоянии и потреблении корма на третьем этапе эксперимента не отмечали.

4 этап. С пятнадцатых суток доза препарата была равна 168,75 мг/кг. Животным из первой группы вводили в 2 мл персикового масла 26,1 мг

мебислела, а крысам из второй группы вводили 2 мл персикового масла. На пятнадцатые сутки, примерно через 2-2,5 часа, у шести лабораторных крыс из первой группы наблюдалось легкое угнетение, выражавшееся в скованности движений, снижении аппетита. Продолжительность этого состояния у разных животных была от 4 до 7 часов. На шестнадцатые сутки, через 1,5-2 часа после применения препарата, у подопытных крыс наблюдалось состояние угнетения, у двух из десяти особей наблюдалось легкое расстройство координации движений, большинство животных притупленно реагировали на внешние звуковые и световые раздражители. К вечеру этого дня все животные принимали корм, но у некоторых из них наблюдалось изменение оттенка волосяного покрова и повышенная жажда. В семнадцатый и восемнадцатый день состояние животных получавших мебисел усугубилось, у большинства из них наблюдались признаки выраженного токсикоза, выражавшиеся в том, что многие из них вяло, реагировали даже на прикосновение, координация движений была значительно нарушена, видимые слизистые приобрели цианотичный цвет у отдельных особей с иктеричным оттенком, потребление корма уменьшилось более чем в два раза по сравнению с животными из второй группы, потребление воды наоборот значительно возросло. На фоне выраженных признаков отравления на протяжении девятнадцатых суток наступила гибель одной крысы, на протяжении двадцатых – одной крысы, на протяжении двадцати первых – четырех крыс. Не смотря на то, что на двадцать второй день опыта препарат в первой группе не вводили, поскольку летальность превысила 50%, погибли еще две лабораторные крысы. Животные из второй группы на протяжении всего опытного периода находились в нормальном клиническом состоянии, характерном для данного вида животных. Поскольку двадцатые сутки характеризовались летальностью менее 50 % опытных животных из первой группы, в расчетах коэффициента кумуляции учитывали суммарную дозу введенную за 20 дней эксперимента.

Коэффициент кумуляции составил:

$$LD_{50}^x = 33,75 \times 4 + 50,6 \times 4 + 101,25 \times 6 + 168,75 \times 6 = 1957,4 \text{ мг/кг}$$

$$K \text{ мебисела} = \frac{1957,4}{337,5} = 5,8$$

Рассматривая динамику массы тела у животных из первой и второй групп можно сделать вывод о том, что с десятого дня эксперимента наблюдалась обратная корреляция между их показателями и разница между ними была статистически достоверна. Так, взвешивание, произведенное на пятнадцатые сутки проведения эксперимента, показало, что масса тела крыс из первой группы в среднем меньше на 25,4 грамма, чем масса тела крыс из второй группы. Аналогичные данные, полученные на двадцатые сутки проведения эксперимента, указывают на то, что разница по этому показателю составляла 29,6 грамм (таблица 34).

Таблица 34 – Динамика изменения живой массы крыс, (n=10)

Группа	Живая масса, г				
	До начала опыта	Через 5 дней	Через 10 дней	Через 15 дней	Через 20 дней
Опыт	150,7±10,1	155,3±9,4	156,2±8,6	135,4±7,1*	132,7±6,9*
Контроль	156,2±8,4	157,6±9,2	158,4±8,9	160,8±9,7	162,3±9,5

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Исходя из полученных результатов проведенного опыта по ускоренному определению коэффициента кумуляции, препарат «Мибисел» можно отнести по степени кумуляции к 4 группе по классификации веществ по степени кумуляции (по Л.Н. Медведю, 1964) то есть к веществам со слабо выраженной кумуляцией.

Ускоренное определение кумулятивного эффекта препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных.

Опыт проводили на белых лабораторных крысах массой тела $161,4 \pm 9,7$ грамм.

1 этап. В числовом выражении доза на данном этапе составляла 17,69 мг/кг по действующему веществу. Лабораторным животным из первой группы действующее вещество препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных вводили в количестве 2,85 мг растворенных в 2 мл воды для инъекций на одну крысу. Во второй группе животным вводили в желудок по 2 мл воды для инъекций. При наблюдении за животными разницы в клиническом состоянии между крысами из первой и второй групп не отмечено. Все животные охотно потребляли корм и воду, были подвижны, естественно реагировали на внешние раздражители.

2 этап. В последующие четверо суток вводили дозу равную по действующему веществу 26,53 мг/кг. В первой группе подопытным крысам ежедневно назначался препарат в количестве 4,28 мг/кг субстанции в 2 мл воды для инъекций. Во второй группе животные получали соответствующий объем воды для инъекций. На протяжении четырех суток изменений в поведении и клиническом состоянии крыс из обеих групп не зарегистрировано.

3 этап. На восьмые сутки пересчитали дозировку, и в итоге, она была 53,1 мг/кг массы тела. Ежедневно им вводили по 8,57 мг действующего вещества растворенного в 2 мл воды для инъекций. Во второй группе вводили 2 мл воды для инъекций. После введения в опытной группе соответствующих доз препарата, в течение 45 минут – 1 часа 20 минут у крыс наблюдалось уменьшение активности, сонливость, у большинства из них была замедленная реакция на такие раздражители как шум, яркий свет, прикосновения. Такое состояние продолжалось по 6 и более часов, во время которых у животных снизился аппетит и количество потребляемой воды, что

было заметно при сравнении данных показателей с животными второй группы.

4 этап. С пятнадцатых суток доза, которую вводили в первой группе, соответствовала 88,45 мг/кг по действующему веществу. Количество препарата растворенного в 2 мл воды для инъекций составляло 14,27 мг и его ежедневно вводили в желудок подопытных животных. Во второй группе вводили соответствующий объем воды для инъекций. Назначение препарата в первой группе провоцировало развитие выраженного токсикоза у крыс. У них наблюдалось резкое нарушение координации движений, кратковременные приступы тремора и тонического сокращения скелетных мышц. Животные практически не потребляли корм и воду в дневное время суток. После введения препарата на шестнадцатый день эксперимента наступила гибель шести крыс в течении суток. На этом опыт был прекращен, а при расчете среднесмертельной дозы учитывали количество действующего вещества препарата введенного за пятнадцать суток эксперимента. Взвешивание животных показало, что крысы из первой группы теряли вес по ходу опыта, а животные из второй группы наоборот набирали (таблица 35).

Коэффициент кумуляции препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных:

$$LD_{50}^x = 17,96 \times 4 + 26,53 \times 4 + 53,1 \times 6 + 88,45 = 583,93 \text{ мг/кг}$$

$$K = \frac{583,93}{179,6} = 3,25$$

Таблица 35 – Динамика изменения живой массы крыс, (n=10)

Группа	Живая масса, г			
	До начала опыта	Через 5 дней	Через 10 дней	Через 15 дней
Опыт	158,2±8,9	164,9±9,9	151,5±9,2	142,8±8,1*
Контроль	163,6±11,4	169,8±11,6	177,3±10,5	181,3±12,7

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Исходя из полученных результатов проведенного опыта по ускоренному определению коэффициента кумуляции, препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных можно отнести по степени кумуляции к 3 группе по классификации веществ по степени кумуляции (по Л.Н. Медведю, 1964) то есть к веществам, обладающим умеренной кумуляцией.

Ускоренное определение кумулятивного эффекта антиоксидантного препарата для животных. Опыт проводили на белых лабораторных крысах массой тела $155,8 \pm 12,4$ грамм.

1 этап. Результаты проведенных расчетов показали, что вводить необходимо на данном этапе препарат в дозе 678 мг/кг по действующему веществу. В итоге для введения в желудок каждой лабораторной крысе из первой группы в 2 мл персикового масла растворяли 105,63 мг субстанции антиоксидантного препарата для животных. Крысам из второй группы вводили по 2 мл персикового масла аналогичным способом применявшемуся в первой группе. Во время наблюдения за подопытными животными отклонений в клиническом состоянии, поведении и различий между первой и второй группами выявлено не было.

2 этап. Начиная с пятых суток назначали ежесуточно антиоксидантный препарат для животных в дозе равной 1017 мг/кг по действующему веществу. Следовательно, каждому опытному животному из первой группы вводилось по 158,4 мг препарата растворенного в 2 мл персикового масла. Белым крысам из второй группы вводили по 2 мл персикового масла. Наблюдая за животными из обеих групп каких либо значимых отклонений в состоянии, поведении, потреблении корма и воды не отмечали.

3 этап. С восьмьх суток на протяжении последующих шести дней вводили антиоксидантный препарат для животных лабораторным крысам из первой группы из расчета 2034 мг/кг или по 316,9 мг действующего вещества растворенного в 2 мл персикового масла. Во второй группе животные получали по 2 мл персикового масла. Наблюдая за животными, установили,

что значительных изменений клинического статуса не наблюдалось. На протяжении третьего этапа эксперимента у крыс из первой группы несколько снизилось количество потребляемого корма в сравнении с крысами из второй группы.

4 этап. С пятнадцатых суток произвели окончательный перерасчет дозировки препарата, на данном этапе доза препарата была равна 3390 мг/кг по действующему веществу. Антиоксидантный препарат для животных с данного момента вводили крысам из первой группы по 528,1 мг действующего вещества растворенного в 3 мл персикового масла. Крысам из второй группы вводили по 3 мл персикового масла. Во время наблюдения за подопытными животными из обеих групп отмечали признаки отравления. Это выражалось в нарушении координации движений, цианотичности видимых слизистых оболочек, уменьшении подвижности, притуплении реакции на внешние раздражители. На пятнадцатые сутки пала одна крыса из первой группы. На семнадцатые и восемнадцатые сутки гибели животных не отмечали, при сохранении клинических признаков отравления у всех крыс из первой группы. Не смотря на то, что доза вводимая на четвертом этапе была выше дозы LD_{16} , рассчитанной по результатам острого опыта, эффект от ее воздействия при хроническом поступлении был не столь летальным. Это можно объяснить возможной адаптацией организма лабораторных крыс к препарату за время его поступления в нарастающих дозах. В дальнейшем за каждые сутки проведения опыта зафиксирована гибель по одному подопытному животному из первой группы. Исходя из чего, на двадцать вторых сутках исследования прекратили, а в расчетах использовали суммарные показатели доз введенных за двадцать один день эксперимента. Результаты взвешивания животных показали, что масса тела у крыс из обеих групп за время проведения эксперимента увеличилась и достоверных различий между группами по данному показателю не наблюдалось (таблица 36).

Коэффициент кумуляции антиоксидантного препарата для животных:

$$LD_{50}^x = 678 \times 4 + 1017 \times 4 + 2034 \times 6 + 3390 \times 6 = 42714 \text{ мг/кг}$$

$$K = \frac{42714}{6780} = 6,3$$

Таблица 36 – Динамика изменения живой массы крыс, (n=10)

Группа	Живая масса, г				
	До начала опыта	Через 5 дней	Через 10 дней	Через 15 дней	Через 20 дней
Опыт	157,9±10,7	161,1±12,8	165,7±12,5	169,1±14,4	162,8±13,4
Контроль	152,8±14,1	154,8±14,7	161,3±13,2	167,9±12,7	174,1±12,1

Исходя из полученных результатов проведенного опыта по ускоренному определению коэффициента кумуляции, антиоксидантный препарат для животных можно отнести по степени кумуляции к 4 группе по классификации веществ по степени кумуляции (по Л.Н. Медведю, 1964) то есть к веществам со слабо выраженной кумуляцией.

Ускоренное определение кумулятивного эффекта полиоксида.

Опыт проводили на белых лабораторных крысах массой тела 183,3±16,1 грамм.

1 этап. Рассчитанная доза составляла 108,5 мг/кг по действующему веществу. Поэтому лабораторным крысам из первой группы вводили по 19,9 мг субстанции препарата растворенной в 2 мл воды для инъекций. Животным из второй группы вводили по 2 мл воды для инъекций. За всеми подопытными крысами установили наблюдение, при котором на данном этапе изменений в состоянии и поведении установлено не было.

2 этап. На данном этапе вводили дозу равную 162,75 мг/кг, или 29,8 мг на одно животное. Крысам из второй группы вводили соответствующий объем воды для инъекций. При наблюдении изменений клинического состояния лабораторных животных не отмечали.

3 этап. Через восемь дней эксперимента произведен очередной плановый перерасчет дозировки действующего вещества препарата

«Полиоксидол» исходя из чего, на третьем этапе применяли дозу равную 325,5 мг/кг по действующему веществу. Исходя из этого, крысам из первой группы вводили по 59,6 мг препарата растворенного в 2 мл воды для инъекций. Крысам из второй группы вводили по 2 мл воды для инъекций. При наблюдении изменений клинического состояния лабораторных животных не отмечали.

4 этап. По истечении пятнадцати суток произвели окончательный перерасчет дозировки препарата, на данном этапе доза препарата была равна 542,5 мг/кг по действующему веществу. Вводили крысам по 99,4 мг препарата растворенного в 2 мл воды для инъекций. Животным из второй группы вводили по 2 мл воды для инъекций. На протяжении первых восьми суток никаких видимых изменений клинического статуса у всех подопытных животных не наблюдалось. С двадцать третьих по тридцатые сутки у животных из первой группы наблюдалось некоторой снижение двигательной активности и притупление реакции на внешние раздражители. По условиям используемой методики эксперимент должен проводиться тридцать суток, поскольку гибели животных не отмечали, то в расчет принимали суммарное значение доз введенных одному лабораторному животному из первой группы за тридцать суток.

$$LD_{50}^x = 108,5 \times 4 + 162,75 \times 4 + 325,5 \times 6 + 542,5 \times 16 = 11175,5 \text{ мг/кг}$$

$$K = \frac{11175,5}{1085} = 10,3$$

Таблица 37 – Динамика изменения живой массы крыс, (n=10)

Группа	Живая масса, г			
	До начала опыта	Через 10 дней	Через 20 дней	Через 30 дней
Опыт	180,2±15,9	186,9±18,3	190,4±17,8	192,1±18,1
Контроль	188,1±16,2	190,1±17,9	194,6±19,6	201,7±17,3

За время проведения опыта по определению коэффициента кумуляции полиоксидола масса тела лабораторных крыс из первой группы увеличилась на 12,1 грамм, а животных из второй группы – на 13,6 грамм. Достоверных различий в показателях при этом по ходу эксперимента зафиксировано не было (таблица 37).

Исходя из полученных результатов проведенного опыта по ускоренному определению коэффициента кумуляции, препарат «Полиоксидол» можно отнести по степени кумуляции к 4 группе по классификации веществ по степени кумуляции (по Л.Н. Медведю, 1964) то есть к веществам со слабо выраженной кумуляцией.

2.2.2.3. Изучение раздражающего действия

Изучение раздражающего действия селевита. Для проведения эксперимента по изучению раздражающего действия селевита использовали четыре кролика возрастом 6 месяцев весом $2,41 \pm 0,32$ кг. После выполнения конъюнктивных проб у животных из опытной группы изначально в течение одной – двух минут развивалась легкая гиперемия, приводящая к незначительному изменению естественной окраски конъюнктивы, но через пять – семь минут данные симптомы исчезали. Во время эксперимента не зафиксировано случаев беспокойства и значительного изменения поведения подопытных животных, не отмечалось случаев попыток расчесывания глаз и развития слезотечения.

Уже через двадцать минут, а также во время осмотра кроликов, который осуществлялся через двенадцать часов, через двадцать четыре часа и сорок восемь часов после воспроизведения провокационной пробы никаких видимых различий между состоянием левых и правых глаз у опытных кроликов при этом не наблюдали. Проведенный эксперимент позволяет говорить о том, что препарат «Селевит» не обладает выраженным

раздражающим действием и его можно применять животным, в том числе и внутримышечно.

Изучение раздражающего действия мебисела. Для проведения эксперимента по изучению раздражающего действия мебисела использовали четыре кролика возрастом 7,5 месяцев. После аппликации на конъюнктиву раствора препарата отмечали, что изначально после применения лекарственной формы изменения состояния слизистой оболочки глаз не наблюдали. Впоследствии, по истечении промежутков времени от двадцати пяти минут до сорока минут у кроликов развивалась незначительная гиперемия и слезотечение из обоих глаз. Данные симптомы исчезали у животных в различные сроки, которые были в пределах одного – полутора часов. Во время развития гиперемии наблюдалось легкое беспокойство у всех животных, ограничивающееся кратковременным и нечастым покачиванием головы в различные стороны. Поскольку данные симптомы наблюдались относительно обоих глаз, мы связываем это с воздействием масляного растворителя на конъюнктиву. В течение двух часов после конъюнктивального введения мебисела состояние глаз у всех кроликов не отличалось от их состояния до начала проведения эксперимента.

Во время осмотра кроликов, который осуществлялся через двенадцать часов, через двадцать четыре часа и сорок восемь часов после воспроизведения провокационной пробы никаких видимых различий между состоянием левых и правых глаз у опытных кроликов при этом не наблюдали. У всех животных оба глаза были без патологических явлений: воспаления, отека, гниения, некроза, гиперемии. Проведенный эксперимент позволяет говорить о том, что препарат «Мибисел» обладает слабым раздражающим действием и его можно применять животным, в том числе и внутримышечно.

Изучение раздражающего действия препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных. Изучение раздражающего действия препарата для коррекции стрессовых состояний у

сельскохозяйственных животных выполняли на четырех кроликах возрастом 8 месяцев. После выполнения конъюнктивной пробы на протяжении нескольких минут после применения препарата наблюдалась незначительная анемичность конъюнктивы, которая исчезала в среднем за семь – десять минут. Во время эксперимента не зафиксировано случаев беспокойства и значительного изменения поведения подопытных животных, не отмечалось случаев попыток расчесывания глаз и развития слезотечения.

Во время осмотра кроликов, который осуществлялся через двенадцать часов, через двадцать четыре часа и сорок восемь часов после воспроизведения провокационной пробы никаких видимых различий между состоянием левых и правых глаз у опытных кроликов при этом не наблюдали. Проведенный эксперимент позволяет говорить о том, что препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных не обладает выраженным раздражающим действием и его можно применять животным, в том числе и внутримышечно.

2.3.3.4 Изучение раздражающего действия антиоксидантного препарата для животных. Изучение раздражающего действия антиоксидантного препарата для животных проводили на четырех кроликах возрастом 7 месяцев. По истечении пяти – восьми минут после инсталляции антиоксидантного препарата для животных и персикового масла кроликов развивалась незначительная гиперемия и слезотечение из обоих глаз. Данные симптомы исчезали у животных в различные сроки, которые были в пределах тридцати пяти – пятидесяти пяти минут. Во время развития гиперемии наблюдалось легкое беспокойство у всех животных. Учитывая, что данные симптомы наблюдались относительно обоих глаз, это может быть связано с воздействием на конъюнктиву персикового масла, которое используется в качестве растворителя в данном препарате. В течение полутора часов после конъюнктивного введения мебисела состояние глаз у всех кроликов не отличалось от их состояния до начала проведения эксперимента.

Во время осмотра кроликов, который осуществлялся через двенадцать часов, через двадцать четыре часа и сорок восемь часов после воспроизведения провокационной пробы никаких видимых различий между состоянием левых и правых глаз у опытных кроликов при этом не наблюдали. У всех животных оба глаза были без патологических явлений: воспаления, отека, гниения, некроза, гиперемии. Проведенный эксперимент позволяет говорить о том, что антиоксидантный препарат для животных обладает слабым раздражающим действием и его можно применять животным, в том числе и внутримышечно.

Изучение раздражающего действия полиоксида. Изучение раздражающего действия полиоксида выполняли на кроликах возрастом 6 месяцев. После воспроизведения конъюнктивных проб в течение нескольких минут развивалась легкая гиперемия, приводящая к незначительному изменению естественной окраски конъюнктивы, но через непродолжительный промежуток времени (от трех до десяти минут) данные симптомы исчезали. Во время эксперимента не зафиксировано случаев беспокойства и значительного изменения поведения подопытных животных, не отмечалось случаев попыток расчесывания глаз и развития слезотечения.

Во время осмотра кроликов, который осуществлялся через двенадцать часов, через двадцать четыре часа и сорок восемь часов после воспроизведения провокационной пробы никаких видимых различий между состоянием левых и правых глаз у опытных кроликов при этом не наблюдали. Проведенный эксперимент позволяет говорить о том, что препарат «Полиоксидол» не обладает выраженным раздражающим действием и его можно применять животным, в том числе и внутримышечно.

2.2.3. Определение терапевтической дозировки новых антиоксидантных препаратов

Терапевтическая доза препарата «Экстраселен» определена в рамках выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Фармако-токсикологические свойства экстраселена и его применение в ветеринарии» и составила 0,025 мг/кг по действующему веществу [116].

2.2.3.1. Определение интервалов для поиска терапевтических доз

Изучение влияния различных доз селевита на гематологические показатели белых мышей. Для определения влияния различных доз селевита на гематологические показатели белых мышей сформировали пять групп лабораторных животных по десять голов в каждой. Для определения влияния различных доз селевита на гематологические показатели белых мышей спланирован опыт, который проводился в условиях вивария факультета ветеринарной медицины Ставропольского ГАУ. Мыши из первой группы служили контролем, им внутримышечно однократно вводили 0,3 мл воды для инъекций. В остальных четырех группах вводили препарат «Селевит» внутримышечно однократно в виде водного раствора, при этом в качестве растворителя использовали 0,3 мл воды для инъекций. Во второй группе мышам вводили препарат из расчета 0,5 мг на кг живой массы, в третьей – 1 мг/кг, в четвертой – 1,5 мг/кг и в пятой – 2 мг/кг соответственно. Через три дня получали кровь для гематологического исследования методом декапитации.

Рассматривая показатели (таблица 38), касающиеся количества эритроцитов у мышей, установили, что наименьшее значение зафиксировано в первой группе. Во второй группе уровень эритроцитов был выше на 9,4%

чем в контрольной, соответственно в третьей группе разница составила 11,3%, в четвертой – 13,2% и в пятой – 3,5% в сторону увеличения.

Таблица 38 – Гематологические показатели белых мышей при введении препарата «Селевит» (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Эритроциты, $10^{12}/л$	Цветовой показатель, ед.	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$
1	-	6,98±0,43	1,11±0,08	134,2±11,31	8,11±0,52
2	0,5	7,71±0,59	1,11±0,07	144,6±12,48	8,49±0,49
3	1,0	7,87±0,68	1,09±0,07	149,1±10,73	8,57±0,45
4	1,5	8,04±0,61	1,13±0,08	156,4±12,89	8,69±0,59
5	2,0	7,23±0,61	1,20±0,08	146,8±10,57	8,84±0,66

Уровень гемоглобина у животных из всех групп не выходил за пределы справочных данных, но при этом наблюдалась определенная разница по группам. Так, в первой группе этот показатель был ниже на 7,2% чем во второй, на 10% – ниже чем в третьей, на 14,2% – ниже чем в четвертой и на 9,8% ниже чем в пятой соответственно. Количество лейкоцитов у мышей из первой группы было через три дня после начала эксперимента было ниже чем во второй группе на 4,5%, меньше чем в третьей – на 5,4%, меньше чем в четвертой – на 6,7% и меньше чем в пятой – на 8,3% соответственно.

При этом, уровень лейкоцитов во всех группах был в пределах референтных показателей. При анализе лейкоцитарной формулы (таблица 39) установлено, что значения всех ее показателей не выходили за пределы физиологически нормальных для данного вида лабораторных животных. но при этом, во второй и в третьей группах количество эозинофилов было меньше чем в остальных группах. В частности, разница с контрольной группой составляла больше 30%.

Таблица 39 – Лейкограмма белых мышей, % (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы			Лимфоциты	Моноциты
				Ю	П	С		
1	-	-	1,33±0,48	0,40±0,45	24,3±3,63	1,81±0,22	67,8±4,92	3,17±0,26
2	0,5	-	0,88±0,36	-	25,9±2,47	2,19±0,19	69,2±5,48	2,46±0,23
3	1,0	-	0,81±0,24	-	27,3±2,83	2,42±0,23	66,4±5,24	1,89±0,18
4	1,5	-	1,87±0,56	0,60±0,45	25,3±2,29	2,28±0,17	66,1±6,21	2,20±0,22
5	2,0	-	1,66±0,61	0,40±0,27	24,7±2,51	2,05±0,23	68,8±5,62	2,84±0,29

Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные.

Также отмечено, что во второй, третьей и четвертой группах был выше уровень сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов. Так, во второй группе число палочкоядерных нейтрофилов было больше чем в контроле на 6,2% и сегментоядерных – на 17,4%, а по сравнению с пятой группой – на 1,6% и на 11,7% соответственно. В третьей группе уровень палочкоядерных нейтрофилов был выше чем в первой группе на 11% и сегментоядерных – на 26,7%, а по сравнению с пятой группой – на 9,5% и на 15,3% соответственно. В четвертой группе количество палочкоядерных нейтрофилов было больше на 4% и сегментоядерных – на 20,6%, а в сравнении с пятой группой – на 2,4% и на 10,1% соответственно. Количество лимфоцитов во всех группах было примерно одинаково. Рассматривая количество моноцитов у лабораторных мышей, можно сделать вывод о том, что значительно данный показатель выделялся в первой группе и в пятой группе.

Таким образом, подводя итоги проведенного опыта можно судить о том, что введение селевита белым лабораторным мышам положительно отразилось на гематологических показателях. При этом, наиболее оптимальные значения наблюдались в группах где применяли препарат в дозах 1,0 и 1,5 мг/кг. Исходя из этого данный интервал был принят за рабочий в дальнейшем определении оптимальной дозировки.

Изучение влияния различных доз мебисела на гематологические показатели белых мышей. Определение влияния различных доз мебисела на гематологические показатели было сформировано по принципу аналогов шесть групп белых мышей по десять голов в каждой. Животные из первой группы служили контролем, им внутримышечно однократно вводили 0,3 мл стерильного персикового масла. В остальных четырех группах вводили препарат «Мибисел» внутримышечно однократно в виде масляного раствора, растворителем было 0,3 мл персикового масла. Во второй группе мышам вводили препарат из расчета 2 мг на кг живой массы, в третьей – 4 мг/кг, в четвертой – 6 мг/кг, в пятой – 8 мг/кг и в шестой 10 мг/кг соответственно.

Через три дня получали кровь для гематологического исследования методом декапитации.

При анализе данных, полученных в результате лабораторного исследования крови белых мышей (таблица 40), наблюдали незначительные различия между группами относительно количества эритроцитов. Так, наибольшее значение по данному показателю было в четвертой группе и отличалось от контрольной группы оно на 7,41%. Поскольку меньше всего эритроцитов содержалось в крови мышей из первой группы, сравнение проводилось относительно среднего числа рассчитанного в ней. При этом разница составляла относительно второй группы 4,17%, в сравнении с третьей – 6%, относительно пятой – 4,9% и относительно шестой – 3% соответственно.

Таблица 40 – Гематологические показатели белых мышей при введении препарата «Мебисел» (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Эритроциты, $10^{12}/л$	Цветовой показатель, ед.	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$
1	-	7,12±0,51	1,22±0,09	146,3±12,44	9,26±0,69
2	2,0	7,43±0,64	1,17±0,08	147,1±11,29	9,18±0,71
3	4,0	7,58±0,55	1,22±0,08	155,8±14,03	9,77±0,74
4	6,0	7,69±0,62	1,21±0,08	157,2±13,64	9,32±0,87
5	8,0	7,49±0,60	1,22±0,09	154,8±13,19	9,48±0,79
6	10,0	7,34±0,58	1,20±0,08	149,4±12,67	10,33±0,92

Уровень гемоглобина в крови лабораторных животных из всех групп находился в пределах физиологической нормы. Наибольшее его значение было в третьей, четвертой и пятой группах и несколько отличалось от остальных групп. В целом, рассматривая картину данного показателя в разных группах и сравнивая результаты с контролем установлено, что в первой группе значение было ниже чем во второй на 0,5%, чем в третьей – на

6,1%, чем в четвертой – на 6,9%, чем в пятой – на 5,5% и меньше чем в шестой на 2,1%.

Количество лейкоцитов в пробах крови, полученных от подопытных животных, имело значительную разницу только в шестой группе, где наблюдалось превышение уровня контрольной группы на 10,3%. Различия между остальными группами по данному показателю не превышали 6%.

Рассматривая лейкоцитарную формулу белых мышей (таблица 41), отмечаем, что все показатели в ней отражаемые, за исключением количества юных нейтрофилов и миелоцитов в отдельных группах, находились в пределах нормальных справочных значений для данного вида животных. Что касается количества юных нейтрофилов, то наблюдались они у отдельных животных единично, что в целом сформировало общую картину с содержанием данных клеток в различных группах в среднем от 0,1 до 0,4 штук на лабораторную мышь. Миелоцитов в четвертой и шестой группах ни у одного из подопытных животных не обнаружено, а в первой, второй, третьей и пятой их количество варьировало от 0,1 до 0,2 клеток на подопытную мышь в средних значениях.

Эозинофилии ни в одной из шести групп не наблюдали, но содержание этих клеток в различных группах характеризовалось определенной разницей относительно контрольной группы. Так, во второй группе их уровень был ниже чем в первой на 17,5% и в четвертой – на 5,4%, а в остальных группах он был выше: в третьей – на 1,5%, в пятой – на 8,5% и в шестой – на 4,5% соответственно. Количество базофилов значительно разнилось по группам. Самый высокий уровень был в контрольной группе. При этом, разница со второй группой составила 55%, с третьей – 63,3%, с четвертой – 31,6%, с пятой – 43,3% и с шестой группой – 6,7% соответственно.

Таблица 41 – Лейкограмма белых мышей, % (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы			Лимфоциты	Моноциты
				Ю	П	С		
1	-	0,60±0,23	2,57±0,34	0,10±0,32	26,1±2,13	2,59±0,15	64,7±5,22	2,91±0,18
2	2,0	0,27±0,11	2,12±0,27	0,40±0,23	24,8±1,88	2,64±0,17	67,3±4,92	2,58±0,14
3	4,0	0,22±0,13	2,61±0,29	0,20±0,42	28,1±2,52	2,95±0,17	63,4±4,87	3,12±0,17
4	6,0	0,41±0,18	2,43±0,24	0,10±0,32	27,6±2,24	3,16±0,24	64,9±5,04	2,44±0,19
5	8,0	0,34±0,11	2,81±0,37	0,20±0,42	27,9±2,37	2,91±0,20	62,7±4,48	3,42±0,23
6	10,0	0,56±0,14	2,69±0,30	0,30±0,16	25,7±2,19	2,67±0,18	66,4±5,51	2,86±0,19

Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные.

Количество палочкоядерных нейтрофилов ниже чем в контроле было только в пробах крови, полученных от мышей из второй и шестой групп, а разница составляла 5% и 1,5% соответственно. В третьей группе данный показатель был выше чем в четвертой на 7,1%, в четвертой – на 5,4% и в пятой – на 6,4%. Уровень сегментоядерных нейтрофилов был во всех группах, в которых применяли мебисел, выше чем в контроле: во второй – на 1,9%, в третьей – на 12,2%, в четвертой – на 18%, в пятой – на 11% и в шестой – на 3%.

Максимальное различие в количестве лимфоцитов в сравнении всех групп было в пределах 4%, поэтому можно заключить, что различий не наблюдалось и применение препарата в различных дозах на их содержание влияния не оказывало. Количество моноцитов в третьей и пятой группах было выше чем в контроле на 6,7% и 14,9% соответственно, а в остальных группах ниже: во второй – на 11,3%, в четвертой – на 16,1% и в шестой – на 1,7%.

Подводя итог проведенному эксперименту, можно говорить о том, что применение препарата «Мибисел» белым лабораторным мышам способствовало улучшению показателей гемопоза и гематологической картины в целом. Выражалось это в увеличении количества гемоглобина, эритроцитов и уровня функциональных и дифференцированных нейтрофилов. При этом наиболее оптимальные результаты наблюдались в третьей, четвертой и пятой группах подопытных лабораторных животных, где соответственно применяли мебисел в дозах из расчета 4,0 мг/кг, 6,0 мг/кг и 8,0 мг/кг. Исходя из этого, считали рабочим интервалом определенным в опыте 4-8 мг/кг, который предстоит дальнейшему изучению на других видах животных.

Изучение влияния различных доз препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных на гематологические показатели белых мышей. Для проведения опыта по определению влияния различных доз препарата для коррекции стрессовых

состояний у сельскохозяйственных животных (препарат) было сформировано 8 групп белых лабораторных мышей. Животным из первой группы ввели 0,3 мл воды для инъекций однократно внутримышечно в бедренную мышцу, они являлись контролем. Мышам из второй группы ввели препарат из расчета 3 мг на килограмм массы тела, предварительно растворив его в 0,3 мл воды для инъекций. Аналогичным способом ввели различные дозы препарата в третьей группе из расчета 3,3 мг на килограмм массы тела, в четвертой группе – 3,6 мг/кг, в пятой – 3,9 мг/кг, в шестой – 4,2 мг/кг, в седьмой 4,5 мг/кг и в восьмой – 4,8 мг/кг соответственно.

Анализируя результаты гематологических исследований (таблица 42), пришли к заключению о том, что различия у мышей из всех восьми групп были не значительными. Так, количество эритроцитов имело наибольшие значения в четвертой, пятой и шестой группах. При этом разница относительно контрольной группы не превышала 4%. Во второй и восьмой группах данный показатель был меньше чем в первой на 1% и 4,1% соответственно.

Таблица 42 – Гематологические показатели белых мышей при введении препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Эритроциты, $10^{12}/л$	Цветовой показатель, ед.	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$
1	-	9,23±0,65	1,02±0,07	159,4±11,06	7,31±0,53
2	3,0	9,14±0,59	1,02±0,07	157,8±12,22	7,12±0,61
3	3,3	9,37±0,73	1,02±0,07	161,1±12,28	6,93±0,55
4	3,6	9,51±0,66	1,03±0,07	165,3±11,42	7,48±0,68
5	3,9	9,58±0,68	1,03±0,07	167,1±12,95	7,65±0,63
6	4,2	9,55±0,71	1,02±0,07	164,9±12,13	7,51±0,71
7	4,5	9,26±0,61	0,99±0,07	155,2±11,44	7,68±0,64
8	4,8	8,85±0,68	1,02±0,07	152,9±11,02	8,32±0,77

Уровень гемоглобина коррелировал с количеством эритроцитов по группам и также значительных различий не имел у всех подопытных животных. В четвертой группе он превышал значение контрольной группы на 3,4%, в пятой – на 4,6%, в шестой – на 3,3%, а в восьмой был ниже на 6,2% чем в контроле. В остальных группах отличия от первой группы составляли не более 3%.

Количество лейкоцитов во второй группе было меньше чем в контрольной на 2,6%, а в третьей – на 5,2%. В остальных группах данный показатель был выше чем в контроле: в четвертой – на 2,3%, в пятой – на 4,4%, в шестой – на 2,7%, в седьмой – на 4,8% и в восьмой – на 13,8% соответственно.

В лейкоцитарной формуле подопытных животных (таблица 43) все исследуемые показатели находились в пределах референтных значений. Но, можно выделить наличие незрелых клеток у отдельных животных, что проявлялось единичными случаями. В третьей и восьмой группах подопытных мышей были обнаружены миелоциты: в третьей группе у двух животных по одной клетке, в восьмой – у одного животного одна клетка. Также, в первой, седьмой и восьмой группах наблюдалось наличие юных нейтрофилов.

Рассматривая лейкограмму, можно говорить о том, что наблюдалась значительная разница по содержанию базофилов в крови у белых мышей из различных групп. Сравнивая с контролем результаты исследования данного показателя, установили, что во второй, четвертой, шестой и седьмой группах они были ниже на 25%, 16,6%, 25% и 4,1% соответственно. При этом в третьей, пятой и восьмой группах наблюдали увеличение числовых значений относительно первой группы на 7,7%, 14,3% и 25% соответственно. Необходимо отметить, что все эти различия статистически были не достоверны.

Таблица 43 – Лейкограмма белых мышей, % (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы			Лимфоциты	Моноциты
				Ю	П	С		
1	-	0,24±0,12	1,41±0,18	0,10±0,32	26,1±2,13	3,44±0,29	66,8±5,22	3,27±0,24
2	3,0	0,18±0,14	1,58±0,16	-	24,8±1,88	3,46±0,31	65,5±4,92	3,51±0,28
3	3,3	0,26±0,09	1,32±0,11	-	28,1±2,52	3,58±0,34	64,7±4,87	3,49±0,21
4	3,6	0,20±0,11	1,60±0,16	-	27,6±2,24	3,66±0,30	62,6±5,04	3,23±0,27
5	3,9	0,28±0,15	1,53±0,19	-	27,9±2,37	3,49±0,32	64,2±4,48	3,16±0,31
6	4,2	0,18±0,12	1,39±0,12	-	25,7±2,19	3,57±0,27	65,4±5,51	3,29±0,25
7	4,5	0,23±0,15	1,56±0,17	0,10±0,32	24,9±2,46	3,22±0,26	67,1±5,63	3,41±0,28
8	4,8	0,32±0,19	1,84±0,23	0,10±0,32	24,3±1,90	3,15±0,29	67,8±6,02	3,72±0,35

Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные.

Количество эозинофилов в третьей и шестой группах было меньше чем в контроле на 6,4% и 1,4%. Во второй группе этот показатель был больше чем в первой группе на 107%, в четвертой – на 11,9%, в пятой – на 7,8% и в седьмой – на 23,3% соответственно.

При анализе количества палочкоядерных нейтрофилов в крови лабораторных животных установили, во второй группе оно было меньше чем в контрольной на 5%, в шестой – на 1,5%, в седьмой – на 4,6% и в седьмой – на 6,7% соответственно. В это время в третьей группе наблюдалось увеличение содержания данных клеток относительно первой группы на 7,1%, в четвертой – на 5,4% и в пятой – на 6,4% соответственно. Количество сегментоядерных нейтрофилов в первой группе превышало аналогичный показатель в седьмой группе на 6,4%, а в восьмой – на 8,4%, тогда как относительно остальных группах наоборот наблюдалось уменьшение: в сравнении со второй группой на 0,6%, с третьей – на 3,9%, с четвертой – на 6%, с пятой – на 1,4% и с шестой – на 8,4%.

Значительных различий по уровню лимфоцитов в крови лабораторных мышей из всех групп не наблюдалось. Максимальное значение между группами по данному показателю было на уровне 6,3%. Количество моноцитов было меньше чем в контроле в четвертой и пятой группах на 1,2% и 3,3% соответственно. В остальных группах их уровень был выше чем в первой: во второй – на 6,8%, в третьей – на 6,3%, в шестой – на 0,6%, в седьмой – на 4,1% и в восьмой – на 12,1%.

Учитывая результаты проведенного опыта, можно сделать вывод, что все испытуемые дозы препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных за трое суток с момента их введения белым лабораторным мышам не вызвали статистически значимых изменений количества эритроцитов и лейкоцитов, уровня гемоглобина и показателей лейкоцитарной формулы. Несмотря на то, что различия между группами были не столь значимы, прослеживается, что наиболее положительный эффект наблюдался в четвертой, пятой и шестой группах, где соответственно

были назначены дозы 3,6 мг/кг, 3,9 мг/кг и 4,2 мг/кг. Исходя из этого, для дальнейшего определения оптимальной дозы рекомендовано выполнить исследования интервала 3,6-4,2 мг/кг. Также необходимо сказать о том, что доза 4,8 мг/кг приводила к ощутимому изменению таких показателей как количество эозинофилов, базофилов, моноцитов и лейкоцитов в целом, а также незначительному снижению уровня гемоглобина и поэтому в дозах превышающих ее значение данный препарат животным применять не рекомендуется.

Изучение влияния различных доз антиоксидантного препарата для животных на гематологические показатели белых мышей. Для проведения эксперимента по изучению влияния различных доз антиоксидантного препарата для животных было сформировано семь групп белых мышей по десять голов в каждой. Животным из первой группы ввели 0,2 мл персикового масла однократно внутримышечно в бедренную мышцу, данная группа использовалась в качестве контрольной. Белым мышам из остальных групп вводили аналогично антиоксидантный препарат для животных, каждая индивидуальная доза которого растворялась в 0,2 мл персикового масла. При этом во второй группе препарат вводили из расчета 4 мг на килограмм живого веса, в третьей – 4,5 мг/кг, в четвертой – 5 мг/кг, в пятой – 5,5 мг/кг, в шестой – 6 мг/кг и в седьмой – 6,5 мг/кг соответственно. Кровь для исследования получали методом декапитации через трое суток после введения препарата.

В результате проведения гематологических исследований были получены данные (таблица 44), анализ которых указывает на то, что за трое суток воздействия препарата на организм белых мышей заметной разницы в количестве эритроцитов в разрезе отдельных групп не наблюдалось. Колебания по данному показателю в значениях между отдельными группами составляли не более 2,5%, а сами значения были близки к средним физиологическим для данного вида животных.

Таблица 44 – Гематологические показатели белых мышей при введении антиоксидантного препарата для животных (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Эритроциты, $10^{12}/л$	Цветовой показатель, ед.	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$
1	-	9,56±0,73	0,99±0,07	159,9±13,23	10,23±0,79
2	4,0	9,63±0,81	1,06±0,07	168,2±10,86	9,71±0,67
3	4,5	9,69±0,64	1,05±0,07	171,6±11,74	10,48±0,83
4	5,0	9,71±0,70	1,06±0,07	173,2±12,28	10,11±0,71
5	5,5	9,74±0,62	1,05±0,07	173,7±11,23	9,95±0,64
6	6,0	9,78±0,84	1,01±0,06	167,4±10,98	10,37±0,77
7	6,5	9,65±0,66	1,01±0,07	164,5±11,82	10,41±0,74

Какой-либо выраженной корреляции между величиной дозы вводимого действующего вещества и количеством лейкоцитов в пробах крови белых мышей отмечено не было. Так, рассматривая разницу по группам относительно контрольной, полученные цифры свидетельствуют о том, что во второй группе значение данного показателя был ниже чем в первой на 5,1%, в четвертой – на 1,2%, в пятой – на 2,7%, а в третьей, шестой и седьмой группах наоборот лейкоцитов было больше на 2,4%, 1,4% и 1,7% соответственно.

При анализе уровня гемоглобина у лабораторных мышей из различных групп установлено, что наиболее низким он был в крови животных из контрольной группы и составлял 159,9 г/л, что является нормальным физиологическим значением. Во второй группе величина данного показателя была больше чем в первой группе на 4,9%, в третьей – на 6,8%, в четвертой – на 7,7%, в пятой – на 7,9%, в шестой – на 4,5% и в седьмой – на 2,8% соответственно. Все это свидетельствует о том, что введение действующего вещества антиоксидантного препарата для животных способствовало увеличению уровня гемоглобина в крови подопытных животных.

Показатели лейкоцитарной формулы белых мышей из всех групп (таблица 45) не выходили за пределы референтных показателей.

Таблица 45 – Лейкограмма белых мышей, % (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы			Лимфоциты	Моноциты
				Ю	П	С		
1	-	1,12±0,09	2,84±0,23	-	19,9±1,60	4,29±0,34	67,4±5,42	3,91±0,31
2	4,0	1,33±0,11	2,41±0,19	0,10±0,32	22,3±1,73	4,36±0,37	66,1±5,29	3,69±0,29
3	4,5	1,24±0,09	2,75±0,26	0,10±0,32	21,6±1,86	4,38±0,32	65,2±5,56	4,12±0,37
4	5,0	1,23±0,10	2,56±0,21	-	22,4±1,54	4,53±0,35	65,9±5,44	3,87±0,34
5	5,5	1,04±0,09	2,48±0,24	-	22,9±1,68	4,47±0,32	64,8±5,53	3,95±0,33
6	6,0	1,21±0,09	2,72±0,22	-	21,7±1,62	4,49±0,39	66,1±5,21	4,18±0,39
7	6,5	1,16±0,09	2,92±0,27	0,10±0,32	20,3±1,70	4,34±0,32	68,0±5,59	4,07±0,37

Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные.

Количество базофилов было в пятой группе ниже чем контрольной на 7,1%, а в остальных группах наблюдалось превышение: во второй – на 15,7%, в третьей – на 9,6%, в четвертой – на 8,9%, в шестой – на 7,4% и в седьмой – на 3,4% соответственно. Количество эозинофилов во всех группах находилось на уровне средних значений, характерных для данного вида животных и значительно отличалось от контроля только во второй, четвертой и пятой группах, где было ниже на 15,1% и 11,6% и 12,7% соответственно. В третьей группе данный показатель был меньше чем в первой на 3,1%, в шестой – на 4,2%, а в седьмой – больше на 2,7%.

Миелоциты регистрировались только у двух животных из всех исследованных, которые находились в первой и шестой группах. Также, по одному юному нейтрофилу обнаружено у мышей из второй, третьей и седьмой групп. Количество палочкоядерных нейтрофилов более или менее значимо от значения контрольной группы отличалось в четвертой, пятой и шестой группах, где было больше на 4,3%, 4% и 4,4% соответственно. В остальных группах разница не превышала 2%. А вот уровень сегментоядерных нейтрофилов по группам значительно разнился. Самым низким он был в пробах крови мышей из контрольной группы. Во второй группе данный показатель был больше чем в первой на 10,7%, в третьей – на 7,9%, в четвертой – на 11,1%, в пятой – на 13,1%, в шестой – на 8,3% и в седьмой – на 2% соответственно.

Уровень лимфоцитов и моноцитов значительно не отличался между группами и взаимосвязи со значением применяемой дозы действующего вещества антиоксидантного препарата для животных не имел. Наибольшая разница по данным показателям была в пределах 6%.

Таким образом, принимая в расчет результаты проведенного эксперимента можно сделать вывод о том, что наиболее положительные значения гематологических показателей и параметров лейкоцитарной формулы были в пробах, полученных от мышей, которым вводили антиоксидантный препарат для животных в дозах 5, 5,5, и 6 мг/кг по

действующему веществу. Интервал между данными дозами был принят в качестве рабочего по дальнейшему установлению оптимальной терапевтической дозы.

Изучение влияния различных доз полиоксидола на гематологические показатели белых мышей. Действие различных доз препарата «Полиоксидол» испытывали на белых лабораторных мышах, которые были разделены на семь групп. Животным из первой группы вводили внутримышечно 0,2 мл воды для инъекций, они являлись контролем. Лабораторным мышам из остальных групп вводили действующее вещество полиоксидола внутримышечно, предварительно растворив его в 0,2 мл воды для инъекций. При этом во второй группе препарат вводили из расчета 4 мг на килограмм живого веса, в третьей – 4,5 мг/кг, в четвертой – 5 мг/кг, в пятой – 5,5 мг/кг, в шестой – 6 мг/кг и в седьмой – 6,5 мг/кг соответственно. Кровь для исследования получали методом декапитации через трое суток после введения препарата.

Проведенные лабораторные исследования по установлению гематологических показателей белых мышей позволили получить результаты, которые характеризовались не достоверными различиями, но при анализе которых, была возможность установить, в каких группах они были наиболее оптимальны (таблица 46).

Все параметры, отраженные в таблице 46 не выходили за пределы физиологической нормы для данного вида животных, в том числе и количество эритроцитов, которое было наименьшим в контрольной группе. Во второй группе значение данного показателя превышало аналогичное в первой группе на 3,5%, в третьей группе на 6,1%, в четвертой группе – на 7%, в пятой группе – на 4,6% соответственно. В шестой и седьмой группах разница не превышала 1,5%. Уровень гемоглобина только в третьей и четвертой группах заметно превышал таковой в контрольной группе, а разница составляла 4,7% и 6,2%. В остальных группах колебания были в

пределах 3%. Различия в содержании лейкоцитов у мышей из всех групп были минимальны и не выходили за рамки 4%.

Таблица 46 – Гематологические показатели белых мышей при введении антиоксидантного препарата для животных (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Эритроциты, $10^{12}/л$	Цветовой показатель, ед.	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$
1	-	8,89±0,68	0,96±0,06	144,9±11,29	11,26±0,96
2	4,0	9,21±0,76	0,95±0,07	147,6±13,62	11,44±0,91
3	4,5	9,47±0,81	0,94±0,06	152,1±12,24	10,92±0,89
4	5,0	9,56±0,79	0,96±0,07	154,5±11,83	11,35±0,94
5	5,5	9,32±0,83	0,95±0,07	149,2±10,76	11,13±0,87
6	6,0	8,94±0,67	0,98±0,07	147,6±11,39	11,72±1,03
7	6,5	9,01±0,73	0,97±0,07	147,1±12,04	11,38±0,98

Анализируя лейкоцитарную формулу белых мышей (таблица 47), пришли к выводам о том, что между опытными группами и контрольной были некоторые различия. Так, количество базофилов сложно увязать с воздействием различных доз препарата, поскольку во второй, четвертой и седьмой группах оно ниже чем в контроле на 9,4%, 17,1% и 4,7%, а в третьей, пятой и шестой наоборот выше – на 11,1%, 4,5% и 7,2% соответственно. При этом уровень эозинофилов был ниже чем в контроле только в третьей группе – на 5,9%. В остальных группах значение данного показателя превышало таковое в первой группе: во второй – на 9%, в четвертой – на 3,8%, в пятой – на 6,2%, в шестой – на 8,4% и в седьмой – на 15%.

Таблица 47 – Лейкограмма белых мышей, % (n=10)

№ группы	Доза, мг/кг	Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы			Лимфоциты	Моноциты
				Ю	П	С		
1	-	0,64±0,13	1,52±0,19	0,20±0,42	25,7±1,89	2,34±0,21	66,8±4,89	2,41±0,24
2	4,0	0,58±0,11	1,67±0,14	0,10±0,32	26,9±2,12	2,41±0,23	65,4±5,13	2,57±0,20
3	4,5	0,72±0,16	1,43±0,17	-	27,4±1,97	2,45±0,19	66,0±5,21	2,36±0,18
4	5,0	0,53±0,11	1,58±0,15	-	27,6±1,84	2,49±0,19	63,5±4,98	3,07±0,27
5	5,5	0,67±0,12	1,62±0,14	-	27,1±1,92	2,53±0,22	66,3±5,35	2,84±0,23
6	6,0	0,69±0,19	1,66±0,16	0,10±0,32	25,4±2,05	2,47±0,26	67,1±5,15	3,11±0,29
7	6,5	0,61±0,14	1,79±0,18	0,10±0,32	26,5±1,82	2,39±0,23	66,1±5,41	2,33±0,21

Ю – юные; С – сегментоядерные; П – палочкоядерные.

Количество палочкоядерных нейтрофилов было ниже чем в контроле только в шестой групп, но не намного: всего на 1,1%. Во второй группе данный показатель превышал аналогичный в первой группе на 4,4%, в третьей – на 6,2%, в четвертой – на 6,7%, в пятой – на 5,1% и в седьмой – на 3% соответственно. Во всех группах где вводили полиоксидол было больше сегментоядерных нейтрофилов чем в контрольной: во второй – на 2,9%, в третьей- на 4,5%, в четвертой – на 6%, в пятой –на 8,9%, в шестой – на 5,2% и в седьмой – на 2,1% соответственно. Содержание моноцитов в пробах крови подопытных мышей значительно отличалось от контрольной группы в четвертой – на 21,5%, в пятой – на 15,1% и в шестой группе – на 22,5%. В остальных группах разница составила не более 6,5%. Уровень лимфоцитов у всех исследуемых животных был примерно одинаков.

Исходя из результатов, полученных в проведенном опыте, можно сделать вывод о том, что дальнейшее нахождение оптимальной дозы необходимо производить относительно интервала 4,5-5,5 мг/кг, поскольку наиболее предпочтительные значения показателей лейкограммы, количество эритроцитов и гемоглобина были в третьей, четвертой и пятой группах, где препарат «Полиоксидол» применяли в дозах 4,5 мг/кг, 5 мг/кг и 5,5 мг/кг соответственно.

2.2.3.2. Определение терапевтических доз

Влияние различных доз селевита на лабораторные показатели крови крупного рогатого скота. Опыт проводили на базе СПК «Новомарьевский» Шпаковского района Ставропольского края. В эксперименте использовали лактирующих коров черно-пестрой породы. Отправной точкой в назначении экспериментальных доз в различных опытных группах животных послужили результаты изучения различных доз селевита на гематологические показатели белых лабораторных мышей. С учетом того, что установлен интервал, в котором вероятно находится

оптимальная терапевтическая доза, который составил от 1,0 мг/кг до 1,5 мг/кг по действующему веществу, коровы были разделены на семь групп с учетом принципа аналогов по десять животных в каждой. Коровам из первой группы лекарственных средств не вводили, они служили контролем. Животным из второй группы однократно внутримышечно в виде водного раствора ввели селевит в дозе 1,0 мг/кг. Аналогично ввели данный препарат в третьей группе в дозе 1,1 мг/кг, в четвертой группе – в дозе 1,2 мг/кг, в пятой группе – в дозе 1,3 мг/кг, в шестой – 1,4 мг/кг и в седьмой – 1,5 мг/кг.

При рассмотрении гематологических показателей (таблица 48) установлено, что достоверного влияния на количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина применение селевита в испытываемых дозах не произвело. При этом, выделялась разница по количеству эритроцитов в четвертой и пятой группах и остальных. Значения по данному показателю практически не различались между контрольной группой и второй, третьей, шестой и седьмой группами. Так, через двое суток в четвертой группе количество эритроцитов было больше чем в контроле на 3,9%, а в пятой – на 5,3%, через четверо суток – на 8,1% и 5,7%, через семь суток – на 6,8% и 7,9% соответственно. На момент завершения опыта в крови животных из контрольной группы эритроцитов было меньше на 5,6% чем в третьей группе, на 8,4% - меньше чем в четвертой, на 2% - меньше чем в пятой, на 10,9% - меньше чем в шестой и на 3,4% - меньше чем в седьмой группе.

Уровень гемоглобина на момент завершения эксперимента был наиболее высоким в четвертой группе и превышал аналогичный показатель в контроле на 5,3%. Наиболее значимые различия в динамике гемоглобина между группами зафиксированы через четыре дня после введения селевита подопытным животным. Так, в контрольной группе его уровень был ниже чем в третьей группе на 4,5%, ниже чем в четвертой группе – на 6,8%, ниже чем в пятой группе – на 5,3%, ниже чем в шестой группе – на 8% и ниже чем в седьмой группе – на 2,9% соответственно.

Концентрация глюкозы в крови коров из третьей группы через четверо суток после введения препарата была выше чем в контроле на 1,6%, у животных из четвертой группы – выше на 4,7%, в то время как в пятой группе данный показатель был ниже чем в первой группе на 9,5%, в шестой – ниже на 8,3% и в седьмой – ниже на 5,9%. Через две недели после введения селевита в контрольной группе уровень глюкозы был ниже чем в третьей группе на 4,6%, ниже чем в четвертой группе – на 2,5%, ниже чем в пятой группе – на 8,5%, ниже чем в шестой группе – на 5,3%, а относительно седьмой группы – выше на 3,2% соответственно.

Таблица 48 – Гематологические и биохимические показатели крови коров при введении различных доз препарата «Селевит», (n=10)

Группа №	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Глюкоза, ммоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л
До введения препаратов					
1	6,21±0,46	104,3±8,14	9,74±0,73	2,41±0,17	4,55±0,34
2	6,30±0,61	102,8±9,22	9,11±0,81	2,28±0,14	4,83±0,42
3	6,13±0,42	106,1±8,52	8,26±0,64	2,36±0,15	5,13±0,38
4	6,48±0,51	105,7±7,99	9,32±0,70	2,46±0,17	4,42±0,31
5	6,63±0,48	103,4±8,31	7,59±0,59	2,38±0,16	5,08±0,33
6	6,34±0,41	105,2±8,26	8,81±0,67	2,53±0,19	4,31±0,29
7	6,27±0,53	102,8±8,02	9,22±0,75	2,30±0,15	5,18±0,40
Через 2 суток после введения препаратов					
1	6,37±0,50	107,6±8,61	8,46±0,69	2,56±0,19	4,93±0,32
2	6,49±0,54	105,1±9,37	8,80±6,92	2,48±0,21	5,13±0,49
3	6,33±0,45	104,9±8,19	9,29±0,72	2,41±0,17	6,18±0,43*
4	6,62±0,48	106,2±8,40	7,82±0,61	2,60±0,18	5,42±0,39
5	6,71±0,52	105,4±8,22	9,43±0,77	2,26±0,14	5,88±0,45
6	6,42±0,46	107,2±8,54	7,56±0,57	2,49±0,16	7,42±0,61*
7	6,39±0,43	104,8±8,11	8,63±0,64	2,45±0,17	7,18±0,56*
Через 4 суток после введения препаратов					
1	6,51±0,51	105,2±8,36	6,92±0,53	2,52±0,19	4,41±0,27
2	6,63±0,47	104,6±10,01	7,39±0,61	2,37±0,24	5,11±0,43
1	6,69±0,53	109,9±8,69	7,88±0,61	2,48±0,18	5,28±0,34
4	7,04±0,58	112,4±9,06	7,64±0,58	2,64±0,20	5,31±0,37
5	6,88±0,51	110,8±8,73	6,59±0,51	2,28±0,15	5,46±0,41*

Группа №	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Глюкоза, ммоль/л	Билирубин общий, мкмоль/л
6	6,63±0,48	113,6±9,12	7,47±0,60	2,31±0,15	5,62±0,33*
7	6,47±0,44	108,3±8,56	7,24±0,55	2,37±0,16	5,89±0,46*
Через 14 суток после введения препаратов					
1	6,46±0,46	111,4±9,31	8,31±0,62	2,46±0,18	4,83±0,36
2	6,32±0,55	109,3±7,39	8,49±0,74	2,34±0,17	5,22±0,40
3	6,72±0,49	114,2±9,01	9,43±0,81	2,55±0,20	5,46±0,39
4	6,90±0,43	119,4±9,78	8,79±0,66	2,61±0,19	4,99±0,32
5	6,97±0,51	106,6±8,29	9,22±0,71	2,40±0,16	5,23±0,37
6	6,34±0,42	114,5±9,12	8,81±0,69	2,49±0,19	5,61±0,42
7	6,52±0,45	112,7±9,20	9,04±0,65	2,43±0,17	5,30±0,39
Через 14 суток после введения препаратов					
1	6,40±0,43	107,9±8,64	7,49±0,57	2,81±0,22	5,32±0,41
2	6,65±0,39	110,9±9,93	7,88±0,77	2,99±0,26	6,01±0,52
3	6,82±0,49	110,2±8,95	8,11±0,63	2,94±0,24	5,78±0,44
4	6,94±0,52	113,6±9,13	7,62±0,59	2,88±0,20	5,49±0,39
5	6,53±0,44	109,8±8,51	8,85±0,70	3,05±0,24	6,12±0,49
6	7,10±0,58	111,9±8,93	6,44±0,56	2,96±0,23	5,33±0,41
7	6,62±0,47	108,5±8,45	7,71±0,62	2,72±0,20	5,89±0,47

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Отмечены значительные различия в уровне билирубина между группами после введения селевита в различных дозах. Так, через двое суток после его применения в четвертой группе уровень этого пигмента был выше на 9,9% чем в контрольной группе, и достоверно выше в третьей группе – на 25,3%, в пятой группе – на 19,2%, в шестой группе – на 50,5% и в седьмой группе – на 45,6% соответственно. Через четыре дня после введения селевита в контрольной группе уровень билирубина был ниже на 19,7% чем в третьей группе, на 20,4% - ниже чем в четвертой группе и достоверно ниже чем в пятой группе – на 23,8%, чем в шестой группе – на 27,4% и чем в седьмой – на 33,5%. На протяжении оставшегося времени опыта достоверной разницы

между контрольной и остальными группами по данному показателю зафиксировано не было.

Оценивая динамику показателей белкового обмена в крови коров (таблица 49) следует отметить, что значимых различий в их значениях между животными из контрольной группы и теми, которым вводили селевит в различных дозах, не наблюдалось на протяжении эксперимента. При этом прослеживалась тенденция к увеличению уровня общего белка в крови животных из третьей и четвертой групп. Так, после введения препарата в третьей и четвертой группах данный показатель был выше на 2,5-4,7% по сравнению с контролем.

Уровень альбуминов повысился после применения селевита. Через четверо суток после его использования в контрольной группе данный показатель был меньше чем в третьей группе на 3,9%, меньше чем в четвертой группе – на 8,1%, меньше чем в пятой группе – на 5,6%, меньше чем в шестой группе – на 4,7% и меньше чем в седьмой группе – на 6% соответственно. Дальнейшая динамика альбуминовой фракции белка до конца опыта также характеризовалась незначительным увеличением ее уровня в крови коров, которым вводили препарат, по сравнению с контрольными животными.

Таблица 49 – Уровень общего белка и белковых фракций в крови коров при введении различных доз препарата «Селевит», (n=10)

Группа №	Общий белок, г/л	Альбумины, %	Глобулины, %		
			α	β	γ
До введения препаратов					
1	63,2±4,88	51,9±3,37	10,4±0,73	6,8±0,43	33,8±2,62
2	60,1±5,34	47,8±2,95	11,2±9,46	7,3±0,55	32,0±2,81
3	64,8±4,26	49,6±2,89	9,8±0,81	8,9±0,67	31,5±2,34
4	63,5±3,95	50,3±3,11	10,6±0,86	7,4±0,59	33,2±2,48
5	61,4±3,77	52,8±2,76	10,1±0,83	8,2±0,71	30,6±2,12
6	63,9±4,12	50,5±2,91	9,3±0,71	9,4±0,77	32,4±2,37
7	62,7±4,03	51,1±3,16	10,7±0,79	7,1±0,52	30,9±2,23

Группа №	Общий белок, г/л	Альбумины, %	Глобулины, %		
			α	β	γ
Через 2 суток после введения препаратов					
1	62,8±4,32	52,4±2,93	9,2±0,68	7,9±0,53	32,6±2,47
2	64,3±4,90	50,8±4,61	8,2±0,57	8,6±0,69	30,3±2,33
3	65,1±5,13	51,6±3,42	6,4±0,43	9,3±0,81	34,9±2,81
4	64,3±4,39	53,1±3,26	5,2±0,38	8,7±0,70	36,0±2,90
5	62,7±3,87	53,6±3,11	7,6±0,52	9,0±0,76	33,1±2,26
6	63,4±4,24	51,8±2,84	10,4±0,81	7,8±0,56	30,6±2,41
7	62,1±3,92	52,3±3,31	8,3±0,64	8,5±0,68	31,4±2,56
Через 4 суток после введения препаратов					
1	63,6±4,73	53,1±3,21	8,2±0,61	7,6±0,53	33,1±2,37
2	64,1±4,05	52,2±4,17	7,4±0,42	8,0±0,61	30,9±2,19
3	65,4±5,26	55,2±3,59	7,9±0,54	6,2±0,49	33,9±2,44
4	65,7±5,08	57,4±4,03	9,1±0,73	5,9±0,41	35,4±3,13
5	63,9±4,82	56,1±3,62	8,5±0,69	6,8±0,53	32,6±2,67
6	64,2±4,43	55,6±3,27	9,5±0,76	7,2±0,50	31,8±2,48
7	63,5±4,37	56,3±3,48	10,1±0,87	5,3±0,64	31,3±2,84
Через 7 суток после введения препаратов					
1	64,4±4,52	53,9±3,36	8,4±0,71	8,2±0,69	31,4±2,63
2	63,1±4,30	52,5±3,99	8,7±0,77	8,5±0,76	30,9±2,38
3	66,8±5,40	55,7±3,49	7,3±0,67	7,4±0,62	32,7±2,12
4	67,2±5,13	56,9±3,81	7,5±0,63	7,1±0,57	32,9±2,71
5	66,4±5,01	56,4±3,44	7,3±0,59	8,3±0,72	33,1±2,46
6	64,7±4,97	55,9±3,18	6,8±0,54	9,0±0,78	32,6±2,98
7	65,1±5,23	58,3±4,23	9,3±0,81	6,1±0,47	28,2±2,87
Через 14 суток после введения препаратов					
1	65,2±4,69	53,4±3,60	7,9±0,69	7,3±0,58	32,2±2,29
2	66,1±5,31	54,0±4,13	7,1±0,56	8,0±0,63	33,1±2,12
3	67,5±5,29	54,9±3,47	8,2±0,72	7,1±0,54	33,0±2,69
4	68,3±5,42	56,1±3,93	8,4±0,66	7,6±0,61	32,6±2,86
5	67,8±5,56	54,8±3,52	7,6±0,54	8,3±0,66	32,5±2,42
6	64,9±4,99	55,2±3,61	7,7±0,51	6,5±0,49	33,1±3,21
7	66,4±5,38	53,1±3,89	9,8±0,78	9,7±0,77	30,4±2,91

Наиболее объективными показателями, по которым можно было определить наиболее эффективную дозу, выступали показатели системы антиоксидантной защиты организма и концентрация продуктов перекисного окисления липидов (таблица 50). Наиболее значительными изменениями,

произошедшими после введения препарата «Селевит», характеризовалась динамика активности глутатионпероксидазы. Уже через двое суток после введения лекарственной формы зафиксированы значительные различия по этому показателю между контрольными животными и теми, которые получали селевит. Через четверо суток эта разница достигла статистически достоверных значений и составила относительно контроля во второй группе – 46,3%, в третьей группе – 49,4%, в четвертой группе – 65,9%, в пятой группе – 68,2%, в шестой группе – 46,2% и в седьмой группе 78% соответственно. Через семь суток зафиксирована еще более значительная разница между контрольной группой и остальными группами и выразилась она во второй группе – 53,1%, в третьей группе в 53,1%, в четвертой группе – в 71%, в пятой группе – 75,5%, в шестой группе – в 61,8% и в седьмой группе – в 80,5% соответственно. В последующем активность данного фермента несколько снизилась у животных, которым вводили препарат, но, несмотря на это, через четырнадцать суток после его применения достоверность различий в значениях относительно контроля сохранялась.

Таблица 50 – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови коров при введении различных доз препарата «Селевит», (n=10)

Группа №	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 103	Активность каталазы, мкМ H ₂ O ₂ / л · мин · 103	Глутатион восст., ммоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
До введения препаратов					
1	5,43±0,41	21,57±1,71	0,26±0,02	0,42±0,03	1,78±0,14
2	4,88±0,36	20,92±2,07	0,24±0,02	0,39±0,02	1,69±0,12
3	6,11±0,55	23,18±1,94	0,31±0,03	0,40±0,03	1,65±0,12
4	4,95±0,47	21,97±1,86	0,28±0,03	0,44±0,03	1,83±0,16
5	5,79±0,39	20,34±1,60	0,27±0,03	0,39±0,03	1,68±0,13
6	5,21±0,43	24,29±1,92	0,26±0,03	0,41±0,03	1,85±0,17
7	6,27±0,58	22,74±1,79	0,30±0,03	0,43±0,03	1,71±0,15
Через 2 суток после введения препаратов					
1	5,57±0,45	22,42±1,74	0,25±0,02	0,40±0,03	1,84±0,17
2	6,42±0,51	24,92±1,61	0,30±0,02	0,37±0,03	1,60±0,18

Группа №	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 103	Активность каталазы, мкМ H ₂ O ₂ / л · мин · 103	Глутатион восст., ммоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
3	6,76±0,49	25,13±1,88	0,32±0,02*	0,38±0,03	1,62±0,11
4	6,89±0,53	25,73±1,96	0,32±0,02*	0,39±0,03	1,70±0,13
5	6,97±0,60	24,18±1,78	0,31±0,02*	0,37±0,03	1,72±0,15
6	6,34±0,58	27,36±2,04	0,32±0,02*	0,39±0,03	1,69±0,14
7	7,52±0,61*	26,92±1,72	0,34±0,03*	0,39±0,03	1,64±0,16
Через 4 суток после введения препаратов					
1	5,63±0,42	22,21±1,69	0,29±0,02	0,41±0,03	1,72±0,13
2	8,24±0,50*	25,36±1,92	0,35±0,03	0,33±0,03	1,51±0,12
3	8,41±0,69*	26,48±1,99	0,35±0,03	0,35±0,03	1,55±0,12
4	9,34±0,73*	27,31±1,82	0,37±0,03*	0,33±0,03	1,40±0,11
5	9,47±0,71*	27,14±2,24	0,37±0,03*	0,32±0,03*	1,36±0,12
6	8,23±0,64*	29,46±2,37*	0,35±0,03	0,34±0,03	1,52±0,14
7	10,02±0,85*	30,17±2,19*	0,36±0,03	0,33±0,03	1,48±0,13
Через 7 суток после введения препаратов					
1	5,48±0,46	23,49±1,78	0,30±0,02	0,39±0,03	1,80±0,16
2	8,39±0,54*	26,92±2,11	0,37±0,04	0,33±0,03	1,41±0,13
3	8,50±0,65*	27,52±1,90	0,36±0,03	0,34±0,03	1,43±0,12
4	9,37±0,74*	27,80±1,86	0,39±0,04*	0,31±0,02*	1,21±0,09*
5	9,62±0,82*	28,14±1,98	0,38±0,03*	0,30±0,03*	1,08±0,08*
6	8,87±0,70*	27,65±2,10	0,36±0,03	0,32±0,03*	1,37±0,11*
7	9,89±0,88*	30,42±2,52*	0,42±0,03*	0,30±0,02*	1,42±0,13
Через 14 суток после введения препаратов					
1	6,11±0,49	23,18±1,76	0,29±0,03	0,39±0,03	1,76±0,15
2	8,13±0,55*	28,01±2,43	0,35±0,03	0,34±0,03	1,57±0,13
3	7,95±0,52*	26,66±1,83	0,34±0,03	0,35±0,03	1,52±0,13
4	8,49±0,71*	27,41±1,91	0,38±0,03*	0,32±0,02	1,34±0,11*
5	8,84±0,67*	27,79±2,02	0,36±0,03	0,30±0,02*	1,16±0,09*
6	7,82±0,57*	27,38±1,97	0,38±0,04	0,34±0,03	1,43±0,14
7	9,13±0,79*	28,83±2,16	0,39±0,04*	0,31±0,02*	1,39±0,12

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Введение селевита в различных дозах подопытным животным отразилось на состоянии активности каталазы в крови. Ощутимые различия по данному показателю между группами были отмечены через четверо суток после введения препарата. При этом разница между контролем составила в

сравнении со второй группой – 14,2%, с третьей группой – 19,2%, относительно четвертой группы – 22,9%, относительно пятой группы – 22,2%, относительно шестой группы – достоверная разница была 32,6% и относительно седьмой группы – достоверная разница была 35,8% соответственно. Дальнейшая динамика была направлена на незначительное уменьшение активности каталазы у животных, обработанных селевитом, но она все равно была выше чем в контроле.

В значительной мере изменилась динамика концентрации восстановленного глутатиона в крови коров. Уже на вторые сутки зафиксирована значительная разница по данному показателю между контрольной группой и остальными группами. Составила она на данном этапе во второй группе – 20%, в третьей, в четвертой и в шестой группах 28%, в пятой группе – 24% и в седьмой группе – 36% соответственно. Через четверо суток после введения селевита достоверная разница в значениях уровня глутатиона относительно первой группы зафиксирована только в четвертой и пятой группах и составила она 27,6% по сравнению с контролем. В пробах крови, полученных от подопытных животных через семь суток, установлена разница относительно контроля по данному показателю в третьей и в шестой группах – на уровне 20%, и достоверная разница в четвертой группе – на уровне 30%, в пятой группе – на уровне 26,7% и в седьмой группе – на уровне 40% соответственно. На этапе завершения эксперимента, через четырнадцать суток после введения селевита, статистически достоверная разница по уровню глутатиона восстановленного относительно значений, зафиксированных в контроле, была только в четвертой и седьмой группах и составляла 31% и 34,5% соответственно.

Применение препарата отразилось на концентрации в крови продуктов перекисного окисления липидов и в частности диеновых конъюгатов, уровень которых значительно снизился в опытных группах, где применяли селевит, в сравнении с контролем к четвертым суткам проведения эксперимента. В это время разница относительно первой группы составляла

во второй группе 15,4%, в третьей группе – 14,6%, в четвертой и седьмой группах – 19,5%, в шестой группе – 17% и в пятой группе достоверная разница составляла 19,5% соответственно. Через семь суток после введения препарата статистическая достоверность в разнице по данному показателю относительно контрольной группы зафиксирована в четвертой, пятой, шестой и седьмой группах и составила она соответственно 20,5%, 23,1%, 17,9% и 23,1%. Далее, до завершения эксперимента, концентрация диеновых конъюгатов незначительно возросла у животных из второй, третьей, пятой и шестой групп, статистическая достоверность в различиях относительно контроля наблюдалась только в пятой и седьмой группах.

Концентрация малонового диальдегида в крови коров уменьшилась в результате применения препарата. Достоверная разница по данному показателю относительно контрольной группы была зафиксирована через семь суток после применения препарата в четвертой, пятой и шестой группах и составила она 32,8%, 40% и 23,1% соответственно. Через четырнадцать суток после применения препарата статистическая достоверность в концентрации малонового диальдегида наблюдалась относительно первой группы в четвертой и пятой группах и составляла она 23,8% и 34,1%.

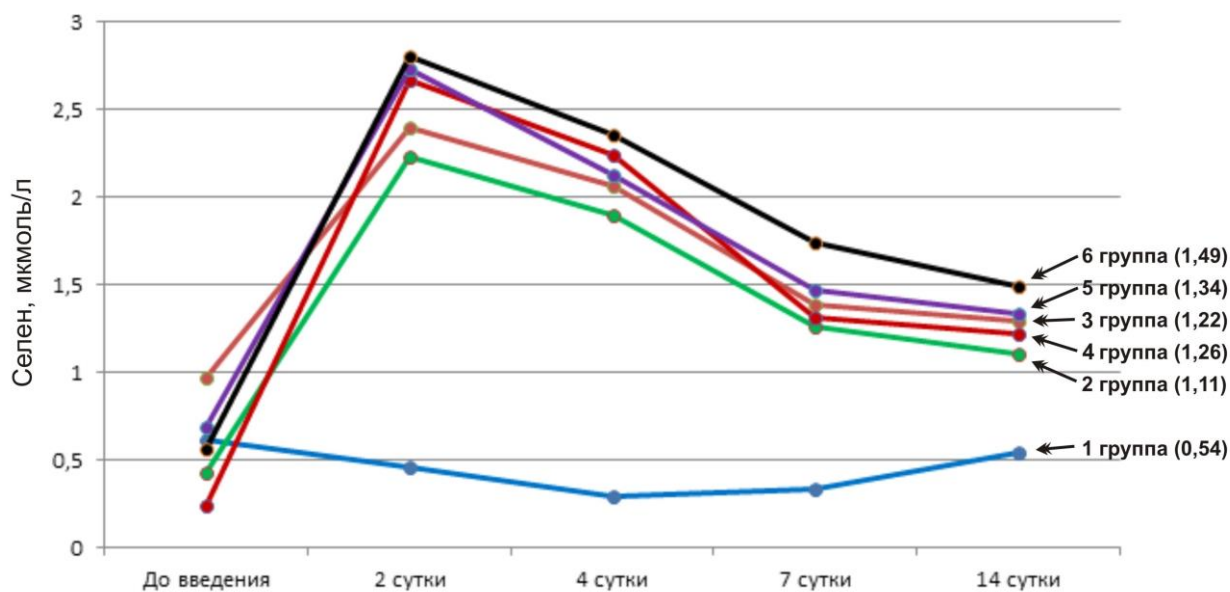


Рисунок 14. Динамика селена в крови коров после введения различных доз селевита.

Уровень селена (рисунок 14) после применения селевита возрос во всех группах, в которых его применяли, многократно. В течение двух суток у животных, которым вводили препарат, уровень данного микроэлемента достиг физиологического. Значительных различий в его динамике между пятью опытными группами отмечено не было на протяжении эксперимента.

С учетом изменения наиболее значимых показателей на протяжении эксперимента, по совокупности признаков наиболее оптимальной дозой из испытанных принято решение считать ту, которую вводили в третьей группе – равную 1,2 мг/кг по действующему веществу.

Влияние различных доз мебисела на лабораторные показатели крови крупного рогатого скота. Опыт проводили на базе ООО «Агропродукт» Шпаковского района Ставропольского края. В эксперименте использовали лактирующих коров черно-пестрой породы. Эксперимент планировали с учетом данных, полученных при изучении влияния различных доз этого препарата на показатели крови белых лабораторных мышей, где установлен интервал, в котором вероятно находится оптимальная терапевтическая доза, который составил от 4 мг/кг до 8 мг/кг по действующему веществу. Коровы были разделены на пять групп с учетом принципа аналогов по десять животных в каждой. Коровам из первой группы препарат не вводили – они служили контролем. Животным из второй группы его применяли однократно внутримышечно в виде масляного раствора в дозе 4,0 мг/кг. Аналогично ввели препарат в третьей группе в дозе 5,0 мг/кг, в четвертой группе – в дозе 6,0 мг/кг, в пятой группе – в дозе 7,0 мг/кг и в шестой – 8,0 мг/кг.

Проанализировав результаты проведенных исследований по установлению оптимальной терапевтической дозы препарата «Селевит» было принято решение оптимизировать спектр изучаемых показателей при проведении лабораторного анализа крови. В итоге, при выполнении гематологических и биохимических исследований определяли количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, уровень билирубина,

активность глутатионпероксидазы, уровень глутатиона восстановленного, уровень селена и концентрацию малонового диальдегида, за которую принимали уровень ТБК-активных продуктов в крови. Кровь для проведения лабораторного анализа получали перед введением препарата, через двое, четверо, семь и четырнадцать суток после введения препарата.

При анализе результатов лабораторного исследования установлено, что статистически достоверных различий по количеству эритроцитов между контрольной группой и группами, в которых вводили мебисел, на протяжении эксперимента не наблюдалось (таблица 51). Но, несмотря на это, прослеживалась тенденция к увеличению данного показателя у животных, которым применили препарат. Так, например, через семь суток после введения лекарственной формы в первой группе количество эритроцитов было ниже чем в третьей на 7,33%, в четвертой – на 15,2%, в пятой – на 14,5% и в шестой – на 16,2% соответственно.

Таблица 51 – Гематологические и биохимические показатели крови коров при введении различных доз препарата «Мибисел», (n=10)

Группа №	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Билирубин общий, мкмоль/л
До введения препаратов				
1	5,43±0,41	111,4±8,70	6,47±0,51	5,21±0,44
2	4,87±0,32	105,2±9,03	5,84±0,41	5,35±0,39
3	5,15±0,36	108,1±8,29	5,59±0,44	6,04±0,51
4	5,32±0,50	110,6±8,06	6,23±0,46	5,59±0,46
5	4,98±0,39	102,8±7,24	7,44±0,53	6,36±0,55
6	5,67±0,48	113,6±8,62	5,24±0,47	5,57±0,49
Через 2 суток после введения препаратов				
1	5,27±0,43	114,2±8,37	5,21±0,43	5,69±0,47
2	5,15±0,46	107,1±8,25	5,36±0,48	4,40±0,32
3	5,34±0,39	109,6±7,56	5,11±0,38	4,32±0,36
4	5,52±0,37	113,8±7,89	6,14±0,47	4,65±0,34
5	5,13±0,34	109,2±8,46	6,79±0,55*	5,22±0,41
6	5,74±0,41	115,9±8,56	6,25±0,59*	5,58±0,43

Группа №	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Билирубин общий, мкмоль/л
Через 4 суток после введения препаратов				
1	5,56±0,33	109,4±7,85	5,67±0,46	5,44±0,45
2	5,52±0,46	110,5±8,36	5,27±0,33	4,80±0,36
3	5,68±0,38	111,2±8,79	5,92±0,41	4,71±0,33
4	6,24±0,52	116,2±8,62	6,39±0,49	4,85±0,37
5	5,98±0,49	114,6±8,13	6,73±0,54	5,36±0,44
6	6,15±0,45	113,8±8,44	6,61±0,61	5,54±0,41
Через 7 суток после введения препаратов				
1	5,32±0,36	110,3±7,98	5,44±0,42	5,12±0,49
2	5,98±0,44	109,2±6,59	5,20±0,35	4,14±0,26
3	5,71±0,40	108,7±7,36	5,68±0,46	3,92±0,28
4	6,13±0,48	111,9±7,54	5,92±0,48	4,79±0,32
5	6,09±0,51	113,7±8,04	6,31±0,50	4,97±0,38
6	6,18±0,43	109,5±7,53	5,98±0,44	4,84±0,35
Через 14 суток после введения препаратов				
1	5,62±0,42	114,6±8,22	6,23±0,51	7,32±0,66
2	5,48±0,34	111,8±9,31	5,98±0,42	5,79±0,47
3	5,98±0,38	112,2±8,47	7,59±0,65	6,21±0,52
4	6,19±0,50	116,9±8,56	7,34±0,57	5,86±0,43
5	5,97±0,44	117,1±8,74	6,92±0,54	6,34±0,49
6	6,38±0,53	115,4±8,69	7,49±0,62	6,11±0,51

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Уровень гемоглобина также после применения препарата коровам в различных дозах значимых изменений не претерпел. Наибольшие различия относительно контрольной группы наблюдались через четверо суток после введения мебисела и составили они в третьей группе – 1,6%, в четвертой группе – 6,2%, в пятой группе – 4,7% и в шестой группе – 4% соответственно.

После применения препарата «Мибисел» произошло увеличение количества лейкоцитов, но учитывая значительные отклонения в пределах нормативных физиологических данных, нельзя сказать, что это привело

выраженному изменению гематологического статуса, поскольку во всех группах на протяжении эксперимента данный показатель не выходил за пределы средних справочных показателей. Наибольшие различия между контрольной группой и группами, в которых вводили препарат, отмечены через двое суток после его введения и составили они для четвертой группы 17,7%, для пятой группы 30,2% и для шестой группы – 19,9%.

Рассматривая динамику билирубина отмечено, что после введения мебисела наблюдалось снижение его концентрации в пробах крови животных из опытных групп. Так, через двое суток после введения препарата в контрольной группе данный показатель был достоверно выше на 25,8% чем в третьей группе, выше чем в четвертой группе – на 18,2%, относительно пятой группы – на 8,3% и по сравнению с шестой группой – на 1,9%. Через четверо суток после применения мебисела в контрольной группе уровень билирубина был выше чем в третьей, четвертой, пятой и шестой группах на 13,4%, 10,8%, 1,5% и 1,8% соответственно. При исследовании образцов крови, полученных через семь суток после использования лекарственной формы, в первой группе значения по данному параметру были достоверно выше на 23,4% чем в третьей группе, выше на 6,4%, 2,9% и 5,5% чем соответственно в четвертой, пятой и шестой группах. По завершению эксперимента, через четырнадцать суток после введения мебисела, в контрольной группе уровень общего билирубина был выше на 15,1% чем в третьей группе, на 19,9% - чем в четвертой группе, на 13,4% - чем в пятой группе и на 16,5% - чем в шестой группе соответственно.

Наиболее значительные изменения после введения препарата «Мибисел» произошли в отношении показателей, характеризующих функционирование системы антиоксидантной защиты организма (таблица 52). Изначально отмечено ее депрессивное состояние, которое выражалось в низкой активности глутатионпероксидазы, низком уровне восстановленного глутатиона и высоком содержании малонового диальдегида в крови коров, полученной до введения препарата.

Таблица 52 – Показатели антиоксидантного статуса коров, (n=10)

Группа №	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 10 ³	Глутатион восст., ммоль/л	МДА, мкмоль/л	Селен, мкмоль/л
До введения препаратов				
1	2,79±0,21	0,21±0,02	2,26±0,18	0,11±0,01
2	2,92±0,24	0,24±0,02	2,31±0,15	0,10±0,01
3	3,13±0,28	0,23±0,02	2,47±0,21	0,09±0,01
4	2,86±0,23	0,20±0,02	2,56±0,17	0,12±0,01
5	3,07±0,25	0,21±0,02	2,43±0,19	0,18±0,02*
6	3,29±0,27	0,25±0,02	2,12±0,14	0,14±0,01*
Через 2 суток после введения препаратов				
1	3,26±0,29	0,22±0,02	2,14±0,16	0,19±0,02
2	7,52±0,42*	0,29±0,02*	2,22±0,18	1,98±0,12*
3	8,43±0,61*	0,26±0,02	2,03±0,14	2,23±0,19*
4	9,54±0,78*	0,29±0,02*	2,16±0,16	2,56±0,21*
5	8,95±0,73*	0,27±0,02	1,98±0,15	2,63±0,23*
6	9,71±0,82*	0,30±0,02*	1,92±0,13	2,78±0,25*
Через 4 суток после введения препаратов				
1	2,98±0,24	0,20±0,02	2,39±0,19	0,13±0,01
2	9,37±0,56*	0,32±0,03*	1,82±0,09*	2,16±0,21*
3	11,49±0,94*	0,31±0,02*	1,66±0,13*	2,48±0,19*
4	13,32±1,21*	0,36±0,03*	1,34±0,10*	3,01±0,28*
5	12,19±1,07*	0,33±0,02*	1,39±0,12*	3,17±0,30*
6	13,67±1,18*	0,37±0,03*	1,22±0,09*	2,98±0,26*
Через 7 суток после введения препаратов				
1	3,75±0,28	0,24±0,02	2,07±0,17	0,20±0,02
2	8,32±0,41*	0,28±0,02	1,49±0,13*	1,80±0,14*
3	10,14±0,86*	0,33±0,02*	1,32±0,10*	2,26±0,20*
4	11,86±0,92*	0,37±0,03*	1,13±0,09*	2,76±0,23*
5	11,39±0,89*	0,32±0,02*	1,27±0,10*	2,84±0,21*
6	12,44±1,04*	0,39±0,03*	1,18±0,09*	2,96±0,24*
Через 14 суток после введения препаратов				
1	3,48±0,27	0,23±0,02	2,39±0,19	0,17±0,01
2	7,69±0,52*	0,27±0,02	1,76±0,15*	1,23±0,07*
3	10,27±0,88*	0,31±0,02*	1,51±0,13*	1,99±0,17*
4	11,47±0,83*	0,34±0,02*	1,20±0,09*	2,46±0,19*
5	11,82±1,01*	0,34±0,03*	1,43±0,13*	2,71±0,21*
6	11,39±0,93*	0,36±0,03*	1,15±0,09*	2,78±0,23*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Уже через двое суток после его введения активность глутатионпероксидазы возросла и была выше чем в контроле во второй группе – в 2,3 раза, в третьей группе – в 2,6 раза, в четвертой группе – в 2,9 раза, в пятой группе – в 2,7 раз и в шестой группе – в 3 раза соответственно. Наибольшая разница между значениями, зафиксированными в первой группе и установленными в остальных опытных группах, наблюдалась через четверо суток после применения мебисела и составляла во второй группе 3,1 раза, в третьей группе – 3,8 раза, в четвертой группе – 4,4 раза, в пятой группе 4,1 раза и в шестой группе – 4,6 раза соответственно. В последующем активность глутатионпероксидазы уменьшилась у животных получавших препарат, но до конца эксперимента была достоверно многократно выше чем в контрольной группе.

Активизация ферментативного звена системы антиоксидантной защиты после введения мебисела подопытным животным привела к значительному увеличению уровня восстановленного глутатиона в крови. Так, через двое суток по данному показателю зафиксированы статистически достоверные различия между контрольной группой, второй, четвертой и шестой группами, которые составили соответственно 31,8% и 36,3%. Разница на данном этапе между первой группой и третьей составила 18,2%, а относительно пятой – 22,7%.

Начиная с четвертых суток и до конца эксперимента наблюдались достоверные различия по уровню восстановленного глутатиона между значениями у контрольных животных и зафиксированными у коров, которым вводили мебисел. Наибольшая разница зафиксирована через четверо суток после применения препарата и составила она в сравнении с контролем во второй группе 60%, третьей группе – 55%, в четвертой группе – 80%, в пятой группе – 65%, в шестой группе – 85% соответственно. На завершающем этапе проведения опыта в пробах крови, полученных от коров через 14 суток после введения мебисела, установлена разница по анализируемому параметру между первой группой и второй равная 17,4%,

третьей – 34,7%, относительно четвертой и пятой – 47,8% и относительно шестой группы – 56,2% соответственно.

Нормализация концентрации малонового диальдегида в крови коров отмечена через четверо суток после введения мебисела. В это время зафиксирована статистически достоверная разница между контрольной группой и опытными группами, при которой в первой группе данный показатель был выше чем во второй группе на 23,8%, выше чем в третьей группе – 30,5%, выше чем в четвертой группе – на 43,9%, выше чем в пятой группе – на 41,8% и выше чем в шестой группе – на 48,9% соответственно. Через семь суток после введения препарата установлено, что в контрольной группе уровень малонового диальдегида в крови коров был выше на 28% чем во второй группе, на 36,2% - чем в третьей группе, на 45,4% - чем в четвертой группе, на 38,6% - чем в пятой группе и на 43% - чем в шестой группе при условии статистической достоверности. Через четырнадцать суток после применения мебисела у животных из первой группы значения по данному параметру достоверно отличались от остальных групп и были больше на 26,3 чем во второй группе, 36,8% чем в третьей группе, на 49,7% - чем в четвертой группе, на 40,2% - чем в пятой группе и на 51,8% - чем в шестой группе соответственно.

Концентрация селена в крови резко возросла после введения мебисела коровам в исследуемых дозах. Через двое суток после применения препарата уровень данного микроэлемента был более чем в десять раз меньше у животных из контрольной группы по сравнению с теми, которым инъецировали лекарственное средство. До конца опыта содержание селена в крови опытных животных несколько уменьшилось, но многократно превышало значения, зафиксированные в контроле, и находилось в пределах физиологических значений, характерных для данного вида животных.

По совокупности изменений критических показателей, которые произошли у подопытных животных в результате введения им различных доз препарата «Мибисел», с учетом принципа экономической целесообразности,

установлено, что наиболее оптимальной дозой препарата, приводящей к оптимизации исследованных параметров является 6,0 мг/кг массы тела по действующему веществу. Эта доза принята за терапевтическую и в дальнейшем планируется расширенное изучение ее влияния на организм животных и испытание ее эффективности при различных патологических состояниях.

Влияние различных доз препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных на лабораторные показатели крови крупного рогатого скота. Опыт проводили на базе ООО «Агропродукт» Шпаковского района Ставропольского края. В эксперименте использовали лактирующих коров черно-пестрой породы. Эксперимент планировали с учетом данных, полученных при изучении влияния различных доз этого препарата на показатели крови белых лабораторных мышей, где установлен интервал, в котором вероятно находится оптимальная терапевтическая доза, который составил от 3,6 мг/кг до 4,2 мг/кг по действующему веществу. Коровы были разделены на пять групп с учетом принципа аналогов по шесть животных в каждой. Коровам из первой группы препарат не вводили, они служили контролем. Коровам из второй группы однократно внутримышечно в виде водного раствора ввели препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных в дозе 3,6 мг/кг. Аналогично ввели данный препарат в третьей группе в дозе 3,8 мг/кг, в четвертой группе – в дозе 4,0 мг/кг в пятой группе – 4,2 мг/кг.

При анализе данных (таблица 53), полученных при лабораторном исследовании крови подопытных коров, установлено, что количество эритроцитов поле введения препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (препарат) изменений, характеризующихся статистически достоверными различиями между группами, на протяжении экспериментов не претерпевало.

Таблица 53 – Гематологические и биохимические показатели крови коров при введении различных доз препарата «Препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» (n=6)

Группа №	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Билирубин общий, мкмоль/л
До введения препаратов				
1	6,62±0,51	119,3±9,54	8,46±0,63	3,82±0,29
2	6,34±0,48	116,7±9,21	7,69±0,57	3,54±0,23
3	6,79±0,50	121,4±9,63	8,15±0,54	3,67±0,26
4	5,97±0,44	112,9±8,96	8,74±0,71	4,12±0,34
5	6,28±0,49	118,2±9,41	7,88±0,52	3,31±0,21
Через 2 суток после введения препаратов				
1	6,38±0,47	114,8±9,32	8,19±0,51	3,49±0,27
2	6,43±0,45	117,2±9,48	8,43±0,60	3,61±0,24
3	6,84±0,52	114,4±9,61	8,35±0,53	3,82±0,29
4	6,93±0,49	115,7±9,57	8,90±0,67	3,96±0,27
5	6,52±0,54	113,6±9,69	8,68±0,56	3,59±0,23
Через 4 суток после введения препаратов				
1	6,48±0,49	117,6±8,97	7,42±0,54	3,75±0,26
2	6,90±0,46	114,5±9,30	8,56±0,57	3,84±0,29
3	6,95±0,57	118,4±9,81	8,92±0,64	4,11±0,30
4	6,71±0,47	116,3±9,44	8,61±0,59	4,34±0,36
5	6,13±0,42	111,8±8,49	8,52±0,53	4,46±0,31
Через 7 суток после введения препаратов				
1	6,69±0,52	115,5±9,37	7,59±0,57	3,27±0,22
2	6,99±0,55	116,2±9,54	8,26±0,63	3,61±0,26
3	7,10±0,59	117,9±9,61	8,76±0,54	3,89±0,24
4	6,56±0,44	113,8±9,04	8,32±0,59	4,21±0,31*
5	6,24±0,49	112,2±9,33	8,02±0,59	4,10±0,30*
Через 14 суток после введения препаратов				
1	6,77±0,48	108,6±8,89	7,89±0,53	4,19±0,35
2	6,82±0,46	110,4±9,12	8,30±0,58	4,62±0,33
3	7,22±0,53	111,2±9,23	7,62±0,49	4,91±0,39
4	6,49±0,49	109,3±8,92	8,13±0,44	4,73±0,36
5	6,54±0,47	106,8±8,76	8,28±0,52	4,98±0,41

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Наибольшие отличия от контроля, зафиксированные у животных, которым вводили препарат, наблюдались через двое суток после его применения. В это время в первой группе количество эритроцитов было меньше чем во второй группе на 0,8%, относительно третьей группы – 7,2%, относительно четвертой группы – 8,6% и относительно пятой группы 2,2% соответственно. Уровень гемоглобина на протяжении всего эксперимента между группами подопытных животных не различался более чем на 5%. Количество лейкоцитов возросло после введения препарата у коров, и несмотря на то, что статистически достоверных отличий между контрольной группой и опытными группами не отмечено, ощутимая разница наблюдалась через четверо суток после введения препарата. На данном этапе в первой группе данный показатель был ниже чем во второй группе на 15,3%, чем в третьей – на 20,2%, чем в четвертой – на 16% и по сравнению с пятой группой – на 14,8% соответственно. Через семь суток после введения препарата в контрольной группе количество лейкоцитов было меньше чем во второй группе на 8,8%, относительно третьей группы – на 15,4%, относительно четвертой группы – на 9,6% и относительно пятой группы – на 5,6%. В конце эксперимента, через четырнадцать суток после введения препарата, значимой разницы между группами не наблюдали.

Уровень общего билирубина несколько увеличился в крови у коров, которым вводили препарат, но при этом значения не выходили за границы физиологических для данного вида животных. Если рассматривать разницу в опытных группах по сравнению с контролем, то через четверо суток после введения препарата она составила в сторону увеличения во второй группе 2,4%, в третьей группе – 9,6%, в четвертой группе – 15,7% и в пятой группе – 18,9%. Через семь суток после введения препарата в первой группе данный показатель был ниже чем во второй группе на 10,4%, чем в третьей – на 18,9%, чем в четвертой – на 28,7% и по сравнению с пятой группой – на 25,1% соответственно, причем относительно четвертой и пятой групп разница была статистически достоверна. Через четырнадцать суток после

введения препарата во второй, в третьей, четвертой и пятой группах уровень билирубина был выше чем в первой группе на 10,2%, 17,2%, 13% и 18,8% соответственно.

Рассматривая показатели системы антиоксидантной защиты организма (таблица 54) отметили, что за двое суток с момента введения препарата активность глутатионпероксидазы у животных, которым его применяли, возросла до статистически достоверных различий со значениями, зафиксированными у контрольных животных. На данном этапе эксперимента в первой группе этот показатель был выше чем в контроле на 53,8% у коров из второй группы, на 75,8% - во второй группе, на 72,7% - в третьей группе и на 79% в пятой группе. Через четверо суток после введения препарата в первой группе активность глутатионпероксидазы была ниже чем во второй группе на 75%, ниже чем в третьей группе – на 88,6%, ниже чем в четвертой группе – на 92,5% и ниже чем в пятой группе – на 95,8% соответственно. За все время проведения опыта на этом отрезке в опытных группах данный показатель имел наиболее высокие значения и отличия от контроля.

В дальнейшем произошло незначительное уменьшение активности глутатионпероксидазы у коров, которым применяли препарат, но не смотря на это до завершения эксперимента статистическая достоверность с контролем сохранялась. Через четырнадцать суток после введения препарата разница между контрольной группой и второй группой составила 42,2%, с третьей – 57,9%, с четвертой – 61,4% и с пятой – 65,9% соответственно.

Статистически достоверная разница в значениях уровня восстановленного глутатиона между контрольной группой и опытными группами установлена через четверо суток после применения препарата. В это время данный показатель был ниже в первой группе на 29,2% чем в третьей группе, на 37,5% - ниже чем в четвертой группе и на 33,3% - ниже чем в пятой группе. Через семь суток после введения препарата достоверно уровень восстановленного глутатиона был выше чем в контроле в третьей, четвертой и пятой группах на 32,1%, 32,1% и 39,2% соответственно.

Таблица 54 – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови коров при введении различных доз препарата «Препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» (n=6)

Группа №	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 103	Глутатион восст., ммоль/л	МДА, мкмоль/л	Кортизол, нмоль/л
До введения препаратов				
1	4,56±0,34	0,27±0,02	1,89±0,14	58,3±4,77
2	3,92±0,31	0,24±0,02	1,74±0,13	61,9±4,43
3	3,84±0,38	0,26±0,02	1,92±0,14	63,4±4,89
4	3,86±0,29	0,25±0,02	1,69±0,11	54,6±4,21
5	4,71±0,33	0,26±0,02	1,76±0,12	62,8±5,13
Через 2 суток после введения препаратов				
1	5,09±0,39	0,26±0,02	1,71±0,13	63,9±4,56
2	7,83±0,56*	0,26±0,02	1,64±0,12	54,2±4,19
3	8,95±0,72*	0,28±0,02	1,56±0,12	49,6±3,92*
4	8,79±0,68*	0,30±0,02	1,41±0,11	44,8±3,81*
5	9,11±0,84*	0,29±0,02	1,34±0,12	42,5±3,56*
Через 4 суток после введения препаратов				
1	4,81±0,36	0,24±0,02	1,74±0,13	65,6±4,93
2	8,42±0,69*	0,29±0,02	1,36±0,11*	48,7±4,41*
3	9,07±0,81*	0,31±0,02*	1,22±0,09*	42,8±3,39*
4	9,26±0,87*	0,33±0,02*	1,18±0,10*	40,1±3,18*
5	9,42±0,90*	0,32±0,02*	1,04±0,08*	38,6±3,27*
Через 7 суток после введения препаратов				
1	5,23±0,43	0,28±0,02	1,63±0,12	62,1±5,15
2	8,19±0,72*	0,34±0,03	1,14±0,09*	50,3±4,62
3	8,47±0,83*	0,37±0,03*	0,89±0,07*	47,3±3,84*
4	8,66±0,80*	0,37±0,03*	0,82±0,04*	42,5±3,30*
5	8,92±0,86*	0,39±0,03*	0,98±0,08*	39,4±2,98*
Через 14 суток после введения препаратов				
1	5,16±0,41	0,26±0,02	1,69±0,13	56,9±4,61
2	7,34±0,67*	0,30±0,02	1,31±0,11*	52,7±3,38
3	8,15±0,72*	0,32±0,02	1,07±0,09*	48,1±3,72
4	8,33±0,77*	0,34±0,03	0,93±0,07*	45,6±3,44*
5	8,56±0,82*	0,33±0,03	1,19±0,10*	41,2±3,12

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Через четырнадцать суток воздействия препарата в различных дозах на организм подопытных животных достоверных отличий с контролем по уровню восстановленного глутатиона не наблюдалось, а разница между первой группой и второй группой составила 15,4%, относительно третьей группы – 23,1%, относительно четвертой группы – 30,8% и по сравнению с пятой группой – 26,9% соответственно.

Во всех группах подопытных животных, в которых применяли препарат, уровень малонового диальдегида значительно уменьшился за четверо суток его воздействия и был достоверно ниже чем в контроле на 21,8% во второй группе, на 29,9% - в третьей группе, на 32,2% - в четвертой группе и на 40,2% - чем в пятой группе соответственно. На протяжении всего дальнейшего времени проведения эксперимента наблюдалась статистически достоверная разница по данному показателю между первой группой и остальными группами, но наиболее оптимальной динамикой была в третьей и четвертой группах.

Поскольку предполагается в клинической практике применять испытуемый препарат в качестве транквилизатора был исследован основной показатель развития стресс-реакции – гормон кортизол. За все время проведения эксперимента его значения были в пределах физиологического уровня характерного для данного вида животных. Но несмотря на это можно говорить о том, что введение препарата оказало существенное влияние на его концентрацию в крови коров. Так, уже через двое суток после его применения уровень этого гормона был достоверно ниже в третьей группе – на 22,4%, в четвертой группе – на 29,9% и в пятой группе – на 33,5%, чем в первой группе соответственно. Уменьшение концентрации кортизола в крови происходило пропорционально повышению дозы действующего вещества препарата. Разница данному показателю через четверо суток после введения препарата в опытных группах по сравнению с контролем была максимальной за все время опыта, достоверной и составила во второй группе 25,8%, в третьей группе – 34,7%, в четвертой группе – 38,9% и в пятой группе –

41,1%. Ко времени завершения эксперимента, через четырнадцать суток после введения препарата, разница по уровню кортизола между контрольными животными и получавшими препарат уменьшилась и составила для второй группы 7,4%, для третьей группы – 15,5%, для четвертой группы – 19,8% и для пятой группы, в которой она была достоверна – 27,6% соответственно.

Проанализировав динамику изменения гематологических и биохимических показателей у коров под воздействием различных доз препарата, по совокупности их изменений установлено, что наиболее благоприятные последствия наблюдались в третьей и четвертой группах. В этих группах препарат вводили из расчета соответственно 3,8 мг/кг и 4,0 мг/кг массы тела по действующему веществу, поэтому за оптимальную дозу приняли среднее арифметическое между данными величинами. Таким образом, определенной терапевтической дозой препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных является 3,9 мг/кг массы тела по действующему веществу и планируется дальнейшее изучение ее влияния на организм животных в норме и при различных патологиях.

Влияние различных доз антиоксидантного препарата для животных на лабораторные показатели крови крупного рогатого скота. Опыт проводили на базе ООО «Агропродукт» Шпаковского района Ставропольского края. В эксперименте использовали лактирующих коров черно-пестрой породы. Эксперимент планировали с учетом данных, полученных при изучении влияния различных доз этого препарата на показатели крови белых лабораторных мышей, где установлен интервал, в котором вероятно находится оптимальная терапевтическая доза, который составил от 5,0 мг/кг до 6,0 мг/кг по действующему веществу. Коровы были разделены на семь групп с учетом принципа аналогов по шесть животных в каждой. Коровам из первой группы препарат не вводили, они служили контролем. Коровам из второй группы однократно внутримышечно в виде водного раствора ввели антиоксидантный препарат для животных в дозе 5,0

мг/кг. Аналогично ввели данный препарат в третьей группе в дозе 5,2 мг/кг, в четвертой группе – в дозе 5,4 мг/кг в пятой группе – 5,6 мг/кг, в шестой группе – 5,8 мг/кг и в седьмой группе – 6,0 мг/кг.

Анализ результатов лабораторного исследования крови (таблица 55) позволяет говорить о том, что применение антиоксидантного препарата для животных не оказало существенного влияния на динамику эритроцитов в крови коров. При этом наблюдалось незначительное увеличение по данному показателю в тех группах, где его вводили, по сравнению с контрольной группой, которое через трое суток составило во второй группе – 2,1%, третьей группе – 3,1%, в четвертой группе – 4,6%, в пятой группе 4,4%, в шестой группе – 0,6%, а в седьмой группе наоборот, зафиксирован меньший уровень – на 1,8% соответственно.

До конца эксперимента произошло незначительное увеличение количества эритроцитов в крови животных, которым вводили препарат и через четырнадцать суток после его использования в первой группе этот показатель был меньше на 5,6% чем во второй группе, на 6,4% - меньше чем в третьей группе, на 8,8% - меньше чем в четвертой группе, на 3,1% - меньше чем в пятой группе, на 5% - меньше чем в шестой группе и на 7% - меньше чем в седьмой группе соответственно.

Уровень гемоглобина между группами подопытных животных существенных различий не имел за все время проведения эксперимента. Наибольшая разница относительно контрольной группы зафиксирована через трое суток после введения антиоксидантного препарата для животных. В это время в первой группе значения данного показателя были выше на 0,7% чем во второй группе, ниже чем в третьей группе – на 5,8%, чем в четвертой – на 2,1%, чем в пятой – на 1,1%, чем в шестой – на 0,7% и по сравнению с седьмой группой – на 4,6% соответственно. Исходя из динамики количества лейкоцитов у коров, можно сделать заключение о том, что она не зависела от применения препарата.

Таблица 55 – Гематологические и биохимические показатели крови коров при введении различных доз «Антиоксидантного препарата для животных» (n=6)

Группа №	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Билирубин общий, мкмоль/л
До введения препаратов				
1	7,21±0,64	122,4±10,32	9,32±0,76	6,23±0,48
2	7,02±0,59	119,1±9,64	10,05±0,89	6,42±0,51
3	9,88±0,57	126,7±10,48	9,21±0,73	6,19±0,46
4	7,16±0,62	121,9±9,87	9,54±0,79	6,34±0,49
5	7,34±0,66	119,2±9,49	10,14±0,91	7,28±0,62
6	6,93±0,58	123,8±10,17	9,46±0,84	6,53±0,54
7	6,71±0,53	120,6±9,92	9,02±0,71	5,96±0,43
Через 3 суток после введения препаратов				
1	7,09±0,58	120,1±10,46	9,47±0,71	6,48±0,42
2	7,24±0,61	119,3±10,22	9,34±0,73	6,34±0,49
3	7,31±0,64	127,1±10,82	9,52±0,78	5,92±0,40
4	7,42±0,57	122,7±9,95	9,27±0,73	5,89±0,43
5	7,40±0,62	121,4±10,09	9,59±0,80	6,17±0,51
6	7,13±0,59	120,9±10,36	9,36±0,77	6,23±0,49
7	6,96±0,53	125,6±10,69	9,28±0,72	5,61±0,38
Через 7 суток после введения препаратов				
1	7,32±0,64	124,5±10,95	9,84±0,83	6,39±0,48
2	7,47±0,60	120,9±9,87	9,65±0,77	6,11±0,45
3	7,59±0,62	125,3±10,24	9,54±0,74	5,54±0,41
4	7,62±0,59	121,4±10,56	9,70±0,79	5,76±0,43
5	7,51±0,61	123,7±10,48	10,02±0,86	6,02±0,39
6	7,70±0,63	118,9±10,03	9,47±0,75	5,27±0,36
7	7,39±0,62	126,4±10,39	9,91±0,81	5,69±0,42
Через 14 суток после введения препаратов				
1	7,16±0,57	123,2±10,43	8,92±0,71	6,82±0,55
2	7,56±0,65	121,7±10,18	9,24±0,76	6,38±0,47
3	7,62±0,61	126,9±10,72	8,56±0,69	5,95±0,43
4	7,79±0,64	124,3±10,58	9,15±0,82	6,12±0,40
5	7,38±0,58	127,2±10,33	9,26±0,80	6,21±0,52
6	7,52±0,62	126,4±10,69	8,84±0,73	5,86±0,49
7	7,66±0,60	125,1±10,55	9,19±0,84	6,44±0,47

Оценивая динамику уровня билирубина после введения препарата коровам отметили, что происходило заметное уменьшение данного пигмента в крови. Это приводило к возникновению различий между контрольной и опытными группами. Через семеро суток после применения данной лекарственной формы в первой группе значения по анализируемому параметру были выше чем во второй группе на 4,4%, чем в третьей группе – на 13,3%, чем в четвертой группе – на 9,8%, чем в пятой группе – на 5,8%, чем в шестой группе – на 17,5% и относительно седьмой группы – на 10,9%. Во время завершения эксперимента, через четырнадцать суток после введения препарата, разница с контролем во второй группе составила 6,4%, в третьей группе – 12,7%, в четвертой группе – 10,2%, в пятой группе – 8,2%, в шестой группе – 14,1% и в седьмой группе – 5,6% соответственно. Динамика уровня билирубина свидетельствует о том, что антиоксидантный препарат для животных, при его введении коровам во всех испытываемых дозах, положительно влияет на печеночный метаболизм.

Применение антиоксидантного препарата для животных оказало статистически достоверное выраженное протекторное воздействие на показатели, характеризующие работу системы антиоксидантной защиты организма коров (таблица 56). Уровень глутатионпероксидазы – ключевого антиоксидантного фермента, достоверно возрос после введения препарата в крови животных из опытных групп и значительно превосходил аналогичные значения в контрольной группе на протяжении всего времени эксперимента. Уже через трое суток разница между первой группой и второй составила 52,5%, по сравнению с третьей – 87,3%, по сравнению с четвертой – 91,9%, по сравнению с пятой – 94,4%, по сравнению с шестой – 96,5% и относительно седьмой группы – 86,2% соответственно. Во время завершения эксперимента, через четырнадцать суток после введения препарата животным, у коров из 2-7 групп активность этого фермента была выше чем в контрольной группе на 39,7-86,6%.

Таблица 56 – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови коров при введении различных доз препарата «Антиоксидантного препарата для животных» (n=6)

Группа №	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 103	СОД, ед. акт. /мг гемоглобина	Глутатион восст., ммоль/л	МДА, мкмоль/л
До введения препаратов				
1	5,44±0,42	4,69±0,37	0,23±0,02	1,67±0,11
2	5,10±0,39	4,28±0,33	0,25±0,02	1,71±0,12
3	5,91±0,48	4,80±0,39	0,21±0,02	1,54±0,11
4	5,58±0,45	4,64±0,35	0,23±0,02	1,62±0,12
5	5,73±0,43	4,41±0,31	0,24±0,02	1,73±0,13
6	6,02±0,51	4,97±0,42	0,25±0,02	1,51±0,09
7	5,29±0,44	4,36±0,38	0,22±0,02	1,64±0,12
Через 3 суток после введения препаратов				
1	6,09±0,48	4,92±0,34	0,25±0,02	1,72±0,13
2	9,29±0,61*	5,76±0,41	0,32±0,02*	1,49±0,10
3	11,41±0,96*	6,15±0,43*	0,34±0,02*	1,27±0,09*
4	11,69±0,94*	6,34±0,49*	0,35±0,03*	1,21±0,09*
5	11,84±1,13*	6,48±0,52*	0,33±0,02*	1,42±0,11
6	11,97±0,98*	6,18±0,47	0,34±0,03*	1,21±0,09*
7	11,34±0,95*	6,23±0,45	0,35±0,03*	1,23±0,10*
Через 7 суток после введения препаратов				
1	6,42±0,52	4,57±0,31	0,26±0,02	1,78±0,14
2	9,54±0,81*	5,92±0,43*	0,33±0,02*	1,42±0,10
3	12,03±0,98*	6,23±0,48*	0,35±0,03*	1,24±0,10*
4	12,22±1,03*	6,41±0,50*	0,37±0,03*	1,18±0,09*
5	12,36±0,91*	6,52±0,47*	0,34±0,03	1,36±0,11*
6	12,48±0,45*	5,97±0,45*	0,35±0,03*	1,16±0,08*
7	12,18±0,49*	6,20±0,49*	0,36±0,03*	1,30±0,11*
Через 14 суток после введения препаратов				
1	6,59±0,43	4,80±0,31	0,24±0,02	1,90±0,16
2	9,21±0,77*	5,46±0,40	0,31±0,02*	1,45±0,13*
3	12,12±0,81*	5,89±0,39	0,34±0,02*	1,26±0,11*
4	12,30±0,89*	6,02±0,42*	0,34±0,03*	1,19±0,09*
5	11,44±0,92*	6,13±0,44*	0,36±0,03*	1,32±0,11*
6	10,88±0,96*	5,93±0,37*	0,33±0,02*	1,29±0,11*
7	11,52±0,94*	6,27±0,49*	0,35±0,02*	1,21±0,10*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Активность супероксиддисмутазы в крови коров также возросла после применения им антиоксидантного препарата для животных. Через трое суток, прошедших с момента введения препарата, в первой группе зафиксированы значения по данному параметру на 17,1% ниже чем во второй группе, на 25,6% и 26,6% ниже чем в шестой и седьмой группах и достоверно ниже чем в третьей, четвертой и пятой группах – на 24,4%, 28,9% и 31,7% соответственно. Через семь суток во всех опытных группах после введения препарата зафиксирована статистически достоверная разница относительно контроля, которая составила от 29,5% до 42,7%. В крови коров, полученной через четырнадцать суток после введения препарата, активность супероксиддисмутазы была выше по сравнению с контролем во второй и в третьей группах – на 13,7% и 22,7%, а в четвертой, пятой, шестой и седьмой группах – на 25,4%, 27,7%, 23,5% и 30,6% достоверно выше соответственно.

Уровень глутатиона восстановленного увеличился после введения препарата и был достоверно выше в группах, где его применяли, через трое суток на 28-40% по сравнению с контрольной группой. Достоверность данных различий сохранялась на протяжении опыта. Через четырнадцать суток после введения антиоксидантного препарата для животных в первой группе данный показатель был ниже чем во второй группе 29,2%, относительно третьей и четвертой групп – на 41,6%, относительно пятой группы – на 50%, относительно шестой группы на 37,5%% и относительно седьмой группы – на 45,8% соответственно.

Положительное воздействие антиоксидантного препарата для животных на функционирование системы антиоксидантной защиты организма коров нашло свое подтверждение в снижении концентрации малонового диальдегида. Уровень данного продукта перекисного окисления липидов значительно снизился за время проведения опыта и к чего завершению, через четырнадцать суток после его введения, был выше в контрольной группе на 20,5% чем во второй группе, достоверно выше на

33,7%, 37,4%, 30,5%, 32,1% и 36,3% чем в третьей, четвертой, пятой, шестой и седьмой группах соответственно.

В результате проведенного эксперимента установлено, что применение антиоксидантного препарата для животных во всех испытанных дозах положительно отразилось на исследованных лабораторных показателях крови и способствовало оптимизации уровня билирубина у коров и нормализации активности глутатионпероксидазы, активности супероксиддисмутазы и концентрации малонового диальдегида. Наиболее положительные результаты были получены в четвертой, пятой, шестой и седьмой группах. Исходя из этого в качестве терапевтической дозы было принято решение считать наименьшую из эффективных испытанных доз, значение которой оставляет 5,4 мг/кг массы тела по действующему веществу. Данная доза подлежит дальнейшему изучению при назначении животным с лечебно-профилактической целью.

Влияние различных доз полиоксидола на лабораторные показатели крови крупного рогатого скота. Опыт проводили на базе ОАО «Урожайное» Новоалександровского района Ставропольского края. В эксперименте использовали лактирующих коров черно-пестрой породы. Эксперимент планировали с учетом данных, полученных при изучении влияния различных доз этого препарата на показатели крови белых лабораторных мышей, где установлен интервал, в котором вероятно находится оптимальная терапевтическая доза, который составил от 4,5 мг/кг до 5,5 мг/кг по действующему веществу. Коровы были разделены на четыре группы с учетом принципа аналогов по шесть животных в каждой. Коровам из первой группы препарат не вводили, они служили контролем. Коровам из второй группы однократно внутримышечно в виде водного раствора ввели полиоксидол в дозе 4,5 мг/кг. Аналогично ввели данный препарат в третьей группе в дозе 5,0 мг/кг и в четвертой группе – в дозе 5,5 мг/кг.

Применение препарата «Полиоксидол» не значительно повлияло на количество эритроцитов в крови коров, которое увеличилось после его

введения (таблица 57). Через трое суток после применения препарата в первой группе данный показатель был ниже на 5% по сравнению со второй группой, на 9,4% - по сравнению с третьей группой и на 6,6% по сравнению с четвертой группой. Через семь суток после введения препарата количество эритроцитов в крови коров из второй, третьей и четвертой группе было больше чем в контроле на 3,2%, 9% и 6,7%, а через четырнадцать суток на 1,5%, 6% и 5,1% соответственно.

Таблица 57 – Гематологические и биохимические показатели крови коров при введении различных доз препарата «Полиоксидол» (n=6)

Группа №	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Билирубин общий, мкмоль/л
До введения препаратов				
1	5,39±0,42	102,7±7,89	9,32±0,81	7,59±0,58
2	5,21±0,46	100,3±8,12	9,49±0,83	7,75±0,66
3	5,52±0,44	104,5±7,91	9,16±0,79	7,24±0,61
4	5,40±0,47	103,1±7,84	9,43±0,86	7,33±0,64
Через 3 суток после введения препаратов				
1	5,61±0,47	101,4±7,48	8,47±0,71	7,42±0,54
2	5,89±0,50	103,5±7,62	8,94±0,81	7,18±0,58
3	6,14±0,55	105,2±7,79	8,56±0,76	6,79±0,52
4	5,98±0,52	106,4±7,65	8,82±0,79	6,53±0,56
Через 7 суток после введения препаратов				
1	5,54±0,43	105,6±7,83	8,86±0,77	7,73±0,67
2	5,72±0,48	106,2±7,99	9,43±0,85	6,89±0,54
3	6,04±0,52	108,4±8,11	9,25±0,80	6,35±0,57
4	5,91±0,49	106,9±7,94	9,62±0,89	6,62±0,61
Через 14 суток после введения препаратов				
1	5,48±0,46	104,2±8,34	7,65±0,62	7,68±0,62
2	5,56±0,42	105,8±7,95	8,13±0,68	7,32±0,59
3	5,81±0,44	108,1±8,20	7,34±0,64	6,95±0,55
4	5,76±0,49	105,7±7,88	7,88±0,68	7,13±0,57

Уровень гемоглобина через семь суток после введения полиоксидола был выше относительно первой группы на 2,1% во второй группе, на 6,9% - в

третьей группе и на 5,4% в четвертой группе. В конце опыта во второй группе этот показатель был выше чем в третьей – на 1,5%, в третьей – 6% и в четвертой – на 5,1% соответственно.

Полиоксидол положительно повлиял на функциональное состояние печени коров. Количество билирубина в крови после того как ввели препарат подопытным животным заметно уменьшилось. Через трое суток после его применения разница с первой группой составила во второй группе 3,2%, в третьей группе - 8,5% и в четвертой группе – 12%. Через семь суток после введения препарата в контроле уровень билирубина был ниже на 11% чем во второй группе, на 17,8% - чем в третьей группе и на 14,3% - ниже чем в четвертой группе. По завершению опыта, через четырнадцать суток после введения препарата, значения по этому параметру были ниже чем в контроле во второй, третьей и четвертой группах на 4,7%, 9,5% и 7,1% соответственно.

Введение полиоксидола сопровождалось значительным эффектом в отношении показателей, характеризующих оксидативный статус организма коров (таблица 58). Изначально, в образцах крови, полученной до применения препарата, наблюдалась крайне низкая активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, уровень глутатиона восстановленного был значительно ниже физиологического и концентрация малонового диальдегида превышала референтные значения для данного вида животных. Через трое суток после введения полиоксидола активность глутатионпероксидазы была на уровне нормативных справочных показателей у животных из второй, третьей и четвертой групп и превышала значения, зафиксированные в контроле, в 3 раза, 3,4 раза и в 3,5 раза соответственно. Наиболее высокий уровень активности данного фермента в опытных группах зафиксирован на данном этапе и далее по ходу эксперимента происходило постепенное его уменьшение. Так, через семь суток после введения препарата, данный показатель во второй группе уже превышал значения первой группы в 2,9 раз, а в третьей и четвертой группах – 3,1 раз

соответственно. Через четырнадцать суток зафиксирована разница между контролем и второй, третьей и четвертой группой на уровне 2,1, 2,3 и 2,4 раз.

Таблица 58 – Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови коров при введении различных доз препарата «Полиоксидол» (n=6)

Группа №	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 103	СОД, ед. акт. /мг гемоглобина	Глутатион восст., ммоль/л	МДА, мкмоль/л
До введения препаратов				
1	3,45±0,27	2,85±0,22	0,19±0,02	2,51±0,19
2	3,26±0,24	2,36±0,14	0,21±0,02	2,39±0,17
3	3,38±0,26	2,59±0,18	0,18±0,02	2,57±0,21
4	3,51±0,29	2,92±0,27	0,20±0,02	2,28±0,14
Через 3 суток после введения препаратов				
1	3,69±0,29	2,90±0,21	0,20±0,02	2,44±0,21
2	11,27±0,94*	5,57±0,39*	0,33±0,02*	1,57±0,12*
3	12,54±1,09*	6,14±0,44*	0,36±0,03*	1,26±0,09*
4	12,95±1,36*	6,32±0,49*	0,37±0,03*	1,20±0,10*
Через 7 суток после введения препаратов				
1	3,56±0,26	2,71±0,20	0,18±0,02	2,34±0,20
2	10,42±0,87*	5,22±0,36*	0,30±0,02*	1,41±0,13*
3	11,08±0,97*	5,78±0,41*	0,32±0,02*	1,17±0,09*
4	11,26±0,92*	5,93±0,45*	0,33±0,03*	1,32±0,11*
Через 14 суток после введения препаратов				
1	3,80±0,31	3,05±0,27	0,23±0,02	2,39±0,21
2	8,16±0,69*	4,91±0,32*	0,29±0,02	1,86±0,14
3	8,97±0,74*	5,02±0,38*	0,31±0,02*	1,49±0,11*
4	9,23±0,81*	5,15±0,42*	0,30±0,02*	1,53±0,13*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Активность супероксиддисмутазы также значительно возросла уже через трое суток после введения полиоксидола подопытным животным и была в контроле ниже чем во второй группе на 92,1%, в сравнении с третьей группой – на 111,7% и в сравнении с четвертой группой – на 117,9%. По

истечении одной недели эксперимента отмечено снижение активности данного фермента в опытных группах, но при этом сохранялась достоверная разница с контрольной группой и физиологические значения данного параметра. Через четырнадцать суток после применения полиоксидола активность супероксиддисмутазы в первой группе была ниже на 61%, 64,6% и 68,8% по сравнению соответственно со второй, третьей и четвертой группами.

Концентрация восстановленного глутатиона в крови коров из опытных групп максимально возросла на третьи сутки проведения опыта в первой, второй и третьей группах и была статистически достоверно выше чем в контроле на 65%, 80% и 85% соответственно. Через семь суток после применения полиоксидола достоверная разница относительно первой группы составляла во второй группе – 66,7%, в третьей группе – 77,8% и в четвертой группе – 83,3%. По завершению эксперимента, через четырнадцать суток после введения препарата, достоверные различия с контролем по данному показателю наблюдались в третьей и четвертой группе и составили они 34,8% и 30,4% соответственно, а во второй группе уровень восстановленного глутатиона был выше чем в первой группе на 26%.

Применение препарата «Полиоксидол» способствовало нормализации концентрации малонового диальдегида в крови коров. Так, за трое суток, прошедших с момента его введения, снижение этого продукта перекисного окисления липидов составило во второй группе 34%, в третьей – 51% и в четвертой – 47,4%. Через семь суток после введения препарата концентрация малонового диальдегида была достоверно выше в первой группе на 39,7% чем во второй группе, на 50% - чем в третьей группе и на 43,6% - чем во второй группе. через четырнадцать суток зафиксированы статистически достоверные различия между контрольной группой, третьей и четвертой группами, которые составили 37,6% и 36% соответственно. Во второй группе на данном этапе достоверных отличий от контроля не наблюдали, а разница составила 22,2%.

В результате проведенного эксперимента установлен выраженный антиоксидантный эффект от применения препарата «Полиоксидол» во всех испытанных дозах. При этом достоверная разница через две недели после введения препарата относительно контроля по уровню глутатиона восстановленного и малонового диальдегида наблюдалась только в после введения его в дозе 5,0 мг/кг и 5,5 мг/кг по действующему веществу. Исходя из этого, в качестве терапевтической дозы была принята минимальная эффективная, которая составила 5,0 мг/кг по действующему веществу. В дальнейших исследованиях изучение влияния эффективности препарата для лечения и профилактики проводилось при его введении животным в данной дозе.

2.2.4. Изучение влияния новых антиоксидантных препаратов на показатели системы антиоксидантной защиты и процессы перекисного окисления липидов лабораторных и сельскохозяйственных животных

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Денисенко Т.С., Киреев И.В. (2015); Киреев И.В., Денисенко Т.С. (2016); Денисенко Т.С., Киреев И.В., Оробец В.А., Беляев В.А. (2015); Киреев И.В., Оробец В.А., Беляев В.А., Скрипкин В.С., Чернова Т.С. (2013); Киреев И.В., Оробец В.А., Скрипкин В.С., Лавренчук Е.И. (2009, 2010); Киреев И.В., Оробец В.А., Чернова Т.С. (2012); Лавренчук Е.И., Оробец В.А., Киреев И.В., Беляев В.А., Чернова Т.С. (2011), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [39, 40, 41, 44, 47, 81, 117, 129, 288].

Влияние препарата «Селевит» на активность антиоксидантных ферментов в крови телят. Рождение и ранний постнатальный онтогенез – наиболее критические периоды в развитии животных, когда возникновение многих патологических процессов, негативно влияющих на дальнейший рост, развитие и продуктивность может быть сопряжено с интенсификацией процессов свободнорадикального окисления из-за возникающего дисбаланса в системе свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита. Выявление функционального состояния ферментативного звена антиоксидантной защиты у крупного рогатого скота имеет исключительное значение для определения биохимического статуса.

Исходя из вышеизложенного, цель данного этапа работы стало изучение динамики показателей ферментативного звена антиоксидантной защиты и продуктов перекисного окисления липидов в организме телят после введения препарата «Селевит». Для проведения опыта сформировали две группы телят (n=20) двухнедельного возраста. Телятам второй группы препаратов не вводили, они служили контролем. Животным первой группы

ввели селевит из расчета 12 мг на 10 кг массы тела по действующему веществу. Препарат вводили в начале опыта и через 30 дней после первого введения. Кровь брали до введения и через две недели, 1 месяц и 2 месяца. При исследовании крови внимание уделяли показателям минерального обмена и антиоксидантной защиты организма.

У телят из обеих групп наблюдалась низкая активность антиокислительных ферментов в начале проведения опыта (таблица 59), что свидетельствует о недостаточной функциональной развитости системы антиоксидантной защиты организма крупного рогатого скота в первые недели постнатального периода.

Активность каталазы постепенно увеличивалась, но в опытной в большей степени, чем в контрольной. Так через 60 дней от начала опыта в первой группе активность этого фермента возросла на 26,02%, а во второй значительно меньше – на 11,52%. Причем разница между опытной и контрольной группами была статистически достоверна уже через 30 дней после первого введения препарата, несмотря на то, что составляла всего 12%. В дальнейшем, за последующий месяц наблюдения, к завершению эксперимента, статистически достоверная разница между группами была равна 19% в пользу животных, которым вводили селевит.

В контрольной группе активность пероксидазы увеличилась на 8,45%, а в той в которой вводили селевит – на 14,08%. На протяжении всего опытного периода значительных различий между двумя группами подопытных животных по данному показателю не наблюдалось. Через тридцать суток после начала опыта в первой группе уровень активности этого фермента был выше чем во второй группе на 4,9%, а через шестьдесят суток – на 6% соответственно.

Таблица 59 – Биохимические показатели системы антиоксидантной защиты телят, (n=20)

Группа	Активность каталазы, мкМ H_2O_2 / л·мин· 10^3	Активность пероксидазы, ед. опт. пл. / л·сек	Активность ГПО, мкМ G-SH/л·мин· 10^3	Глутатион восстановленный, ммоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
До введения препаратов						
1	21,97±1,19	32,15±2,26	5,38±0,18	0,39±0,03	0,30±0,02	1,17±0,11
2	21,34±1,24	32,61±2,17	5,17±0,21	0,36±0,03	0,29±0,03	0,97±0,08
Через 14 дней после введения препаратов						
1	23,31±0,91	33,46±2,14	6,36±0,24*	0,33±0,03	0,25±0,02*	1,12±0,10
2	22,03±0,87	33,32±2,21	5,24±0,23	0,37±0,03	0,31±0,02	0,98±0,08
Через 30 дней после введения препаратов						
1	26,69±0,63*	36,06±2,32	6,79±0,26*	0,38±0,04	0,24±0,02*	1,01±0,07
2	23,52±0,92	34,38±2,28	5,35±0,27	0,38±0,03	0,33±0,03	1,22±0,08
Через 60 дней после первого введения						
1	29,70±0,67*	37,76±2,19	7,21±0,34*	0,45±0,03	0,21±0,02*	0,92±0,06*
2	24,12±0,85	35,62±1,98	5,39±0,25	0,40±0,03	0,34±0,03	1,26±0,10

* $P \leq 0,05$ – разница статистически достоверна

Активность глутатионпероксидазы в первой группе за время эксперимента возросла на 4,08%, в то время как во второй группе – на 34,47%. Различия по данному показателю между интактными телятами и животными, которым вводили селевит, были значительны на протяжении всего периода наблюдения после его введения. При этом, через четырнадцать суток после введения препарата достоверная разница между первой и второй группами по активности этого энзима составляла 17,6%, через тридцать суток – 26,9% и через шестьдесят суток – 33,7% соответственно.

Количество восстановленного глутатиона, так же увеличилось в двух группах, но при этом также не наблюдалось ощутимой разницы с перевесом в сторону животных, получавшим препарат. В итоге через четырнадцать суток после его введения уровень восстановленного глутатиона в крови телят из второй группы был на 12,1% меньше аналогичного показателя в первой группе, через тридцать суток – отличий не было, а через шестьдесят суток – на 11,1% меньше.

В начале опыта уровень диеновых конъюгатов в обеих группах был практически на одном уровне, но на всех последующих этапах опыта данный показатель уменьшался в первой группе и увеличивался во второй группе. В итоге, разница между контрольной группой и животными, которым применяли селевит, по данному параметру достоверно составила через четырнадцать суток – 19,2%, через тридцать суток – 37,5% и через шестьдесят суток – 61,9% соответственно.

Концентрация малонового диальдегида характеризовалась похожей динамикой на протяжении периода исследований, но статистически достоверная разница между группами по данному показателю зафиксирована только во время анализа результатов исследования крови, полученной от подопытных животных через шестьдесят суток после использования препарата «Селевит». Следует отметить, что через тридцать суток во второй группе данный показатель был ниже чем в первой группе на 17,2%, а в конце эксперимента – на 27%.

У всех исследуемых животных на фоне гипоселеноза и гипокобальтоза наблюдался так же недостаток кальция и фосфора. Содержание кобальта увеличилось во всех группах в среднем в 1,5 раза, но его уровень в конце опыта был ниже нижнего физиологического более чем в 5 раз. Концентрация селена у телят, которым вводили селевит увеличилась в 23 раза, а у телят из опытной группы на 67%.

Таким образом, подводя итоги эксперимента, можно с уверенностью говорить о том, что система антиоксидантной защиты у телят в раннем постнатальном периоде находится в депрессивном функциональном состоянии, при котором отмечается не высокий уровень активности основных антиоксидантных ферментов. Это является предрасполагающим фактором того, что в первые два месяца жизни телят в их организме интенсивно накапливаются продукты перекисного окисления липидов. Вероятно, это связано с низким уровнем селена у молодняка крупного рогатого скота после рождения, который мы связываем с незначительным его поступлением алиментарным путем в молочный период, учитывая рацион. Применение нового препарата «Селевит» животным способствовало быстрой нормализации уровня селена и стабилизации функциональных показателей ферментативного звена антиоксидантной защиты, что, судя по анализу динамики малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, ограничивало интенсивность процессов перекисного окисления липидов. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что телятам в первые недели постнатального периода необходимо применять антиоксидантные препараты, и в частности селеносодержащие лекарственные формы, что позволяет добиться нормализации работы системы антиоксидантной защиты у этого вида животных и, судя по всему, ее более динамичной положительной эволюции и способствует в целом улучшению метаболического статуса животных.

Влияние мексисела на антиоксидантный статус и динамику ферментов трансаминирования в крови телят. Дефект течения процесса

свободнорадикального перекисного окисления липидов способен существенно снизить резистентность организма к воздействию на него неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, создать предпосылки к формированию, ускоренному развитию и усугублению тяжести течения различных заболеваний жизненно важных органов.

Целью этого этапа работы явилось изучение эффективности применения препарата «Мебисел» для нормализации концентрации продуктов перекисного окисления липидов в крови телят и его влияние на динамику алланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

Для проведения эксперимента использовали две группы телят месячного возраста по десять животных в каждой. Телятам из первой группы однократно внутримышечно вводили препарат «Мебисел» из расчета 6 мг/кг массы тела. Во второй группе телятам препаратов не применяли – они служили контролем. Кровь получали из яремной вены до того как вводили препараты и через 15 и 30 дней после их введения. В крови определяли активность каталазы, пероксидазы, уровень восстановленного глутатиона, концентрацию продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, уровень АСТ и АЛТ.

У телят подопытных групп наблюдалась невысокая активность антиокислительных ферментов в начале проведения опыта (таблица 60). Активность каталазы постепенно увеличивалась в обеих группах, но в опытной в большей степени, чем в контрольной. Так, через 15 дней от начала эксперимента активность этого фермента в первой группе возросла на 20,66%, а во второй значительно меньше – на 9,27%. При этом, по истечении двух недель эксперимента, уровень активности данного фермента в первой группе достоверно превышал аналогичный показатель во второй группе на 17,7%, а через тридцать суток разница в его значениях несколько уменьшилась и составляла 10,3%

Увеличение активности глутатионпероксидазы после применения препарата «Мебисел» в первой группе было значительным. Уже через

пятнадцать суток после его введения данный показатель в контрольной группе был статистически достоверно ниже чем в первой группе на 56,1%, а через тридцать суток разница находилась на уровне 36,3%. Учитывая, что это ключевой фермент в системе антиоксидантной защиты организма животных, исходя из его динамики у телят, можно уверенно говорить, что применение мебисела сопровождается выраженным антиоксидантным эффектом. Это подтверждается динамикой уровня восстановленного глутатиона, который в первой группе через пятнадцать суток после введения мебисела был статистически достоверно выше на 28,1% чем во второй группе, а через тридцать суток уровень этого компонента антиоксидантной защиты в контрольной группе был меньше чем в опытной группе на 14,7%.

Таблица 60 – Показатели антиоксидантного статуса в крови телят,
(n=10)

Группа	Активность каталазы, мкМ Н ₂ О ₂ / л·мин·10 ³	Активность ГПО, мкМ G-SH / л·мин·10 ³	Глутатион восстановленный, ммоль/л	Концентрация продуктов ПОЛ	
				ДК, ед.опт.пл. / мг липидов	МДА, мкмоль / л
До введения препаратов					
1	20,24±1,28	7,82±0,38	0,37±0,03	0,34±0,03	1,20±0,13
2	22,16±1,72	8,17±0,41	0,36±0,03	0,31±0,03	1,07±0,08
Через 15 дней после введения					
1	27,69±0,63*	12,86±0,34*	0,41±0,04*	0,24±0,02*	0,87±0,06*
2	23,52±0,92	8,24±0,43	0,32±0,03	0,34±0,04	1,08±0,08
Через 30 дней после введения					
1	24,31±0,91	11,79±0,41*	0,39±0,03	0,27±0,02	0,93±0,07*
2	22,03±0,87	8,65±0,47	0,34±0,03	0,32±0,03	1,19±0,08

* $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Концентрация диеновых конъюгатов за 15 дней в первой группе уменьшилась на 25%, в то время как во второй группе наоборот возросла на 9,38%. Разница по данному показателю была достоверна через пятнадцать

суток после введения мебисела животным из первой группы, при которой в контроле его значения превышали средние цифры, зафиксированные у опытных телят, на 29,4%. Через тридцать суток после начала эксперимента было отмечено, что уровень диеновых конъюгатов во второй группе выше чем в первой группе на 15,6%.

Уровень малонового диальдегида за тридцать дней в контрольной группе также увеличился на 10,08%. У телят из опытной группы данный показатель снизился на 15,84%. Через две недели после введения мебисела данный показатель во второй группе статистически достоверно был меньше чем в первой группе на 19,4%, а по истечении месяца проводимого наблюдения аналогичная разница составляла 21,8% соответственно.

Рассматривая динамику ферментов трансаминирования у телят (таблица 61) можно отметить возрастание их концентрации в крови животных в течении второго месяца постнатального периода. Применение мебисела способствовало снижению уровня аспаратаминотрансферазы и алланинаминотрансферазы в крови животных. Так, уровень первой был ниже в опытной группе чем в контрольной через пятнадцать суток после введения препарата на 4,5%, а через тридцать суток – на 13,3%. Концентрация второй по истечении двух недель наблюдения в первой группе была ниже чем в контроле – на 14,5%. Это свидетельствует о положительном влиянии мебисела на метаболический статус организма молодняка крупного рогатого скота.

Таблица 61 – Динамика аминотрансфераз в крови телят, Ед/л, (n=10)

Показатель	Группа	До введения	Через 15 дней	Через 30 дней
АСТ	1	65,81±3,72	71,93±4,48	77,16±3,64
	2	67,09±4,55	75,17±5,23	87,42±4,51
АЛТ	1	23,11±1,46	26,42±1,87	28,15±1,39
	2	21,89±1,60	31,13±1,94	32,24±2,16

Таким образом, установлено, что применение селеноорганического препарата «Мибисел» способствует активизации ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма телят, что приводит к снижению концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови, вероятнее всего этим обусловлен положительный эффект на динамику основных ферментов трансаминирования.

Влияние мибисела на основные показатели функциональной активности системы антиоксидантной защиты поросят. Свиноводство в современном своем состоянии это высокотехнологичная отрасль, в которой для достижения максимальной скороспелости и увеличения продуктивности свиней применяются интенсивные методы содержания, зачастую пренебрегающее многими физиологическими потребностями свиней. Это приводит к тому, что у животных часто развиваются метаболические нарушения, на фоне которых возрастает заболеваемость, снижаются конверсионные показатели и эффективность производства свинины в целом. Одной из причин патологического изменения внутреннего гомеостаза организма свиней является нарушение в течении процессов перекисного окисления липидов по причине низкой активности системы антиоксидантной защиты и в этой ситуации животным необходима фармакологическая поддержка.

Исходя из этого, целью данного этапа исследований послужило определение влияния комплексного препарата «Мибисел» на показатели системы антиоксидантной защиты поросят крупной белой породы. Для проведения опыта с учетом принципа аналогов на базе ОАО «Урожайное» сформировали две группы поросят трехмесячного возраста, по 15 голов в каждой. Животным первой группы препарат вводили внутримышечно однократно в дозе 6 мг/кг по действующему веществу. Поросята второй группы препарат не получали и служили контролем. Кровь для анализа брали из хвостовой вены до введения препарата и через 30 суток. Взвешивание проводили при помощи электронных весов до начала и по окончании опыта.

В качестве критических были выбраны некоторые показатели морфологического состава крови, уровень общего белка и гемоглобина, активность ферментов системы антиоксидантной защиты организма, концентрация недоокисленных продуктов свободнорадикальных реакций и уровень восстановленного глутатиона.

При анализе результатов исследований установлено увеличение количества эритроцитов и лейкоцитов в опытной группе на 5,3% и 8,7% соответственно, тогда как в контрольной группе значимых изменений по данным показателям не произошло (таблица 62). Концентрация гемоглобина у животных из первой группы увеличилась после применения мебисела и в завершении эксперимента была выше чем у контрольных животных на 4,9%. Уровень общего белка также возрос в первой группе на 6,4%, а разница относительно второй группы через тридцать суток после введения препарата составила 6,9%.

Необходимо отметить, что у поросят в трехмесячном возрасте зафиксировано явление гипоселеноза, при котором уровень данного микроэлемента был многократно ниже средних справочных физиологических границ для этого вида животных. При рассмотрении динамики концентрации селена в крови в опытной группе отмечено увеличение по этому параметру в 9 раз и привело к нормализации данного показателя. На момент завершения наблюдения данный показатель в первой группе был в 6,8 раз выше чем во второй группе.

Применение препарата способствовало активизации ферментативного звена антиоксидантной системы защиты. Так, активность каталазы в опытной группе возросла на 11,9%, а активность пероксидазы – на 9,9%. Через тридцать суток после введения препарата «Мибисел» поросятам из первой группы уровень активности каталазы в их крови был выше чем в крови поросят из контрольной группы на 16,4%, а уровень активности пероксидазы был в первой группе был выше чем во второй группе на 22,24%. Учитывая такую динамику этих двух показателей можно сказать о том, что после

применения препарата стимулирующее воздействие на ферментативное звено системы антиоксидантной защиты организма сохраняется не меньше месяца. Это подтверждается изменением активности глутатионпероксидазы – ключевого фермента в нейтрализации свободных радикалов, активность которого возросла у поросят из первой группы на 49,6% и в конце опыта была статистически достоверно выше, чем у поросят из второй группы на 27,3%.

Таблица 62 – Биохимические, гематологические показатели поросят и прирост живой массы, (n=15)

Показатель	До введения		Через 30 дней	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,92±0,49	7,58±0,34	7,70±0,42	7,51±0,39
Лейкоциты, $10^9/л$	9,24±0,51	9,92±0,67	10,04±0,64	9,76±0,71
Гемоглобин, г/л	107,1±9,4	105,3±8,9	111,3±9,8	106,1±9,2
Общий белок, г/л	67,20±4,32	66,39±5,18	71,50±5,73	66,91±5,94
Активность каталазы, мкМ $H_2O_2/л \cdot мин \cdot 10^3$	21,79±1,42	23,27±1,31	28,76±1,86	24,05±1,64
Активность пероксидазы, ед. опт. пл. / л·сек	48,11±4,22	44,92±3,68	52,82±4,51	43,21±3,71
Активность глутатионпероксидазы, мкМ G-SH/л · мин · 10^3	6,13±0,54	6,74±0,48	8,17±0,61*	6,42±0,33
Диеновые конъюгаты, ед. опт. пл. / мг липидов	0,27±0,02	0,24±0,02	0,20±0,02*	0,26±0,02
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,58±0,04	0,53±0,04	0,38±0,03*	0,55±0,05
Основания Шиффа, отн. ед. / мл сыворотки	0,34±0,02	0,35±0,02	0,27±0,02*	0,34±0,02
Глутатион восст., ммоль/л	0,52±0,04	0,47±0,03	0,59±0,04*	0,489±0,03
Селен, мкмоль/л	1,11±0,14	1,38±0,21	9,96±0,83*	1,47±0,36
Живая масса, кг	28,1±1,67	27,6±1,74	42,3±2,59	37,2±2,41

* - $P \leq 0,05$ – разница между группами статистически достоверна

Повышение активности ферментов, вероятно, повлияло на концентрацию побочных продуктов перекисного окисления в крови. Концентрация диеновых конъюгатов уменьшилась на 26,2%, а малонового диальдегида – на 22,2. Уровень флуоресцирующих оснований Шиффа уменьшился на 14,2%. В итоге, через тридцать суток после применения препарата «Мebисел» во второй группе концентрация диеновых конъюгатов была достоверно выше чем в первой группе на 23,1%. В аналогичный период в крови поросят из контрольной группы малонового диальдегида содержалось достоверно выше на 30,9% чем в крови поросят, обработанных мebиселом. Количество оснований Шиффа на завершающем этапе эксперимента в контроле достоверно превышало на 20,6% данный показатель в первой группе.

Положительное влияние мebисела на организм подтверждается приростом живой массы, который составил в опытной группе – 14,2 кг за месяц, среднесуточный прирост – 473 г, а в контрольной группе соответственно – 9,57 кг и 319 г.

Таким образом, внутримышечное введение препарата «Мebисел» молодняку свиней способствует увеличению прироста живой массы и стабилизации гематологических показателей. Увеличение концентрации селена в крови способствует активизации антиоксидантных ферментов, что обуславливает защиту организма поросят от чрезмерного образования гидроперекисей и выражается это в уменьшении концентрации недоокисленных продуктов перекисных реакций до уровня физиологической нормы. Установлено положительное влияние препарата на функционирование антиоксидантной системы, которое выражается в увеличении уровня церулоплазмина и восстановленного глутатиона.

Изучение влияния антиоксидантного препарата для животных на динамику некоторых показателей системы антиоксидантной защиты овец. Антиоксиданты приобретают все большую значимость в ветеринарной практике как самостоятельные фармакологические средства и как

компоненты комплексных препаратов. Они способны ингибировать перекисное окисление липидов, стабилизировать структуру и улучшать функции мембран клеток и таким образом создавать условия для гомеостаза при воздействиях патогенных факторов на организм. В продуктивном животноводстве для стимулирования системы антиоксидантной защиты организма в настоящее время в большей степени ориентируются на применение природных антиоксидантов, эффективность которых не редко подвергается критике. В связи с этим актуальность приобретает разработка антиоксидантных препаратов на основе синтетических действующих веществ и изучение их эффективности при использовании сельскохозяйственным животным.

Учитывая это, целью работы данного этапа научных исследований явилось изучение влияния антиоксидантного препарата для животных на систему антиоксидантной защиты овец северокавказской мясошерстной породы. Для проведения эксперимента сформировали две группы овец ($n=10$), подобранных с учетом принципа аналогов в возрасте 11 месяцев, живой массой $35,2 \pm 1,25$ кг. Животные первой группы служили контролем. Овцам второй группы ввели препарат однократно внутримышечно из расчета 54 мг на 10 кг живой массы. Кровь для биохимических исследований брали из яремной вены до и через 15, 30 и 45 дней после введения препарата.

Установлено, что активность каталазы в крови овец из второй группы, которым вводили препарат, увеличилась в течение пятнадцати суток на 39,1% и была на данном этапе эксперимента статистически достоверно выше чем контроле на 34,5% (таблица 63). Через тридцать суток после применения антиоксидантного препарата в первой группе данный показатель был достоверно ниже чем во второй группе на 28,4%. За последующие две недели разница между значениями по этому параметру между группами несколько уменьшилась, но при этом составляла 13%.

Таблица 63 – Активность ферментов и концентрация продуктов перекисного окисления липидов, (n=10)

Показатели	№ гр.	До введения	15 дней	30 дней	45 дней
Активность каталазы, мкМ H_2O_2 / л·мин· 10^3	1	18,29 ±1,54	18,43±1,61	17,37±1,59	18,62±1,71
	2	17,82 ±1,72	24,79±1,66*	22,30 ±1,64*	21,04 ±1,60
Активность пероксидазы, ед. опт. пл. / л·сек	1	33,37±1,82	33,18±1,35	34,29±2,21	34,11±2,17
	2	34,42±1,59	42,22±2,25*	40,57±3,16	40,31±2,93
Активность ГПО, мкМ G-SH/л ·мин· 10^3	1	6,18±0,09	6,27±0,13	6,45±0,22	6,31±0,15
	2	6,26±0,11	11,46±0,29*	11,24±0,23*	9,12±0,19*
Глутатион восстановл., ммоль/л	1	0,38±0,03	0,39±0,03	0,41±0,04	0,40±0,04
	2	0,37±0,03	0,51±0,04*	0,57±0,05*	0,49±0,04
ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	1	0,39±0,04	0,41±0,05	0,41±0,05	0,42±0,04
	2	0,40±0,03	0,26±0,03*	0,23±0,03*	0,29±0,03*
МДА, мкмоль/л	1	0,69±0,09	0,70±0,06	0,73±0,08	0,72±0,06
	2	0,70±0,05	0,52±0,04*	0,44±0,05*	0,56±0,05

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Активность пероксидазы в первой группе возросла за первые пятнадцать суток опыта на 22,7% и этим была обусловлена статистически достоверная разница между первой группой и второй группой, которая составляла 27,2% в пользу первой. Далее уровень активности этого фермента незначительно снизился у животных, которым применяли антиоксидантный препарат для животных и стабилизировался. В итоге, через тридцать суток после его введения овцам из второй группы данный показатель у них был выше чем у животных из первой группы на 18,3% и такие отличия сохранились до завершения экспериментального наблюдения.

Применение овцам из второй группы антиоксидантного препарата для животных способствовало интенсивному росту активности

глутатионпероксидазы, которая за пятнадцать суток, прошедших с момента его введения увеличилась на 83%. Статистически достоверная разница по данному показателю наблюдалась через пятнадцать, тридцать и сорок пять суток после начала эксперимента и составила 82,8%, 74,3% и 44,5% соответственно.

Количество восстановленного глутатиона в крови овец опытной группы через пятнадцать суток после введения антиоксидантного препарата было достоверно на 30,8% выше чем у животных из контрольной группы, а через тридцать суток разница составляла 39%. В последнюю треть эксперимента данный показатель несколько уменьшился у животных из второй группы, но при этом к концу опыта все равно был выше чем в первой группе на 22,5%.

Одной из основных характеристик функционирования системы антиоксидантной защиты организма является концентрация в крови продуктов перекисного окисления липидов. Одними из таких продуктов являются диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид. После введения препарата их концентрация во второй группе заметно снизилась, в то время как у животных контрольной группы эти показатели незначительно увеличились. Этим была определена значительная разница по этим параметрам между группами на протяжении опыта. Так, значения по уровню диеновых конъюгатов в крови овец из первой группы были статистически достоверно выше чем значения этого показателя во второй группе через пятнадцать суток после введения препарата на 35,6%, через тридцать суток – на 43,9% и через сорок пять суток – на 30,9% соответственно. Содержание малонового диальдегида в крови животных из контрольной группы через пятнадцать суток после начала эксперимента достоверно превышали аналогичный показатель в опытной группе – на 34,6%, через тридцать суток достоверная разница составила 39,7% и в конце эксперимента отличия между группами были на уровне 22,2%.

Таким образом, применение антиоксидантного препарата для животных овцам положительно отражается на функционировании системы

антиоксидантной защиты через активизацию специфических антиоксидантных ферментов, в частности селензависимой глутатионпероксидазы, каталазы и пероксидазы, а также способствует снижению концентрации токсичных продуктов свободнорадикальных реакций возникающих на их различных стадиях.

Влияние полиоксидола на активность антиоксидантных ферментов в крови и концентрацию продуктов перекисного окисления липидов у лабораторных и сельскохозяйственных животных. Дефект течения процесса свободнорадикального перекисного окисления липидов способен существенно снизить резистентность организма к воздействию на него неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, создать предпосылки к формированию, ускоренному развитию и усугублению тяжести течения различных заболеваний жизненно важных органов.

Первоначально изучение влияния полиоксидола на функционирование системы антиоксидантной защиты организма проводили на кроликах. Двадцать животных разделили на две равные группы с учетом принципа аналогов. В первой группе ввели полиоксидол однократно внутримышечно в дозе 5 мг/кг массы тела. Кролики из второй группы препаратов не получали и служили контролем. Все животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления. Кровь для анализа брали из ушной вены до введения препарата, через 3 и 7 дней после введения. В крови определили активность каталазы, пероксидазы и глутатионпероксидазы.

В результате проведенных исследований установлено, что применение полиоксидола кроликам положительно отразилось на динамике активности антиоксидантных ферментов (таблица 64). Так, за семь дней проведения эксперимента активность каталазы в крови животных из первой группы увеличилась на 37,2%, а в контрольной группе – уменьшилась на 2,7%, активность пероксидазы в первой группе возросла на 25%, а во второй – на 3,4%, активность глутатионпероксидазы в первой группе увеличилась на 36,2%, в то время как в контрольной – всего на 2,3%.

Рассматривая динамику активности каталазы в крови кроликов можно отметить, что в течении трех суток она увеличилась у животных из первой группы после введения полиоксидола и статистически достоверно была выше чем во второй группе на 22,1%. Через семь суток после применения препарата в первой группе данный показатель был достоверно выше чем в контрольной группе на 24,2%.

Таблица 64 – Динамика активности антиоксидантных ферментов в крови у кроликов, (n=10)

№ группы	Активность каталазы, мкМ Н ₂ О ₂ / л·мин·10 ³	Активность пероксидазы, ед. опт. пл. / л·сек	Активность ГПО, мкМ G-SH/л ·мин·10 ³
До введения			
1	21,14±1,12	26,82±2,04	8,21±0,31
2	24,01±1,42	26,19±1,83	7,79±0,26
Через 3 дня после введения			
1	28,37±1,53*	30,63±2,98	10,31±0,52*
2	23,24±1,37	26,63±1,77	7,82±0,30
Через 7 дней после введения			
1	29,01±1,32*	33,52±2,29*	11,18±0,41*
2	23,36±1,28	27,10±1,91	8,03±0,22

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Активность пероксидазы в первой группе также заметно увеличилась у кроликов из первой группы. Так, через три дня после введения препарата «Полиоксидол» уровень активности данного фермента в контрольной группе был ниже чем в первой группе на 15%, а через семь дней – достоверно ниже на 25,7%.

Больше всего применение полиоксидола повлияло на динамику активности глутатионпероксидазы и, соответственно, определило значительную разницу между группами. В итоге, этот показатель через трое

суток после использования препарата в первой группе был достоверно выше чем во второй группе на 31,8%, через семь суток – на 39,2%.

Таким образом, было установлено, что применение препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных способствует активизации ферментативного звена системы антиоксидантной защиты в организме кроликов.

Далее нами изучено влияние препарата «Полиоксидол» на процессы перекисного окисления липидов в организме и показатели системы антиоксидантной защиты организма после проведения плановой дегельминтизации у овец. Эксперимент проводили с использованием овец северокавказской мясошерстной породы возрастом два года. Суть опыта заключалась в том, что в весенний период, перед переходом на пастбищное содержание, проводят плановую дегельминтизацию у овец. Из отары были выделены двадцать голов маток и разделены на две равные группы с учетом принципа аналогов. В качестве антгельминтика животным применяли перорально альбендазол суспензию 10% (производитель Invesa, Испания) из расчета 1 мл на 10 кг массы животного. В первой группе овец через трое суток после применения альбендазола суспензии вводили однократно внутримышечно полиоксидол из расчета 5 мг/кг массы тела. Во второй группе не вводили препарат - она являлась контрольной. Кровь брали у животных из яремной вены перед проведением дегельминтизации, перед введением полиоксидола, через пять и десять суток после его введения. В крови определяли активность каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, уровень восстановленного глутатиона, концентрацию малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и флуоресцирующих оснований Шиффа.

Проведение дегельминтизации повлекло за собой уменьшение активности ферментивного компонента системы антиоксидантной защиты животных (таблица 65). В частности, активность каталазы в крови за трое суток уменьшилась в первой группе на 4,6%, а во второй – на 3,6%.

Дальнейшая динамика по данному показателю значительно различалась между группами, так в крови овец, которым вводили препарат для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных активность каталазы нарастала, через пять суток увеличение составило 11,0%, а к окончанию опыта – 24,5%, в то время как в крови контрольных животных за пять суток произошло уменьшение еще на 2,3%, а к концу опыта небольшое увеличение – всего на 2,9%.

Таблица 65 – Показатели ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма овец, (n=10)

№ группы	Активность каталазы, мкМ H ₂ O ₂ /л·мин·10 ³	Активность пероксидазы, ед. опт. пл./л·сек	Активность СОД, ед. акт./мг гемоглобина	Активность ГПО, мкМ G-SH/л·мин·10 ³	Глутатион восстановленный, ммоль/л
Перед дегельминтизацией					
1	19,27±1,59	37,61±2,32	5,32±0,38	6,15±0,36	0,44±0,06
2	17,44±1,41	39,25±1,98	5,64±0,47	6,92±0,24	0,51±0,07
Перед введением препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у сельскохозяйственных животных					
1	18,39±1,13	36,78±2,11	4,93±0,42	5,89±0,27	0,40±0,05
2	16,81±1,21	38,81±2,02	5,12±0,31	6,65±0,31	0,46±0,06
Через пять суток после введения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у сельскохозяйственных животных					
1	20,68±1,24	45,27±2,57	5,92±0,51	6,83±0,41*	0,42±0,05
2	16,42±1,19	39,81±2,33	5,19±0,48	6,40±0,37	0,44±0,05
Через десять суток после введения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у сельскохозяйственных животных					
1	22,27±1,38	49,03±3,15	6,76±0,42*	8,23±0,51*	0,44±0,05
2	16,92±1,26	40,59±2,78	5,44±0,44	6,29±0,34	0,43±0,05

* $p \leq 0,05$ – разница между опытной и контрольной группой статистически достоверна

Активность пероксидазы в крови незначительно уменьшилась с применением антгельминтика в первой группе – на 2,2%, во второй – на 1,1%. Всего с момента применения препарата для нормализации процессов

перекисного окисления липидов у животных овцам в первой группе увеличение активности пероксидазы в крови составило 33,3%, а во второй – 4,6%. При сравнении значений по данному показателю, зафиксированных на различных этапах проведения эксперимента, можно отметить, что через пять суток после введения полиоксиола в первой группе они были выше чем во второй группе на 13,7%, а через десять суток – на 20,8%.

Активность супероксиддисмутазы в крови после дегельминтизации уменьшилась в первой группе – на 7,3%, а во второй – на 9,2%, которая до окончания эксперимента затем увеличилась в первой группе на 37,1%, а во второй – на 6,4%. При этом через пять дней после применения полиоксидола в контрольной группе активность этого энзима была ниже на 14,1% чем в первой группе, а через десять дней – достоверно ниже на 24,3%.

Активность глутатионпероксидазы в крови после применения альбендазола уменьшилась в первой группе на 4,2%, во второй – на 3,9%. К окончанию эксперимента в крови контрольных животных активность глутатионпероксидазы уменьшилась еще на 5,41%, а в крови овец из первой группы – увеличилась на 28,4%. Рассматривая разницу между группами в динамике опыта установили, что в первой группе данный показатель был достоверно выше чем во второй группе через пять дней на 22,3%, а через десять суток – на 30,8%.

Наиболее значимо проведение дегельминтизации повлияло на уровень восстановленного глутатиона, который уменьшился в крови овец из первой группы на 9,1%, а в крови овец из второй группы – на 10,8%. За десять дней с момента применения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных овцам из первой группы уровень восстановленного глутатиона восстановился до значения, которое было на момент начала опыта, а в контрольной группе за указанный промежуток времени данный показатель уменьшился еще на 6,9%.

При анализе динамики концентрации продуктов перекисного окисления липидов в крови овец отмечено, что введение антгельминтика

повлекло за собой увеличение уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и флуоресцирующих оснований Шиффа (таблица 66) и, вероятно, это произошло в ответ на воздействие на животных факторов технологического стресса. Так, концентрация малонового диальдегида в крови за трое суток с момента введения альбендазола увеличилась на 10,3% в первой группе, во второй – на 8,6%, но после применения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных в первой группе уже через пять суток произошло уменьшение по данному показателю на 23,5%, а с момента введения предлагаемого препарата и до конца опыта уменьшение составило 42,6%, тогда как в контрольной второй группе концентрация возросла еще на 6,4%.

Таблица 66 – Продукты перекисного окисления липидов в крови овец,
(n=10)

№ группы	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л	Основания Шиффа, отн. ед. / мл сыворотки
Перед дегельминтизацией			
1	0,29±0,03	0,61±0,05	0,26±0,03
2	0,34±0,03	0,53±0,05	0,24±0,03
Перед введением препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у сельскохозяйственных животных			
1	0,33±0,03	0,68±0,07	0,27±0,03
2	0,39±0,04	0,58±0,06	0,25±0,03
Через пять суток после введения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у сельскохозяйственных животных			
1	0,26±0,03*	0,52±0,06	0,25±0,03
2	0,40±0,04	0,61±0,06	0,25±0,03
Через десять суток после введения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у сельскохозяйственных животных			
1	0,20±0,03*	0,39±0,05*	0,22±0,02
2	0,38±0,04	0,62±0,06	0,26±0,03

* $p \leq 0,05$ – разница между опытной и контрольной группой статистически достоверна

Концентрация диеновых конъюгатов после дегельминтизации увеличилась на 12,1% в первой группе и на 12,8% во второй, но до конца опыта в первой группе она уменьшилась на 39,4%, а во второй – всего на 5,2%. Уровень флуоресцирующих оснований Шиффа увеличился незначительно после введения антгельминтика, в обеих группах в пределах 6%. Со дня введения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных и до окончания эксперимента в первой группе концентрация флуоресцирующих оснований Шиффа уменьшилась на 18,5%, а во второй группе – увеличилась на 3,8%.

Применение препарата «Полиоксидол» оказалось достаточно эффективным средством детоксикации организма овец от продуктов перекисного окисления, накопившихся после проведения дегельминтизации. Так, концентрация малонового диальдегида в крови животных из первой группы через пять суток после введения препарата была меньше чем у овец из второй группы на 14,7%, а через десять суток – статистически достоверно ниже на 37,1%. Концентрация диеновых конъюгатов в контрольной группе через пять дней после применения полиоксидола была достоверно выше чем в опытной группе на 35%, а через десять дней – на 47,4%. Уровень флуоресцирующих оснований Шиффа по истечении пяти суток со времени введения препарата в первой группе не отличалась от значений, зафиксированных во второй группе, а через десять суток – была меньше на 15,4%.

Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о том, что применение препарата «Полиоксидол» является эффективным способом защиты организма от повреждающего действия чрезмерно образующихся токсичных продуктов перекисного окисления липидов. Происходит это за счет стимулирования активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма и прямого нейтрализующего воздействия со стороны компонентов исследуемого препарата.

2.2.5. Изучение влияния новых антиоксидантных препаратов на организм кроликов в условиях моделирования технологического стресса

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Киреев И.В., Оробец В.А., Денисенко Т.С., Зинченко Д.А. (2019); Kireev, I.V., Orobets V.A., Denisenko T.S., Shantyz A.Kh. (2018), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [83, 609].

Современные технологии, применяемые в животноводстве, направлены на увеличение количества получаемой продукции при минимальных затратах, и не всегда возникает возможность вносить в них изменения для уменьшения количества и силы воздействия стресс-факторов. Поэтому целесообразно производить фармакологическую профилактику нарушений, вызываемых стрессом у животных. Для решения данной задачи от ветеринарной науки требуется разработать современные средства и методы коррекции патологических изменений, обусловленных воздействием стресс-факторов на организм животных, изучить их механизм действия и эффективность и внедрить в широкую ветеринарную практику.

Исходя из этого целью исследования, результаты проведения которого изложены в данном разделе работы, явилось изучение влияния экспериментально смоделированной стресс-реакции на динамику показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у кроликов и эффективность новых комплексных антиоксидантных и антистрессовых препаратов в профилактике технологического стресса.

Для проведения эксперимента с учетом принципа аналогов сформировали шесть групп кроликов породы «Советская шиншилла» возрастом 6-7 месяцев по двадцать животных в каждой. На сегодняшний день установлено, что иммобилизация с ограничением пространства является одним из наиболее сильных стресс-факторов [306, 343, 456, 457]. Учитывая

это, технологический стресс моделировали путем помещения подопытных животных из всех групп в специально изготовленные модули площадью 0,10 м² на пять суток. Перед моделированием стресс-реакции кроликам из второй группы вводили Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (Антистрессовый препарат) внутримышечно в дозе 3,9 мг/кг по действующему веществу за трое суток и за час до иммобилизации, по аналогичной схеме в третьей группе применяли препарат «Мебисел» в дозе 6,0 мг/кг, в четвертой группе таким же образом вводили Антиоксидантный препарат для животных (Антиоксидантный препарат) в дозе 5,4 мг/кг, а в пятой группе в дозе 5,0 мг/кг также применяли препарат «Полиоксидол». В первой группе кроликам препаратов не применяли – они служили контролем. Производили взятие крови из ушной вены до введения препаратов, непосредственно перед иммобилизацией, через сутки после начала моделирования стресса, через пять суток после начала воздействия стресс-факторов и через пять суток после завершения ограничения подвижности животных, в эти же сроки проводили взвешивание животных. В крови определяли уровень кортизола, тироксина, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Результаты анализа данных, полученных в ходе лабораторного исследования крови, указывают на то, что стресс, смоделированный в лабораторных условиях у кроликов путем ограничения пространства, способствует многократному увеличению уровня кортизола и снижению продукции тироксина (таблица 67). Установлено, что у животных, которым не проводилась профилактическая обработка, концентрация кортизола в крови за сутки нахождения в условиях ограниченного пространства возросла в 5,8 раз и оставалась на высоком уровне в течение всего эксперимента. Необходимо отметить, что значительное увеличение уровня кортизола зафиксировано также и в крови кроликов, которым перед провокацией стрессовой реакции проводили профилактику с использованием антистрессовых и антиоксидантных препаратов, а пик данного увеличения

приходился на первые сутки воздействия стресс-фактора. Но при этом, определено, что даже на пике повышения данного показателя во второй группе он был меньше чем в контроле на 65,2%, в третьей группе – на 44,7%, в четвертой группе – на 22,9% и в пятой группе – на 29,5% соответственно, причем разница между группами на данном этапе эксперимента и последующих носила статистически достоверный характер. Также отмечено, что после прекращения воздействия стресс-фактора, тенденция к нормализации уровня кортизола в крови была более выражена у животных, которым проводили фармакологическую подготовку. Через пять суток после завершения иммобилизации самые высокие значения по этому параметру были зафиксированы у кроликов из первой группы, и они превышали аналогичные данные, полученные в остальных группах в 1,8 и более раз.

Установлено, что применение антистрессовых и антиоксидантных препаратов способствовало увеличению уровня тироксина в крови кроликов. Через трое суток после введения препаратов, уровень данного гормона в крови животных во второй группе возрос на 42,3%, в третьей группе – на 48,6%, в четвертой и пятой группах – на 9,1% и 31,1%, соответственно. После помещения кроликов в условия ограниченного пространства произошло снижение уровня тироксина в крови животных из всех групп, причем в большинстве из них более чем на 50%. В пробах крови, полученных через пять суток после завершения иммобилизации, концентрация гормона увеличилась во всех группах. В контрольной группе данный показатель был статистически достоверно меньше относительно второй группы на 64,6%, относительно третьей – на 82,7%, относительно четвертой и пятой – на 27,2% и 37,7%, соответственно. Динамика тироксина свидетельствует о том, что стресс-реакция оказывает выраженное тормозящее влияние на его выработку, а применение препаратов оказывает значимый профилактический эффект.

Таблица 67 – Уровень стресс-гормонов и продуктов перекисного окисления липидов в крови кроликов, (n=20)

Группа №	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л	Основания Шиффа, отн. ед./мл сыворотки
До введения препаратов					
1	38,26±2,69	27,18±1,94	0,33±0,03	1,29±0,09	0,30±0,02
2	34,67±2,12	29,43±2,15	0,29±0,02	1,17±0,08	0,27±0,02
3	37,19±2,74	26,83±1,71	0,34±0,03	1,31±0,09	0,30±0,03
4	35,72±2,44	33,62±1,98	0,31±0,02	1,24±0,08	0,31±0,02
5	39,12±2,81	28,52±2,03	0,34±0,03	1,32±0,09	0,28±0,02
Перед иммобилизацией					
1	40,73±2,56	25,44±1,58	0,34±0,03	1,32±0,09	0,31±0,02
2	22,21±1,70*	42,27±2,99*	0,27±0,02	1,19±0,08	0,27±0,02
3	24,96±1,94*	39,87±3,11*	0,30±0,02	1,28±0,09	0,31±0,02
4	36,09±2,48"	36,70±2,78*	0,24±0,02***	1,20±0,09	0,29±0,02
5	38,47±2,61"	37,39±2,63*	0,21±0,02****	1,23±0,08	0,26±0,02
Через сутки после начала иммобилизации					
1	238,23±16,89	13,47±1,00	0,62±0,05	1,57±0,11	0,35±0,03
2	144,19±11,17*	20,53±1,46*	0,46±0,04*	1,48±0,10	0,31±0,02
3	131,74±9,75*	23,66±1,59*	0,42±0,03*	1,43±0,09	0,33±0,03
4	183,51±13,90****	17,32±1,34****	0,37±0,03*	1,25±0,08*	0,27±0,02*
5	167,91±12,07***	19,48±1,48*	0,33±0,02****	1,22±0,08**	0,26±0,02*
Через пять суток после начала иммобилизации					
1	181,14±12,93	9,93±0,72	0,87±0,07	2,01±0,15	0,67±0,05
2	74,60±5,21*	16,58±1,26*	0,62±0,05*	1,73±0,13	0,56±0,04
3	86,89±6,34*	18,21±1,33*	0,58±0,04*	1,59±0,11*	0,52±0,04*
4	111,24±7,72****	12,97±0,93****	0,41±0,03****	1,41±0,10*	0,48±0,04*
5	100,76±7,14**	13,22±1,18***	0,45±0,03****	1,36±0,10**	0,41±0,03**
Через пять суток после завышения иммобилизации					
1	149,12±11,65	11,84±0,89	0,59±0,04	1,88±0,14	0,72±0,05
2	48,57±3,65*	19,49±1,39*	0,43±0,03*	1,49±0,10*	0,59±0,04*
3	60,08±4,62*	21,63±1,70*	0,39±0,03*	1,42±0,10*	0,46±0,03**
4	81,24±5,76****	15,06±1,12****	0,36±0,03*	1,31±0,09*	0,39±0,03**
5	76,43±5,53****	16,31±1,21***	0,32±0,02**	1,28±0,09*	0,33±0,03****

* - разница статистически достоверна между данной и контрольной группой;

** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и второй группами;

*** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и третьей группами;

**** - разница статистически достоверна между данной, контрольной, второй и третьей группами;

" - разница статистически достоверна между данной, второй и третьей группами.

Установлено, что воздействие стресс-фактора сопровождается интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует изменение концентрации продуктов пероксидации. Уровень диеновых конъюгатов в контрольной группе за пять суток иммобилизации увеличился в 2,5 раза. В условиях пятидневной иммобилизации у животных, которым применяли антистрессовый препарат данный показатель возрос на 82,3%, у кроликов, которым назначали мебисел – на 93,3%, в группе, где использовали антиоксидантный препарат – на 70,8%, а в группе, в которой вводили полиоксидол – увеличение составило более чем в два раза. После завершения иммобилизации установлено уменьшение концентрации диеновых конъюгатов во всех пяти группах, но в контрольной группе показатель был достоверно выше, чем в опытных.

Сравнивая значения концентрации малонового диальдегида между группами, стоит отметить, что на протяжении всего эксперимента самый высокий уровень данного продукта пероксидации был в контрольной группе. В результате исследования проб крови, полученных через пять суток после завершения иммобилизации кроликов зафиксировано, что концентрация малонового диальдегида в первой группе была выше, чем во второй на 20,7%, выше, чем в третьей – на 24,5%, выше, чем в четвертой и пятой группах – на 30,3% и 31,9%, соответственно.

Динамика уровня флуоресцирующих оснований Шиффа в крови животных из всех групп практически не изменялась по истечению трех суток с момента введения препаратов. Через сутки после начала моделирования стрессового воздействия стали проявляться различия. За пять суток иммобилизации кроликов концентрация оснований Шиффа в первой группе была выше, чем во второй – на 16,4%, выше, чем в третьей – на 22,4%, выше, чем в четвертой – на 28,4% и выше чем в пятой группе на 38,8%, соответственно.

Оценивая динамику показателей из ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, стоит отметить, что применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов привело к повышению активности ферментов (таблица 68). По завершению эксперимента активность глутатионпероксидазы была меньше в первой группе, чем во второй на 48,2%, по сравнению с третьей – на 76,8%, относительно четвертой в 2 раза и применительно к пятой группе – в 2,1 раза. Такую разницу можно объяснить тем, что в состав действующего вещества всех примененных препаратов входит селенсодержащее соединение.

Уровень активности супероксиддисмутазы ощутимо увеличился в крови животных, которым применяли антиоксидантные и антистрессовые препараты, на фоне уменьшения данного показателя в контрольной группе. Смоделированный технологический стресс приводит к выраженному снижению уровня активности супероксиддисмутазы в крови кроликов из контрольной группы. За пять дней проводимой иммобилизации статистически достоверная разница между контрольной и второй группой составила 44,4%, в сравнении с третьей группой – 59,6%, сравнительно с четвертой группой – 70,8% и применительно к пятой группе – 90,8%, соответственно.

После того как кролики были возвращены в привычные для них условия содержания после иммобилизации, у них нормализовался уровень активности каталазы, но в контрольной группе данный показатель был значительно ниже, чем в остальных. Разница показателей со второй группой составила 12,9%, с третьей – 31,5%, с четвертой – 43,4% и с пятой – 40,1%.

Одним из важных факторов антиоксидантной защиты организма является глутатион, находящийся в числе критических маркеров оценки ее функционирования. После пятидневной иммобилизации кроликов уровень восстановленного глутатиона в первой группе был ниже, чем во второй – на 35%, чем в третьей – на 50%, ниже, чем в четвертой и пятой группах на 60% и 70%, соответственно.

Таблица 68 – Показатели антиоксидантной защиты в крови и динамика живой массы кроликов, (n=20)

Группа №	ГПО, мкМ G-SH/л ·мин·10 ³	СОД, ед.акт. /мг гемоглобина	Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ / л·мин·10 ³	Глутатион восстановленный, ммоль/л	Живая масса, кг
До введения препаратов					
1	7,39±0,53	4,72±0,36	24,13±1,78	0,31±0,02	3,58±0,26
2	8,43±0,64	5,11±0,42	23,27±1,51	0,35±0,03	3,44±0,23
3	7,87±0,57	4,93±0,39	23,79±1,82	0,33±0,03	3,61±0,29
4	8,18±0,69	5,02±0,46	24,42±1,96	0,34±0,03	3,49±0,24
5	7,34±0,56	4,81±0,34	22,94±1,35	0,29±0,02	3,70±0,31
Перед иммобилизацией					
1	7,22±0,36	4,64±0,39	24,05±1,66	0,30±0,02	3,64±0,30
2	10,31±0,76*	5,63±0,58	23,89±1,47	0,35±0,03	3,42±0,28
3	11,13±0,69*	5,49±0,43	24,01±1,59	0,35±0,03	3,65±0,32
4	12,41±0,88*	6,18±0,53*	26,95±1,91	0,37±0,03	3,57±0,29
5	12,93±0,82**	5,92±0,55	27,11±2,13	0,32±0,03	3,72±0,34
Через сутки после начала иммобилизации					
1	5,07±0,42	3,22±0,25	19,47±1,28	0,26±0,02	3,37±0,21
2	10,56±0,71*	5,41±0,44*	21,60±1,43	0,30±0,02	3,31±0,29
3	13,22±0,94**	5,78±0,50*	22,11±1,52	0,32±0,02*	3,48±0,27
4	14,49±1,09**	5,89±0,52*	24,76±1,73*	0,35±0,03*	3,34±0,31
5	15,01±1,03**	6,14±0,57*	25,31±1,80*	0,30±0,02	3,51±0,33
Через пять суток после начала иммобилизации					
1	4,68±0,34	2,95±0,23	14,53±1,12	0,20±0,02	3,09±0,24
2	9,69±0,67*	4,26±0,29*	16,82±1,20	0,27±0,02*	3,24±0,27
3	10,92±0,83*	4,71±0,33*	18,63±1,36*	0,30±0,02*	3,51±0,32
4	12,45±0,88**	5,04±0,40*	21,26±1,49**	0,32±0,02*	3,22±0,25
5	12,95±0,96**	5,63±0,44**	23,15±1,42****	0,34±0,03*	3,45±0,29
Через пять суток после завьшения иммобилизации					
1	6,33±0,51	3,41±0,27	18,49±1,54	0,23±0,02	3,21±0,28
2	9,38±0,59*	4,47±0,32*	20,88±1,41	0,31±0,02*	3,38±0,31
3	11,19±0,82*	5,23±0,41*	24,31±1,89*	0,34±0,03*	3,68±0,32
4	12,86±0,89**	5,79±0,38**	26,52±2,33**	0,36±0,03*	3,40±0,26
5	13,13±0,97**	6,34±0,52**	25,91±2,07*	0,37±0,03*	3,64±0,32

* - разница статистически достоверна между данной и контрольной группой;

** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и второй группами;

*** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и третьей группами;

**** - разница статистически достоверна между данной, контрольной, второй и третьей группами;

Воздействие смоделированного технологического стресса отрицательно повлияло на динамику массы тела кроликов. Применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов привело к ускорению постстрессовой адаптации, выражающееся в увеличении среднесуточного прироста массы тела животных. За пять суток, прошедших с момента прекращения ограничения подвижности, у кроликов из первой группы среднесуточный привес составил 24,2 г, во второй группе – 28,4 г, в третьей – 34,1 г, в четвертой – 35,6 г и пятой группе 38,3 г, соответственно.

На основании анализа результатов проведенного эксперимента установлено, что развивающаяся стресс-реакция проявляется резким увеличением уровня кортизола в крови животных, при этом максимальных значений данный показатель достигает в первые сутки воздействия стресс-фактора. Исходя из этого, можно говорить о том, что первые сутки являются наиболее критическими в течении патологического процесса при иммобилизационном стрессе у животных. Также, при технологическом стрессе наблюдается снижение концентрации тироксина в крови на протяжении всего периода его воздействия. Смоделированный стресс отразился на функционировании системы антиоксидантной защиты организма кроликов, что проявилось уменьшением активности ферментов глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза, а также снижением уровня восстановленного глутатиона в крови. Депрессивное состояние антиоксидантной системы сопровождается значительным увеличением в крови кроликов продуктов перекисного окисления липидов, таких как диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и флуоресцирующие основания Шиффа. Негативное воздействие стресса на организм кроликов также выражается в уменьшении живой массы.

Применение антистрессовых препаратов «Препарат для коррекции стрессовых состояний для животных» и «Мебисел» и антиоксидантных препаратов «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» для профилактики негативных последствий технологического стресса

положительно отражается на уровне кортизола, тироксина, антиоксидантных ферментов и процессах перекисного окисления липидов. При этом, транквилизаторы в большей степени снижают уровень кортизола и нормализуют уровень тироксина, что способствует нормализации показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Антиоксидантные препараты при их введении вызывают активизацию ферментативного звена антиоксидантной защиты и снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов в организме кроликов, что также улучшает динамику стресс-гормонов. Это позволяет рекомендовать их для использования в проведении фармакологической профилактики технологического стресса.

Таким образом, можно говорить о том, что депрессия системы антиоксидантной защиты организма и активизация процессов свободнорадикального окисления являются неотъемлемой частью патогенеза стресс-реакции у животных. При проведении ветеринарных мероприятий, направленных на профилактику и устранение последствий технологического стресса у животных необходимо учитывать это обстоятельство, и совершенствовать существующие схемы и методики.

Учитывая взаимосвязь между стресс-реакцией и нарушением свободнорадикальных процессов в организме животных целесообразным представляется разработка средств и методов комплексной фармакологической профилактики, направленной на достижение антистрессового и антиоксидантного эффекта, и апробация их эффективности при применении в лабораторных и производственных условиях.

Для дальнейшего изучения возможных путей фармакокоррекции стресс-реакции провели второй этап исследования, целью выполнения которого явилось изучение влияния антиоксидантных и антистрессовых препаратов при их сочетанном применении кроликам в условиях экспериментально смоделированного технологического стресса.

Экспериментальные исследования проводили на кроликах породы «Советская шиншилла» возрастом 6-7 месяцев, которых с учетом принципа аналогов разделили на три группы. Первая группа животных использовалась в качестве контроля и в ней не применялись лечебно-профилактические средства. Кроликам из второй группы вводили внутримышечно «Препарат для коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных» (Антистрессовый препарат) в дозе 3,9 мг/кг и «Антиоксидантный препарат для животных» (Антиоксидантный препарат) из расчета 5,4 мг/кг. Животные из третьей группы получали аналогично препарат «Мебисел» из расчета 6,0 мг/кг и «Полиоксидол» в дозе 5,0 мг/кг по действующему веществу. Через трое суток всех животных поместили в индивидуальные модули площадью 0,10 м², которые сконструированы с учетом того, что кролики не имели возможности свободно передвигаться. Считается, что ограничение подвижности является одним из наиболее мощных стресс-факторов. За один час до иммобилизации и через сутки после ее начала кроликам из второй и третьей группе повторно вводили соответствующие препараты аналогично первому введению. Животных в условиях смоделированного технологического стресса содержали в течение пяти суток. Кровь для исследования получали из ушной вены до применения препаратов, за один час до иммобилизации кроликов, через одни и пять суток после ограничения подвижности и через пять суток после возвращения кроликов в привычные для них условия содержания. В крови определяли уровень кортизола и тироксина, концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и некоторые показатели, характеризующие функциональное состояние системы антиоксидантной защиты организма, а также проводили взвешивание животных.

При анализе результатов лабораторного исследования крови отмечено, что в течение первых трех суток, прошедших с момента первого введения профилактических средств, у кроликов из первой группы произошло незначительное увеличение уровня кортизола, в то время как во второй и

третьей группам данный показатель уменьшился и был достоверно ниже чем в контроле на 31,3% и 34,9% соответственно (таблица 69).

Помещение животных в условия ограниченного пространства спровоцировало выраженное увеличение числовых значений, отражающих концентрацию кортизола в крови лабораторных животных. Так, за первые сутки эксперимента, в первой группе произошло увеличение по данному показателю в 4,6 раза, во второй группе – уровень этого гормона в крови увеличился в 3,9 раза, а в третьей группе наблюдалось возрастание в 3,4 раза. На данном этапе проведения опыта уровень кортизола имел наиболее высокие величины, что свидетельствует о том, что в первые сутки, вероятно, стресс-реакция организма в ответ на воздействие стресс-фактора развивается до максимума. Сравнивая уровень кортизола по истечении суток иммобилизации кроликов в разрезе подопытных групп отмечено, что в первой группе он был статистически достоверно больше чем во второй группе на 72,5% и больше чем в третьей группе на 108,7% соответственно.

В последующие четверо суток содержания животных в условиях иммобилизации отмечено уменьшение уровня кортизола в крови животных из всех групп. Так, в первой группе среднее значение по данному показателю снизилось на 15,9%, во второй – на 41,9% и в третьей – на 35,2% соответственно. Таким образом, в конце периода ограничения пространства у кроликов из первой группы концентрация в крови данного гормона была выше чем во второй группе в 2,5 раза, а в сравнении с третьей группой – в 2,7 раза.

За пять суток, прошедших с момента завершения иммобилизации, зафиксировано ощутимое снижение количества кортизола в пробах крови кроликов. При этом в первой группе данный показатель многократно превышал значения зафиксированный в остальных группах. Так, в контроле его уровень был выше чем во второй группе в 2,9 раз, а в третьей группе – в 3,1 раз соответственно.

Применение препаратов способствовало увеличению уровня тироксина в крови кроликов, в итоге за сутки до начала моделирования технологического стресса во второй группе концентрация данного гормона была выше чем в первой группе на 39%, а в третьей группе – на 31,1% выше чем в первой группе соответственно.

Таблица 69 – Уровень стресс-гормонов и продуктов перекисного окисления липидов в крови кроликов, (n=20)

Группа №	Кортизол, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л	Основания Шиффа, отн. ед./мл сыворотки
До введения препаратов					
1	42,19±3,11	21,74±1,98	0,31±0,02	1,27±0,11	0,28±0,02
2	37,63±2,87	25,06±1,70	0,28±0,02	1,19±0,09	0,26±0,02
3	43,47±3,26	22,59±1,73	0,32±0,02	1,30±0,10	0,28±0,02
Перед иммобилизацией					
1	44,83±3,23	20,24±1,56	0,33±0,03	1,33±0,09	0,30±0,02
2	30,77±2,56*	28,13±1,82*	0,25±0,02*	1,17±0,10	0,25±0,02
3	29,18±2,61*	26,54±1,74*	0,27±0,02	1,22±0,09	0,26±0,02
Через сутки после начала иммобилизации					
1	206,18±15,38	15,15±1,09	0,57±0,04	1,64±0,14	0,41±0,03
2	119,52±8,50*	21,85±1,48*	0,41±0,03*	1,25±0,10*	0,27±0,02*
3	98,80±7,65*	22,16±1,63*	0,37±0,03*	1,28±0,09*	0,25±0,02*
Через пять суток после начала иммобилизации					
1	173,29±12,33	8,79±0,65	0,96±0,07	2,23±0,16	0,71±0,05
2	69,41±5,06*	19,05±1,37*	0,47±0,04*	1,29±0,12*	0,39±0,03*
3	63,96±4,51*	17,23±1,24*	0,42±0,03*	1,17±0,09*	0,34±0,03*
Через пять суток после завышения иммобилизации					
1	135,78±10,36	10,48±0,79	0,66±0,05	1,95±0,13	0,81±0,06*
2	45,82±3,32*	21,72±1,42*	0,29±0,02*	1,19±0,09*	0,31±0,02*
3	43,12±3,57*	23,69±1,61*	0,26±0,02*	1,26±0,09*	0,27±0,02

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

Иммобилизация негативно отразилась на уровне тироксина у подопытных животных, уровень которого снизился за первые сутки ограничения пространства в первой группе на 25,15%, во второй – на 22,3% и в третьей 16,5%. Через сутки после начала моделирования технологического

стресса уровень этого гормона в крови кроликов из контрольной группы был меньше чем во второй группе на 44,2% и меньше чем в третьей группе на 46,3% соответственно.

Уровень тироксина снижался на протяжении всего периода нахождения кроликов в условиях ограниченного пространства и за пять суток иммобилизации уменьшился в крови животных из первой группы на 42%, во второй группе – на 12,8% и в третьей группе – на 22,2%. На данном этапе эксперимента разница данному показателю между контрольной группой и остальными была на уровне кратных значений. Так, во второй группе уровень тироксина в крови был выше в 2,1 раза, а в третьей группе в 1,9 раза чем в первой группе.

Через пять суток после завершения иммобилизации количество тироксина возросло во всех группах, но при этом количество его в контрольной группе было ниже в 2,1 раза чем во второй группе и в 2,3 раза ниже чем в третьей группе соответственно.

В начале эксперимента в пробах крови всех подопытных животных зафиксированы значения показателей, характеризующих состояние процессов перекисного окисления липидов, не выходящие за пределы физиологических. Применение профилактических схем кроликам из второй и третьей группы способствовало оптимизации уровня продуктов перекисидации, выразившееся в снижении их уровня в организме.

За сутки содержания кроликов в условиях ограничения пространства концентрация в крови диеновых конъюгатов в первой группе возросла на 72,7%, во второй – на 64% и в третьей – на 37% соответственно. В итоге через день после начала иммобилизации в контрольной группе этот показатель был на 28,1% больше чем во второй группе и на 35,1% больше чем в третьей группе, при этом различия имели статистическую достоверность.

Пятидневная иммобилизация кроликов привела к увеличению уровня диеновых конъюгатов на 68% в первой группе, на 14,6% - во второй группе и

на 13,5% в третьей группе соответственно. При исследовании крови кроликов на момент завершения ограничения подвижности у животных из второй группы уровень данного продукта был ниже в 2 раза, а в третьей группе – в 2,3 раза чем в контрольной группе. Через пять дней, прошедших с момента завершения иммобилизации, произошло значительное уменьшение по этому показателю во всех группах подопытных животных, но несмотря на это, разница между значениями, зафиксированными в пробах кроликов, которым применяли профилактические средства и в пробах контрольной группы, была значительной. Так, в первой группе уровень диеновых конъюгатов был выше в 2,3 раза чем во второй группе и в 2,5 раза больше чем в третьей группе.

Рассматривая динамику малонового диальдегида, можно отметить, что его уровень изменился незначительно в сторону уменьшения во второй и в третьей группах, а в первой группе, наоборот, произошло незначительное увеличение. В итоге, по данному показателю до иммобилизации достоверной разницы между группами не наблюдалось. При этом, в первой группе данный показатель имел наиболее высокие значения и был больше чем во второй группе на 12,3% и больше чем в третьей группе – на 8,3%.

За первые сутки моделирования технологического стресса уровень малонового диальдегида увеличился в первой группе на 23,3%, во второй группе – на 6,8% и в третьей группе – на 4,9% соответственно. На данном этапе проведения эксперимента различия между контрольной группой и животными, которым вводили антистрессовые и антиоксидантные препараты, достигла статистически достоверных значений по данному параметру. В первой группе этот показатель через сутки условиях иммобилизации был выше чем во второй на 23,8% и выше чем во второй на 22% соответственно.

В последующие четверо суток воздействия искусственно созданного стресс-фактора на подопытных животных концентрация малонового диальдегида в крови кроликов из первой группы возросла на 36%, во второй

группе – на 32% и в третьей группе – на 8,6%. В это время наблюдалась статистически достоверная разница по данному параметру в первой группе относительно второй и третьей групп, которая равнялась 42,1% и 47,5% соответственно.

После того как кроликов поместили в привычные для них условия обитания уровень малонового диальдегида уменьшился в первой и второй группах и незначительно возрос в третьей группе. Через пять суток после завершения иммобилизации во второй и в третьей группе статистически достоверно уровень малонового диальдегида был ниже чем в первой группе на 39% и 35,4% соответственно.

Аналогичная динамика наблюдалась в отношении флуоресцирующих оснований Шиффа. Помещение кроликов в условия ограниченного пространства также спровоцировала всплеск уровня этого конечного продукта перекисного окисления липидов, который за первые сутки иммобилизации увеличился в первой группе – на 36,6%, во второй группе – на 8% и в третьей группе на 3,8% соответственно. Такие изменения привели к тому, что на данном этапе наблюдалась достоверная разница в значениях по данному показателю между контрольной группой в 34,1% относительно второй группы и в 39% относительно третьей группы.

Наиболее критический период исследования, в который произошло наиболее значимое увеличение концентрации Шиффовских оснований, был зафиксирован со вторых по четвертые сутки проводимой иммобилизации. За это время их уровень в первой группе возрос на 73,1%, во второй группе – на 44,4% и в третьей – на 36% соответственно. В пробах крови, полученных через пять суток после начала ограничения подвижности животных, значения по данному показателю были достоверно выше в первой группе чем во второй группе на 45,1% и выше чем в третьей – на 52,1 %.

Через пять суток, прошедших после завершения иммобилизации, в первой группе произошло увеличение уровня оснований Шиффа в крови, а во второй и в третьей произошло значительное снижение по этому

параметру. В итоге разница между контрольной группой и второй группой выразилась в 2,6 раза, а относительно третьей – в 3 раза соответственно.

Смоделированный технологический стресс в значительной мере отразился на функционировании системы антиоксидантной защиты организма кроликов (таблица 70). Введение препаратов животным из второй и третьей групп способствовало выраженному повышению активности глутатионпероксидазы, которая перед началом иммобилизации была выше у кроликов, которым применяли Антиоксидантный препарат для животных в комбинации с Препаратом для коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных, на 61,5% чем в контрольной группе, а у кроликов, которым вводили Мебисел совместно с Полиоксидолом, данный показатель был выше на 69,5% по сравнению с контрольной группой.

За первые сутки иммобилизации в первой группе уровень активности глутатионпероксидазы снизился на 25,9%, а во второй группе произошло ее увеличение на 14,1% и в третьей – повышение составило 18,3% соответственно. В итоге разница между группами резко возросла и была на данном этапе между первой и второй группой 2,5 раза, а между первой и третьей – 2,6 раза соответственно.

Пятидневное нахождение кроликов в условиях ограниченного пространства в последующие четверо суток поспособствовало уменьшению активности глутатионпероксидазы в первой группе на 18,7%, во второй группе – на 14,6% и в третьей группе – на 16,7% соответственно. На данном этапе реализации эксперимента разница между контрольной и остальными группами составляла 2,6 раза. За пять суток, прошедших с момента завершения иммобилизации, данный показатель увеличился. В это время в первой группе он был ниже чем во второй в 2 раза и ниже чем в третьей группе 2,1 раза.

Уровень активности супероксиддисмутазы после применения препаратов увеличился во всех группах, но в первой группе в значительно меньшей мере чем во второй и третьей группах. Такие изменения привели к

достоверной разнице в значениях данного показателя в разных группах. Так, в первой группе активность данного фермента была ниже на 21,9% чем во второй группе и ниже на 36,6% чем в третьей группе.

Таблица 70 – Показатели антиоксидантной защиты в крови и динамика живой массы кроликов, (n=20)

Группа №	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 10 ³	Активность СОД, ед. акт. /мг гемоглобина	Активность каталазы, мкМ Н ₂ О ₂ / л · мин · 10 ³	Глутатион восстановленный, ммоль/л	Живая масса, кг
До введения препаратов					
1	8,23±0,69	4,58±0,33	24,13±1,76	0,32±0,02	3,24±0,25
2	8,44±0,63	4,71±0,36	23,87±1,62	0,30±0,02	3,16±0,21
3	8,29±0,51	4,37±0,29	24,21±1,69	0,33±0,02	3,41±0,23
Перед иммобилизацией					
1	8,31±0,73	5,11±0,42	23,79±1,58	0,33±0,02	3,30±0,27
2	13,42±0,93*	6,23±0,44	27,76±1,94	0,38±0,03	3,28±0,24
3	14,09±1,04*	6,98±0,51*	29,13±2,07*	0,40±0,03	3,52±0,29
Через сутки после начала иммобилизации					
1	6,16±0,46	3,69±0,27	17,08±1,23	0,23±0,02	3,03±0,20
2	15,31±1,19*	5,93±0,42*	24,42±1,75*	0,35±0,03*	3,19±0,23
3	15,87±1,33*	7,21±0,50*	26,76±1,98*	0,37±0,03*	3,45±0,25
Через пять суток после начала иммобилизации					
1	5,01±0,35	3,12±0,21	13,34±1,03	0,18±0,02	2,74±0,18
2	13,07±0,97*	6,04±0,49*	24,66±2,15*	0,35±0,03*	3,14±0,21
3	13,22±1,13*	6,71±0,53*	25,58±2,22*	0,36±0,03*	3,39±0,26*
Через пять суток после завьшения иммобилизации					
1	7,12±0,52	3,74±0,28	19,29±1,42	0,26±0,02	2,98±0,21
2	14,48±1,06*	7,42±0,54*	27,34±2,31*	0,37±0,03*	3,41±0,26
3	15,23±1,21*	8,01±0,62*	28,22±2,04*	0,41±0,03*	3,69±0,28*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группами

За первые сутки иммобилизации в крови кроликов из третьей группы активность супероксиддисмутазы увеличилась на 3,3%, в то время как в первой и во второй группах она уменьшилась на 4,8% и 27,8% соответственно. На данном этапе проведения опыта в пробах крови, полученных от животных из контрольной группы, уровень активности этого

фермента был ниже чем в материале, отобранном у кроликов из второй и третьей групп, на 60,7% и 95,4% соответственно.

За последующие четверо суток иммобилизации зафиксировано снижение активности супероксиддисмутазы в первой группе на 15,4%, в третьей группе – на 6,9%, а во второй группе наоборот зафиксировано увеличение на 1,8%. Такие изменения привели к увеличению разницы между животными их контрольной группы и кошками, которым применяли профилактические средства. В итоге, через пять суток после начала иммобилизации, в первой группе данный показатель был ниже чем во второй группе на 93,6% и ниже чем в третьей – на 115,1%.

После того как животных возвратили в привычные для них условия содержания произошло повышение активности супероксиддисмутазы, но при этом сохранились значительные различия между группами. В первой группе значения по этому критерию были ниже чем во второй группе на 98,4% и ниже чем в третьей группе – на 114,2% соответственно.

Динамика активности каталазы указывает на то, что применение антистрессовых и антиоксидантных препаратов подопытным животным приводит к возрастанию данного показателя. Так, по истечении трех суток с начала эксперимента крови активность этого фермента была меньше в первой группе чем во второй на 21,9% и меньше чем в третьей группе на 36,6%.

В результате воздействия стресс-фактора за первые сутки активность каталазы понизилась на 28,2% в первой группе, на 12% - во второй группе и на 8,1% в третьей группе. За последующие четверо суток в первой группе этот показатель уменьшился еще на 21,9%, а в третьей группе – на 4,4%, в то время как во второй группе остался практически неизменным. Наибольшая разница между контрольными кроликами и животными, которым применяли профилактические обработки, наблюдалась по завершении иммобилизации. При этом, в крови животных из первой группы данный показатель был ниже чем во второй группе на 84,7% и ниже чем в третьей группе – на 91,7%

соответственно. Через пять суток после завершения иммобилизации активность каталазы возросла во всех трех группах, и разница между ними по данному критерию значительно сократилась. На завершающем этапе в контрольной группе этот критический показатель был меньше чем во второй группе на 42,3% и меньше чем в третьей группе – на 57,7% соответственно.

В начале эксперимента уровень восстановленного глутатиона в крови кроликов из всех групп был в пределах нижних границ физиологической нормы. Применение препаратов привело к увеличению данного показателя во второй и третьей группах, в то время как в первой группе он остался практически не измененным. В итоге на данном этапе разница в уровне восстановленного глутатиона между первой группой и второй группой составляла 15,1%, а между первой группой и третьей группой – 21,2% соответственно.

Смоделированная стресс реакция вызвала уменьшение уровня восстановленного глутатиона за первые сутки иммобилизации в первой группе на 30,3%, во второй группе – на 7,9% и в третьей группе – на 7,5% соответственно. Этим было обусловлено более низкое значение этого критерия в контроле относительно второй группы на 52,2% и относительно третьей группы – на 60,9%.

За последующие четверо суток, во время которых кролики содержались в условиях ограничения пространства, во второй группе уровень данного продукта не изменился, а в первой уменьшился на 21,7% и во второй – на 0,5% соответственно. В это время достоверная разница между контрольными животными и кроликами из второй группы составила 94,4%, а относительно третьей группы – 100%.

Пять суток, прошедшие с момента завершения иммобилизации, характеризовались ощутимым увеличением уровня восстановленного глутатиона в крови кроликов из всех групп. Но при этом, разница в количестве данного продукта между контрольными животными и теми, которым применяли профилактические средства, была значительна и

статистически достоверна. В первой группе этот маркер был ниже на 42,3% чем во второй и ниже на 57,7% чем в третьей соответственно.

Динамика живой массы кроликов была связана с уменьшением веса под воздействием стресс-реакции. Так за первые сутки иммобилизации средняя масса тела кроликов из контрольной группы снизилась на 8,2%, во второй группе – на 2,7% и в третьей группе – на 2% соответственно. За последующие четверо суток ограничения подвижности уменьшение по данному параметру в первой группе составило 9,6%, во второй группе – 1,6% и в третьей группе – 1,8%. Среднесуточный привес за прошедшие пять суток после иммобилизации в первой группе составил 48 г, во второй группе – 54 г. и в третьей группе – 56 г соответственно.

В результате проведенных исследований получены данные, позволяющие судить о том, что иммобилизация животных как лабораторная модель технологического стресса приводит к значимым изменениям внутреннего гомеостаза в организме кроликов. В результате воздействия данного стресс-фактора в организме животных многократно повышается уровень кортизола и сокращается продукция тироксина. Динамика уровня кортизола, как специфического маркера стресса, позволяет говорить о том, что пик стресс-реакции наступает через сутки после воздействия стрессора, а затем, по-видимому, наступает определенная адаптация. Установлено, что одним из звеньев патогенетических изменений у кроликов под воздействием технологического стресса является увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов на фоне снижения активности основных антиоксидантных ферментов и уменьшения концентрации восстановленного глутатиона. Одним из клинических проявлений стресса у животных является значительное снижение массы тела.

Установлено, что комплексная схема профилактики технологического стресса, включающая сочетанное применение лекарственных форм препаратов, обладающих антиоксидантным и антистрессовым действием, является эффективным методом снижения негативных патогенетических

последствий стресс-реакции. При этом применение комплекса «Препарат для коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных» и «Антиоксидантный препарат для животных» в соответствующих дозах по эффективности сопоставимо с применением комплекса препаратов «Мебисел» и «Полиоксидол». Их введение кроликам сопровождается нормализацией динамики кортизола и тироксина, а также приводит к уменьшению концентрации малонового диальдегида, диеновых конъюгатов и флуоресцирующих оснований Шиффа. Применение данных профилактических схем способствует нормализации функционирования системы антиоксидантной защиты организма животных, что подтверждается увеличением под их влиянием у кроликов активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы в крови, а также уровня восстановленного глутатиона. Полученные результаты указывают на то, что примененные профилактические мероприятия позволяют уменьшить потерю массы тела животных в результате воздействия на них технологического стресса и увеличить среднесуточный привес в период постстрессового восстановления.

2.2.6. Применение препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у крупного рогатого скота

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Киреев И.В., Оробец В.А. (2017); Киреев И.В., Оробец В.А., Белугин Н.В., Денисенко Т.С. (2017); Киреев И.В., Оробец В.А., Беляев В.А., Денисенко Т.С., Петриченко А.А. (2016); Киреев И.В., Оробец В.А., Беляев В.А., Чернова Т.С. (2012); Киреев И.В., Оробец В.А., Денисенко Т.С. (2017, 2019); Киреев И.В., Оробец В.А., Скрипкин В.С., Сапожникова О.Г., Серов А.В. (2009); Киреев И.В., Оробец В.А., Скрипкин В.С., Серов А.В. (2010); Киреев И. В. , Скрипкин В. С. , Оробец В. А. , Беляев В. А. , Севостьянова О. И. , Денисенко Т. С. (2017); Лавренчук Е.И., Киреев И.В., Оробец В.А. (2010); Оробец В.А., Беляев В.А., Киреев И.В., Федота Н.В., Севостьянова О.И., Шахова В.Н., Денисенко Т.С. (2018); Чернова Т.С. , Киреев И.В (2013); Kireev I.V., Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Shakhova V.N., Agarkov A.V (2018), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [43, 45, 51, 120, 126, 128, 144, 216, 224, 245, 275, 534].

Применение мебисела для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у коров в родовой и послеродовой периоды. Многочисленные исследования последних лет показывают, что при равных условиях патогенного действия микроорганизмов окружающей среды на организм животных их устойчивость к развитию воспалительных процессов в половых органах после отела во многом определяется состоянием обмена веществ и иммунологической защиты. Одним из патогенетических факторов является изменение процессов перекисного окисления липидов, обусловленное нарушением в функционировании системы антиоксидантной защиты организма коров, что приводит к избыточному накоплению промежуточных продуктов свободно-радикальных

реакций и повреждению клеток репродуктивной системы на мембранном уровне. В современной ветеринарии к важнейшим направлениям относят разработку и совершенствование средств и методов ранней профилактики нарушений обмена веществ и создание на этой основе надежной системы профилактики патологий репродукции у животных.

Целью данного этапа работы явилось изучение эффективности применения препарата «Мебисел» для профилактики акушерской патологии у коров в послеродовой период в сравнении с препаратом «Эмицидин» (НВЦ «Агроветзащита», Россия). Для проведения эксперимента, с учетом принципа аналогов, было сформировано три группы коров на последних месяцах стельности (n=20). Животным из первой группы внутримышечно вводили мебисел в дозе 8 мл на животное (из расчета 6 мг/кг массы тела) за 60 и 30 дней до предполагаемого отела и в первый день после родов. Коровам из второй группы в аналогичные сроки вводили препарат «Эмицидин» (10% раствор) внутримышечно один раз в сутки на протяжении пяти дней в дозе 40 мл на животное. Коровам из третьей группы профилактических препаратов не применяли – они служили контролем. Кровь получали из яремной вены до введения препаратов, после отела, через три и пять недель после отела. В крови и сыворотке крови определяли количество селена и витамина Е, активность каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. О проявлении акушерско-гинекологических осложнений судили по их клиническому проявлению и с использованием метода ректальной диагностики. При определении акушерской патологии после родов отмечали задержание последа, послеродовой эндометрит, субинволюцию матки, а также учитывали кратность осеменения.

Установлено, что во второй группе регистрировали развития послеродовых осложнений у семи животных, что составило 35% от общего количества коров в группе, при этом, отмечено два случая задержания последа, два случая заболевания эндометритом и три случая субинволюции матки (таблица 71). В первой группе зафиксирована послеродовая патология

у пяти животных или у 25%, в структуре которой приходилось три случая на задержание последа и по одному случаю на гнойно-катаральный эндометрит и субинволюцию матки. В третьей группе отмечено патологическое нарушение течения послеродового периода у девяти коров или у 45%, из которых было два случая задержания последа, три случая эндометрита и четыре случая субинволюции матки. Наиболее значимый терапевтический эффект от применения мебисела, на наш взгляд, был получен относительно своевременной инволюции репродуктивных органов у коров. Так, во второй группе субинволюция матки была диагностирована у трех животных, в третьей у четырех коров, а в первой группе – только у одной коровы, несмотря на то, что у трех животных из этой группы наблюдалось задержание последа. От своевременного восстановления органов репродуктивной системы после родов зависит и нормализация гормонального фона у самки, что оказывает влияние на продолжительность сервис-периода, который в контрольной группе был больше в среднем на 11,5 дней, чем в первой группе и на 5,9 дней больше чем во второй группе.

Таблица 71 – Акушерская патология у коров в послеродовой период, (n=20)

Группа	Патология послеродового периода		Послеродовые осложнения, случаев / % в структуре патологии			Кратность осеменения, раз	Сервис-период, дней
	гол	%	Задержание последа	Эндометрит	Субинволюция матки		
1	5	25	3 / 60	1 / 20	1 / 20	2,40±0,26	56,3±4,28
2	7	35	2 / 28,6	2 / 28,6	3 / 42,8	2,65±0,32	61,9±5,42
3	9	45	2 / 22,2	3 / 33,4	4 / 44,4	2,80±0,27	67,8±7,11

Наиболее значимые изменения отмечены в отношении уровня селена у животных, которым вводили мебисел (таблица 72). Уже после первого введения препарата его концентрация в крови увеличилась в 10,6 раз, в то

время, как во второй группе увеличение было относительно незначительным – на 21%, а в третьей отмечено уменьшение по этому показателю.

Таблица 72 – Показатели антиоксидантного статуса у коров, (n=20)

Группа	Селен, мкмоль/л	Витамин Е, мг %	Активность каталазы, мкМ Н ₂ О ₂ / л·мин·10 ³	Активность СОД, ед.акт. / мг гемоглобина	Активность ГПО, мкМ G- SH/л·мин·10 ³
До введения препаратов					
1	0,11±0,02	0,32±0,02	42,80±3,56	7,14±0,52	9,44±0,41
2	0,09±0,01	0,38±0,03	42,20±2,81	7,22±0,37	7,31±0,57
3	0,09±0,01	0,44±0,03	40,11±2,50	5,21±0,39	10,05±0,69
После родов					
1	1,17±0,08**	0,49±0,03*	44,52±4,48	7,78±0,39*	13,40±0,94**
2	0,14±0,02	0,41±0,03*	46,49±4,14	8,30±0,44*	10,18±0,55*
3	0,07±0,01	0,26±0,03	41,90±2,18	5,47±0,48	8,34±0,72
Через три недели после родов					
1	1,30±0,14**	0,54±0,05*	45,84±5,19	7,39±0,31*	15,67±0,82**
2	0,13±0,02	0,46±0,05*	47,63±3,92*	8,05±0,50*	9,49±0,66
3	0,13±0,02	0,30±0,03	36,87±3,34	4,79±0,35	8,13±0,47
Через пять недель после родов					
1	1,15±0,10**	0,55±0,05*	46,79±3,92	7,52±0,44*	12,14±0,77**
2	0,16±0,02	0,44±0,04*	48,60±4,14*	8,23±0,71*	9,43±0,72
3	0,15±0,01	0,33±0,03	37,31±3,49	4,80±0,39	8,01±0,52

Примечание: *p≤0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; **p≤0,05 – разница статистически достоверна между данной и остальными группами.

Применение мебисела и эмицидина отразилось на динамике витамина Е, уровень которого после их применения был статистически достоверно выше чем в контрольной группе. Мы предполагаем, что это связано со снижением антиоксидантной нагрузки в организме коров после применения данных лекарственных форм и уменьшением расходования альфа-токоферола. При этом, отмечаем, что в сравнении с контролем в крови, полученной от коров после родов, данный показатель был выше данный

показатель был выше во второй группе на 57,7%, а в первой группе – на 88,4%, через три недели после отела разница составляла 53,5% и 80%, а через пять недель после родов – 33,3% и 66,7% соответственно. Корреляцию в динамике витамина Е и селена в первой группе можно объяснить тем, что они являются синергистами и при увеличении концентрации одного из них в организме происходит оптимизация усвоения другого, с этим мы связываем значительные отличия по этому параметру между первой и второй группами.

В начале сухостойного периода у всех животных, используемых в эксперименте, наблюдалась низкая активность ферментов, входящих в ферментативное звено системы антиоксидантной защиты организма. Применение эмицидина и мебисела способствовало возрастанию этого параметра у коров из первой и второй групп. Так, активность каталазы после родов во второй и первой группах была выше чем в контрольной группе на 10,95% и 6,25% соответственно. Через три недели после родов отмечено небольшое увеличение по данному показателю в опытных группах и ощутимое снижение в контрольной группе, при этом в третьей группе он был достоверно ниже на 24,3% чем в первой группе и ниже на чем во второй 29,2% группе. В завершении опыта, через пять недель после отела, достоверная разница между контрольной группой и второй группой составила 30,3%, а отличия от первой группы по уровню активности каталазы были равны 25,4% в пользу животных, которым применяли антиоксидантные препараты. При этом стоит отметить, что препарат «Эмицидин» способствовал большему повышению активности каталазы чем препарат «Мибисел».

Активность супероксиддисмутазы после родов была наименьшей в контрольной группе и статистически достоверно отличалась от значений, определенных в второй и первой группах на 51,7% и 42,2%, а через три недели после родов эти отличия были на уровне 68,1% и 54,3% соответственно. Через пять недель после отела уровень активности данного фермента был выше во второй группе на 71,5% и выше чем в первой группе –

на 56,7%. Также как и в отношении активности каталазы применение эмицидина сопровождалось большей индукцией активности супероксиддисмутазы по сравнению с применением мебисела.

Интересными изменениями характеризовалась динамика глутатионпероксидазы. Так, во второй группе, в которой применяли эмицидин, её активность увеличилась на 12,3%, в первой группе, где вводили мебисел – 29,5% и в контрольной – всего на 1,3%. Данный фермент занимает ключевое место в ферментативном звене системы антиоксидантной защиты организма и непосредственно влияет на течение свободнорадикальных реакций. Такое увеличение его активности во второй группе обусловлено тем, что глутатионпероксидаза это селензависимый фермент, каждая молекула которого состоит из четырех субъединиц, в активном центре которых находится атом селена. В пробах крови полученной от подопытных коров после родов зафиксированы значения активности глутатионпероксидазы во второй группе превосходящие аналогичный показатель в контрольной группе на 22,1%, а в первой группе – на 60,6% при условии статистической достоверности. Через три недели в контрольной группе данный показатель был ниже чем во второй группе на 92,7% и ниже чем в первой группе – на 16,7%, а через пять недель на 17,7% и 51,6% соответственно. Следует отметить, что с момента отела и до завершения эксперимента отличия по этому параметру между второй группой и остальными были статистически достоверны.

Анализируя динамику концентрации малонового диальдегида в крови коров (таблица 73) на протяжении экспериментального периода, можно отметить высокие значения по данному показателю в начале эксперимента, что говорит о том, что на последних месяцах беременности организм коров испытывает значительные метаболические перегрузки. Применение эмицидина и мебисела животным привело к снижению концентрации в их организме этого продукта перекисного окисления липидов. Так, в пробах крови, полученных от коров после родов, зафиксирована значительная

разница по этому параметру между животными, которым применяли антиоксидантные препараты и интактными, при которой в контрольной группе малонового диальдегида было достоверно больше чем во второй и первой группах на 21,9% и 25% соответственно. Через три недели после родов установили, что в третьей группе данный показатель был достоверно выше чем в первой группе на 31,5% и достоверно выше чем во второй группе на 23,6%. При лабораторном исследовании крови, полученной от подопытных животных через пять недель после отела, отмечено, что в контрольной группе значения по концентрации малонового диальдегида были достоверно выше чем у коров, которым вводили эмицидин, на 32,5% и достоверно выше чем у коров, которым вводили мебисел, на 41,4%. Данные по динамике малонового диальдегида косвенно подтверждают мнение о том, что именно глутатионпероксидаза является ключевым ферментом системы антиоксидантной защиты, поддерживающим на нормальном уровне течение процессов перекисного окисления липидов.

Таблица 73 – Динамика концентрации малонового диальдегида в крови коров, мкмоль/л, (n=20)

Группа	До введения	После родов	Ч/з 3 недели	Ч/з 5 недель
1	1,76±0,13	1,68±0,14*	1,13±0,08*	0,99±0,07*
2	1,82±0,11	1,75±0,15*	1,26±0,10*	1,14±0,09*
3	1,94±0,16	2,24±0,19	1,65±0,12	1,69±0,13

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение антиоксидантных препаратов «Мибисел» и «Эмицидин» коровам за 60 и 30 дней до предполагаемого отела и после родов способствует нормализации функционирования системы антиоксидантной защиты организма животных в послеродовой период. При этом, введение мебисела в

дозе 8 мл на одно животное способствует более значительному увеличению активности глутатионпероксидазы, уровня селена и витамина Е в сравнении с препаратом «Эмицидин». Введение этих лекарственных форм является эффективным способом профилактики послеродовых акушерско-гинекологических осложнений у коров. Их использование по обозначенной схеме позволяет сократить количество случаев задержания последа, эндометритов и субинволюции матки, что приводит к сокращению кратности осеменения и сервис периода, а это в свою очередь говорит о повышении воспроизводительной способности коров и повышению рентабельности молочного скотоводства.

Применение антиоксидантного препарата для животных для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у коров в родовой и послеродовой периоды. Целью данного этапа исследований явилось изучение влияния нового антиоксидантного препарата для животных на функционирование ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма и уровень продуктов свободнорадикального окисления в организме крупного рогатого скота в послеродовой период, а также его лечебно-профилактического действия в отношении акушерско-гинекологических осложнений. В эксперименте использовали сухостойных коров ярославской голштинизированной породы, которых разделили на три группы по двадцать животных в каждой. Коровам из первой группы вводили препарат внутримышечно из расчета 3 мл на 100 кг живой массы за 60 и 30 суток до родов и сразу после них. Коровам из второй группы в аналогичные сроки вводили препарат «Эмицидин» (10% раствор) внутримышечно один раз в сутки на протяжении пяти дней в дозе 40 мл на животное. Животным третьей группы лекарственные средства не применяли, они выступали в качестве контроля. Кровь получали из подхвостовой вены при помощи вакуумных систем «S-Monovette» за 30 суток до предполагаемого отела, после родов, через 7 суток и через 21 суток после родов. Определяли уровень активности антиоксидантных ферментов и концентрацию продуктов

перекисного окисления липидов. Дополнительно регистрировали клинические проявления акушерских осложнений по развитию соответствующей симптоматики.

При анализе полученных результатов отмечено, что в крови, полученной за 30 суток до предполагаемого отела, наблюдается низкий уровень активности антиоксидантных ферментов и повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов (таблица 74), что вероятнее всего связано с изменением метаболических процессов с нарастанием сроков беременности.

Таблица 74 – Биохимические показатели у коров, (n=20)

№ группы	Активность каталазы, мкМ H_2O_2 / л·мин· 10^3	Активность ГПО, мкМ G-SH/л мин· 10^3	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
За 30 суток до отела				
1	28,36±1,77	5,13±0,36	0,31±0,02	1,59±0,09
2	30,16±2,15	4,92±0,29	0,28±0,03	1,47±0,11
3	29,47±1,93	6,21±0,39	0,33±0,03	1,61±0,10
После отела				
1	30,37±2,08**	5,89±0,39**	0,28±0,03	1,18±0,08***
2	24,42±1,87	4,61±0,32	0,32±0,03	1,65±0,13
3	25,09±1,76	5,01±0,31	0,35±0,03	1,74±0,15
Через 7 суток после отела				
1	33,28±1,93***	7,44±0,43***	0,22±0,02*	1,01±0,06***
2	25,85±2,11	5,95±0,40*	0,29±0,03*	1,36±0,09***
3	23,50±1,81	4,26±0,33	0,40±0,04	1,84±0,16
Через 21 суток после отела				
1	34,75±2,31***	7,66±0,53*	0,20±0,02*	0,96±0,06***
2	27,68±1,97	6,36±0,42*	0,23±0,02*	1,23±0,08***
3	24,41±1,84	4,46±0,35	0,38±0,03	1,71±0,14

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и третьей группой; ** $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и второй группой; *** $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной остальными группами.

Активность каталазы в крови животных из первой группы за опытный период увеличилась на 18,38%, в то время как во второй группе уменьшение составило 14,8%, а в третьей – 17,8% соответственно. После родов данный показатель был выше в первой группе на 21% чем в третьей группе и на 24,4% достоверно выше чем во второй группе. Через семь суток после родов данный показатель в первой группе статистически достоверно отличался от остальных групп и был выше чем во второй группе на 28,7% и выше чем в третьей группе на 41,6%. В конце послеродового периода, через двадцать одни сутки после родов, статистически достоверная разница в пользу первой группы относительно второй группы была на уровне 25,5% и относительно третьей группы – на 42,4% соответственно.

Уровень активности глутатионпероксидазы повышался после применения препарата, что выразилось в увеличении данного показателя на протяжении эксперимента в первой группе на 36,7%, во второй группе – на 22,64%, а в третьей произошло наоборот заметное уменьшение, составившее 28,2%. После отела данный показатель в первой группе был достоверно выше чем во второй группе на 27,8% и выше чем в третьей группе на 17,6%. После введения антиоксидантного препарата во второй группе разница между ней и контрольной возросла до статистической достоверности и была на уровне 39,7% через семь суток после отела, в это же время в первой группе по этому параметру значения были достоверно выше чем во второй и в третьей группах на 25% и 74,6% соответственно и практически такие же отличия сохранились до конца эксперимента.

Динамика диеновых конъюгатов характеризовалась нарастанием их концентрации в контрольной группе за время исследований на 13,5%, а в первой и второй группах произошло снижение этого показателя на 38,7% и 17,9% соответственно. В образцах крови, полученной после родов, у коров из первой группы концентрация диеновых конъюгатов была меньше чем во второй группе на 12,5% и меньше чем в третьей – на 20%. Через неделю после отела в контрольной группе данный показатель был достоверно выше

чем в первой и второй группах на 45% и 27,5%, а через три недели после отела – на 47,4% и 39,5% соответственно.

Количество малонового диальдегида в первой группе за анализируемый период уменьшилось на 37,1%, во второй группе уменьшение составило 16,4%, при этом в третьей группе, наоборот, произошло увеличение на 5,9%. Установлено, что после родов у коров из первой группы концентрация этого продукта перекисного окисления липидов была достоверно ниже чем во второй и третьей группах на 28,5% и 32,2%. По истечении семи суток после отела в первой группе достоверно данный показатель был ниже чем во второй группе на 25,7% и чем в третьей группе – на 45,1%, но в это же время во второй группе он также достоверно был ниже чем в третьей группе на 26,1%. В конце эксперимента, через двадцать одни сутки после отела, уровень малонового диальдегида в крови коров из первой группы достоверно на 21,9% был ниже чем во второй группе и на 43,8% – чем в третьей группе, с учетом того, что во второй группе он достоверно был ниже чем в контроле на 28,1% соответственно.

Клинически положительное влияние препарата на организм коров выражалось в сокращении случаев осложнения родов и послеродового периода (таблица 75).

Таблица 75 – Влияние антиоксидантного препарата для животных на частоту проявления акушерских осложнений в послеродовой период и показатели воспроизводства коров, (n=20)

Группа	Патология послеродового периода		Послеродовые осложнения, случаев / % в структуре патологии			Кратность осеменения, раз	Сервис-период, дней
	гол	%	Задержка последа	Эндометрит	Субинволюция матки		
1	4	20	-	2 / 50	2 / 50	2,40±0,32	64,9±7,13
2	6	30	2 / 33,3	2 / 33,3	2 / 33,4	2,70±0,35	69,1±5,97
3	8	40	2 / 25	2 / 25	4 / 50	2,90±0,40	74,2±6,54

Так частота акушерских осложнений, среди которых задержание последа, эндометриты, субъинволюция матки после двукратной обработки препаратом была меньше чем в контроле на 20%, а после однократной – 10% соответственно. Наименьшая кратность осеменения была у коров, двукратно обработанных антиоксидантным препаратом для животных, и составила она 2,4 раза, в то время как во второй группе, где лекарственную форму использовали только после родов, данный показатель был на уровне 2,7 раза, а у коров, которым препарат не вводили – 2,9 раза соответственно. В первой группе сервис-период был короче на 5,1 дней чем во второй группе и на 9,3 дней меньше чем в третьей группе.

Таким образом, установлено, что с нарастанием сроков беременности и в первую неделю после родов у коров наблюдается повышение количества продуктов перекисного окисления в крови на фоне снижения активности глутатионпероксидазы и каталазы. Применение антиоксидантного препарата для животных сопровождается выраженным антиоксидантным действием, что выражается в активизации ферментативного звена антиоксидантной системы и уменьшении количества диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Его введение за 30 суток до предполагаемого отела и сразу после родов является эффективным способом борьбы с нарушениями в системе антиоксидантной защиты животных и способствует сокращению количества осложнений родов и послеродового периода у коров. Опытным путем доказано, что однократная обработка животных данным лекарственным средством хоть и приводит к достижению положительного эффекта, но при этом является менее эффективной чем его двукратное введение.

Применение полиоксида для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у коров в родовой и послеродовой периоды. Наиболее часто акушерско-гинекологические болезни у коров проявляются в наиболее напряженные периоды их эксплуатации, одним из которых является послеродовой.

Основным этиологическим фактором в развитии послеродовых акушерских осложнений, безусловно, является патогенная микрофлора и градация условно-патогенной. Но помимо этого, в большинстве случаев, упускаются другие предрасполагающие причины алиментарного, зоогигиенического, иммунологического и технологического характера. В числе таких причин одно из ведущих мест занимает нарушение окислительно-восстановительных процессов. В связи с этим, необходимо заблаговременно прогнозировать развитие патологического процесса при исследовании специфических маркеров, в качестве которых, возможно, могут выступать показатели ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма и уровень продуктов перекисного окисления липидов в крови.

Целью данного этапа исследований явилось изучение активности антиоксидантных ферментов и концентрации метаболитов перекисного окисления у коров в сухостойный и послеродовой периоды, а также определение заболеваемости акушерско-гинекологическими патологиями в родовой и послеродовой периоды .

Экспериментальная часть работы выполнена на базе молочно-товарной фермы ОАО «Урожайное» Новоалександровского района Ставропольского края. Из 280 коров ярославской голштинизированной породы было выделено 60 на последних сроках беременности. С учетом принципа аналогов сформировали три группы по 20 животных в каждой. Коровам из первой группы вводили препарат «Полиоксидол» внутримышечно из расчета 5 мл на 100 кг массы животного после запуска, за 60, 30 дней до родов и сразу после них. Коровам из второй группы вводили препарат «Эмицидин» (10% раствор) внутримышечно один раз в сутки на протяжении пяти дней в дозе 40 мл на животное по схеме аналогичной первой группе. Коровам из третьей группы препаратов не применяли, они служили контролем. Предполагаемые сроки отела определяли по записям в журнале оператора по искусственному осеменению и уточняли при ректальной диагностике. Акушерскую

патологию регистрировали при возникновении соответствующих клинических признаков, маститы по результатам экспресс-диагностики с мастотестами. При возникновении акушерских осложнений проводили терапию по схемам, используемым ветеринарной службой предприятия.

При анализе полученных данных установлено, что с нарастанием сроков стельности у коров из третьей группы, служивших контролем, активность антиоксидантных ферментов постепенно уменьшалась (таблица 76). Так, после родов активность глутатионпероксидазы в данной группе была меньше на 33,1% в первой и на 6,71% чем во второй. Также наблюдалась значительная разница по данному показателю между первой и второй группами, которая выражалась в том, что как за месяц до отела, так и после родов он был ниже у коров, которым применяли эмицидин, на 18,1% и 22,2% соответственно. Объяснить такую динамику можно тем, что полиоксидол, в качестве одного из компонентов действующего вещества содержит селен, а поскольку глутатионпероксидаза фермент селензависимый, ее достоверное увеличение во второй группе, вероятно, происходит за счет стимуляции синтеза, что можно считать одним из положительных фармакологических эффектов препарата.

Уровень активности каталазы за время сухостойного периода снизился в крови животных из третьей группы на 19,5%, в то время как во второй группе произошло увеличение данного показателя на 8,6%, и он был стабилен на протяжении всего эксперимента, а в первой группе увеличение активности фермента за аналогичный период составило 19,6%. Значительной была разница между группами в динамике церулоплазмина, что выражалось в значительном уменьшении его количества в крови коров из контрольной группы в течение последнего месяца беременности и резком возрастании в крови животных, которым применяли препараты, через месяц после их первого введения. В итоге в крови полученной после родов уровень церулоплазмина у животных из контрольной группы был статистически достоверно меньше на 45,7% чем в первой группе и на 32,1%.

Таблица 76 – Показатели антиоксидантной защиты коров, (n=20)

Группа №	ГПО, мкМ G-SH/л мин·10 ³	Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ / л·мин·10 ³	Церулоплазмин, мкМБХ (л·млн)	Глутатион восст., ммоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
После запуска						
1	9,27±0,66	26,81±1,89	274,2±17,13	0,39±0,04	0,41±0,04	1,32±0,09
2	8,98±0,59	24,15±1,50	256,5±19,73	0,41±0,04	0,44±0,04	1,16±0,07
3	9,43±0,72	27,11±1,93	231,6±20,12	0,37±0,03	0,39±0,04	1,26±0,07
За месяц до отела						
1	11,95±0,74**	32,44±2,02**	392,3±23,07**	0,45±0,05	0,24±0,03**	1,17±0,07
2	9,79±0,65	26,08±1,63	302,6±19,90	0,44±0,04	0,39±0,04	1,10±0,07*
3	9,23±0,83	25,48±1,82	241,3±16,19	0,35±0,04	0,47±0,05	1,37±0,11
После родов						
1	11,59±0,61**	33,34±2,22**	368,3±29,70**	0,43±0,04*	0,25±0,03**	1,06±0,07*
2	9,02±0,77	26,44±1,88	294,4±21,80*	0,41±0,04*	0,42±0,04*	1,16±0,09*
3	7,75±0,70	23,90±1,92	199,8±13,32	0,30±0,03	0,60±0,05	1,59±0,12

Примечание: * $p < 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; ** $p < 0,05$ – разница статистически достоверна между первой и второй группами

Количество восстановленного глутатиона за время опыта в первой и второй группах значительных изменений не претерпело и имело примерно одинаковые значения, которые были достоверно выше чем в третьей группе, где уменьшение составило 18,9%.

С приближением родов в организме коров увеличивается количество токсических веществ внутреннего метаболизма. Одними из таких соединений являются продукты перекисного окисления липидов. Введение препаратов коровам из первой и второй групп способствовало уменьшению их уровня в крови. А у контрольных животных наблюдалась динамика направленная на увеличение, которая коррелировала с удлинением сроков сухостоя. При этом уровень диеновых конъюгатов увеличился в крови животных из третьей группы на 35% от первоначальных значений, в то время как у животных обработанных полиоксидолом уменьшился на 39%, а у животных получавших эмицидин – на 4,5% соответственно. Разница по данному показателю после отела составила 40,4% и 58,3% в сторону увеличения во второй и третьей группах относительно первой группы и была статистически достоверна.

Содержание малонового диальдегида в анализируемых пробах до начала эксперимента также претерпело значительные изменения. Так, в первой группе через месяц после первого взятия крови его концентрация уменьшилась на 11,3%, а в целом за опытный период на 19,7% и после родов составляла 1,06 мкмоль/л. Несмотря на то, что у животных, которым применяли эмицидин, количество малонового диальдегида за месяц до предполагаемого отела уменьшилось на 5,1%, к концу эксперимента оно составляло 1,16 мкмоль/л, что соответствует первоначальным показателям. У животных из третьей группы, наоборот, в динамике наблюдалось увеличение по этому показателю. В частности, за месяц повышение составило 8,02%, а в целом за время опыта – 20,7%. В итоге уровень малонового диальдегида к завершению эксперимента был выше в крови контрольных животных на

33,3% чем в крови коров из первой группы и на 27% чем во второй группе соответственно.

При анализе проявления осложнений у коров в послеродовой период, связанных с заболеваниями органов репродуктивной системы, можно отметить, что наиболее часто они возникали у животных из третьей группы (таблица 77).

Таблица 77 – Патология послеродового периода и эффективность осеменения у коров, (n=20)

Группа	Патология родов и послеродового периода		Структура осложнений в послеродовой период, %			Кратность осеменения, раз	Сервис-период, дней
	гол	%	Задержка последа	Эндометрит	Субинволюция матки		
1	4	20	2 / 50	1 / 25	1 / 25	2,22±0,19	65,2±6,91
2	5	25	3 / 60	1 / 20	1 / 20	2,38±0,24	67,9±4,52
3	7	35	3 / 42,8	2 / 28,6	2 / 28,6	2,58±0,27	76,5±7,40

За время наблюдения отмечались случаи наступления задержания последа, развития эндометрита и субинволюция матки, при этом патология зарегистрирована у 7 контрольных животных, что составило 35% от общего количества в группе, соответственно во второй группе – у 5 коров, или 25% и в первой группе у 4 коров, или 20%. При последующем анализе установлено, что индекс осеменения в первой группе составил 2,22, во второй и третьей 2,38 и 2,58 соответственно. Самый короткий сервис период был также в группе животных, где применяли препарат «Полиоксидол».

Таким образом, наблюдается взаимосвязь между состоянием антиоксидантной защиты беременных коров, концентрацией продуктов перекисного окисления липидов и частотой проявления акушерских заболеваний в родовой и послеродовой периоды. Целесообразным представляется рекомендовать проводить исследования антиоксидантного

страуса молочных коров на последних сроках беременности как одного из способов заблаговременной диагностики послеродовых осложнений. Применение разработанной схемы профилактики, рекомендующей трехкратное введение полиоксидола – перед запуском, за месяц до предполагаемого отела и сразу после родов в дозе 5 мл на 100 кг живой массы, подтвердило ее эффективность. Проведенная антиоксидантная терапия позволила нормализовать активность ферментов глутатионпероксидазы, каталазы и уровень церулоплазмена и глутатиона, что наряду с компонентами использованных препаратов привело к уменьшению количества малонового диальдегида и диеновых конъюгатов и их патологического воздействия на органы репродуктивной системы. В результате получен профилактический эффект, позволивший сократить число гинекологических заболеваний у коров в послеродовой период и улучшить показатели окупаемости за счет повышения репродуктивного потенциала животных и сокращения убытков, связанных с лечением, снижением продуктивности, затратами на осеменение и т.д.

В результате анализа данных, полученных при выполнении экспериментов, необходимо отметить, что у коров на последних месяцах беременности наблюдается депрессия ключевых элементов ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма, которая усугубляется с увеличением срока стельности и пик ее приходится на время отела. Уменьшение активности антиоксидантных ферментов влечет за собой чрезмерное накопление продуктов свободнорадикальных реакций в организме, что может послужить одним из этиологических факторов в развитии акушерско-гинекологических заболеваний. Применение нового препарата «Полиоксидол» в сухостойный период и поле родов является эффективным способом профилактики и лечения нарушений в антиоксидантной системе и позволяет сократить количество послеродовых осложнений у коров и увеличить показатели рентабельности молочного скотоводства.

2.2.7. Влияние антиоксидантных препаратов на эффективность комплексной терапии эндометритов у коров

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных работах Киреев И.В., Оробец В.А. (2019); Киреев И.В., Оробец В.А., Пьянов Б.В., Цыбулевская А.А. (2018), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [36, 118].

Молочное скотоводство – важнейшая отрасль сельского хозяйства, от состояния которой напрямую зависит возможность удовлетворения продовольственных потребностей населения страны. На ее рентабельность влияет множество экзогенных и эндогенных факторов. Одной из наиболее значимых причин снижения темпов увеличения эффективности производства молока является заболеваемость коров и снижение их воспроизводительной способности.

Послеродовая патология у коров, связанная с развитием воспалительных и гнойно-септических процессов в матке, и ее последствия на сегодняшний день находятся в числе наиболее распространенных причин выбраковки животных. Безусловно, ведущая роль в развитии эндометритов у коров принадлежит патогенной микрофлоре, контаминирующей родовые пути и эндометрий, а также попадающей в очаг патологического процесса гематогенным, лимфогенным и метастатическим путями. Но чаще всего заболевание развивается на фоне ряда предрасполагающих, осложняющих, хронизирующих и рецидивирующих факторов, таких как иммунодефицит, окислительный стресс, кетоз, ацидоз и многие другие метаболические нарушения. Устранение этих факторов или уменьшение силы их воздействия на организм животных сегодня должно рассматриваться как один из профилактических и терапевтических приоритетов в борьбе с послеродовыми эндометритами у коров.

Исходя из этого, целью данного этапа исследования стало изучение влияния полиоксидола и антиоксидантного препарата для животных на эффективность комплексной схемы лечения эндометрита у коров в послеродовой период. Эксперимент выполняли на базе ОАО «Урожайное» Новоалександровского района Ставропольского края. В опыте использовали коров ярославской голштинизированной породы возрастом 4-6 лет и весом 450-500 кг больных гнойно-катаральным эндометритом. Животных разделили на три группы численностью десять коров с учетом принципа аналогов. В первой группе применяли стандартную схему лечения, используемую в хозяйстве, предполагающую внутримышечное введение в 1-4 дни препарата «Амоксиgard» (ООО «Нита-Фарм, Россия) в дозе 20 мл, препарата «Утеротон» (ООО «Нита-Фарм, Россия) вечером на 1-3 сутки в дозе 10 мл, препарата «Тривит» (ЗАО «Мосагроген», Россия) и препарата «АСД фракция 2» (ФКП «Армавирская биофабрика», Россия) в дозах 10 мл и 2 мл в 1, 3, 7 и 10 дни лечения. Во второй группе дополнительно к стандартной терапии вводили препарат «Полиоксидол» из расчета 20 мл на животное в 1, 3, 7 и 10 дни лечения. В третьей группе аналогично в дополнение стандартной терапии применяли «Антиоксидантный препарат для животных» из расчета 12 мл на животное. Оба препарата разработаны на кафедре терапии и фармакологии Ставропольского ГАУ. У коров производили взятие крови до начала лечения, на пятые и десятые сутки лечения и через пятнадцать суток после начала лечения для проведения гематологического и биохимического анализа. Учитывали клинические показатели, сроки выздоровления животных и показатели воспроизводства у коров.

Рассматривая результаты гематологического и биохимического исследования (таблица 78) можно отметить, что уровень гемоглобина в начале заболевания был крайне низок, не доходил до нижних границ средних справочных показателей. На наш взгляд это обусловлено постгеморрагической анемией, а также метаболическими и

токсикологическими нарушениями в организме коров после беременности родов. В последующем данный показатель возрастал постепенно и стабильно на протяжении эксперимента у всех животных. В итоге у всех животных в завершении опыта он был на физиологическом уровне, но при этом в контрольной группе его значения были на 3,9% меньше чем во второй группе и на 6,6% – меньше чем в третьей группе.

Аналогичная картина в начале лечения наблюдалась относительно количества эритроцитов в крови коров, которое было на уровне нижних границ справочных показателей или ниже физиологических значений, но нормализация по этому параметру наступила уже через пять суток после начала лечения. Причем стоит отметить, что в тех группах, где применяли антиоксидантные препараты, эритропоэз был интенсивнее чем в контрольной группе. Так, через пять суток после начала лечения в контрольной группе количество эритроцитов было меньше чем в третьей группе на 8,4%, а во второй группе оно было статистически достоверно выше чем в первой и третьей группах. Рассматривая данный показатель на десятые сутки лечения, установили, что в первой группе его значения были ниже чем в третьей на 10,1% и достоверно ниже чем во второй группе – на 22,1%.

Таблица 78 – Гематологические и биохимические показатели коров больных эндометритом, (n=10)

Группа	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	СОЭ по Панченкову, мм/ч	МДА, мкмоль/л	Активность ГПО, мкМ G- SH/л мин·10 ³	Глутатион восст., ммоль/л
До начала лечения							
1	86,3±7,21	4,38±0,31	17,31±1,52	3,73±0,24	1,89±0,13	4,59±0,26	0,23±0,02
2	90,7±7,89	5,11±0,38	20,04±1,76	3,89±0,20	1,92±0,16	4,31±0,32	0,19±0,01
3	85,1±6,94	4,56±0,24	18,69±1,49	3,54±0,25	1,99±0,15	5,23±0,39	0,25±0,02
На 5 сутки лечения							
1	92,4±8,13	5,23±0,36	16,47±1,27	2,61±0,21	2,08±0,18	4,21±0,30	0,21±0,02
2	98,5±8,42	6,98±0,42**	13,51±0,95	2,26±0,18	1,55±0,11*	8,86±0,57*	0,26±0,02
3	94,2±7,81	5,67±0,40	14,84±1,09	2,46±0,20	1,62±0,13	7,98±0,62*	0,28±0,02*
На 10 сутки лечения							
1	100,1±8,76	5,34±0,29	12,73±0,91	2,05±0,14	1,84±0,15	5,93±0,41	0,24±0,02
2	105,8±9,31	6,52±0,44*	10,95±0,83	1,63±0,12*	1,23±0,09*	10,42±0,83*	0,30±0,02*
3	107,3±8,92	5,88±0,37	11,62±0,94	1,81±0,15	1,35±0,11*	9,71±0,69*	0,33±0,02*
Через 15 суток после начала лечения							
1	104,6±9,15	5,71±0,43	10,13±0,80	1,74±0,13	1,78±0,14	6,31±0,48	0,27±0,02
2	108,7±8,89	6,29±0,47	9,22±0,69	1,42±0,09	1,03±0,07*	11,68±0,95*	0,39±0,03*
3	111,5±9,43	5,61±0,39	9,80±0,76	1,56±0,10	1,18±0,09*	10,32±0,81*	0,36±0,03*

Примечание: * $p < 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; ** $p < 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и остальными группами

В результате анализа полученных данных установлено, что у коров перед началом лечения было значительно увеличено количество лейкоцитов в крови (более $17 \cdot 10^9/\text{л}$), а скорость оседания эритроцитов превышала значения верхних границ средних справочных показателей более чем в два раза и составила 3,73, 3,89 и 3,54 мм/ч соответственно для первой, второй и третьей групп. Примененная терапия оказала значительное влияние на динамику лабораторных показателей крови коров. Так, количество лейкоцитов в крови животных из первой группы к десятым суткам лечения снизилось на 26,5%, во второй группе – на 45,3% и в третьей группе – на 37,8%. Скорость оседания эритроцитов уменьшилась к десятым суткам в первой группе на 45%, во второй – на 58,1% и в третьей – на 48,9%. По мере выздоровления животных значения данных показателей снижались в ходе проведения опыта. Следует отметить, что наблюдалась определенная разница по количеству лейкоцитов между группами, в которых применяли антиоксидантные препараты, и контрольной группой. Так, на пятые сутки лечения в первой группе данный показатель был выше чем во второй и третьей на 18% и 12,1%, на десятые сутки – 14% и 8,7% и через пятнадцать суток после начала лечения – на 9% и 3,3% соответственно. Скорость оседания эритроцитов также была выше у тех животных, которым антиоксидантных препаратов не применяли. Данный показатель, по которому можно судить об интенсивности воспалительного процесса, на пятые сутки лечения в первой группе был выше чем во второй группе на 13,4% и выше чем в третьей группе – на 5,7%. На десятые сутки лечения в контроле его значения достоверно превышали зафиксированные во второй группе на 20,5% и превышали определенные в третьей группе – на 11,7%, а через пятнадцать дней после начала лечения аналогичная разница составляла 18,4% и 10,3% соответственно.

Отмечено, что заболевание развивалось на фоне высокого уровня малонового диальдегида в крови, концентрация которого до начала лечения в первой группе зафиксирована на уровне 1,89 мкмоль/л, а во второй и в

третьей группах – соответственно 1,92 и 1,99 мкмоль/л. Активность глутатионпероксидазы была ниже физиологической во всех группах и составила в первой – 4,59, во второй – 4,31 и в третьей 5,23 мкМ G-SH/л мин·10³ соответственно. Уровень восстановленного глутатиона в первой группе на начало эксперимента составлял 0,23 ммоль/л, во второй группе – 0,19 ммоль/л и в третьей группе – 0,25 ммоль/л. В результате применения антиоксидантных препаратов наблюдалась статистически достоверная разница в динамике показателей, характеризующих антиоксидантный статус у животных. Установлено, что за десять суток проводимого лечения в первой группе концентрация малонового диальдегида снизилась на 2,6%, а во второй и третьей группах – на 35,9% и 32,1% соответственно. В это время разница между значениями первой группы по сравнению со второй и третьей группами составляла 33,1% и 26,6%, а через пятнадцать суток после начала лечения она равнялась 42,1% и 33,7% соответственно. Наибольшие различия отмечены по уровню активности глутатионпероксидазы, которая на десятые сутки лечения была ниже в первой группе на 75,7% чем во второй и на 63,7% - чем в третьей группах. Уровень восстановленного глутатиона к десятым суткам лечения был ниже в первой группе на 25% и на 37,5% чем во второй и третьей группах, а по истечении пятнадцати суток от начала лечения – был ниже на 44,4% и 33,4% соответственно.

При клиническом обследовании животных и статистическом анализе показателей воспроизводства установлено, что во всех трех группах примененная терапия была достаточно эффективна (таблица 79). Но при этом установлено, что в первой группе исчезновение основных клинических признаков наблюдалось позже в среднем на 1,52 суток или 16,5% чем во второй и на 0,87 суток или 9,25% - чем в третьей группе. В первой группе наблюдалось два рецидива эндометрита, в третьей группе – один, а во второй группе случаев повторного заболевания до плодотворного осеменения не отмечено. По данным ректальной диагностики инволюция матки после завершения лечения происходила в среднем на 3,4 суток или 21% быстрее во

второй группе и на 2,16 суток или 13,2% быстрее в третьей группе чем в первой группе соответственно. Самый длительный сервис-период был у коров, которым антиоксидантных средств не вводили, и составил он 104,6 суток. При этом во второй группе данный показатель был в среднем на 12,2 суток короче, а в третьей группе – на 7,5 суток короче чем в первой группе.

Таблица 79 – Клинические и воспроизводственные показатели при лечении эндометрита у коров, (n=10)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Рецидивирование, случаев	2	-	1
Исчезновение основных клинических признаков, сут.	9,41±1,23	7,89±0,95	8,54±1,49
Время инволюции матки после лечения, сут.	16,34±2,16	12,91±1,37	14,18±1,51
Кратность осеменения, раз	3,2±0,14	2,7±0,22	2,9±0,25
Сервис-период, сут.	104,6±10,81	92,4±8,65	97,1±9,29

Таким образом, в результате проведенного эксперимента установлено, что включение в схему лечения гнойно-катарального эндометрита у коров новых антиоксидантных препаратов «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» положительно отражается на гематологических показателях и приводит к стабилизации антиоксидантного статуса животных. Их применение увеличивает эффективность патогенетической терапии и способствует повышению показателей воспроизводства молочного скота после перенесенного послеродового эндометрита.

2.2.8. Испытание эффективности антиоксидантных препаратов в комплексной профилактике и лечении мастита у коров

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Беляев В.А., Оробец В.А., Киреев И.В., Мирошникова А.И., Раковская Е.В. (2013); Киреев И.В., Оробец В.А., Белугин Н.В., Денисенко Т.С. (2017); Киреев И.В., Оробец В.А., Денисенко Т.С. (2017, 2019); Мирошникова А.И., Киреев И.В., Оробец В.А. (2013); Kireev I.V., Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Shakhova V.N., Agarkov A.V. (2018), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [43, 49, 127, 128, 177, 222, 534].

Изучение эффективности применения мебисела в сухостойный период в комплексной схеме профилактики мастита у коров. Заболевания молочной железы – это один из основных этиологических факторов, сдерживающий темпы увеличения производства молока и наносящий значительный экономический ущерб отрасли в целом, а сухостойный период – один из наиболее напряженных этапов в эксплуатации крупного рогатого скота.

Болезни вымени (скрытые или клинические маститы) связаны с огромными потерями молока за счёт уменьшения молочной продуктивности, сокращения срока хозяйственного использования коров, утилизации молока от больных животных, огромных затрат на лечение. Использование такого молока для новорожденных телят приводит к увеличению его заболеваемости и падежу, возможности развития пищевых токсикозов и аллергических реакций у людей. В качестве одного из ключевых этиологических факторов в возникновении маститов у коров может выступать нарушение внутреннего гомеостаза и снижение неспецифической резистентности организма.

Исходя из этого, целью данного этапа работы было изучение эффективности различных схем профилактики маститов у коров в сухостойный период. Исследования выполнены на базе СПК «Новомарьевский» Шпаковского района Ставропольского края на коровах черно-пестрой породы в возрасте 4-6 лет и продуктивностью 4-5 тыс. литров молока за лактацию. Было сформировано три группы животных по 40 коров в каждой. Первой группе коров вводили интрацистернально препарат «Септогель» (Нита-Фарм, Россия), основой которого является соединение йода, стабилизированное полимером, однократно сразу после запуска в каждую четверть вымени в дозе 10 мл. Второй группе коров аналогично вводили септогель и внутримышечно разработанный нами препарат «Мебисел» трехкратно (сразу после запуска, за один месяц до отела и сразу после отела) в дозе 6 мг/кг по действующему веществу. Третьей группе животных вводили препарат «Боваклокс DC Экстра» (Norbrook Laboratories Limited, Великобритания), на основе клоксациллина бензатиновой соли и ампициллина тригидрата, после последней дойки перед переводом в сухостойный период, однократно, интрацистернально в дозе 5,4 г (содержимое одного инъектора) в каждую четверть вымени. Определяли количество эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина, общего белка, показатели системы антиоксидантной защиты организма и количество заболевших маститом животных после отела.

Анализ результатов показал, что с нарастанием срока беременности у коров установлены изменения в гематологических показателях (таблица 80). Так, уровень гемоглобина в крови коров из первой группы за два месяца проведения эксперимента уменьшался на 12,3%, во второй группе – на 9,8%, в третьей – на 12%. Количество эритроцитов в крови коров из первой группы уменьшилось на 12,8%, в крови коров из других групп отмечено также уменьшение на 6,9% и 11,1% во второй и третьей группах соответственно. А количество лейкоцитов, наоборот, увеличивалось. Через месяц увеличение составило 6,9% в первой группе, 2,9% во второй группе и 4,9% в третьей

группе. В последующем, в крови, взятой после отела, количество лейкоцитов было больше показателей, полученных до введения препарата: на 15,5% у коров из первой группы, на 10,2% у коров из второй группы и на 14,3% у коров из третьей группы. Вероятнее всего такое значительное увеличение количества лейкоцитов связано с ответом иммунной системы на возрастающие сроки беременности и воздействие биотоксикантов. В конце проведения эксперимента количество общего белка в третьей группе незначительно уменьшилось (на 1,21%) относительно исходного, а у животных первой и второй групп произошло увеличение этого показателя (5,38% и 7,35% соответственно).

Таблица 80 – Биохимические показатели крови и количество лейкоцитов у коров, (n=40)

Группа	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Общий белок, г/л	Активность ГПО, мкМ G- SH/л ·мин·10 ³	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
До введения препарата					
1	7,63±0,50	76,18±6,08	8,23±0,23	0,27±0,02	1,59±0,07
2	7,48±0,49	76,89±5,22	8,54±0,58	0,26±0,02	1,54±0,11
3	7,70±0,54	74,76±4,94	8,43±0,57	0,28±0,02	1,63±0,11
Через 1 месяц после введения					
1	8,16±0,57	81,59±5,83	8,39±0,56	0,31±0,02	1,70±0,11
2	7,70±0,53	83,32±6,56	11,61±0,68*	0,19±0,01*	1,03±0,07*
3	8,08±0,59	77,15±5,41	7,75±0,51	0,31±0,02	1,78±0,12
После отела					
1	8,81±0,60	79,24±6,61	7,55±0,45	0,36±0,02	1,92±0,12
2	8,24±0,56	81,91±4,75	10,22±0,71*	0,21±0,01*	1,17±0,07*
3	8,80±0,59	74,20±6,17	6,67±0,46	0,35±0,02	1,96±0,13

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и остальными группами

Концентрация диеновых конъюгатов и малонового диальдегида возрастала в первой и третьей группах. Так с начала и до конца опыта уровень диеновых конъюгатов увеличился в первой группе на 33,3%, в третьей – 25%. Концентрация малонового диальдегида увеличилась на 20,7% и 20,2% в первой и третьей группах соответственно. Во второй группе, в которой дополнительно использовался антиоксидантный и иммуностимулирующий препарат «Мebисел», эти показатели, наоборот, уменьшились. Так, в конце опыта уровень диеновых конъюгатов был меньше на 19,2%, а малонового диальдегида – на 24% относительно первоначальных величин.

Если рассматривать разницу между группами по уровню диеновых конъюгатов, то можно отметить, что за месяц до предполагаемого отела их значения в первой группе и в третьей группе статистически достоверно отличались от значений, зафиксированных во второй группе, и были выше на более чем на 38%. В пробах крови, полученных от подопытных животных поле родов, также зафиксировали достоверную разницу, при которой в первой группе данный показатель был меньше чем во второй на 41,7%, а в третьей группе – на 40%. Аналогично отличались значения по уровню малонового диальдегида между опытными группами. Так, за месяц до ожидаемого отела в крови коров из первой группы его концентрация была меньше на 39,4%, а в третьей группе – на 42,1% чем во второй группе соответственно. Данная разница практически сохранилась после отела.

Под воздействием препарата «Мebисел» с начала и до завершения опытного периода увеличилась активность глутатионпероксидазы на 19,7% у коров из второй группы. В первой и третьей группах происходило уменьшение по данному показателю (на 8,3% и 20,9% соответственно). Активность этого фермента через месяц после применения мebисела была статистически достоверно ниже в первой и третьей группах чем во второй группе на 38,4% и 49,8% соответственно. После отела значения по данному параметру также отличались достоверно между второй и остальными

группами. Так, в первой группе его значения были ниже чем во второй группе на 35,3%, а в третьей группе – на 53,2% соответственно.

Клиническое исследование опытных животных показало, что в первой и третьей группе маститы отмечены у трех из десяти коров, а во второй у двух. При этом в первой группе наблюдали по одному случаю серозного, катарального и скрытого мастита, во второй – один катаральный и один скрытый и в третьей – два катаральных и один скрытый мастит (таблица 81).

Таблица 81 – Заболеваемость коров маститом в послеродовой период,
(n=40)

Группа	Количество заболевших животных	Серозная форма	Катаральная форма	Субклиническая форма
1	3	1	1	1
2	2	-	1	1
3	3	-	1	2

Анализируя статистику заболеваемости животных можно отметить, что применение препаратов «Септогель» и «Боваклокс DC Экстра» является эффективным способом профилактики маститов у коров. Включение в схему профилактики антиоксидантного и иммуностимулирующего препарата «Мибисел» способствовало снижению заболеваемости. При его использовании отмечено положительное влияние на биохимический статус животных, особенно на показатели системы антиоксидантной защиты организма.

Применение мибисела в комплексной схеме лечения клинических форм маститов у коров в послеродовой период. Стандартная симптоматическая терапия маститов не всегда приводит к оптимальному результату, поскольку механизм их развития достаточно сложный и обусловлен множеством эндогенных и экзогенных факторов. Цель проведения данного эксперимента явилось изучение эффективности

различных схем лечения маститов у коров после отела и определение влияния нового препарата «Мебисел» при включении его в схему. Исследования выполнены в СПК «Новомарьевский» Шпаковского района Ставропольского края на коровах черно-пестрой породы в возрасте 5-6 лет и продуктивностью 4,5-5,5 тысяч литров молока за лактацию. Были сформированы три группы животных больных катаральным маститом по 10 коров в каждой. Первой группе животных применялся септогель интрацистернально трехкратно с интервалом 12 часов в дозе 10 мл на каждую четверть вымени. Второй группе коров вводился септогель интрацистернально трехкратно с интервалом 12 часов в дозе 10 мл на каждую четверть вымени и внутримышечно препарат «Мебисел» однократно в дозе 6 мг/кг по действующему веществу. Третьей группе животных применяли препарат «Мастомицин» (ООО «Нита-Фарм», Россия) интрацистернально в дозе 10 мл на каждую пораженную четверть вымени 4 раза с интервалом 12 часов.

При анализе гематологических показателей установлено, что в начале эксперимента количество эритроцитов у опытных животных было на нижних границах физиологической нормы (таблица 82). После применения препаратов обозначилась динамика возрастания данного показателя. Так, через пять суток после применения септогеля в первой группе количество эритроцитов увеличилось на 4,5%; во второй группе, где вводили параллельно с препаратом «Септогель» препарат «Мебисел» аналогичное увеличение составило 12,4%; и в третьей группе, где применяли мастомицин, этот показатель увеличился на 3,5%. В целом за время проведения эксперимента количество эритроцитов возросло в первой группе на 9,2%, во второй и третьей – на 13,1 и 8,8% соответственно, что позволяет говорить о нормализации данного показателя. Статистический анализ полученных данных свидетельствует о том, что во второй группе, в которой применяли препарат «Мебисел», количество эритроцитов было выше чем в остальных на протяжении опыта и в конце эксперимента, через десять суток после начала

лечения, разница составляла относительно первой группы 9,1% и относительно третьей группы – 17,1% соответственно.

Таблица 82 – Гематологические показатели коров и уровень общего белка в сыворотке крови, (n=10)

Группа	Эритроциты, 10 ¹² /л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Общий белок, г/л
До введения препарата				
1	5,03±0,21	105,2±5,20	13,0±1,33	61,50±3,91
2	5,30±0,34	108,9±6,60	12,6±1,02	65,90±4,70
3	4,64±0,31	99,9±6,30	13,2±1,13	57,50±3,86
Через 24 часа после первого введения				
1	4,85±0,29	101,4±7,1	14,4±1,21	62,90±4,30
2	5,08±0,33	103,0±7,2	13,1±1,09	68,04±4,10
3	4,37±0,3	97,3±6,0	13,5±1,28	59,45±3,70
Через 5 суток после первого введения				
1	5,27±0,34	111,2±6,64	12,8±1,16	65,42±4,20
2	5,80±0,38	116,0±9,10	11,3±0,95	72,12±5,70
3	4,81±0,31	106,6±7,30	12,0±1,04	61,23±4,16
Через 10 суток после первого введения				
1	5,54±0,40	117,1±7,1	11,2±0,96	69,60±4,80
2	6,10±0,50	122,9±8,6	10,1±0,87	77,17±6,08
3	5,09±0,33	112,8±6,8	12,3±0,99	64,29±4,48

По мере выздоровления животных у них в крови повышался уровень гемоглобина. За десять дней в первой группе данный показатель увеличился на 10,2%, во второй – 11,4, в третьей – на 11,2%. Разница между группами по этому параметру была не значительной, но при этом более высокие значения были во второй группе на протяжении опыта. Так, через сутки отличия от первой группы составили 1,6%, а от второй – 5,5%, через пять суток – 4,4% и 8,1%, через десять суток – 4,7% и 8,2% соответственно.

Количество лейкоцитов в крови коров перед началом лечения имело высокие значения, превышающие верхнюю границу средних справочных данных для этого вида животных. Мы считаем, что связано это с развитием

воспалительного процесса в молочной железе. Через сутки данный показатель незначительно увеличился и в последующем до конца эксперимента постепенно снижался. Через сутки после начала лечения во второй группе количество лейкоцитов было меньше чем в первой группе на 9,9% и меньше чем в третьей – на 3%, а через пять суток – на 13,3% и 6,2% соответственно. Через десять суток уровень лейкоцитов был во второй группе ниже чем в первой на 10,9% и ниже чем во второй – на 21,8%. Вероятно, такая разница по количеству лейкоцитов между группами по окончании опыта обусловлена более быстрым купированием воспалительного процесса у животных, которые дополнительно к интрацестернальному введению септогея получали антиоксидантный, антистрессовый и иммуностимулирующий препарат «Мебисел».

При анализе динамики общего белка в крови у коров отмечена нормализация его уровня по мере выздоровления животных. За десять суток наблюдения в первой группе данный показатель возрос на 13,2%, во второй группе – на 17,1% и в третьей группе – на 11,8%. Если рассматривать разницу между уровнем общего белка между опытными группами по ходу эксперимента можно отметить, что во второй группе его уровень был выше чем в первой группе и в третьей группе через сутки после начала лечения на 7,5% и 12,6%, через пять суток – на 9,3% и 15,1% и через десять суток – на 11% и 16,7% соответственно.

За первой сутки, прошедшие с начала лечения, активность глутатионпероксидазы во второй группе увеличилась на 28,6% и была выше чем в первой группе на 16,3% и достоверно выше чем в третьей группе – на 22,6%. Через пять и десять суток во второй группе данный показатель был статистически достоверно выше чем в первой группе и в третьей группе на 33% и 38,2% и на 30,2 и 36,2% соответственно (таблица 83).

Динамика концентрации побочных продуктов перекисного окисления липидов также была неодинакова во всех группах. Так, за время опыта, концентрация диеновых конъюгатов у коров из первой группы снизилась на

16,2%, у животных из второй группы – на 36,1% и у коров из третьей группы – на 14,7%. Через сутки после начала лечения подопытных животных во второй группе данный показатель был ниже чем в первой группе на 24% и ниже чем во второй группе – на 13,8%. Через пять суток проведения терапии наблюдалась статистическая достоверность разницы по уровню диеновых конъюгатов между второй группой и остальными группами, при которой значения данного параметра у животных, обработанных септогелем были выше на 40,7%, а у животных, которым вводили мастомицин – на 29,6% в сравнении с коровами которым назначили комплексную терапию с использованием септогеля и мебисела. Через десять суток после начала лечения во второй группе зафиксирована концентрация диеновых конъюгатов достоверно ниже на 25,8% и 20,9% чем в первой и третьей группах соответственно.

Таблица 83 – Показатели антиоксидантного статуса коров, (n=10)

Группа	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 10 ³	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
До введения препарата			
1	8,23±0,23	0,37±0,03	2,59±0,22
2	7,80±0,46	0,36±0,03	2,48±0,20
3	7,75±0,50	0,34±0,03	2,43±0,17
Через 24 часа после первого введения			
1	8,39±0,50	0,36±0,03	2,55±0,21
2	10,03±0,60	0,29±0,02	2,12±0,16
3	7,76±0,53*	0,33±0,02	2,42±0,18
Через 5 суток после первого введения			
1	7,97±0,55*	0,38±0,03*	2,60±0,19*
2	11,89±0,58	0,27±0,02	1,98±0,15
3	7,35±0,45*	0,35±0,03*	2,48±0,16*
Через 10 суток после первого введения			
1	7,73±0,46*	0,31±0,02*	1,94±0,14*
2	11,07±0,65	0,23±0,02	1,49±0,10
3	7,06±0,47*	0,29±0,02*	2,16±0,15*

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и второй группой

Уровень малонового диальдегида также как и концентрация диеновых конъюгатов были на крайне высоком уровне у животных больных маститом и постепенно уменьшались по мере достижения терапевтического эффекта. Применение препарата «Мебисел» оказало значительное влияние на динамику данного показателя во второй группе по ходу эксперимента. Так, через сутки после начала лечения уровень малонового диальдегида во второй группе был ниже чем в первой на 20,3% и ниже чем в третьей – на 14,1%. В значениях по тому параметру, зафиксированных через пять суток после начала лечения, наблюдалась статистически достоверная разница между второй группой и остальными, которая сохранилась до конца опыта. При этом во второй группе через пять суток проведения лечения уровень малонового диальдегида был выше чем в первой и третьей группах на 31,3% и 25,2%, а через десять суток оказания терапевтической помощи – на 30,2 и 44,9% соответственно.

Клиническое исследование показало, что наиболее короткий срок выздоровления был во второй группе коров, в которой применяли септогель и мебисел – в среднем $5,6 \pm 0,42$ суток при катаральной форме. В первой группе при катаральном мастите выздоровление наблюдалось через $6,9 \pm 0,56$ суток, в третьей группе срок выздоровления был наиболее длительным – $7,1 \pm 0,51$ ($p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна относительно второй группы) суток.

Один из наиболее значимых показателей в молочном скотоводстве является качество получаемой продукции, что отражается на ее цене. Исходя из этого, было проведено определение некоторых показателей отражающих товарную ценность молока.

Количество белка, жира и сухого обезжиренного молочного остатка на протяжении всего опыта изменялось незначительно, колебания не превышали 2,5% (таблица 84).

Плотность молока через пять суток после начала лечения во второй группе не выходила за пределы нормативных показателей действующего

ГОСТа, через десять суток показатели во всех группах соответствовали норме. Кислотность молока в начале болезни составляла в первой группе 12,3 °Т, во второй - 12,7 °Т и в третьей - 14,3 °Т. В дальнейшем данный показатель по мере выздоровления животных приходил в норму. В целом за время проведения эксперимента она нормализовалась и на десятые сутки составила в первой группе 17,5 °Т, во второй - 17,7 °Т и в третьей - 17,1 °Т, а молоко соответствовало ГОСТ Р 52054-2003.

Таблица 84 – Показатели качества молока, (n=10)

Группа	Массовая доля, %			Плотность, кг/м ³	Кислотность, °Т	Количество соматических клеток, тыс/см ³
	СОМО	жира	белка			
До введения препарата						
1	8,85±0,41	3,55±0,16	3,17±0,14	1024±66,6	12,3±0,7	3700,6±264,2
2	8,97±0,43	3,58±0,14	3,23±0,13	1025±63,1	12,7±0,8	4250,2±282,9
3	8,70±0,37	4,06±0,17	3,40±0,14	1024±62,7	14,3±0,8	3446,8±228,1*
Через 24 часа после первого введения						
1	8,86±0,37	3,53±0,15	3,17±0,13	1025±63,1	12,5±0,8	3738,2±272,2
2	8,99±0,37	3,58±0,15	3,22±0,14	1024±60,6	12,9±0,8	4206,4±293,6
3	9,07±0,39	4,06±0,17	3,50±0,16	1024±65,3	13,9±0,9	3478,9±244,1
Через 5 суток после первого введения						
1	8,87±0,37	3,54±0,15	3,19±0,13	1026±65,6	13,8±0,9	1107,3±84,5
2	8,99±0,41	3,60±0,17	3,26±0,13	1027±61,9	14,3±0,8	1034,7±80,8
3	9,12±0,39	4,08±0,17	3,40±0,14	1026±64,2	14,6±0,9	1050,2±87,9
Через 10 суток после первого введения						
1	8,92±0,38	3,57±0,16	3,21±0,14	1030±65,7	17,5±1,0	830±60,3
2	9,05±0,40	3,63±0,15	3,25±0,13	1030±67,2	17,7±0,9	783±56,6
3	9,14±0,38	4,10±0,18	3,87±0,16	1031±66,8	17,1±1,0	781±58,6

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и второй группой

Наиболее значительные изменения происходили относительно количества соматических клеток в молоке, которое с развитием воспалительного процесса было резко увеличено. В последующем, начиная с

пятого дня исследования, происходило постепенное уменьшение количества соматических клеток. Так, в первой группе на пятый день уменьшение составило 3,3 раза, во второй – 4,1 раза и в третьей – 3,3 раза. За весь опытный период уменьшение количества соматических клеток составило в первой группе 4,4 раза от первоначальных показателей, во второй – 5,4 раза и в третьей - 4,1 раза соответственно.

Результаты проведенного эксперимента указывают, что развитие катарального мастита у коров сопряжено с повышенной генерацией продуктов перекисного окисления липидов в организме повышенная концентрация которых определяется в крови. Происходит это на фоне снижения активности основного антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы. Включение в схему лечения препарата «Мебисел» позволило достоверно нормализовать уровень активности этого энзима и приводило к снижению уровня диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. В итоге это отразилось положительно на течении патологического процесса и способствовало уменьшению сроков лечения при воспалении молочной железы у коров, а также приводило к улучшению биохимической и гематологической картины крови в рамках исследуемых показателей.

Установлено, что применение препарата «Септогель» по терапевтической эффективности не уступает препарату «Мастомицин» при лечении катарального мастита у коров. В то же время при лечении животных септогелем молоко после термической обработки можно использовать в корм животным, в том числе и для выпойки телят, а при введении мастомицина – молоко утилизируется в течение терапевтического периода и три дня после него. Включение в схему лечения антиоксидантного и иммуностимулирующего препарата «Мебисел» способствует сокращению сроков лечения коров при мастите, положительно влияет на показатели антиоксидантной системы защиты организма.

Изучение эффективности применения экстраселена, полиоксидола и антиоксидантного препарата для животных в комплексной профилактике и терапии маститов у коров. Предполагается, что нарушение дисбаланса между оксидантными и антиоксидантными процессами в организме, является пусковым механизмом в возникновении мастита у животных. Учитывая данные об участии свободных радикалов в патогенезе воспаления молочной железы, целесообразным представляется применение антиоксидантных препаратов в комплексных лечебно-профилактических мероприятиях направленных на профилактику данной патологии у крупного скота в связи с их способностью нормализовать работу системы антиоксидантной защиты организма.

Исходя из чего, целью данного эксперимента явилось изучение профилактической и терапевтической эффективности препаратов «Полиоксидол», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Экстраселен» при использовании их в комплексе средств борьбы с маститами коров.

Эксперименты по изучению влияния антиоксидантных препаратов на эффективность лечебно-профилактических мероприятий проводили на базе ООО «Агропродукт» Шпаковского района Ставропольского края. В опытах использовали коров ярославской голштинизированной породы возрастом от 4 до 7 лет, которые, с учетом принципа аналогов, были разделены на четыре группы по 40 животных в каждой. На первом этапе коровам из всех групп вводили в начале запуска интерцистернально препарат «Септогель» в дозе 10 мл в каждую четверть вымени. В первой группе дополнительно внутримышечно за 60 и 30 суток до предполагаемого отела и после родов вводили препарат «Экстраселен» из расчета 2,5 мг на 100 кг живой массы. Во второй группе в аналогичные сроки применяли препарат «Полиоксидол» [9] внутримышечно из расчета 5 мл на 100 кг живой массы. В третьей группе соответственно использовали «Антиоксидантный препарат для животных» внутримышечно в дозе 3 мл на 100 кг живой массы. В четвертой группе

антиоксидантных средств не назначали, и они служили контролем. Выявление и дифференцировку мастита проводили с использованием клинических методов и по результатам экспресс-диагностики с мастотестами.

При анализе данных (таблица 85), полученных при исследовании крови у коров в начале сухостойного периода, установлено, что на данном этапе беременности наблюдается высокий уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на фоне низкой активности глутатионпероксидазы и уровня церулоплазмина. После выполнения профилактических обработок, данные показатели претерпевали значительные изменения и достоверно отличались от таковых в контроле.

Таблица 85 – Показатели системы антиоксидантной защиты у коров в сухостойный период, (n=40)

Группа	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 10 ³	Церулоплазмин, мкМ БХ(л x млн)	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
До введения препарата				
1	8,26±0,28	274,4±16,8	0,33±0,03	1,64±0,09
2	8,58±0,64	285,4±19,4	0,29±0,03	1,57±0,10
3	8,65±0,79	279,1±19,8	0,28±0,03	1,62±0,12
4	8,34±0,52	269,6±15,9	0,31±0,03	1,55±0,09
Через 1 месяц после введения				
1	11,22±0,81*	335,2±19,4*	0,24±0,03*	1,24±0,09*
2	10,79±0,73*	379,1±21,1*	0,21±0,02*	1,02±0,07*
3	11,71±0,91*	328,6±25,8*	0,23±0,02*	1,12±0,06*
4	7,92±0,67	251,7±18,4	0,34±0,03	1,69±0,09
После отела				
1	10,67±0,62*	304,8±20,3*	0,29±0,04*	1,37±0,09*
2	10,27±0,69*	341,9±24,1*	0,26±0,03*	1,22±0,07*
3	11,15±0,80*	360,0±23,8*	0,24±0,03*	1,28±0,08*
4	6,53±0,45	230,5±16,0	0,43±0,04	2,00±0,11

Примечание: *p≤0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Так, в первой группе активность глутатионпероксидазы увеличилась через месяц с введения экстраселена на 26,4%, а после родов ее уровень был больше изначального на 22,6%, достоверно отличался от аналогичного показателя в четвертой группе и превышал его на 38,8%. Уровень церулоплазмина также повышался и за опытный период возрос на 22,4%, отличаясь в конце эксперимента от контроля на 24,3%. Динамика диеновых конъюгатов характеризовалась уменьшением их концентрации в крови на 27,3% через месяц после запуска и последующим увеличением на 17,2% за вторую половину сухостойного периода. Содержание в крови малонового диальдегида также в этой группе снизилось за 30 дней до 1,24 мкмоль/л, а затем увеличилось к отелу до 1,37 мкмоль/л, но при этом достоверно превышая данный показатель в контрольной группе на 31,5%.

Во второй группе уровень активности глутатионпероксидазы возрос до второго взятия крови на 20,5%, а к третьему несколько уменьшился, а в целом за время эксперимента увеличение составило 16,4%. Применение полиоксидола способствовало повышению содержания церулоплазмина на 25,3% за два месяца, и после родов оно было достоверно больше чем в контроле на 32,5%. На протяжении опытного периода происходило снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и, в частности, для диеновых конъюгатов оно в итоге составило 10,3%, а для малонового диальдегида – 28,7%.

В третьей группе эти показатели также изменялись в сторону оптимизации. За время опыта активность глутатионпероксидазы увеличилась на 22,4% и превышала данный показатель в контроле на 41,4%. После отела разница в содержании церулоплазмина в данной и четвертой группах достоверно отличалась и составляла 35,9%. У животных из этой группы к завершению исследований была самая низкая концентрация диеновых конъюгатов, разница с контролем составила 39,5%. Уровень малонового диальдегида уменьшился на 17,41%.

У животных из четвертой группы при рассмотрении результатов биохимических исследований крови наблюдалась кардинально отличающаяся динамика анализируемых показателей. Активность глутатионпероксидазы и уровень церулоплазмينا с нарастанием срока беременности у контрольных коров снижался, и уменьшение это к завершению исследований составило 21,7% и 14,5% соответственно. Концентрация диеновых конъюгатов у животных, которым не применяли антиоксидантных препаратов, возросла к отелу на 27,9%, а малонового диальдегида – на 22,5%. Все исследованные параметры крови в контрольной группе имели статистически значимые отличия от остальных групп на протяжении опыта.

Анализируя заболеваемость коров в послеродовой период (таблица 86), можно отметить, что воспаление молочной железы наиболее часто регистрировалось в четвертой группе. Количество зарегистрированных случаев мастита у контрольных коров превышало аналогичный показатель в первой группе на 28,6%, а во второй и третьей группах на 42% соответственно. При этом чаще встречалась субклиническая форма заболевания, выявляемая только с применением мастотестов.

Таблица 86 – Проявление различных форм маститов у коров после отела, (n=40)

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество животных, шт.	20	20	20	20
Количество животных, у которых обнаружен мастит, шт.	5	4	4	7
Серозный мастит, заболевших животных	1	1	-	1
Катаральный мастит, заболевших животных	2	1	2	3
Субклинический мастит, заболевших животных	2	2	2	3

На втором этапе сформировали четыре группы коров с обнаруженными симптомами мастита по 10 животных в каждой. В качестве средства специфической терапии всем животным применяли септогель трехкратно с интервалом 12 часов по 10 мл в четверть вымени. Коровам из первой группы дополнительно однократно внутримышечно вводили экстраселен в дозе 2,5 мг/кг, во второй группе внутримышечно полиоксидол из расчета 5 мл на 100 кг, в третьей – внутримышечно антиоксидантный препарат для животных соответственно в дозе 3 мл на 100 кг живой массы. В четвертой группе дополнительных средств не назначали и использовали их в качестве контроля. Выявление и дифференцировку мастита проводили с использованием клинических методов и по результатам экспресс-диагностики с мастотестами.

Изучив влияние применения исследуемых антиоксидантов в комплексе с местным антисептическим средством на показатели антиоксидантной системы коров больных серозным и катаральным маститом установлено, что их введение обладает выраженным стимулирующим действием, начинающим проявляться уже в первые сутки после обработки (таблица 87).

Рассматривая динамику продуктов перекисного окисления у коров больных маститом можно сделать вывод о том, что деградация антиоксидантной защиты повлекла за собой их накопление в значительной мере превышающее физиологический уровень. Анализируя изменение их концентрации в контрольной группе, отмечали ее уменьшение по мере выздоровления животных. Уровень диеновых конъюгатов в крови сократился к 10 суткам и был меньше в первой группе, чем в контрольной на 32,5%, во второй – на 46,5%, в третьей – на 51,1% соответственно, а различия эти были статистически достоверны. Концентрация малонового диальдегида также достоверно была меньше у животных, которым вводили антиоксидантные средства, в сравнении с данными коров из четвертой группы на 19,6% в первой группе, на 38,8% - во второй и на 42,4% - в третьей группе соответственно.

Таблица 87 – Показатели системы антиоксидантной защиты организма у коров больных клиническими формами маститов, (n=10)

Группа	Активность глутатионпероксидазы, мкМ G-SH/л · мин · 10 ³	Церулоплазмин, мкМ БХ(л х млн)	Диеновые конъюгаты, ед. опт. Пл. / мг липидов	Малоновый диальдегид, мкмоль/л
До введения препарата				
1	6,17±0,41	192,6±14,9	0,49±0,03	2,12±0,13
2	5,98±0,36	186,3±11,6	0,53±0,04	2,31±0,17
3	6,44±0,48	201,4±15,4	0,46±0,04	1,98±0,09
4	6,76±0,43	197,9±13,2	0,51±0,05	2,27±0,11
Через 24 часа после первого введения				
1	6,64±0,48	209,9±13,8	0,44±0,04	2,07±0,12
2	6,18±0,38	206,7±15,2	0,46±0,05	2,20±0,15
3	6,92±0,53*	215,9±13,4*	0,42±0,04	1,89±0,10*
4	5,43±0,39	176,1±10,2	0,53±0,05	2,34±0,13
Через 5 суток после первого введения				
1	9,42±0,66*	262,1±19,0*	0,31±0,03*	1,67±0,11*
2	10,13±0,59*	304,4±21,65*	0,24±0,02*	1,54±0,14*
3	8,89±0,61*	287,2±18,8*	0,28±0,03*	1,62±0,12*
4	6,11±0,42	169,8±13,1	0,48±0,04	2,12±0,11
Через 10 суток после первого введения				
1	10,94±0,71*	238,4±17,3*	0,29±0,03*	1,59±0,09*
2	12,08±0,64*	293,7±19,7*	0,23±0,02*	1,21±0,07*
3	12,92±0,82*	271,6±20,1*	0,21±0,02*	1,14±0,11*
4	6,52±0,37	182,9±14,6	0,43±0,04	1,98±0,12

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

При клиническом наблюдении за опытными животными установлено, что симптомы воспаления молочной железы сохранялись дольше у коров из контрольной группы (таблица 88). В среднем при субклиническом мастите они сохранялись дольше в контроле, чем в первой группе на 0,8 суток, во второй – на 1,2 суток, в третьей – на 1 сутки соответственно. Признаки катарального мастита быстрее исчезали в первой группе на 0,7 суток, во

второй – 2,1 суток в третьей – на 2,3 суток, чем в четвертой группе соответственно.

Таблица 88 – Сроки лечения маститов у коров после отела, (n=10)

Патология	Сроки лечения, суток			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Субклинический мастит	4,6±0,32	4,2±0,33	4,4±0,27	5,4±0,54
Катаральный мастит	6,8±0,52	5,4±0,43*	5,2±0,41*	7,5±0,71

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Таким образом, применение антиоксидантных средств с целью фармакологической коррекции уровня свободнорадикальных продуктов позволяет добиться их достоверного снижения, что положительно отражается на статистике заболеваемости коров маститом в послеродовой период. Возникновение и развитие воспаления молочной железы у коров происходит на фоне крайне низкой активности глутатионпероксидазы и недостаточного уровня церулоплазмينا, что провоцирует чрезмерное накопление малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в организме и является одним из факторов определяющих возникновение и течение данной патологии. Применение антиоксидантов как дополнение к основной терапии позволяет добиться сокращения сроков лечения субклинического и катарального мастита на фоне оптимизации обозначенных показателей. Препараты «Экстраселен», «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» являются эффективными антиоксидантными средствами, а их дополнительное введение в рекомендуемых дозах за 60 и 30 суток до отела сопровождается выраженным профилактическим эффектом в борьбе с маститом коров. Применение данных средств позволяет повысить эффективность терапевтических мероприятий при лечении воспаления молочной железы у коров.

2.2.9. Изучение влияния антиоксидантных и антистрессовых препаратов на организм сельскохозяйственных животных в условиях технологического стресса

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях Киреев И.В., Денисенко Т.С., Оробец В.А., Беляев В.А. (2016); Киреев И.В., Оробец В.А. (2017, 2018, 2019); Киреев И.В., Оробец В.А., Денисенко Т.С. (2019); Киреев И.В., Оробец В.А., Чернова Т.С. (2011); Лавренчук Е.И., Оробец В.А., Киреев И.В. (2011); Kireev I.V., Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Shakhova V.N., Agarkov A.V (2018), которые содержат уточненные, расширенные и новые данные [118, 123, 124, 125, 128, 130, 145, 191, 534].

Применение мебисела для профилактики транспортного стресса у овец. К одним из наиболее значительных стресс-факторов у животных относится транспортировка. Отечественными и зарубежными исследователями установлено, что при перемещении из привычной обстановки в непривычную, появляются симптомы стресса, прогрессирующего при отлове, взвешивании, погрузке и транспортировке животных. При перевозке животных наиболее распространено применение автотранспорта, при котором в зависимости от времени подготовки к транспортировке, расстояния, способов погрузки и выгрузки, потери живой массы достигают 5-7 % [165, 620].

Целью исследования явилось изучение влияния препарата «Мибисел» на развитие транспортного стресса у овец. Для проведения опыта, во время плановой перевозки ярок северокавказской мясошерстной породы, сформировали две группы с учетом принципа аналогов по 20 животных в каждой. Транспортировка проводилась в летний период, в ночное время, расстояние – 140 километров, длительность семь часов от начала погрузки. Животным первой группы вводили препарат за сутки до перевозки из расчета

1 мл на 50 кг живой массы или 6 мг/кг по действующему веществу, ярки второй группы фармацевтических средств не получали и служили контролем. Кровь брали из яремной вены за 12 часов до отправки, через 10 часов после доставки, через пять и десять суток, а также параллельно проводили взвешивание при помощи портативных электронных весов.

Система антиоксидантной защиты организма одна из первых реагирует на стресс-реакцию, и подтверждением этому явились существенные изменения в отношении показателей значимых для ее функционирования у подопытных животных (таблица 89). Так, уровень восстановленного глутатиона в опытной группе уменьшился через десять часов после завершения транспортировки животных на 6,7%, а в контрольной – на 29,2%. На данном этапе эксперимента разница между группами составила 19,1% в пользу первой. Есть сведения, что именно этот показатель считается наиболее критичным параметром среди антиоксидантных факторов в оценке влияния стресса [547]. В течение пяти суток с момента доставки овец уровень восстановленного глутатиона уменьшился на 9,7% во второй группе и на 4,7% - в первой группе. С этого времени и до конца опыта по данному показателю наблюдалась статистически достоверная разница в пользу первой группы, которая составила на тот момент 22,5%, а через десять суток после доставки – 25,5%.

При анализе динамики активности каталазы установлено, что достоверная разница между опытной и контрольной группами по данному показателю зафиксирована через пять суток после завершения транспортировки животных. При этом через пять суток после доставки овец в первой группе активность этого энзима была выше чем во второй на 22,7%, а через десять суток – на 27,5%. Статистически достоверные отличия по активности пероксидазы в крови овец, которым вводили мебисел, и контрольными зафиксированы на десятые сутки после завершения транспортировки животных. При этом на данном этапе в первой группе она была выше чем во второй группе на 26,4%.

Таблица 89 – Биохимические показатели овец, характеризующие антиоксидантный статус, (n=20)

Группа	Глутатион восстановл., ммоль/л	Активность каталазы, мкМ H_2O_2 / л·мин· 10^3	Активность пероксидазы, ед. опт. Пл. / л·сек	Активность ГПО, мкМ G-SH/л·мин· 10^3
До введения препарата				
1	0,45±0,06	20,51±1,47	35,71±2,84	8,64±0,69
2	0,48±0,08	19,32±1,23	36,18±3,13	8,92±0,74
Через 10 часов после доставки				
1	0,42±0,04	20,68±1,64	35,63±3,03	9,49±0,79*
2	0,34±0,03	19,37±1,35	36,04±3,10	7,17±0,67
Через 5 суток после доставки				
1	0,40±0,03*	22,15±1,52*	38,12±4,22	10,38±0,81*
2	0,31±0,02	17,11±1,43	31,68±2,95	8,08±0,67
Через 10 суток после доставки				
1	0,47±0,05*	23,06±1,64*	39,71±3,79*	11,09±0,92*
2	0,35±0,03	16,72±1,39	29,23±3,42	8,10±0,76

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Наиболее чувствительным показателем к введению препарата оказалась активность глутатионпероксидазы, которая отреагировала мгновенно значительным увеличением значений в первой группе. Так, через десять часов после завершения транспортировки активность глутатионпероксидазы в крови овец из опытной группы возросла на 9,8%, при том, что в контрольной – уменьшилась на 19,6%. Разница в это время между группами составляла 24,5% и была статистически достоверна. Такие значимые и достоверные отличия между группами сохранились до конца эксперимента, и составили через пять суток после доставки 22,2% и через десять суток после доставки 26,5% в пользу первой группы соответственно.

У всех животных из обеих групп наблюдался крайне высокий уровень диеновых конъюгатов в крови (таблица 90).

Таблица 90 – Биохимические показатели овец, характеризующие интенсивность перекисного окисления липидов, (n=20)

Группа	Диеновые конъюгаты, ед. опт. Пл. / мг липидов	Малоновый диальдегид, мкмоль/л
До введения препарата		
1	0,38±0,03	1,43±0,03
2	0,37±0,03	1,46±0,04
Через 10 часов после доставки		
1	0,29±0,02*	1,44±0,04
2	0,38±0,03	1,48±0,05
Через 5 суток после доставки		
1	0,34±0,03*	1,52±0,13*
2	0,43±0,03	1,97±0,17
Через 10 суток после доставки		
1	0,32±0,03*	1,45±0,11*
2	0,41±0,03	1,86±0,16

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

Применение мебисела в опытной группе позволило снизить данный показатель, и во время исследования крови через десять часов после завершения транспортировки зафиксированы значения ниже изначальных на 23,7%, при том, что в контрольной группе они остались практически неизменными, а разница между группами с этого момента и до завершения эксперимента была статистически достоверной и составила 31%. Но, в то же время, в крови, полученной через пять суток после завершения транспортировки животных, обнаружено значительное увеличение по этому показателю в первой группе на 17,2% и во второй группе – на 13,4% и на данном этапе у опытных овец концентрация диеновых конъюгатов была выше чем у контрольных на 26,5%. По завершении опыта, через десять суток после завершения транспортировки овец в первой группе уровень диеновых конъюгатов был ниже чем во второй группе на 28,1%.

Значимые изменения уровня малонового диальдегида у овец из обеих групп зафиксированы через пять суток после завершения транспортировки животных. В первой группе произошло увеличение по данному параметру на 5,56%, а во второй группе – на 33,1%, разница между группами составила 29,6% в сторону большего в контрольной группе и была статистически достоверна. За пять последующих суток произошло незначительное уменьшение концентрации малонового диальдегида в обеих группах. Достоверная разница по завершении эксперимента между первой и второй группами составляла 28,3%.

Одним из наиболее критических показателей во время воздействия стресс-факторов является динамика живой массы. При анализе результатов взвешивания овец установлено, что за 10 дней опыта животные первой группы потеряли в среднем по 0,87 кг, а животные второй группы – по 2,65 кг (таблица 91).

Таблица 91 – Динамика живой массы овец, кг (n=20)

Группа	До введения	Через 10 часов после доставки	Через 5 суток после доставки	Через 10 суток после доставки
1	38,51±2,92	38,56±2,93	37,93±2,74	37,64±2,82
2	36,92±2,34	36,84±2,37	34,18±2,42	34,27±2,61

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что транспортировка животных является мощным стресс-фактором, вследствие чего происходит уменьшение живой массы и нарушение биохимических процессов. В результате снижения активности ферментативного звена антиоксидантной системы защиты происходит активация свободнорадикальных реакций в организме и накопление в крови большого количества продуктов перекисного окисления липидов. Мы считаем, что динамика диеновых конъюгатов и малонового диальдегида установленная в данном эксперименте свидетельствует о том, что патогенетическое

воздействие транспортного стресса обусловлено не только и не на столько транспортировкой, но еще и адаптацией животных к новым условиям содержания. Установлено, что применение препарата «Мебисел» способствовало активизации ферментативного антиоксидантного звена, уменьшению концентрации побочных продуктов свободно-радикальных реакций, уменьшению потери живой массы.

Применение антиоксидантного препарата для животных и полиоксидола для профилактики технологического стресса при проведении стрижки овец. В качестве этиологических факторов, приводящих к деградации механизмов биологической защиты от окислительного поражения в организме, могут выступать различные экзогенные стрессовые воздействия на сельскохозяйственных животных и большинство из них могут быть связаны с технологическими процессами по содержанию животных, климатическими изменениями, проводимыми лечебно-профилактическими мероприятиями, нарушением условий кормления и зоогигиенических параметров.

Исходя из этого, целью, которую мы преследовали в данном эксперименте, являлось испытание эффективности новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов и апробация схемы их применения овцам в условиях окислительного стресса.

Эксперименты проводили на базе СПК «Новомарьевский» в весенне-летний период. Наблюдения начинали с момента перевода животных на пастбищное содержание и до проведения стрижки. Для проведения опыта было сформировано три группы овцематок северокавказской мясошерстной породы численностью по 20 животных в каждой. По плану исследований животные первой группы предназначались для испытания «Полиоксидол», а животные из второй группы – Антиоксидантного препарата для животных (далее Антиоксидантный препарат), животные третьей группы служили контролем. Лекарственные средства ввели внутримышечно из расчета: полиоксидол – 1 мл на 10 кг, антиоксидантный препарат – 0,3 мл на 10 кг

массы тела. Инъекции производили двукратно – за двое суток перед выгоном на пастбище и за пять суток до стрижки. Кровь для анализа брали из яремной вены перед каждым введением препаратов и через пять суток после стрижки.

В образцах сыворотки крови, полученных до применения препаратов, отмечено увеличение количества продуктов перекисного окисления липидов на фоне уменьшения активности антиоксидантных ферментов (таблица 92).

Таблица 92 – Показатели антиоксидантной защиты овец, (n=20)

Группа	Глутатион восстановл., ммоль/л	Активность каталазы, мкМ H ₂ O ₂ / л·мин·10 ³	Активность ГПО, мкМ G-SH/л ·мин·10 ³
До введения препаратов			
1	0,46±0,04	20,54±1,27	8,61±0,69
2	0,49±0,04	19,31±1,13	8,92±0,74
3	0,49±0,04	21,12±1,41	8,18±0,86
Через 26 суток (за 5 дней до стрижки)			
1	0,49±0,04	25,82±1,89*	12,13±0,94*
2	0,51±0,04	24,15±1,93	13,42±1,01*
3	0,41±0,03	19,42±1,44	7,42±0,69
Через 36 суток (через 5 дней после стрижки)			
1	0,49±0,04*	26,72±2,08*	10,21±1,27*
2	0,52±0,05*	25,04±1,97*	11,13±0,98*
3	0,34±0,03	15,11±1,16	7,01±0,81

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой

За время проведения эксперимента произошло значительное, статистически достоверное уменьшение восстановленного глутатиона в контрольной группе – на 30,6%, а в опытных группах на этом фоне произошло незначительное увеличение. Так, через 26 суток с момента первого введения препаратов разница между контрольной группой первой группой составила 16,3%, а относительно второй группы – 19,6% соответственно. Через пять суток после проведенной стрижки овец разница по данному параметру в отношении третьей группы была статистически

достоверна. При этом в первой группе уровень восстановленного глутатиона был выше на 30,6%, а во второй – на 34,6% чем в третьей группе.

Активность каталазы в крови овец за пять суток до стрижки была выше во второй группе по сравнению с контрольной на 19,4%, а в первой группе – статистически достоверно выше чем в контрольной на 24,8%. Через пять суток после проведения стрижки разница между контрольной группой и опытными была значительной и достоверной и составила относительно первой группы 43,4% и относительно второй группы – 39,7% соответственно

Активность глутатионпероксидазы значительно возросла в крови овец после введения полиоксидола и антиоксидантного препарата и сохранялась на протяжении длительного времени. За пять суток до стрижки зафиксирована статистически достоверная разница между первой и третьей группой на уровне 38,8% и между второй и третьей – 44,7% соответственно. Стрижка, как стресс-фактор, повлияла на активность данного фермента у животных всех групп и способствовала ее снижению в первой группе на 15,8%, во второй группе – на 17% и в третьей группе – на 5,53%. Но при этом в контрольной группе данный показатель был статистически достоверно ниже чем в первой группе на 31,3% и чем во второй группе – на 37% соответственно.

Концентрация диеновых конъюгатов ощутимо снизилась в крови животных из первой и второй групп после введения им препаратов, обладающих антиоксидантным действием (таблица 93). За пять суток до проведения стрижки она была достоверно ниже в первой группе на 25,9% и во второй группе – на 41,6% чем в третьей группе. Через пять суток после стрижки отмечено ее значимой увеличение во всех группах, но в большей степени это произошло в контрольной группе. разница на данном этапе относительно третьей группы бала статистически достоверна и выражалась в первой группе в 48,3% и во второй группе – в 58,6% соответственно.

Таблица 93 – Концентрация продуктов перекисного окисления в крови и динамика живой массы овец, (n=20)

Группа	ДК, ед. опт. Пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л	Живая масса, кг
До введения препаратов			
1	0,34±0,02	0,41±0,03	55,24±3,24
2	0,37±0,03	0,44±0,04	52,72±2,73
3	0,33±0,03	0,42±0,04	57,14±4,39
Через 26 суток (за 5 дней до стрижки)			
1	0,27±0,02*	0,30±0,03*	56,11±3,68
2	0,24±0,02*	0,37±0,03	54,37±3,19
3	0,34±0,03	0,41±0,04	55,21±4,62
Через 36 суток (через 5 дней после стрижки)**			
1	0,31±0,03*	0,36±0,03*	54,13±3,21
2	0,29±0,03*	0,42±0,04	53,16±3,04
3	0,46±0,05	0,58±0,05	53,41±3,89

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; ** живая масса с учетом настрига шерсти

Концентрация малонового диальдегида в крови овец из третьей группы значительно и достоверно превышала значения данного показателя в первой и во второй группе на 40% и 13,5% соответственно через двадцать шесть суток после начала эксперимента. Проведение стрижки способствовало увеличению количества этого продукта пероксидации в крови овец из всех групп. На завершающем этапе опыта, через пять суток после стрижки, в первой группе его уровень был ниже чем в третьей на 61,1%, а во второй – на 38,1% соответственно.

Анализируя данные таблицы 120 можно отметить что, у контрольных животных живая масса уменьшилась на 3,73 кг (6,5%) за время проведения опыта, в первой группе – уменьшилась на 1,1 кг (2%), в то время как во второй увеличилась на 0,4 кг (0,8%) соответственно.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что в весенне-летний период у овец возникают стрессовые ситуации приводящие к нарушению в

состоянии внутреннего гомеостаза организма и в частности системы антиоксидантной защиты. Стрижка овец является одним из мощнейших стресс-факторов за весь период эксплуатации этого вида животных. Ее проведение провоцирует снижение активности антиоксидантных ферментов в крови овец и значительное увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Одним из негативных последствий проведения этой технологической операции является потеря массы тела у овец. Результаты эксперимента доказали, что применение антиоксидантных препаратов и в частности «Полиоксидола» и «Антиоксидантного препарата для животных» способствует оптимизации показателей антиоксидантной защиты организма и концентрации продуктов липопероксидации в крови овец, а также способствует сокращению потери живой массы после стрижки. В связи с этим рекомендуется проводить профилактическое введение лекарственных средств, обладающих антиоксидантным эффектом, за сутки до начала выпасного периода у овец и за сутки до проведения стрижки.

Фармакопрофилактика технологического стресса с применением антиоксидантных и антистрессовых препаратов. Многие ученые высказывают мнение о том, что стресс неизменно связан с нарушением оксидантно – антиоксидантного равновесия и именно это может находиться в основе повреждения организма. Также говорится о том, что нарушение в работе системы антиоксидантной защиты организма выступает стартовым механизмом в развитии большинства известных патологий у человека и животных.

Проведенные эксперименты, результаты которых были изложены в п. 2.2.5., дали нам основание полагать, что комплексное применение препаратов с выраженным антиоксидантным и антистрессовым эффектом может быть более эффективно в производственных условиях, чем их введение по отдельности. Исходя из этого, целью исследования являлось изучение эффективности препаратов «Мебисел» и «Полиоксидол» при проведении

профилактики транспортного стресса у овец. В качестве объекта исследования выступали овцы северокавказской мясошерстной породы возрастом 2-3,5 лет. Транспортировка осуществлялась автотранспортом, в закрытых полуприцепах, в летний период, ночное время. Длительность ее, без погрузочно-разгрузочных мероприятий, составила 5,5 часов. Отобрали 60 овцематок, которых по принципу парных аналогов разделили на четыре группы – по 15 животных в каждой. Овцам из первой группы лечебно-профилактических средств не применяли, они выступали в качестве контроля. За 12 часов до начала погрузки и через сутки после завершения транспортировки животным из второй группы вводили внутримышечно препарат «Мебисел» из расчета 1 мл на 50 кг живой массы. В третьей группе – аналогично препарат «Полиоксидол» в дозе 2,5 мл на 50 кг массы тела. В четвертой группе аналогично использовали комбинацию этих препаратов.

Проведенные исследования показали, что транспортировка и приспособление к новому месту содержания вызвали значительные изменения некоторых биохимических показателей у овец (таблица 94).

В частности, через сутки после выгрузки из транспортных полуприцепов произошло резкое возрастание уровня кортизола во всех группах. Так, в первой группе содержание данного гормона увеличилось более чем в три раза, во второй – в 2 раза, в третьей – в 2,5 раз и в четвертой – в 1,7 раз соответственно. В последующих исследованиях регистрировали снижение уровня кортизола и, несмотря на значительное уменьшение, через четырнадцать суток после завершения транспортировки в первой группе значения достоверно превышали на 48,9% таковые во второй, на 36,9% - в третьей группе и более чем в два раза были больше чем в четвертой группе. При этом наблюдалась значительная разница по уровню кортизола между опытными группами. Так, через сутки после завершения транспортировки, уровень кортизола в четвертой группе был ниже чем во второй группе на 10,5% и ниже чем в третьей группе – на 36,8%, а через неделю после доставки животных – в четвертой группе данный показатель был ниже чем во второй

на 6,3% и ниже чем в третьей – на 38% соответственно. По завершению эксперимента, через четырнадцать суток после транспортировки овец, в крови животных из четвертой группы уровень кортизола был ниже чем во второй группе на 10,8% и ниже чем в третьей группе – на 27,7%. На протяжении всего посттранспортного периода, зафиксированного опытными исследованиями, уровень этого гормона в третьей группе, в которой мебисел не применяли, был статистически достоверно выше не только относительно контроля, но и в сравнении со второй и третьей группами.

Таблица 94 – Биохимические показатели овец, (n=15)

Группа	Кортизол, нмоль/л	ДК, опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л	ГПО, мкМ G-SH/л мин·10 ³	Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ / л·мин·10 ³	Глутатион восст., ммоль/л
До транспортировки						
1	27,12±1,62	0,28±0,02	1,16±0,08	6,34±0,48	23,88±1,68	0,32±0,02
2	25,46±1,49	0,31±0,02	1,20±0,08	5,91±0,39	24,10±1,79	0,30±0,002
3	26,30±1,88	0,29±0,02	1,11±0,07	6,06±0,43	22,19±1,50	0,33±0,02
4	27,62±1,79	0,30±0,02	1,19±0,08	5,98±0,37	23,26±1,63	0,29±0,02
Через 1 сутки после транспортировки						
1	103,16±7,99	0,69±0,05	1,39±0,10	5,51±0,35	17,29±1,23	0,23±0,02
2	51,38±3,67*	0,47±0,04*	1,27±0,09	11,34±0,82*	26,42±1,88*	0,26±0,02
3	70,28±5,28***	0,37±0,03*	1,24±0,09	11,95±0,90*	31,94±2,28**	0,29±0,02*
4	45,96±3,31*	0,33±0,02**	1,22±0,09	12,19±0,93*	33,18±2,41**	0,29±0,02*
Через 7 суток после транспортировки						
1	86,41±6,35	0,76±0,06	2,28±0,16	5,74±0,41	25,56±1,74	0,19±0,02
2	44,72±3,19*	0,41±0,04*	1,54±0,11*	11,95±0,88*	33,61±1,46*	0,34±0,02*
3	66,92±5,13***	0,32±0,02*	1,10±0,08**	12,22±0,93*	37,19±2,69*	0,37±0,02*
4	41,90±2,95*	0,29±0,02**	0,95±0,07**	12,84±0,92*	39,23±2,72*	0,39±0,03*
Через 14 суток после транспортировки						
1	68,42±5,44	0,62±0,05	2,37±0,17	6,91±0,49	26,87±1,86	0,31±0,02
2	34,97±2,37*	0,34±0,02*	1,16±0,08*	10,14±0,66*	31,59±2,19	0,40±0,03*
3	43,12±3,08***	0,28±0,02*	0,92±0,07**	11,21±0,78*	34,18±1,53*	0,43±0,03*
4	31,18±2,22*	0,25±0,02**	0,88±0,07**	11,89±0,87*	34,82±1,62*	0,49±0,03**

* - разница статистически достоверна между данной и контрольной группой;

** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и второй группой;

*** - разница статистически достоверна между данной и другими группами

Через сутки поле транспортировки увеличилась концентрация диеновых конъюгатов, в первой группе повышение составило 59,4%, во второй – 34%, в третьей – 21,6% и в четвертой – 9,1% соответственно. По завершении эксперимента статистически достоверная разница между группами была значительна и составляла относительно контроля во второй группе 45,1%, в третьей – 54,8% и в четвертой – 59,6% соответственно. Наиболее низкий уровень этого продукта липопероксидации через сутки после завершения транспортировки был в четвертой группе и его значения находились на более низком уровне чем во второй группе на 29,8% и по сравнению с третьей группой – на 10,8%. Данная разница сохранялась до конца эксперимента и была достоверна между четвертой и второй группой.

Динамика малонового диальдегида поначалу характеризовалась небольшим изменением, но через 14 суток после транспортировки в контроле этого продукта было больше на 51% чем во второй группе, на 61,2% - чем в третьей и на 62,8% - чем в четвертой. Отмечена ощутимая разница по данному показателю между теми группами, в которых применяли препарат «Полиоксидол», и второй группой, с седьмых суток и до завершения эксперимента она характеризовалась статистической достоверностью. Но при этом самая низкая концентрация малонового диальдегида была в четвертой группе и ее значения отличались от таковых во второй группе и в третьей группе через семь суток после завершения транспортировки на 38,3% и 13,6%, а через четырнадцать суток – на 24,1% и 4,3% соответственно.

Уровень активности глутатионпероксидазы в первой группе за сутки, прошедшие с начала исследований, незначительно снизился, в то время как в остальных группах произошел резкий подъем по данному показателю. В пробах крови, полученных через одни и семь суток после завершения транспортировки, активность глутатионпероксидазы была ниже в контроле по сравнению с остальными группами более чем в два раза. При лабораторном исследовании проб крови, полученных через четырнадцать суток после завершения транспортировки, отмечено снижение активности

глутатионпероксидазы в опытных группах на фоне увеличения данного показателя в контрольной группе. Но при этом разница между ними была статистически достоверна и значительна и составила относительно второй группы 46,7%, относительно третьей группы – 62,2% и относительно четвертой группы 72% соответственно.

Активность каталазы значительно снизилась в первой группе после воздействия стресс фактора. Через сутки после доставки овец на новое место содержания в контроле активность этого фермента была статистически достоверно ниже чем во второй группе на 52,8%, чем в третьей группе – на 84,7% и по сравнению с четвертой группой – на 91,9%. При этом отмечено, что данный показатель в третьей и четвертой группах был достоверно выше чем во второй группе. При анализе результатов лабораторного исследования крови, полученной через семь суток после завершения транспортировки, разница по уровню активности каталазы между контрольной группой и опытными значительно сократилась, но при этом была достоверна и составляла в сравнении со второй группой 31,5%, относительно третьей группы – 45,5% и относительно четвертой группы – 53,5%. В это время в четвертой группе данный показатель был выше чем во второй и третьей группах на 16,7% и 5,5% соответственно. По окончании опыта, через четырнадцать суток после доставки овец, активность этого фермента была ниже в первой группе на 17,6% чем во второй группе, на 27,2% - чем в третьей группе и на 29,6% - чем в четвертой группе.

Уровень восстановленного глутатиона в крови снизился во всех группах за сутки прошедшие с момента завершения транспортировки овец. В это время в контрольной группе он был ниже чем во второй группе на 13,1% и достоверно ниже чем в третьей и четвертой группах на 26,1%. Через семь суток после доставки овец данный показатель значительно снизился в контрольной группе на фоне его повышения в опытных группах. На данный момент достоверная разница между первой группой и второй группой составила 78,9%, между первой и третьей – 94,7% и между первой и

четвертой – 105,2%. За последующие семь суток уровень восстановленного глутатиона возрос во всех группах, и был достоверно ниже в первой группе на 29% чем во второй группе, на 38,7% – чем в третьей группе и на 58% - по сравнению с четвертой группой. По завершению опыта самый высокий уровень восстановленного глутатиона был зафиксирован в четвертой группе и превышал он аналогичный показатель во второй группе на 22,5% и в третьей группе – на 13,9% соответственно.

Взвешивание животных до начала эксперимента и по его завершении показало, что в первой группе живая масса овец в среднем уменьшилась на 4,8 кг, во второй – на 1,7 кг, в третьей – на 2,3 кг и в четвертой – на 1,4 кг соответственно.

Анализ результатов исследования подтверждает, что транспортировка овец и их адаптация к новым условиям являются мощнейшим стресс-фактором. В организме одним из путей ответа на воздействие этого фактора является возрастание уровня кортизола и интенсификация перекисного окисления липидов, выражающаяся в значительном повышении его токсичных метаболитов. Применение препарата «Мибисел» обладающего комплексным седативным и антиоксидантным действием позволяет добиться значительного снижения концентрации продуктов липоперекисных реакций и дает возможность контролировать уровень кортизола. Препарат «Полиоксидол» при введении в организм показал выраженный антиоксидантный эффект. Механизм антиоксидантного действия обоих препаратов связан с активизацией ферментативного звена антиоксидантной защиты, в частности к увеличению активности селензависимой глутатионпероксидазы и каталазы, что способствует сохранению и увеличению уровня восстановленного глутатиона в крови. Профилактика технологического стресса во время транспортировки позволяет уменьшить потери живой массы у овец и способствует более быстрой адаптации животных к новым условиям обитания. Установлено, что наибольший положительный эффект был получен от сочетанного применения

обсуждаемых препаратов. Исходя из этого, рекомендуется при проведении транспортировки овец их фармакологическая подготовка с применением антиоксидантных препаратов и седативных средств.

Профилактика технологического стресса у ягнят с сочетанным применением антиоксидантного и антистрессового препаратов. Целью данного этапа работы явилось изучение влияния новых антиоксидантных и антистрессовых препаратов на биохимические показатели и массу тела ягнят в условиях технологического стресса вызванного отбивкой. Объектом исследования явились баранчики северокавказской мясошерстной породы, которые были разделены по принципу аналогов на четыре группы. Каждая группа состояла из пятнадцати животных, которым на момент проведения эксперимента было по 4,5-5,5 месяцев. Первая группа служила контролем, им вводили по 3 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия внутримышечно за 12 часов до отбивки и через сутки после нее. Во второй группе вводили препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (антистрессовый препарат) внутримышечно из расчета 1 мл на 25 кг живой массы в те же сроки, что и в первой группе. Аналогично в третьей группе применяли антиоксидантный препарат для животных (антиоксидантный препарат) в дозе 0,75 мл на 25 кг массы тела, а в четвертой группе по этой схеме использовали композицию данных препаратов в такой же дозировке. В крови определяли уровень кортизола, концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и показатели активности ферментативного звена антиоксидантной системы, а также проводили взвешивание.

При анализе результатов биохимического исследования крови (таблица 95) установлено, что в результате воздействия стресс-фактора в крови резко увеличилась концентрация продуктов перекисного окисления липидов. Разница по данному показателями между контрольной группой и группами в которых проводили профилактику стресса была достоверной на протяжении всего эксперимента.

Таблица 95 – Уровень кортизола и продуктов перекисного окисления липидов в крови ягнят, (n=15)

№ гр.	Кортизол, нмоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л
За сутки до отбивки			
1	14,48±1,08	0,27±0,02	0,88±0,06
2	15,21±1,13	0,31±0,02	0,94±0,07
3	15,03±1,02	0,29±0,02	0,86±0,06
4	17,62±1,21	0,28±0,02	0,97±0,07
Через 2 суток после отбивки			
1	79,94±5,12	0,62±0,04	1,19±0,08
2	36,71±2,81**	0,40±0,03*	1,11±0,08
3	49,14±3,80*	0,33±0,02*	0,96±0,07
4	31,87±2,44**	0,31±0,02***	0,92±0,07*
Через 14 суток после отбивки			
1	83,11±5,85	0,71±0,05	1,93±0,14
2	37,43±2,73**	0,30±0,02*	1,38±0,09*
3	47,29±3,59*	0,24±0,02***	1,21±0,09*
4	30,21±2,26**	0,21±0,02***	1,14±0,08*
Через 28 суток после отбивки			
1	43,69±3,27	0,65±0,04	1,86±0,14
2	17,31±1,23**	0,29±0,02*	1,45±0,09*
3	26,46±1,49*	0,26±0,02*	1,30±0,09*
4	16,45±1,18**	0,25±0,02*	1,19±0,09*

Примечание: $p \leq 0,05$ – * - разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; ** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и третьей группой; *** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и второй группой.

Так, через двое суток во второй группе данный показатель был ниже чем в первой на 35,5%, в третьей и четвертой – на 46,7% и 50% соответственно. За семь последующих суток в первой группе концентрация диеновых конъюгатов возросла, а в остальных группах уменьшилась, что привело к увеличению разницы. В это время во второй группе значения этого параметра были ниже чем в первой группе на 57,7%, в третьей и четвертой – на 66,2% и 70,4% соответственно. Приблизительно такая же разница

сохранилась и через двадцать восемь суток после отбивки. При этом достоверная разница наблюдалась по данному показателю между четвертой и второй группами через двое и четырнадцать суток после отбивки.

Количество малонового диальдегида возрастало не так резко, но значительно во всех группах, и к 14 суткам проведения опыта повышение содержания этого продукта в крови составило в первой группе 54,4%, во второй группе – 31,9%, в третьей – 28,9% и в четвертой – 14,9% соответственно. На 28 сутки в контрольной группе животных уровень малонового диальдегида был больше чем у животных из второй группы на 22%, из третьей группы – на 30,1% и по сравнению с четвертой группой – на 36%. При том, в четвертой группе наблюдался наиболее низкий уровень этого продукта перекисного окисления липидов чем во второй и в третьей группе. Через двое суток разница составила между четвертой группой и второй и третьей группой 17,1% и 4,2%, через четырнадцать суток – 17,4% и 8,9% и через двадцать восемь суток – 17,9% и 8,4% соответственно.

Наибольшие изменения произошли относительно уровня кортизола в крови, который увеличился в первой группе за двое суток после отбивки в 5,5 раз, у овец, которым применяли антистрессовый препарат – в 2,4 раза, у животных, которым вводили антиоксидантный препарат в 3,2 раза, а в группе, где применяли комбинацию препаратов – в 1,6 раза соответственно. На 28 день эксперимента концентрация этого гормона снизилась во всех группах, но в пределах нормы была только во второй и четвертой. На 28 сутки после отбивки его уровень в контрольной группе был больше чем во второй группе на 60,4%, чем в третьей – на 39,4% и чем в четвертой группе – на 62,3%. С момента взятия крови через двое суток после отбивки ягнят и до завершения эксперимента наблюдалась достоверная разница по уровню кортизола между третьей группой и второй и четвертой группами. Самым низким данный показатель был в четвертой группе. Через двое суток после отбивки в четвертой группе концентрация данного гормона в крови ягнят из четвертой группы была ниже аналогичного показателя во второй группе на

13,2% и ниже чем в третьей группе – на 35,1%. Через четырнадцать суток в четвертой группе значения данного параметра были ниже чем во второй и в третьей группах на 19,3% и 36,1%, а через двадцать восемь суток – на 5% и 52,8% соответственно.

Рассматривая динамику восстановленного глутатиона, можно сделать вывод о том, что примененные препараты положительно повлияли на его уровень в крови ягнят (таблица 96). Наибольшие изменения зафиксированы в пробах крови, полученных на 14 сутки с момента отбивки. В это время данный показатель в контрольной группе был достоверно меньше чем во второй группе на 44,4%, чем в третьей группе – на 59,2% и по сравнению с четвертой группой – на 74,1% соответственно. При этом в первой группе количество глутатиона уменьшилось на 42,1%, а в остальных в разной степени увеличилось: во второй – на 10,5%, в третьей – на 20% и в четвертой – на 30,6%. В крови, полученной от ягнят через четырнадцать и двадцать восемь суток после отбивки, зафиксирована статистически достоверная разница по уровню восстановленного глутатиона между четвертой группой и второй группой.

Наиболее вероятно, обусловлено это изменением активности антиоксидантных ферментов. В частности, за двое суток после отбивки активность глутатионпероксидазы (в первой группе уменьшилась на 36,4%, а во второй группе – возросла на 19%, в третьей и четвертой – увеличилась на 30,1% и 32% соответственно. На 28 сутки данный показатель был выше по сравнению с контролем во второй группе – на 32,9%, в третьей – на 38,7% и в четвертой – на 73,3%. Через двое суток в четвертой группе уровень активности глутатионпероксидазы был выше чем в третьей группе на 5,5% и достоверно выше чем во второй группе – на 29,3%, через четырнадцать суток разница между этими группами составляла 19,8% и 7,11% соответственно. Через четырнадцать суток уровень этого фермента в четвертой группе статистически достоверно отличался от всех остальных групп. Он был выше

по сравнению со второй группой на 25% и относительно третьей группы – на 30,4%.

Таблица 96 – Активность ферментов системы антиоксидантной защиты организма ягнят, (n=15)

№ гр.	Активность ГПО, мкМ G-SH/л мин·10 ³	Активность каталазы, мкМ H ₂ O ₂ / л·мин·10 ³	Глутатион восст., ммоль/л
За сутки до отбивки			
1	8,26±0,61	26,64±1,91	0,38±0,02
2	7,49±0,53	23,86±1,77	0,34±0,02
3	7,93±0,65	25,19±1,79	0,36±0,02
4	8,13±0,59	26,41±1,83	0,34±0,02
Через 2 суток после отбивки			
1	5,52±0,41	19,37±1,38	0,32±0,02
2	9,25±0,68*	22,11±1,66	0,35±0,02
3	11,34±0,82*	29,27±2,07***	0,38±0,02*
4	11,96±0,90***	31,16±2,41***	0,35±0,02
Через 14 суток после отбивки			
1	7,68±0,64	22,59±1,61	0,22±0,02
2	10,81±0,74*	28,04±2,12	0,38±0,02*
3	12,09±0,86*	33,11±2,45*	0,45±0,03*
4	12,95±0,91*	33,47±2,53*	0,49±0,03***
Через 28 суток после отбивки			
1	7,32±0,52	20,42±1,43	0,27±0,03
2	9,73±0,69*	27,13±1,96*	0,39±0,02*
3	10,15±0,72*	30,30±2,14*	0,43±0,03*
4	12,69±0,94****	31,16±2,34*	0,47±0,03***

Примечание: $p \leq 0,05$ – * - разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; *** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и второй группой; **** - разница статистически достоверна между данной группой и остальными.

Аналогичные изменения наблюдались относительно активности каталазы: через 14 суток с момента отбивки данный показатель увеличился во второй группе на 14,9%, в третьей – на 23,9%, в четвертой – на 21,1%, а в первой наоборот зафиксировано уменьшение – на 15,2%. Анализ данных полученных при исследовании крови на 28 сутки свидетельствует о

значительной разнице в активности данного фермента между контрольной и остальными группами, которая составила относительно второй, третьей и четвертой групп – 32,8%, 48,4% и 52,6% соответственно. Через двое суток после отбивки активность каталазы во второй группе была достоверно ниже чем в третьей и четвертой группах на 32,4% и 40,9% соответственно. На протяжении всего эксперимента уровень активности каталазы в четвертой группе был выше чем во второй и в третьей группах. Так, через четырнадцать суток эта разница составила относительно второй группы 19,4% и относительно третьей группы –1,1%, а через двадцать восемь суток – аналогичные значения равнялись 14,8% и 2,8% соответственно.

Через 14 суток после отбивки масса тела ягнят из первой группы уменьшилась на 3,8 кг, во второй группе снижение веса составило 1,9 кг, в третьей – 2,4 кг и в четвертой – 1,6 кг. За последующие 14 суток наблюдался прирост живой массы. Анализ результатов взвешивания животных на 28 день после отбивки и их сопоставление с предыдущими указывает на то, что с 14 по 28 сутки опыта среднесуточный прирост живой массы у ягнят из контрольной группы составлял 197 г, у животных из второй группы – 234 г, в третьей группе – 216 г и в четвертой – 246 г соответственно.

Установлено, что отбивка ягнят является для них фактором, провоцирующим выраженную стресс-реакцию, которая проявляется резким повышением уровня кортизола в крови. В это время значительно возрастает количество продуктов перекисного окисления липидов, и эти показатели по праву могут выступать в качестве объективного маркера стресса в организме. Введение препаратов обладающих антистрессовыми и антиоксидантными свойствами за сутки до отбивки приводит к нормализации уровня кортизола, малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в крови и уменьшению потери живой массы. Нормализация течения перекисного окисления липидов при введении антиоксидантных и антистрессовых препаратов достигается за счет увеличения активности ферментов глутатионпероксидазы и каталазы и связанного с этим увеличения уровня восстановленного глутатиона в

организме. При этом комбинированное применение данных лекарственных средств дает более выраженный положительный эффект относительно всех исследованных показателей.

Профилактика транспортного стресса у коров с применением антистрессового и антиоксидантного препаратов. Целью, которая преследовалась на данном этапе, явилось изучение показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма коров в условиях технологического стресса и его фармакологической коррекции. Исследования проводили на базе ООО «Агропродукт» Шпаковского района Ставропольского края. В опытах использовали коров голштинской породы в период лактации в летнее время. Возраст животных на момент проведения экспериментов составлял от 4,5 до 7,5 лет, а средняя продуктивность 29 кг молока в сутки. Животные находились в условиях стойлово-выпасного содержания. В качестве стресс-факторов рассматривали транспортировку автотранспортом продолжительностью 3 часа 47 минут на расстояние 220 км в ночное время. Животных разделили с учетом принципа аналогов по 10 в каждой группе. Коровам из первой группы препаратов не вводили, они являлись контролем. Коровам из второй группы за 12 часов до транспортировки вводили препарат для коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных (антистрессовый препарат) из расчета 4 мл на 100 кг массы тела. Животным из третьей группы в это же время вводили внутримышечно антиоксидантный препарат для животных (антиоксидантный препарат) в дозе 3 мл на 100 кг живой массы. В четвертой группе аналогично применяли комбинацию этих препаратов. Получали пробы крови, в которых определяли уровень кортизола, активность ферментов глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза, уровень восстановленного глутатиона, а также продукты перекисного окисления липидов.

При анализе биохимических показателей подопытных коров установлено, что до проведения транспортировки уровень кортизола в крови

находился в пределах физиологических показателей, характерных для данного вида животных (таблица 97).

Таблица 97 – Уровень кортизола и продуктов перекисного окисления в крови коров, (n=10)

Группа №	Кортизол, нмоль/л	ДК, ед. опт. пл. / мг липидов	МДА, мкмоль/л	Основания Шиффа, отн. ед./мл сыворотки
До транспортировки				
1	18,43±1,29	0,36±0,02	1,46±0,10	0,31±0,02
2	17,88±1,13	0,34±0,02	1,39±0,08	0,29±0,02
3	19,34±1,31	0,37±0,02	1,49±0,11	0,32±0,02
4	20,12±1,36	0,39±0,03	1,45±0,09	0,29±0,02
Через 1 сутки после транспортировки				
1	92,69±6,71	0,88±0,06	1,79±0,13	0,37±0,02
2	36,97±2,62**	0,64±0,04*	1,65±0,11	0,34±0,02
3	68,72±4,82*	0,52±0,04***	1,53±0,11	0,34±0,02
4	30,26±2,20**	0,47±0,03***	1,38±0,10*	0,31±0,02*
Через 7 суток после транспортировки				
1	76,41±5,45	0,73±0,05	2,43±0,17	0,58±0,04
2	30,39±2,33**	0,55±0,04*	1,96±0,14*	0,46±0,03*
3	53,51±3,76*	0,46±0,04*	1,83±0,13*	0,39±0,03*
4	26,91±1,95**	0,41±0,03***	1,50±0,10***	0,37±0,02***
Через 14 суток после транспортировки				
1	55,41±4,13	0,68±0,05	2,13±0,14	0,61±0,04
2	28,17±1,85**	0,49±0,04*	1,80±0,13	0,44±0,03*
3	39,73±2,94*	0,35±0,02***	1,53±0,11*	0,36±0,02***
4	25,68±1,78**	0,31±0,02***	1,19±0,08****	0,33±0,02***

* - разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; ** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и третьей группой; *** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и второй группой; **** - разница статистически достоверна между данной и другими группами.

Уже через сутки после доставки скота на новое место пребывания произошел большой выброс этого гормона в организм, но в разных группах наблюдалась не одинаковая картина. У контрольных коров увеличение за первые сутки составило около пяти раз, а в последующем наблюдалось

постепенное уменьшение данного показателя. В группе, где применяли антистрессовый препарат, за аналогичный период повышение составило 2,1 раза, а у коров получавших полиоксидол – 3,8 раза. Самый низкий уровень гормона наблюдался после применения комбинации препаратов, с увеличением в 1,5 раза. При статистической обработке данных установлено, что через семь суток уровень кортизола в первой группе был выше изначальных значений в 4,1 раза, во второй – в 1,7 раз, в третьей – в 2,7 раз и в четвертой – в 1,3 раза соответственно. К четырнадцатому дню эксперимента произошло уменьшение количества кортизола в крови во всех группах, но при этом, оно было выше физиологического и превосходило стартовые данные в первой группе в 3 раза, во второй – в 1,6 раз, в третьей – в 1,9 раз и в четвертой – в 1,3 раза соответственно. Установлено, что начиная с первых суток после завершения транспортировки коров и до завершения эксперимента, уровень кортизола в третьей группе статистически достоверно отличался не только от аналогичного показателя в контроле, но и от зафиксированного во второй и в четвертой группах.

Рассматривая динамику концентрации продуктов перекисного окисления липидов в пробах крови, полученных через сутки после начала опыта, зафиксирован большой всплеск уровня диеновых конъюгатов у подопытных животных: в первой группе – в 2,4 раза, во второй группе – в 1,9 раза, в третьей группе – в 1,4 раза и в четвертой – в 1,2 раза.

В последующих исследованиях установлено некоторое снижение этого параметра во всех группах, но по окончании разница была значительной и выражалась она в том, что в контрольной группе наблюдалось в крови животных больше диеновых конъюгатов чем во второй на 28%, чем в третьей – на 49% и чем в четвертой – на 54,4 % соответственно. При статистической обработке данных установлено, что уровень диеновых конъюгатов был наиболее низким в четвертой группе и отличался он через сутки после завершения транспортировки от такового в третьей группе на 9,6% и достоверно отличался от определенного во второй группе на 26,6%.

Практически такая же разница была обнаружена через семь суток после доставки животных к новому месту эксплуатации. По завершению эксперимента, во второй группе концентрация данного продукта перекисного окисления липидов была достоверно выше чем в третьей и четвертой группах.

Концентрация малонового диальдегида за сутки с начала исследований увеличилась не значительно в сравнении с остальными показателями. Так, в контрольной группе повышение составило 18%, во второй – 15,7%, в третьей – 2,6%, а в четвертой – наоборот, произошло уменьшение на 4,8%. Пик возрастания уровня данного продукта обнаружен в пробах крови полученных через семь суток после перевозки животных. При этом в первой группе оно составило 39,9%, у коров, которым вводили антистрессовый препарат, - 29,1%, в группе, где применяли полиоксидол, - 18,6% и у животных, которым назначали комбинированную профилактику, - 3,3% соответственно. В пробах крови, полученных в завершении эксперимента, наблюдалась ощутимая разница между группами в содержании малонового диальдегида. Больше всего оно было в первой группе: на 15,5% - чем во второй, на 28,1% - чем в третьей и на 44,1% - чем в четвертой. Через семь суток после завершения транспортировки в четвертой группе концентрация малонового диальдегида была ниже чем в третьей группе на 18% и достоверно ниже чем во второй группе на 23,5%. Через четырнадцать суток после завершения транспортных мероприятий в отношении коров в четвертой группе значения по данному показателю были статистически достоверно ниже чем во всех остальных группах.

Аналогичная картина наблюдалась относительно концентрации флуоресцирующих оснований Шиффа. Но при этом, к окончанию опыта установлена еще большая разность цифр. Расчет показал, что во второй группе их было меньше чем в контроле на 27,8%, в третьей – на 40,9% и в четвертой – на 45,9% соответственно. При этом разница между четвертой группой, в которой данный показатель был ниже чем в остальных, достигла

статистической достоверности на седьмые сутки после завершения транспортировки относительно значений, отмеченных во второй группе, и равнялась 19,5%. Через четырнадцать суток после прибытия коров к новому месту содержания во второй группе концентрация шиффовских оснований была достоверно выше чем в третьей и в четвертой группах.

Воздействие стресс-фактора оказало значительное влияние на состояние ферментативного звена системы антиоксидантной защиты и динамику восстановленного глутатиона у коров (таблица 98). В частности, во всех группах увеличилась активность супероксиддисмутазы. Наибольшие значения этого увеличения отмечены в пробах крови, которые получили через семь суток после проведения транспортировки, и составили они в первой группе 13,4%, во второй – 19%, в третьей – 35,1% и в четвертой – 39,8%. На момент завершения опыта наименьший уровень активности данного фермента наблюдался в контрольной группе, разница между ней и второй группой составляла 12,3%, относительно третьей – 24,7% и между ней и четвертой – 28,9% соответственно. Отмечено, что чрез сутки после завершения транспортировки коров, в четвертой группе активность супероксиддисмутазы была выше чем в остальных группах, выше чем в третьей группе на 4,5% и достоверно выше чем во второй группе – на 29,6%. Через четырнадцать суток после доставки животных к месту содержания данный показатель был выше в четвертой группе чем в третьей группе на 5,9% и достоверно выше чем во второй группе на 23,3%.

Наибольшие изменения наблюдались в динамике активности глутатионпероксидазы, которая к седьмым суткам увеличилась относительно первоначальных значений в первой группе на 19%, во второй – в 2,2 раза, в третьей – в 2,4 раза и в четвертой – в 2,5 раз. Такую картину можно объяснить присутствием в составе использованных препаратов неорганических и органических соединений селена, являющегося составной частью активного центра этого фермента. Поэтому не удивительно, что к четырнадцатым суткам в группах, в которых применяли данные препараты,

активность глутатионпероксидазы была выше. В частности разница между контролем и второй группой выражалась в 1,7 раза, относительно третьей – 1,9 раз и относительно четвертой – 2,3 раз.

Таблица 98 – Показатели системы антиоксидантной защиты у коров,
(n=10)

Группа №	СОД, ед. акт./мг гемоглобина	ГПО, мкМ G-SH/л мин·10 ³	Каталаза, мкМ H ₂ O ₂ / л·мин·10 ³	Глутатион восстановленный, ммоль/л
До транспортировки				
1	0,58±0,04	4,76±0,33	20,37±1,41	0,26±0,02
2	0,64±0,04	5,12±0,42	21,14±1,46	0,29±0,02
3	0,61±0,04	4,91±0,36	20,54±1,44	0,27±0,02
4	0,59±0,04	5,06±0,39	21,42±1,49	0,30±0,02
Через 1 сутки после транспортировки				
1	0,62±0,04	5,33±0,48	19,45±1,41	0,17±0,02
2	0,71±0,05*	9,41±0,67	23,13±1,64	0,22±0,02
3	0,88±0,06*	9,94±0,73	24,27±1,88	0,24±0,02*
4	0,92±0,06***	10,12±0,72	24,98±1,66	0,26±0,01*
Через 7 суток после транспортировки				
1	0,67±0,05	5,88±0,40	23,70±1,62	0,19±0,02
2	0,79±0,05	11,49±0,76*	29,25±2,07*	0,30±0,02*
3	0,94±0,06*	11,92±0,82*	34,21±2,48*	0,34±0,02*
4	0,98±0,07*	12,64±0,84*	35,16±2,60*	0,42±0,03****
Через 14 суток после транспортировки				
1	0,64±0,05	5,42±0,42	24,20±1,65	0,20±0,02
2	0,73±0,05	9,22±0,65*	27,63±1,79	0,33±0,02*
3	0,85±0,06*	10,40±0,74*	30,86±2,12*	0,36±0,02*
4	0,90±0,06***	12,39±0,79***	32,74±2,46*	0,47±0,03****

* - разница статистически достоверна между данной и контрольной группой; *** - разница статистически достоверна между данной, контрольной и второй группой; **** - разница статистически достоверна между данной и другими группами.

Уровень активности каталазы также значительно увеличился под воздействием антистрессового препарата, полиоксидола и их комбинации. На четырнадцатые сутки он был выше чем в контрольной группе у животных из

второй группы на 12,4%, в третьей группе – на 21,6% и в четвертой группе – на 26,1%.

Количество восстановленного глутатиона в контрольной группе за время проводимого опыта уменьшилось на 23%, в то время как во второй группе увеличилось на 12,1%, в третьей на 25% и в четвертой – на 36,2%. Разница между первой и второй группой составила 39,4%, относительно третьей – 44,4%, а в четвертой группе восстановленного глутатиона было больше чем в контроле в 2,3 раза. При этом установлено, что данный показатель был выше в четвертой группе по сравнению с остальными на протяжении всего опытного периода, а начиная с седьмых суток после завершения транспортировки, различия были статистически достоверны.

Подводя итоги проведенным исследованиям можно отметить, что транспортировка и смена места обитания дойных коров является сильным стрессирующим фактором для их организма. Развивающийся технологический стресс сопровождается повышением уровня кортизола. Наблюдается значительная интенсификация процессов перекисного окисления липидов с повышением в крови концентрации его продуктов. Применение препарата для коррекции стрессовых состояний способствовало нормализации уровня кортизола в крови, тем самым обеспечивая антистрессовый эффект. Введение животным полиоксидола сопровождалось выраженным антиоксидантным действием. Изучаемые препараты влияли на активность антиоксидантных ферментов и количество глутатиона в крови, что в конечном итоге приводило к снижению в крови количества диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и флуорисцирующих оснований Шиффа. Установлено, что наиболее оптимальная клиническая картина крови у коров наблюдалась при комбинированном применении разработанных лекарственных форм. Таким образом, напрашивается вывод о том, что во время транспортировки крупного рогатого скота молочного направления необходимо производить фармакологическую подготовку животных с использованием антиоксидантных и седативных лекарственных средств.

2.2.10. Определение экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения болезней сельскохозяйственных животных

Экономическая эффективность применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у коров. Расчет экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период производили с учетом результатов проведенных экспериментов и использованием исходных данных по продуктивности, стоимости продукции, лечебно-профилактических средств и трудозатрат (таблица 99).

За предотвращенный экономический ущерб (P_y) принимали сумму предотвращенных затрат на лечение коров и предотвращенных потерь, связанных с уменьшением количества получаемой продукции и рассчитывали по формуле 4:

$P_{y(\text{мебисел})} = [(14266,0 - 7582,0) + (81785,9 - 57861,5)] - 5073,6 = 25534,8$ рублей;

$P_{y(\text{АПЖ})} = [(6152,0 - 3352,0) + (42417,9 - 27778,5)] - 3436,8 = 14002,6$ рублей;

$P_{y(\text{полиоксидол})} = [(10934,0 - 7582,0) + (73380,6 - 57512,2)] - 10452,0 = 8768,4$ рублей.

Дополнительную стоимость (D_c), полученную за счет увеличения количества производимой продукции и повышения ее качества в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период, определяли по формуле 9:

$D_{c(\text{мебисел})} = (17538,9 - 14602,2) \times 20 = 58734,0$ рублей;

$D_{c(\text{АПЖ})} = (19183,4 - 15794,9) \times 10 = 33885,0$ рублей;

$D_{c(\text{полиоксидол})} = (16572,0 - 13788,9) \times 20 = 55662,0$ рублей.

Таблица 99 – Исходные данные для расчета эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений у коров в послеродовой период

Показатель		Мебисел		Антиоксидантный препарат для животных		Полиокидол	
		О	К	О	К	О	К
Группа ^А		О	К	О	К	О	К
Количество животных в группе, шт		20	20	10	10	20	20
Количество заболевших животных, шт		5	9	2	4	7	5
В том числе	Эндометрит	1	3	1	1	1	2
	Задержание последа	3	2	-	1	3	3
	Субъинволиция матки	1	4	1	2	1	2
Средний удой от здоровых животных, л		23,2±1,42		21,9±1,84		24,1±2,06	
Средняя молочная продуктивность, л		19,41±1,73	16,16±1,99	21,23±2,10	17,48±2,26	18,34±1,92	15,26±2,14
Средняя стоимость 1 л молока, руб		30,12					
Оценочная стоимость 1 мл препарата		4,32	-	5,38	-	6,21	-
Затраты на профилактику ^С , руб		5073,6	-	3436,8	-	10452,0	-
Лечение, в	Эндометрита, руб	1962,0					
	Задержание последа, руб	1410,0					
	Субъинволиция матки, руб	1390,0					
Затраты на лечение, руб		7582,0	14266,0	3352,0	6152,0	7582,0	10934,0
Ущерб, руб	Молоко	15961,5	23965,9	5638,5	9755,9	20594,2	23480,6
	Семя	33600,0	43200,0	16800,0	22800,0	29280,0	37920,0
	Приплод	8300,0	14620,0	5340,0	9862,0	7641,0	11980,0

Примечания:

^А О – группа в которой применялся препарат с профилактической целью, К – контрольная группа; ^В Стоимость лечения заболевания у одного животного с использованием терапевтических схем, применяемых в условиях базового предприятия, с учетом трудозатрат; ^С Стоимость профилактики с учетом трудозатрат.

Экономию трудовых и материальных средств (Эз), обусловленную изменением текущих производственных затрат на ветеринарные мероприятия, определяли по формуле 10:

$$\text{Эз}_{(\text{мебисел})} = [(713,3 + 0,041 \times 0) - (379,1 + 0,041 \times 253,7)] \times 20 = 6476,0$$
 рублей;

$$\text{Эз}_{(\text{АПЖ})} = [(615,2 + 0,041 \times 0) - (335,2 + 0,041 \times 343,7)] \times 10 = 2660,0$$
 рублей;

$$\text{Эз}_{(\text{полиоксидол})} = [(546,7 + 0,041 \times 0) - (379,1 + 0,041 \times 521,2)] \times 20 = 2924,0$$
 рублей.

Экономический эффект, полученный в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период у коров (Эв), определяли по формуле 11:

$$\text{Эв}_{(\text{мебисел})} = 25534,8 + 58734,0 + 6476,0 - 12655,6 = 78089,2 \text{ рублей}$$

$$\text{Эв}_{(\text{АПЖ})} = 14002,6 + 33885,0 + 2660,0 - 6788,8 = 43758,8 \text{ рублей}$$

$$\text{Эв}_{(\text{полиоксидол})} = 8768,4 + 55662,0 + 2924,0 - 18034,0 = 49320,4 \text{ рублей}$$

Экономический эффект от применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период у коров на рубль затрат (Эр) определяли по формуле 12:

$$\text{Эр}_{(\text{мебисел})} = \frac{78089,2}{12655,6} = 6,17 \text{ рублей}$$

$$\text{Эр}_{(\text{АПЖ})} = \frac{43758,8}{6788,8} = 6,44 \text{ рублей}$$

$$\text{Эр}_{(\text{полиоксидол})} = \frac{49320,4}{18034,0} = 2,73 \text{ рублей}$$

Результаты произведенных расчётов (таблица 100) указывают на то, что применение новых антиоксидантных препаратов «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» для профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период в терапевтических дозах трехкратно: за 60 и 30 суток до предполагаемого отела и сразу после родов, позволяет предотвратить

экономический ущерб в размере от 438,4 до 1276,7 рублей на одно обработанное животное, а также способствует получению дополнительной продукции за счет уменьшения затрат на ветеринарные мероприятия и повышения продуктивности и приводит к существенной экономии средств.

Таблица 100 – Показатели экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период у коров

Показатель	Мебисел	АПЖ	Полиоксидол
Количество животных в группе, шт	20	10	20
Общий предотвращенный экономический ущерб, руб	25534,8	14002,6	8768,4
Предотвращенный экономический ущерб на 1 животное, руб	1276,7	1400,2	438,4
Стоимость дополнительно полученной продукции, руб	58734,0	33885,0	55662,0
Экономия средств, руб	6476,0	2660,0	2924,0
Экономический эффект на группу, руб	78089,2	43758,8	49320,4
Экономический эффект на рубль затрат, руб	6,17	6,44	2,73

Анализ полученного путем вышеизложенных расчетов цифрового материала позволяет сделать заключение о том, что экономический эффект на рубль произведенных затрат при проведении профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период у коров с использованием препарата «Мебисел» составил 6,17 рублей, «Антиоксидантного препарата для животных» – 6,44 рублей и препарата «Полиоксидол» – 2,73 рублей, соответственно. Таким образом их применение для достижения полученного профилактического эффекта экономически целесообразно.

Экономическая эффективность применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики маститов у коров.

Расчет экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики маститов у коров производили с учетом результатов проведенных экспериментов и использованием исходных данных по продуктивности, стоимости продукции, лечебно-профилактических средств и трудозатрат (таблица 101).

За предотвращенный экономический ущерб (P_y) принимали сумму предотвращенных затрат на лечение коров и предотвращенных потерь, связанных с уменьшением количества получаемой продукции и рассчитывали по формуле 5:

$$P_{y(\text{мебисел})} = [(3915,3 - 2395,1) + (41544,6 - 26595,9)] - (21107,2 - 10960,0) = 6321,7 \text{ рублей};$$

$$P_{y(\text{экстраселен})} = [(8705,5 - 6310,4) + (56420,6 - 46707,0)] - (20392,0 - 10960,0) = 2676,7 \text{ рублей};$$

$$P_{y(\text{АПЖ})} = [(8705,5 - 4789,8) + (56420,6 - 32288,6)] - (24707,2 - 10960,0) = 14300,5 \text{ рублей};$$

$$P_{y(\text{полиоксидол})} = [(8705,5 - 4789,8) + (66420,6 - 36204,2)] - (31864,0 - 10960,0) = 13228,1 \text{ рублей}.$$

Дополнительную стоимость (D_c), полученную за счет увеличения количества производимой продукции и повышения ее качества в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики маститов у коров, определяли по формуле 9:

$$D_{c(\text{мебисел})} = (4940,0 - 4444,0) \times 40 = 19840,0 \text{ рублей}$$

$$D_{c(\text{экстраселен})} = (5085,3 - 4762,8) \times 40 = 12900,0 \text{ рублей}$$

$$D_{c(\text{АПЖ})} = (5564,0 - 4762,8) \times 40 = 32048,0 \text{ рублей}$$

$$D_{c(\text{полиоксидол})} = (5434,0 - 4762,8) \times 40 = 26848,0 \text{ рублей}$$

Экономия трудовых и материальных средств (E_z), обусловленную изменением текущих производственных затрат на ветеринарные мероприятия, определяли по формуле 10:

Таблица 101 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики маститов у коров

Показатель		Мебисел		Экстраселен	АПЖ	Полиоксидол	Контроль ^В
		О	К				
Группа ^А		О	К				
Количество животных в группе, шт		40	40	40	40	40	40
Количество заболевших животных, шт		2	3	5	4	4	7
В том числе	Катаральный мастит	1	1	2	2	1	3
	Серозный мастит	-	1	1	-	1	1
	Субклинический мастит	1	1	2	2	2	3
Средний удой от здоровых животных, л		20,8		23,7			
Средняя молочная продуктивность, л		18,3	16,9	20,1	21,4	20,9	19,6
Средняя стоимость 1 л молока, руб		30,12					
Оценочная стоимость 1 мл препарата		4,32	-	2,86	5,38	6,21	-
Затраты на профилактику ^С , руб		21107,2	10960,0	20392,0	24707,2	31864,0	10960,0
Стоимость лечения катарального и серозного маститов, руб ^Д		1520,2					
Стоимость лечения субклинического мастита, руб ^Д		874,9					
Затраты на лечение, руб		2395,1	3915,3	6310,4	4789,8	4789,8	8705,5
Ущерб от снижения продуктивности ^Е , руб		21084,0	32891,1	30360,9	19397,3	23614,1	34577,7
Ущерб от утилизации молока, руб		5511,9	8653,5	16346,1	12891,3	12590,1	21842,9

Примечания:

^А О – группа в которой применялся препарат с профилактической целью, К – контрольная группа; ^В Данная группа является контрольной для тех в которых применяли экстраселен, АПЖ и полиоксидол; ^С Стоимость профилактики с учетом трудозатрат; ^Д Стоимость лечения заболевания у одного животного с использованием терапевтических схем, применяемых в условиях базового предприятия, с учетом трудозатрат; ^Е За семь суток.

$\text{Эз}_{(\text{мебисел})} = [(97,9 + 0,041 \times 274,0) - (59,9 + 0,041 \times 527,7)] \times 40 = 1104,0$
рублей;

$\text{Эз}_{(\text{экстраселен})} = [(217,6 + 0,041 \times 274,0) - (157,7 + 0,041 \times 509,8)] \times 40 = 2008,0$ рублей;

$\text{Эз}_{(\text{АПЖ})} = [(217,6 + 0,041 \times 274,0) - (119,7 + 0,041 \times 617,7)] \times 40 = 3352,0$
рублей;

$\text{Эз}_{(\text{полиоксидол})} = [(217,6 + 0,041 \times 274,0) - (119,7 + 0,041 \times 796,6)] \times 40 = 3060,0$ рублей;

Экономический эффект, полученный в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики маститов у коров (Эв), определяли по формуле 11:

$$\text{Эв}_{(\text{мебисел})} = 6321,7 + 19840,0 + 1104,0 - 10147,2 = 17118,5 \text{ рублей}$$

$$\text{Эв}_{(\text{экстраселен})} = 2676,7 + 12900,0 + 2008,0 - 9432,0 = 8152,7 \text{ рублей}$$

$$\text{Эв}_{(\text{АПЖ})} = 14300,5 + 32048,0 + 3352,0 - 13747,2 = 35953,3 \text{ рублей}$$

$$\text{Эв}_{(\text{полиоксидол})} = 13228,1 + 26848,0 + 3060,0 - 20904,0 = 22232,1 \text{ рублей}$$

Экономический эффект от применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики маститов у коров на рубль затрат (Эр) определяли по формуле 12:

$$\text{Эр}_{(\text{мебисел})} = \frac{17118,5}{10147,2} = 1,69 \text{ рублей}$$

$$\text{Эр}_{(\text{экстраселен})} = \frac{8152,7}{9432,0} = 0,86 \text{ рублей}$$

$$\text{Эр}_{(\text{полиоксидол})} = \frac{35953,3}{13747,2} = 2,61 \text{ рублей}$$

$$\text{Эр}_{(\text{полиоксидол})} = \frac{22232,1}{20904,0} = 1,06 \text{ рублей}$$

Результаты произведенных расчётов (таблица 102) указывают на то, что применение новых антиоксидантных препаратов «Мебисел», «Экстраселен», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» для профилактики маститов у коров по схеме, использованной в эксперименте, позволяет предотвратить экономический ущерб в размере от 66,9 до 357,5 рублей на одно обработанное животное, а

также способствует получению дополнительной продукции за счет уменьшения затрат на ветеринарные мероприятия и повышения продуктивности.

Таблица 102 – Показатели экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических осложнений в послеродовой период у коров

Показатель	Мебисел	Экстраселен	АПЖ	Полиоксидол
Количество животных в группе, шт	40	40	40	40
Общий предотвращенный экономический ущерб, руб	6321,7	2676,7	14300,5	3228,1
Предотвращенный экономический ущерб на 1 животное, руб	158,0	66,9	357,5	80,7
Стоимость дополнительно полученной продукции, руб	19840,0	12900,0	32048,0	26848,0
Экономия средств, руб	1104,0	2008,0	3352,0	3060,0
Экономический эффект на группу, руб	17118,5	8152,7	35953,3	22232,1
Экономический эффект на рубль затрат, руб	1,69	0,86	2,61	1,06

Анализ полученного путем вышеизложенных расчетов цифрового материала позволяет сделать заключение о том, что экономический эффект на рубль произведенных затрат при проведении профилактики мастита у коров с использованием препаратов «Мебисел» составил 1,69 рублей, «Экстраселен» - 0,86 рублей, «Антиоксидантный препарат для животных» – 2,61 рублей и препарата «Полиоксидол» – 1,06 рублей, соответственно. Таким образом применение для достижения полученного профилактического

эффекта препаратов «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» экономически целесообразно.

Экономическая эффективность применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров. Расчет экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров производили с учетом результатов проведенных экспериментов и использованием исходных данных по продуктивности, стоимости продукции, лечебно-профилактических средств и трудозатрат (таблица 103).

За предотвращенный экономический ущерб (Пу) принимали сумму предотвращенных затрат на лечение коров и предотвращенных потерь, связанных с уменьшением количества получаемой продукции и рассчитывали по формуле 6:

$$Pu_{\text{(полиоксидол)}} = [(23544,0 - 19620,0) + (150398,8 - 126969,8)] - 4998,0 = 20017,6 \text{ рублей};$$

$$Pu_{\text{(АПЖ)}} = [(23544,0 - 21582,0) + (150398,8 - 126706,8)] - 2782,4 = 22871,6 \text{ рублей}.$$

Дополнительную стоимость (Дс), полученную за счет увеличения количества производимой продукции и повышения ее качества в результате применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров, определяли по формуле 9:

$$Dc_{\text{(полиоксидол)}} = (16572,6 - 16052,6) \times 10 = 5200,0 \text{ рублей};$$

$$Dc_{\text{(АПЖ)}} = (16843,6 - 16052,6) \times 10 = 7910,0 \text{ рублей}.$$

Экономии трудовых и материальных средств (Эз), обусловленную изменением текущих производственных затрат на ветеринарные мероприятия, определяли по формуле 10:

$$Эз_{\text{(полиоксидол)}} = [(2354,1 + 0,041 \times 0) - (1962,0 + 0,041 \times 499,8)] \times 10 = 3716,0 \text{ рублей};$$

Таблица 103 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров

Показатель		Полиокидол	Антиоксидантный препарат для животных	Контроль
Количество животных в группе, шт		10	10	10
Количество рецидивов, шт		-	1	2
Средний удой от здоровых животных, л		21,37		
Средняя молочная продуктивность, л		13,92	14,59	13,55
Средняя стоимость 1 л молока, руб		30,12		
Оценочная стоимость 1 мл препарата		6,21	5,38	-
Дополнительная стоимость лечения с применением новых средств ^А , руб		4998,0	2782,4	-
Стоимость лечения эндометрита с применением стандартной схемы ^А , руб		1962,0		
Затраты на лечение ^А , руб		24788,0	24364,0	23544,0
Ущерб, руб	Молоко	47122,7	47173,3	59355,7
	Семя	20400,0	22800,0	26400,0
	Приплод	12321,4	13848,7	15180,0

Примечание:

^А Стоимость с учетом трудозатрат.

$\text{Эз}_{(\text{АПЖ})} = [(2354,1 + 0,041 \times 0) - (2158,2 + 0,041 \times 278,2)] \times 10 = 1845,0$
рублей;

Экономический эффект, полученный в результате применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров (Эв), определяли по формуле 11:

$$\text{Эв}_{(\text{полиоксидол})} = 22358,0 + 5200,0 + 3716,0 - 24788,0 = 6486,0 \text{ рублей};$$

$$\text{Эв}_{(\text{АПЖ})} = 22871,6 + 7910,0 + 1845,0 - 24364,4 = 8262,2 \text{ рублей};$$

Экономический эффект от применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров на рубль затрат (Эр) определяли по формуле 13:

$$\text{Эр}_{(\text{полиоксидол})} = \frac{6486,0}{4998,0} = 1,29 \text{ рублей}$$

$$\text{Эр}_{(\text{АПЖ})} = \frac{8262,2}{2782,4} = 2,97 \text{ рублей}$$

Результаты произведенных расчётов (таблица 104) указывают на то, что применение новых антиоксидантных препаратов «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров по схеме, использованной в эксперименте, позволяет предотвратить экономический ущерб в размере от 2001,7 до 2287,1 рублей на одно обработанное животное, а также способствует получению дополнительной продукции за счет уменьшения затрат на ветеринарные мероприятия и повышения продуктивности.

Анализ полученного путем вышеизложенных расчетов цифрового материала позволяет сделать заключение о том, что экономический эффект на рубль произведенных затрат при проведении лечения эндометрита у коров с использованием в составе комплексных схем «Антиоксидантного препарата для животных» составил 2,97 рублей и препарата «Полиоксидол» – 1,29 рублей, соответственно. Таким образом их применение для достижения полученного терапевтического эффекта экономически целесообразно.

Таблица 104 – Показатели экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров

Показатель	Полиоксидол	АПЖ
Количество животных в группе, шт	10	10
Общий предотвращенный экономический ущерб, руб	20017,6	22871,6
Предотвращенный экономический ущерб на 1 животное, руб	2001,7	2287,1
Стоимость дополнительно полученной продукции, руб	5200,0	7910,0
Экономия средств, руб	3716,0	1845,0
Экономический эффект на группу, руб	6486,0	8262,2
Экономический эффект на рубль затрат, руб	1,29	2,97

Экономическая эффективность применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения мастита у коров. Расчет экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения мастита у коров производили с учетом результатов проведенных экспериментов и использованием исходных данных по продуктивности, стоимости продукции, лечебно-профилактических средств и трудозатрат (таблица 105).

За предотвращенный экономический ущерб (Пу) принимали сумму предотвращенных потерь, связанных с уменьшением количества получаемой продукции и рассчитывали по формуле 7:

$$Pu_{(мебисел)} = (36803,9 - 27443,8) - 845,6 = 8514,5 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(экстраселен)} = (41710,5 - 35261,1) - 786,0 = 5663,4 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(АПЖ)} = (41710,5 - 31040,4) - 1145,6 = 9524,5 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(экстраселен)} = (41710,5 - 31040,3) - 1742,0 = 8928,2 \text{ рублей}.$$

Дополнительную стоимость (Дс), полученную за счет увеличения количества производимой продукции и повышения ее качества в результате

применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения мастита у коров, определяли по формуле 9:

$$Дс_{(мебисел)} = (1736,1 - 1083,1) \times 10 = 6530,0 \text{ рублей};$$

$$Дс_{(экстраселен)} = (2253,6 - 1785,6) \times 10 = 4680,0 \text{ рублей};$$

$$Дс_{(АПЖ)} = (2850,5 - 1785,6) \times 10 = 10649,0 \text{ рублей};$$

$$Дс_{(полиоксидол)} = (2787,9 - 1785,6) \times 10 = 10023,0 \text{ рублей}.$$

Экономию трудовых и материальных средств (Эз), обусловленную изменением текущих производственных затрат на ветеринарные мероприятия, определяли по формуле 10:

$$Эз_{(мебисел)} = [(872,0 + 0,041 \times 0) - (872,0 + 0,041 \times 84,6)] \times 10 = - 34,0 \text{ рублей};$$

$$Эз_{(экстраселен)} = [(872,0 + 0,041 \times 0) - (872,0 + 0,041 \times 78,6)] \times 10 = - 32,0 \text{ рублей};$$

$$Эз_{(АПЖ)} = [(872,0 + 0,041 \times 0) - (872,0 + 0,041 \times 114,5)] \times 10 = - 47,0 \text{ рублей};$$

$$Эз_{(полиоксидол)} = [(872,0 + 0,041 \times 0) - (872,0 + 0,041 \times 174,2)] \times 10 = - 71,0 \text{ рублей}.$$

Экономический эффект, полученный в результате применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения мастита у коров (Эв), определяли по формуле 11:

$$Эв_{(мебисел)} = 8514,5 + 6530,0 - 34,0 - 9565,6 = 5444,9 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(экстраселен)} = 5663,4 + 4680,0 - 32,0 - 9506,0 = 5663,4 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(АПЖ)} = 9524,5 + 10649,0 - 47,0 - 9865,6 = 10260,9 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(полиоксидол)} = 8928,2 + 10023,0 - 71,0 - 10462,0 = 8418,2 \text{ рублей}.$$

Экономический эффект от применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения мастита у коров на рубль затрат (Эр) определяли по формуле 13:

$$Эр_{(мебисел)} = \frac{5444,9}{845,6} = 6,44 \text{ рублей}$$

$$Эр_{(экстраселен)} = \frac{805,4}{786,0} = 1,02 \text{ рублей}$$

Таблица 105 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения мастита у коров

Показатель	Мебисел		Экстраселен	АПЖ	Полиоксидол	Контроль ^В
	О	К				
Группа ^А	О	К				
Количество животных в группе, шт	10	10	10	10	10	10
Количество в группе, больных катаральным маститом, шт	10	10	5	5	5	5
Количество в группе, больных субклиническим маститом, шт	-	-	5	5	5	5
Средний удой от здоровых животных, л	17,2		21,5			
Средняя молочная продуктивность ^С , л	13,1	12,4	17,4	18,2	17,8	16,7
Средняя стоимость 1 л молока, руб	30,12					
Оценочная стоимость 1 мл препарата	4,32	-	2,86	5,38	6,21	-
Сроки исчезновения признаков катарального мастита, сут	5,6	7,1	6,8	5,2	5,4	7,5
Сроки исчезновения субклинического мастита, сут	-	-	4,6	4,4	4,2	5,4
Затраты на лечение ^Д , руб	9565,6	8720,0	9506,0	9865,6	10462,0	8720,0
Ущерб от снижения продуктивности ^С , руб	5347,8	10286	6987,5	4727,6	5305,9	9266,8
Ущерб от утилизации молока, руб	22096,0	26517,6	28273,6	26312,8	25734,4	32443,7

Примечания:

^А О – группа в которой применялся препарат с профилактической целью, К – контрольная группа; ^В Данная группа является контрольной для тех в которых применяли экстраселен, АПЖ и полиоксидол; ^С За период наблюдения – 10 суток; ^Д Стоимость лечения с учетом трудозатрат.

$$\text{Эр (АПЖ)} = \frac{10260,9}{1145,6} = 8,95 \text{ рублей}$$

$$\text{Эр (полиоксидол)} = \frac{8418,2}{1742,0} = 4,83 \text{ рублей}$$

Результаты произведенных расчётов (таблица 106) указывают на то, что применение новых антиоксидантных препаратов «Мебисел», «Экстраселен», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» в составе комплексных схем лечения мастита у коров по схеме, использованной в эксперименте, позволяет предотвратить экономический ущерб в размере от 566,3 до 952,4 рублей на одно обработанное животное, а также способствует получению дополнительной продукции за счет уменьшения затрат на ветеринарные мероприятия и повышения продуктивности.

Таблица 106 – Показатели экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов в составе комплексных схем лечения эндометрита у коров

Показатель	Мебисел	Экстраселен	АПЖ	Полиоксидол
Количество животных в группе, шт	10	10	10	10
Общий предотвращенный экономический ущерб, руб	8514,5	5663,4	9524,5	8928,2
Предотвращенный экономический ущерб на 1 животное, руб	851,4	566,3	952,4	892,8
Стоимость дополнительно полученной продукции, руб	6530,0	4680,0	10649,0	10023,0
Экономический эффект на группу, руб	5444,9	5663,4	10260,9	8418,2
Экономический эффект на рубль затрат, руб	6,44	1,02	8,95	4,83

Анализ полученного путем вышеизложенных расчетов цифрового материала позволяет сделать заключение о том, что экономический эффект на рубль произведенных затрат при проведении лечения мастита у коров с использованием в составе комплексных схем препарата «Мибисел» составил 6,44 рублей, «Экстраселен» – 1,02 рублей, «Антиоксидантного препарата для животных» – 8,95 рублей и препарата «Полиоксидол» – 4,83 рублей, соответственно. Таким образом их применение для достижения полученного терапевтического эффекта экономически целесообразно.

Экономическая эффективность применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец. Расчет экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец производили с учетом результатов проведенных экспериментов и использованием исходных данных по продуктивности, стоимости продукции, лечебно-профилактических средств и трудозатрат (таблица 107).

За предотвращенный экономический ущерб (Пу) принимали сумму предотвращенных потерь, связанных с уменьшением количества получаемой продукции и рассчитывали по формуле 8:

$$Pu_{(\text{мибисел})} = (10900,8 - 3860,7) - 822,6 = 6217,5 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(\text{полиоксидол})} = (10900,8 - 5223,3) - 1011,3 = 4666,2 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(\text{мибисел+полиоксидол})} = (10900,8 - 3179,4) - 1083,9 = 6637,5 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(\text{ПКССЖ})} = (8629,8 - 4314,9) - 785,8 = 3529,1 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(\text{АПЖ})} = (8629,8 - 5450,4) - 818,2 = 2361,2 \text{ рублей};$$

$$Pu_{(\text{ПКССЖ+АПЖ})} = (8629,8 - 3633,6) - 854,1 = 4142,1 \text{ рублей}.$$

Дополнительную стоимость (Дс), полученную за счет увеличения количества производимой продукции и повышения ее качества в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец, определяли по формуле 9:

$$Dc_{(\text{мибисел})} = (8237,7 - 7768,3) \times 15 = 7041,0 \text{ рублей};$$

$$Dc_{(\text{полиоксидол})} = (8146,8 - 7768,3) \times 15 = 5677,5 \text{ рублей};$$

$$Дс_{(мебисел+полиоксидол)} = (8283,1 - 7768,3) \times 15 = 7722,0 \text{ рублей};$$

$$Дс_{(ПКССЖ)} = (3980,3 - 3692,6) \times 15 = 4315,5 \text{ рублей};$$

$$Дс_{(АПЖ)} = (3904,6 - 3692,6) \times 15 = 3180,0 \text{ рублей};$$

$$Дс_{(ПКССЖ+АПЖ)} = (4025,7 - 3692,6) \times 15 = 4996,5 \text{ рублей}.$$

Экономию трудовых и материальных средств (Эз), обусловленную изменением текущих производственных затрат на ветеринарные мероприятия, определяли по формуле 10:

$$Эз_{(мебисел)} = [(0 + 0,042 \times 0) - (0 + 0,042 \times 54,8)] \times 15 = -34,5 \text{ рублей};$$

$$Эз_{(полиоксидол)} = [(0 + 0,042 \times 0) - (0 + 0,042 \times 67,4)] \times 15 = -42,5 \text{ рублей};$$

Эз_(мебисел+полиоксидол) = [(0 + 0,042 × 0) - (0 + 0,042 × 72,2)] × 15 = -45,5 рублей;

$$Эз_{(ПКССЖ)} = [(0 + 0,042 \times 0) - (0 + 0,042 \times 52,4)] \times 15 = -33,0 \text{ рублей};$$

$$Эз_{(АПЖ)} = [(0 + 0,042 \times 0) - (0 + 0,042 \times 54,5)] \times 15 = -34,3 \text{ рублей};$$

$$Эз_{(ПКССЖ+АПЖ)} = [(0 + 0,042 \times 0) - (0 + 0,042 \times 56,9)] \times 15 = -35,8 \text{ рублей}.$$

Экономический эффект, полученный в результате применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец (Эв), определяли по формуле 11:

$$Эв_{(мебисел)} = 6217,5 + 7041,0 - 34,5 - 822,6 = 12401,4 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(полиоксидол)} = 4666,2 + 5677,5 - 42,5 - 1011,3 = 9289,9 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(мебисел+полиоксидол)} = 6637,5 + 7722,0 - 45,5 - 1083,9 = 13230,1 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(ПКССЖ)} = 3529,1 + 4315,5 - 33,0 - 785,8 = 7025,8 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(АПЖ)} = 2361,2 + 3180,0 - 34,3 - 818,2 = 4688,7 \text{ рублей};$$

$$Эв_{(ПКССЖ+АПЖ)} = 4142,1 + 4996,5 - 35,8 - 854,1 = 8248,7 \text{ рублей};$$

Экономический эффект от применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец на рубль затрат (Эр) определяли по формуле 12:

$$Эр_{(мебисел)} = \frac{12401,4}{822,6} = 15,07 \text{ рублей};$$

$$Эр_{(полиоксидол)} = \frac{9289,9}{1011,3} = 9,18 \text{ рублей};$$

$$Эр_{(мебисел + полиоксидол)} = \frac{13230,1}{1083,9} = 12,20 \text{ рублей};$$

Таблица 107 – Исходные данные для расчета экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец

Показатель	Опыт 1				Опыт 2			
	Мебисел	Полиокидол	Мебисел + Полиокидол	Контроль	ПКССЖ	АПЖ	ПКССЖ + АПЖ	Контроль
Количество животных в группе, шт	15	15	15	15	15	15	15	15
Средняя живая масса, кг	56,11				28,19			
Средняя стоимость 1 кг живого веса, руб	151,4							
Потери живой массы, кг	1,7	2,3	1,4	4,8	1,9	2,4	1,6	3,8
Оценочная стоимость 1 мл препарата	4,32	6,21	-	-	2,12	5,38	-	-
Затраты на профилактику ^А , руб	822,6	1011,3	1083,9	-	785,8	818,2	854,1	-
Ущерб от снижения продуктивности, руб	3860,7	5223,3	3179,4	10900,8	4314,9	5450,4	3633,6	8629,8

Примечания:

^А Стоимость профилактики с учетом трудозатрат.

$$\text{Эр (ПКССЖ)} = \frac{7025,8}{785,8} = 8,94 \text{ рублей};$$

$$\text{Эр (АПЖ)} = \frac{4688,7}{818,2} = 5,73 \text{ рублей};$$

$$\text{Эр (ПКССЖ + АПЖ)} = \frac{8248,7}{854,1} = 9,65 \text{ рублей}.$$

Результаты произведенных расчётов представлены в таблице 108.

Таблица 108 – Показатели экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики технологического стресса у овец

Показатель	Мебисел (М)	Полиоксидол (П)	М+П	ПКССЖ	АПЖ	ПКССЖ + АПЖ
Количество животных в группе, шт	15	15	15	15	15	15
Общий предотвращенный экономический ущерб, руб	6217,5	4666,2	6637,5	3529,1	2361,2	4142,1
Предотвращенный экономический ущерб на 1 животное, руб	414,5	311,1	442,5	235,3	157,4	276,1
Стоимость дополнительно полученной продукции, руб	7041,0	5677,5	7722,0	4315,5	3180,0	4996,5
Экономический эффект на группу, руб	11917,7	8695,3	12592,8	6563,7	4207,5	7746,4
Экономический эффект на рубль затрат, руб	14,5	8,59	11,61	8,35	5,14	9,07

Они указывают на то, что применение новых антиоксидантных препаратов «Мебисел», «Полиоксидол», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных»,

«Антиоксидантный препарат для животных», комбинаций препаратов «Мебисел» и «Полиоксидол» и «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» и «Антиоксидантный препарат для животных» для профилактики технологического стресса у овец по схемам, использованным в экспериментах, позволяет предотвратить экономический ущерб в размере от 157,4 до 442,5 рублей на одно обработанное животное, а также способствует получению дополнительной продукции за счет повышения продуктивности.

Анализ полученного путем вышеизложенных расчетов цифрового материала позволяет сделать заключение о том, что экономический эффект на рубль произведенных затрат при проведении профилактики технологического стресса у овец с использованием препарата «Мебисел» составил 14,5 рублей, «Полиоксидол» – 8,59 рублей, «Препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» – 8,35 рублей, «Антиоксидантного препарата для животных» – 5,14 рублей, комбинации препаратов «Мебисел» и «Полиоксидол» – 11,61 рублей, и комбинации препаратов «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» и «Антиоксидантный препарат для животных» – 9,07 рублей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее приоритетных факторов в обеспечении физиологического уровня обменных процессов в организме является интенсивность окислительно-восстановительных реакций, которая в значительной мере связана с функционированием системы антиоксидантной защиты.

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что многоуровневая антиоксидантная система обеспечивает нормальное течение процессов свободнорадикального окисления, которые в физиологических условиях обеспечивают реализацию жизненно важных функций в организме на клеточном и молекулярном уровнях, но при увеличении интенсивности являются составляющей в этиологии многих заболеваний животных. Окислительный стресс, развивающийся вследствие интенсификации свободнорадикальных процессов, приводит к повреждению тканей на уровне клеточных мембран и провоцирует развитие патологии, а также является неотъемлемым атрибутом большинства известных патологических процессов.

Современные подходы к организации животноводства диктуют необходимость увеличения количества получаемой продукции. Этим обусловлены изменения условия кормления и содержания, а также сроки и технологии в воспроизводстве сельскохозяйственных животных. Немаловажным фактором является увеличение механизации процесса производства продукции животного происхождения, что увеличивает воздействие технологического стресса. Продуктивная нагрузка, которая сегодня возложена на животных в большинстве сельхозпредприятий, зачастую превышает физиологические возможности их организма. Этим обусловлены сложные нарушения обмена веществ, в том числе и окислительный стресс, которые приводят к развитию многих заболеваний. Не всегда удается алиментарным путем профилактировать и устранять

свободнорадикальный дисбаланс, поэтому перспективным является применение экзогенных антиоксидантов в виде ветеринарных препаратов.

Препарат «Экстраселен» содержит в своем составе селен в наноразмерном состоянии. Данное техническое решение позволило добиться многократного снижения токсичности неорганического селена, увеличения биологической доступности и эффективности, а также уменьшения дозировки вводимого действующего вещества. Препарат «Селевит» содержит в своем составе помимо натрия селенита левамизол основание и аскорбиновую кислоту, что позволяет достигать при его введении животным помимо повышенного антиоксидантного эффекта выраженного иммуностимулирующего действия и делает его эффективным не только при нормализации антиоксидантного статуса, но и в профилактике и устранении иммунодефицитов. Препарат «Мебисел» представляет собой масляный раствор, содержащий новое соединение 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло (3,3,0) октадиселенон-3,7, являющиеся селенсодержащим аналогом мебикара, за счет чего данное лекарственное средство обладает выраженным антиоксидантным эффектом и мягким и эффективным антистрессовым действием. Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных также предназначен для достижения комплексного антистрессового и антиоксидантного эффектов при его использовании, а обеспечивается он за счет того, что помимо натрия селенита и аскорбиновой кислоты в его состав входит оксибат лития известный своими анксиолитическими свойствами. При разработке антиоксидантного препарата для животных использованы технические решения, позволившие в одной лекарственной форме сочетать комплекс действующих веществ, обладающих выраженными антиоксидантными свойствами в виде масляного раствора: 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-она, фенил-трет-бутилнитрона, альфа-токоферола ацетата и бета-каротина, что позволило в механизме его действия добиваться положительного воздействия на различные звенья системы антиоксидантной защиты

организма. Целью создания препарата «Полиоксидол» являлась разработка эффективного антиоксидантного и мембранопротекторного лекарственного средства для сельскохозяйственных животных в виде водорастворимого комплекса, обладающего удобством введения и дозировки, что достигнуто с введением в его состав антиоксидантных веществ с различным механизмом воздействия на антиоксидантную систему в организме – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, аскорбиновой кислоты, а также наноразмерного селена, с достижением их совместимости. Таким образом, получены шесть новых антиоксидантных препаратов, применение которых возможно в различных клинических случаях и профилактических мероприятиях.

Эксперименты по изучению токсикологических параметров новых антиоксидантных препаратов позволяют отнести их к безопасным для животных и малотоксичным средствам. Препараты «Экстраселен», «Селевит» и «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», в числе действующих веществ которых содержится селен в неорганической форме, по результатам изучения острой токсичности отнесены ко второму классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76, но, несмотря на это их терапевтические индексы достаточны для их безвредного применения сельскохозяйственным животным. Так, при расчете терапевтический индекс экстраселена составил 1316, селевита – 38,25 и для препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных – 43,6, что говорит о том, что даже многократная передозировка этих лекарственных средств не вызовет значительного токсического эффекта. Препараты «Мебисел» и «Полиоксидол» в соответствии с полученными данными при изучении летальных доз относятся к третьему классу опасности, а их терапевтический индекс равен 53 и 191 соответственно, что также свидетельствует о возможности их безопасного применения сельскохозяйственным животным. Антиоксидантный препарат для животных, с терапевтическим индексом 1030, по своим характеристикам

острой токсичности относится к четвертому классу – вещества малоопасным. Эксперименты по определению раздражающих свойств разработанных лекарственных форм антиоксидантных препаратов доказывают, что они не обладают выраженным раздражающим действием. Опытным путем доказано, что их введение не сопровождается значительным кумулятивным эффектом. Так, при изучении кумулятивного действия и расчете коэффициента кумуляции, который для экстраселена, селевита и препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных составил соответственно 3,79, 3,3 и 3,25, установлено, что они относятся к третьей группе по классификации веществ по степени кумуляции, то есть к веществам, обладающим умеренной кумуляцией. Аналогичные исследования, проведенные в отношении мебисела, антиоксидантного препарата для животных и полиоксидола, показали, что их коэффициенты кумуляции равны 5,8, 6,3 и 10,3, и относятся они в соответствии с этим к четвертой группе по классификации веществ по степени кумуляции, то есть к веществам со слабо выраженной кумуляцией. Результаты, полученные при воспроизведении данных опытов, дают основание говорить о том, что исследованные лекарственные формы антиоксидантных препаратов могут безопасно использоваться сельскохозяйственным животным при многократном введении, в том числе и длительно.

При определении эффективной терапевтической дозировки новых антиоксидантных препаратов проведена серия экспериментов в два этапа. Каждый из разработанных препаратов первоначально подвергался первичной оценке влияния различных доз на гематологические показатели белых лабораторных мышей с целью установления приблизительного интервала, в котором находится искомый показатель. Далее, различные дозы из установленных изначально интервалов вводились одному из целевых видов животных – дойным коровам. По результатам лабораторных исследований крови установлена терапевтическая доза для новых лекарственных форм антиоксидантных препаратов, которая составила для селевита – 1,2 мг/кг,

мебисела – 6,0 мг/кг, препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных – 3,9 мг/кг, антиоксидантного препарата для животных – 5,4 мг/кг и полиоксидола – 5,0 мг/кг по действующему веществу. Применение данных препаратов в этих определенных терапевтических дозах приводит к наибольшему полезному эффекту в отношении лабораторных показателей крови крупного рогатого скота.

Изучение эффективности применения разработанных лекарственных форм антиоксидантных препаратов для фармакологической коррекции функционирования системы антиоксидантной защиты организма крупного рогатого скота и овец показало, что их введение сопровождается увеличением концентрации селена в организме животных и значительной активацией ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма. После их применения увеличивается активность ферментов глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза. На этом фоне значительно повышается уровень восстановленного глутатиона в крови. Нормализация функционирования системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных сопровождается снижением количества продуктов перекисного окисления липидов, в частности диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и флуоресцирующих оснований Шиффа, до значений, характерных для физиологического уровня этих соединений. Проведенные эксперименты доказывают, что использование новых антиоксидантных препаратов «Селевит», «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» в установленных терапевтических дозах является эффективным способом нормализации антиоксидантного статуса организма у сельскохозяйственных животных.

Проведенные эксперименты по изучению влияния стресс-факторов на состояние системы антиоксидантной защиты организма и течение перекисного окисления липидов у кроликов показали, что они являются одним из этиологических факторов патологического изменения

антиоксидантно-прооксидантного баланса. Установлено, что провокация стресс-реакции у кроликов методом ограничения пространства сопровождается достоверным многократным увеличением концентрации кортизола и снижением уровня тироксина в крови. Происходит это на фоне достоверного повышения концентрации продуктов перекисного окисления липидов, снижения активности ферментов из ферментативного звена антиоксидантной защиты, уменьшения уровня восстановленного глутатиона и потери массы тела. Это свидетельствует о том, что одним из патогенетических звеньев технологического стресса у животных является нарушение в функционировании системы антиоксидантной защиты организма, при котором развивается окислительный стресс. Результаты изучения влияния антиоксидантных препаратов «Антиоксидантный препарат для животных», «Полиоксидол» комплексно в сочетании с антистрессовыми препаратами «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» и «Мебисел» указывают на то, что это эффективный метод профилактики технологического стресса, который может использоваться в ветеринарной практике.

При проведении испытаний профилактического действия новых антиоксидантных препаратов в отношении послеродовых заболеваний органов репродуктивной системы, мы руководствовались гипотезой о том, что одним из этиопатогенетических факторов развития гинекологических осложнений в родовой и послеродовой периоды у коров является окислительный стресс, развивающийся на последних месяцах беременности и после отела [37, 172]. Установлено, что в период глубокой костельности в крови коров значительно повышается уровень продуктов перекисного окисления липидов при общем ухудшении антиоксидантного статуса, а роды и начало лактации – как один из наиболее выраженных стресс-факторов и метаболических сдвигов, усугубляют окислительный стресс. Установлено, что применение новых антиоксидантных препаратов «Селевит», «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» за 60 и 30

суток до предполагаемого отела и после родов способствует нормализации уровня селена в крови коров, приводит к активизации ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма, увеличению количества восстановленного глутатиона и снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов. При анализе заболеваемости коров отмечено, что использование этих препаратов по приведенной схеме в терапевтических дозах приводит к сокращению случаев послеродового эндометрита, задержания последа и субинволюции матки. Профилактическим эффектом новых антиоксидантных препаратов в отношении обозначенных патологий обусловлено повышение воспроизводительной способности крупного рогатого скота и рентабельности молочного скотоводства, что выражается в снижении кратности осеменения и уменьшении сервис периода.

При изучении влияние новых антиоксидантных препаратов «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» на эффективность схем лечения гнойно-катарального эндометрита у коров установлено, что течение данного заболевания происходит при значительной интенсификации перекисного окисления и депрессии системы антиоксидантной защиты организма животных. Применение в комплексе со средствами патогенетической терапии антиоксидантных средств способствует нормализации антиоксидантного статуса у коров во время болезни и приводит к ускорению исчезновения основных симптомов заболевания, способствует уменьшению рецидивирования и сокращению сроков инволюции матки после перенесенной патологии. Экономически это отражается уменьшение кратности осеменения и сокращением продолжительности сервис-периода.

Мы предположили, учитывая литературные данные об участии свободных радикалов в воспалительном процессе [326, 336, 340, 453], что в этиологии и патогенезе маститов у коров, помимо прочих факторов, лежит свободнорадикальный дисбаланс. Для подтверждения этой теории был

проведен ряд экспериментов по изучению профилактической и терапевтической эффективности новых антиоксидантных препаратов в профилактике и лечении воспаления молочной железы у коров. Проведенные исследования доказывают, что у животных больных маститом наблюдается повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов в крови на фоне нарушения функциональной активности системы антиоксидантной защиты организма. Установлено, что применение препаратов «Экстраселен», «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» в сухостойный период двукратно сразу после запуска и с интервалом в тридцать суток в дополнение к средствам специфической профилактики способствует сокращению заболеваемости коров клиническими и субклиническими формами маститов. Назначение данных препаратов в сочетании со средствами специфической терапии коровам, больным маститом, приводит к сокращению сроков выздоровления животных. Результаты исследования качества молока после комплексного лечения мастита у коров с применением препарата «Мебисел», указывают на улучшение основных ветеринарно-санитарных показателей. В итоге, можно говорить о том, что использование антиоксидантных средств с профилактической и лечебной целью при маститах у коров сопровождается повышением рентабельности молочного производства за счет сокращения заболеваемости и сроков лечения и соответственно приводит к повышению продуктивности животных и уменьшению убытков за счет предотвращения выбраковки молока.

Не вызывает сомнения тот факт, что технологический стресс у сельскохозяйственных животных, связанный с множеством различных эндогенных и экзогенных причин, является одним из основных этиологических и патогенетических моментов в развитии большого количества патологий, снижения продуктивности животных и ухудшения качества получаемой продукции. Учитывая невозможность предотвращения многих стресс-факторов технологического характера в животноводстве, мы

сделали предположение о целесообразности проведения фармакологической профилактики технологического стресса с использованием разработанных нами антиоксидантных и антистрессовых препаратов. Для подтверждения нашей гипотезы выполнили ряд экспериментов, результаты которых подтверждают, что при проведении некоторых технологических операций в животноводстве у крупного рогатого скота и овец развивается выраженная стресс-реакция. Это сопровождается достоверным увеличением уровня кортизола в их крови и снижением уровня тироксина, а также повышением концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида до величин, значительно превышающих средние справочные данные. Технологический стресс у животных сопровождается нарушением функционального состояния системы антиоксидантной защиты организма, что выражается уменьшением активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, а также снижением уровня восстановленного глутатиона. Нами установлено, что профилактическое применение препаратов «Мебисел» и «Препарат для коррекции стрессовых состояний», оказывающих преимущественно антистрессовый эффект, и препаратов «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол», обладающих выраженным антиоксидантным действием, в терапевтической дозировке способствует нормализации вышеперечисленных лабораторных показателей крови крупного рогатого скота и овец при технологическом стрессе, вызванном транспортировкой, стрижкой и отбивкой, а также способствует уменьшению потерь массы тела. Сочетанное применение антиоксидантных и антистрессовых средств позволяет добиться наибольшего полезного профилактического эффекта у животных и в частности нормализовать одновременно уровень стресс-зависимых гормонов, активность ферментативного звена системы антиоксидантной защиты и интенсивность перекисного окисления липидов.

Произведенные расчеты экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов свидетельствуют о том, что их использование при проведении профилактики и лечения акушерско-

гинекологических заболеваний и мастита у коров, а также технологического стресса у крупного рогатого скота и овец является рентабельным и целесообразным и позволяет получить экономический эффект на рубль затрат от 1,02 до 14,5 рублей.

Таким образом, проведенные исследования доказывают важное функциональное значение системы антиоксидантной защиты организма для здоровья, продуктивности и воспроизводства сельскохозяйственных животных. В этиологии и патогенезе многих заболеваний у животных важную роль играют процессы свободнорадикального окисления, нарушение которых обусловлено патологическими изменениями антиоксидантного статуса. Разработанные лекарственные формы антиоксидантных и антистрессовых препаратов «Экстраселен», «Селевит», «Мебисел», Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» являются эффективными средствами фармакологической коррекции функционирования системы антиоксидантной защиты у животных и предотвращения окислительного стресса. Нормализация антиоксидантного и свободнорадикального статуса у сельскохозяйственных животных позволяет профилактировать и более эффективно лечить многие заболевания, в частности послеродовые акушерско-гинекологические заболевания и мастит у коров, технологический стресс у животных и способствует повышению продуктивности и качества продукции, а также рентабельности скотоводства и овцеводства. Результаты проведенных исследований могут послужить основой для внедрения в ветеринарную практику животноводческих предприятий использования антиоксидантных средств для применения в лечебно-профилактических схемах по борьбе с различными заболеваниями. Использование антиоксидантных средств может стать альтернативой многим фармакологическим группам препаратов, в том числе, может способствовать сокращению необходимости применения антибиотиков, сульфаниламидов и

гормонов, которые имеют свойство накопления в продукции животного происхождения.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы и рекомендации по практическому использованию их результатов.

Выводы

1. Разработаны новые препараты, обладающие антиоксидантным действием: «Экстраселен» в виде водорастворимого комплекса, включающий селен в наноразмерном состоянии – 1,0 мас.% и высокомолекулярный азотсодержащий полимер – 10 мас.%; «Селевит» в виде водорастворимого комплекса, включающий селенит натрия – 0,2 мас.%, левамизол основание – 4,0 мас.% и кислоту аскорбиновую – 7,5 мас.%; «Мебисел» в виде масляного раствора, включающий новое органическое соединение 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло (3,3,0) октадиселенон-3,7 – 30,0 мас.%; «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» в виде водорастворимого комплекса, включающий лития оксибат – 6,0 мас.%, натрия селенит – 0,4 мас.%, кислота аскорбиновая – 9,0 мас.%; «Антиоксидантный препарат для животных» в виде масляного раствора, включающий 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2H)-он – 9,5 мас.%, фенил-трет-бутилнитрон – 7,0 мас.%, альфа-токоферола ацетат – 1,1 мас.%, бета-каротин – 0,4 мас.%; «Полиоксидол» в виде водорастворимого комплекса, включающий 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат – 25,0, кислота аскорбиновая – 6,0, селен в наноразмерном состоянии – 0,4, поливинилпирролидон – 4,0.

2. Разработанные антиоксидантные препараты являются безопасными для лабораторных и сельскохозяйственных животных лекарственными средствами. По результатам изучения острой токсичности в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 препарат «Экстраселен» относится ко второму классу с терапевтическим индексом 1316; препарат «Селевит» – ко второму классу с терапевтическим индексом 38,25; препарат «Мебисел» – к третьему классу с

терапевтическим индексом 53; «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» – к третьему классу с терапевтическим индексом 43,6; «Антиоксидантный препарат для животных» – к четвертому классу с терапевтическим индексом 1030; препарат «Полиоксидол» – к третьему классу с терапевтическим индексом 191.

3. Новые антиоксидантные препараты не обладают выраженным раздражающим действием и повышенной кумуляцией в организме. Препараты «Экстраселен» (коэффициент кумуляции 3,79), «Селевит» (коэффициент кумуляции 3,30) и «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» (коэффициент кумуляции 3,25) относятся к третьей группе; препараты «Мебисел» (коэффициент кумуляции 5,80), «Антиоксидантный препарат для животных» (коэффициент кумуляции 6,30) и «Полиоксидол» (коэффициент кумуляции 10,30) относятся к четвертой группе в соответствии с классификацией веществ по степени кумуляции.

4. Терапевтическими дозами для разработанных препаратов являются: «Экстраселен» – 0,025 мг/кг по действующему веществу; «Селевит» – 1,2 мг/кг по действующему веществу; «Мебисел» – 6,0 мг/кг по действующему веществу; «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» – 3,9 мг/кг по действующему веществу; «Антиоксидантный препарат для животных» – 6,0 мг/кг по действующему веществу; «Полиоксидол» – 5,0 мг/кг по действующему веществу.

5. Антиоксидантные препараты «Экстраселен», «Селевит», «Мебисел», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», «Антиоксидантный препарат для животных», «Полиоксидол» при введении в организм крупного рогатого скота и овец способствуют повышению активности ферментов из ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма (каталазы – на 21,10–39,11 %; пероксидазы – на 12,16–33,31 %; глутатионпероксидазы – на 26,21–83,07 %)

и уровня восстановленного глутатиона (на 10,81–37,84 %), а также уменьшению концентрации продуктов перекисного окисления липидов в крови (диеновых конъюгатов – на 20,00–39,9 %, малонового диальдегида – на 13,68–42,65 %).

6. Технологический стресс у животных сопровождается увеличением уровня кортизола и снижением уровня тироксина в крови, повышением концентрации продуктов перекисного окисления липидов, снижением активности антиоксидантных ферментов и концентрации восстановленного глутатиона в организме. При экспериментальном моделировании технологического стресса у кроликов в крови наблюдается увеличение уровня кортизола до 181,14–238,23 нмоль/л, диеновых конъюгатов – до 0,62–0,87 ед. опт.пл./мг липидов, малонового диальдегида – до 1,57–2,01 мкмоль/л, флуоресцирующих оснований Шиффа – до 0,35–0,67 отн. ед./мл сыворотки, а также снижение уровня тироксина до 9,93–13,47 нмоль/л, активности глутатионпероксидазы – до 4,68–5,07 мкМ G-SH/л·мин·10³, активности супероксиддисмутазы – до 2,95–3,22 ед. акт./мг гемоглобина, активности каталазы – до 14,53–19,47 мкМ H₂O₂/л·мин·10³ и восстановленного глутатиона – до 0,20–0,26 ммоль/л.

7. Применение препаратов, обладающих антистрессовым эффектом («Мебисел», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных»), кроликам в условиях технологического стресса приводит к снижению в крови уровня кортизола до 74,60–86,89 нмоль/л и увеличению уровня тироксина до 16,58–18,21 нмоль/л, а введение антиоксидантных средств («Антиоксидантный препарат для животных», «Полиоксидол») способствует повышению активности глутатионпероксидазы до 12,45–12,95 мкМ G-SH/л·мин·10³, активности супероксиддисмутазы – до 5,04–5,63 ед. акт./мг гемоглобина, активности каталазы – до 21,26–23,15 мкМ H₂O₂/л·мин·10³ и восстановленного глутатиона – до 0,32–0,34 ммоль/л.

8. Применение антиоксидантных препаратов «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» в терапевтических дозах за 60 и 30 суток до и сразу после родов способствует снижению частоты возникновения акушерско-гинекологических заболеваний (задержания последа, послеродового эндометрита, субъинволюции матки) на 17,5–20,0 %, увеличению продуктивности (сокращение сервис-периода на 7,45–11,5 дней) и повышению воспроизводительной способности у коров (уменьшение кратности осеменения на 0,36–0,60 раза).

9. При развитии и течении мастита у коров происходит интенсификация перекисного окисления липидов (концентрация диеновых конъюгатов – 0,26–0,33 ед. опт.пл./мг липидов, малонового диальдегида – 1,54–1,64 мкмоль/л) и снижение активности глутатионпероксидазы (8,23–8,65 мкМ G-SH/л·мин·10³). Применение антиоксидантных препаратов «Экстраселен», «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» в терапевтических дозах в начале сухостойного периода, за 60 и 30 суток до родов и сразу после них в комплексе со средствами специфической профилактики приводит к снижению заболеваемости коров маститом в клинической и субклинической формах на 12,5–15,5 %.

10. Введение в схемы лечения коров, больных маститом и эндометритом, препаратов, обладающих антиоксидантным действием, повышает их эффективность. Использование антиоксидантных препаратов «Экстраселен», «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» при их применении в терапевтических дозах в комплексе с интрацистернальным антисептиком позволяет добиться сокращения сроков лечения катарального (на 0,7–2,3 суток) и субклинического (на 0,8–1,2 суток) маститов у коров. Применение препаратов «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» в схемах терапии гнойно-катарального эндометрита у коров приводит к сокращению сроков клинического проявления заболевания на 0,87–1,52 суток, уменьшению частоты возникновения рецидивов, ускорению инволюции матки после

перенесенного заболевания на 2,16–4,15 суток, а также к сокращению кратности осеменения на 0,3–0,5 раз и длительности сервис-периода на 7,5–12,2 дней.

11. Применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов «Мебисел», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» профилактует развитие технологического стресса и нормализует у крупного рогатого скота и овец уровень кортизола, тироксина, продуктов перекисного окисления липидов и функциональную активность ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма, а также уменьшает потерю массы тела на 36,84–70,83 %.

12. Применение по предложенным схемам новых антиоксидантных препаратов для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний и маститов у коров и технологического стресса у крупного рогатого скота и овец, а также их включение в комплексные схемы лечения гнойно-катарального эндометрита, катарального и субклинического мастита у коров является целесообразными и приводит к предотвращению экономического ущерба, увеличению дополнительно полученной продукции и экономии средств.

Практические предложения

1. Предлагается использование препаратов «Экстраселен» в дозе 0,025 мг/кг, «Мебисел» в дозе 6,0 мг/кг, «Антиоксидантный препарат для животных» в дозе 5,4 мг/кг и «Полиоксидол» в дозе 5,0 мг/кг массы тела по действующему веществу за 60 и 30 суток до предполагаемого отела и после родов для профилактики развития акушерско-гинекологических заболеваний послеродового периода и маститов у коров.

2. В условиях промышленного животноводства необходимо проводить профилактику технологического стресса в наиболее напряженные периоды эксплуатации сельскохозяйственных животных. С этой целью предлагается

применение сочетания антистрессовых препаратов с антиоксидантными за 12 часов до воздействия стресс-фактора, в частности комбинации препарата «Мебисел» в дозе 6,0 мг/кг с препаратом «Полиоксидол» в дозе 5,0 мг/кг или «Антиоксидантного препарата для животных» в дозе 5,4 мг/кг с «Препаратом для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» в дозе 3,9 мг/кг живой массы по действующему веществу соответственно.

3. Результаты данной научной работы могут быть использованы в проведении научных исследований, в учебном процессе при подготовке специалистов, бакалавров и магистров ветеринарного и биологического направления, при составлении рекомендаций для практикующих специалистов в области ветеринарной медицины и животноводства.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В результате обобщения теоретического материала и результатов экспериментальных исследований определены направления дальнейшей разработки темы исследования:

– изучение механизма и закономерностей участия свободных радикалов в этиологии и патогенезе заболеваний сельскохозяйственных и непродуктивных животных;

– изучение влияния технологического стресса на организм сельскохозяйственных животных и птиц. Разработка эффективных способов его предотвращения;

– разработка методов применения и испытание эффективности препаратов «Экстраселен», «Селевит», «Мебисел», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» при профилактике и терапии незаразных заболеваний животных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – алланинаминотрансфераза

АОЗ –антиоксидантная защита

АСД – антисептик стимулятор Дорогова

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АФК – активные формы кислорода

БАД – биологически активная добавка

БАСК – бактерицидная активность сыворотки крови

ВО – высшее образование

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГОСТ – национальный (государственный) стандарт

ГПО, GPX – глутатионпероксидаза

Д – дальтон

ДАФС – диацетофенонилселенид

ДВ – действующее вещество

ДК – диеновые конъюгаты

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

К – коэффициент кумуляции

ЛАСК – лизоцимная активность сыворотки крови

МДА – малоновый диальдегид

Мо – моноциты

МПД – максимально приносимая доза

НАД – никотинамидадениндинуклеотид

НАДФН, NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НВЦ – научно-внедренческий центр

НИИ – научно-исследовательский институт

НИОКР – научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РАМН – Российская академия медицинских наук
СОД – супероксиддисмутаза
СОМО – сухой обезжиренный молочный остаток
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПК – сельскохозяйственный производственный кооператив
СРО – свободнорадикальное окисление
°Т – градусы Тернера
ТБК – тиобарбитуровая кислота
ФА – фагоцитарная активность
DFD – порок мяса (темное, жесткое, сухое)
GPX - глутатионпероксидаза
GSH – восстановленная форма глутатиона
HIF – фактор, индуцирующий гипоксию
IL-1 β – интерлейкин 1, бета
IL-8 – интерлейкин 8, или хемокин CXCL8
LD₁₆ – летальная доза, приводящая к гибели 16% животных
LD₅₀ – среднесмертельная доза
LD₈₄ – летальная доза, приводящая к гибели 84% животных
LD₁₀₀ – абсолютносмертельная доза
n – количество животных в группе
ONOOH – пероксинитрит
pH – водородный показатель
PSE – порок мяса (бледное, мягкое, водянистое)
ROOH – органический пероксид
SH-группа – сульфгидрильная группа
SLD₅₀ – ошибка средней дозы эффекта
SPS – селенфосфатсинтетаза
TNF- α – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеенко, В. С. Биохимические процессы в крови суягных овец при развитии субклинического кетоза / В. С. Авдеенко, Е. М. Сенгалиев, Р. Н. Булатов // *Sciences of Europe*. – 2016. – № 9 (9). – С. 109–113.
2. Активность защитных функций организма при стрессе и их коррекция препаратом деринат / Е. Г. Рыбакина, С. Н. Шанин, Е. Е. Фомичева [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2008. – Т. 10. – № 4–5. – С. 431–438.
3. Активность системы оксида азота при хронической почечной недостаточности кошек / Р. Г. Каримова, Л. А. Галимова, С. А. Захарова [и др.] // *Биорадикалы и антиоксиданты*. – 2016. – Т. 3. – № 3. – С. 202–203.
4. Анализ состояния молочного сектора АПК Ставропольского края / В. И. Трухачев, И. В. Капустин, Н. З. Злыднев [и др.] // *Вестник АПК Ставрополья*. – 2016. – № 2 (22). – С. 106–110.
5. Антиоксидантная активность лекарственных субстанций и биологически активных веществ / Аззам Нисрин, О. А. Горошко, В. П. Пахомов [и др.] // *Традиционная медицина*. – 2009. – № 1 (16). – С. 35–38.
6. Антиоксидантная активность оксиметилурацила / В. А. Мышкин, А. Б. Бакиров, Э. Ф. Репина [и др.] // *Медицина труда и экология человека*. – 2015. – № 3. – С. 264–273.
7. Антиоксидантная активность сукцинатпиримидиновых комплексов, оксиметилурацила и мексидола в модельных системах перекисного окисления липидов при различной длительности окисления / В. А. Мышкин, Д. В. Срубиллин, Л. Н. Мустаева [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2009. – Т. 4. – № 2. – С. 145–146.
8. Антиоксидантная терапия при подготовке мужчины к методам вспомогательных репродуктивных технологий / Е. А. Ефремов,

Е. В. Касатонова, Я. И. Мельник [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 49. – С. 14–22.

9. Антиоксидантные и прооксидантные свойства аскорбиновой кислоты, дигидрохверцетина и мексидола в радикальных реакциях, индуцированных ионизирующим излучением и химическими реагентами / Н. И. Рябченко, В. И. Рябченко, Б. П. Иванник [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50. – № 2. – С. 186–194.

10. Антиоксиданты в ангионеврологии / Н. В. Верещагин, М. М. Танащян, Т. Н. Федорова [и др.] // Нервные болезни. – 2004. – № 3. – С. 8–12.

11. Антиоксиданты в повышении детоксикационной способности организма / А. П. Власов, С. К. Гашимова, С. В. Абрамова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 294.

12. Афанасьева, А. И. Гормональный статус и морфобиохимические показатели крови ягнят западно-сибирской мясной породы при технологическом стрессе / А. И. Афанасьева, Н. Ю. Буц // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2012. – № 8 (94). – С. 84–89.

13. Ахмадиев, Г. М. К вопросу разработки способа оценки и прогнозирования чувствительности к стрессу животных, птиц и человека на различных этапах постнатального онтогенеза / Г. М. Ахмадиев // Инновации в науке. – 2013. – № 19. – С. 30–36.

14. Байкеев, Р. Ф. Литий как средство для лечения биполярного аффективного расстройства / Р. Ф. Байкеев, Р. А. Губанов, Г. Т. Ягудина // Неврологический вестник. – 2006. – Т. XXXVIII. – Вып. 3–4. – С. 99–104.

15. Балакирев, Н. А. Антиоксидантный препарат аркусит / Н. А. Балакирев, И. И. Багдонас // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2014. – № 4. – С. 26–30.

16. Балеха, А. А. Отдельные показатели иммунологического статуса при эстрозе у овец и опыт применения препаратов иммунологической

коррекции / А. А. Балегга, И. О. Лысенко, В. П. Толоконников // Ветеринария Кубани. – 2011. – № 1. – С. 12–14.

17. Балым, Ю. П. Биологическая активность селеноорганического препарата селекор / Ю. П. Балым, В. И. Беляев, Т. И. Ермакова // Ветеринарная патология. – 2007. – № 2. – С. 91–93.

18. Балым, Ю. П. Влияние препаратов селена на продуктивность крупного рогатого скота и качество мяса / Ю. П. Балым, В. И. Беляев, С. В. Шабунин // Все о мясе. – 2007. – № 2. – С. 36–37.

19. Бантикова, Т. Н. Влияние антиоксидантного препарата на биохимические показатели сыворотки крови при профилактике технологического стресса поросят / Т. Н. Бантикова, Р. Ф. Тухфатова // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 6. – С. 90–93.

20. Баринов, А. Н. Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы – пути коррекции / А. Н. Баринов // Трудный пациент. – 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 10–13.

21. Басинский, С. Н. Оценка антиоксидантных свойств лекарственных препаратов в эксперименте / С. Н. Басинский, А. С. Басинский, И. Н. Рогачев // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2008. – № 2. – С. 65–68.

22. Белова, С. В. Церулоплазмин – структура, физико-химические и функциональные свойства / С. В. Белова, Е. В. Карякина // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130. – № 2. – С. 180–189.

23. Бизюк, Л. А. Антиоксидант дигидрокверцетин: клинико-фармакологическая эффективность и пути синтеза / Л. А. Бизюк, М. П. Королевич // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2013. – № 1 (29). – С. 13–19.

24. Биохимический и иммунный статус поросят при отъемном стрессе и его фармакокоррекция аминоселетоном / Г. А. Востроилова, Н. А. Хохлова, Т. Е. Лободина [и др.] // Ветеринарная патология. – 2015. – № 1 (51). – С. 69–75.

25. Богданова, О. Г. Применение антиоксиданта – антигипоксанта «Эмицидин» в терапии спортивных лошадей с сердечно-сосудистой и сердечно-легочной патологией / О. Г. Богданова, В. И. Мельниченко, А. В. Кочергин // Ветеринария Кубани. – 2007. – № 4. – С. 24–25.

26. Бунева, В. Н. Каталитически активные иммуноглобулины как специфические антиоксиданты крови человека при окислительном стрессе. / В. Н. Бунева, Е. А. Блинова, Г. А. Невинский // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 67–69.

27. Бурчинский, С. Г. Фармакотерапевтические аспекты применения препарата адаптол / С. Г. Бурчинский // Наука, новые технологии и инновации. – 2011. – № 6. – С. 106–109.

28. Васенина, Е. Е. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – № 3-4. – С. 39–46.

29. Ващенко, В. И. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващенко // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 31–44.

30. Ветеринарно-санитарное обоснование применения альтернативных биологически активных веществ в промышленном птицеводстве / М. А. Кустов, П. А. Паршин, А. В. Востроилов [и др.] // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2011. – № 4. – С. 116–118.

31. Взаимосвязь содержания ключевых стресс-лимитирующих гормонов с показателями свободнорадикального окисления биомолекул в крови коров на разных стадиях репродуктивного цикла / А. Г. Патюков, И. П. Степанова, Я. С. Макарова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 501–507.

32. Виноградова, Т. А. Патогенетически обоснованная терапия артериальной гипертонии и механизмы действия ангиопротекторных средств (небилет, аскорбиновая кислота) / Т. А. Виноградова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 1 (1). – С. 52–58.

33. Владимиров, Ю. Биофотоника и свободные радикалы / Ю. Владимиров // Наука в России. – 2011. – № 4. – С. 4–11.

34. Власов, С. А. Влияние селекора на уровень половых гормонов в крови коров и профилактику родовой и послеродовой патологии / С. А. Власов, Ю. А. Долженков // Международный вестник ветеринарии. – 2008. – № 3. – С. 31–35.

35. Влияние алиментарного микроэлементоза на активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы / А. В. Васильев, В. И. Ивахненко, С. А. Хотимченко [и др.] // Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54. – Вып. 2. – С. 236–243.

36. Влияние антиоксидантных препаратов на эффективность комплексной терапии эндометритов у коров / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Б. В. Пьянов, А. А. Цыбулевская // Ветеринария и кормление. – 2018. – № 5. – С. 31-33.

37. Влияние дисбаланса активных форм кислорода и азота на развитие послеродовых осложнений у коров / М. И. Рецкий, Г. Н. Блиднецова, А. Г. Нежданов [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2011. – Т. 47. – № 2–2. – С. 102–104.

38. Влияние использования комплекса адаптогенов на физиологический статус бычков при стрессах / В. О. Ляпина, Л. М. Галактионова, Б. А. Джуламанов [и др.] // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2007. – Т. 4. – № 16–1. – С. 92–95.

39. Влияние мексидола на активность ферментов крови телят / Е. И. Лавренчук, В. А. Оробец, И. В. Киреев, В. А. Беляев, Т. С. Чернова // Вестник ветеринарии. – 2011. – № 4 (59). – С. 138–139.

40. Влияние мексидола на динамику диновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови телят / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. А. Беляев, В. С. Скрипкин, Т. С. Чернова // Вестник ветеринарии. – 2013. – Т. 66. – № 3. – С. 75–77.

41. Влияние мексидола на систему антиоксидантной защиты поросят / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. С. Скрипкин, Е. И. Лавренчук // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2010. – № 12 (74). – С. 46–48.

42. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе / Т. А. Девяткина, Р. В. Луценко, Е. М. Важничая [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45. – № 3. – С. 246–249.

43. Влияние препарата полиоксидол на антиоксидантный статус и воспроизводительную способность коров / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Н. В. Белугин, Т. С. Денисенко // Ветеринария. – 2017. – № 9. – С. 45–48.

44. Влияние препарата «Селевит» на активность антиоксидантных ферментов в крови телят / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. С. Скрипкин, Е. И. Лавренчук // Современные тенденции развития ветеринарной медицины и инновационные технологии в ветеринарии и животноводстве. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 75-летию факультета ветеринарной медицины (Улан-Удэ, 24-25 июня 2010 г.) / БГСХА. – Улан-Удэ, 2010. – С. 86–87.

45. Влияние препаратов «Мексидол» и «Эмицидин» на систему антиоксидантной защиты организма коров в послеродовой период / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. А. Беляев, Т. С. Денисенко, А. А. Петриченко // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 2. – С. 13–14.

46. Влияние пробиотиков на показатели системы «про-/антиоксиданты» у пациентов с метроэндометритом / К. И. Мелконян, И. М. Быков, И. И. Павлюченко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 3. – С. 74–78.

47. Влияние селевита на биохимические показатели и иммунный статус телят / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. С. Скрипкин, Е. И. Лавренчук // Молодость, талант, знания агропромышленному комплексу России : материалы XIV международной научно-практической конференции. – Троицк, 2009. – С. 45–47.

48. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / А. В. Шабалин, Ю. И. Рагино, С. А. Любимцева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2. – № 3. – С. 32–36.

49. Влияние экстраселена на течение процессов перекисного окисления липидов в организме коров на последних месяцах беременности / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. С. Скрипкин, О. Г. Сапожникова, А. В. Серов // Научные основы производства ветеринарных препаратов : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию института / ВНИИиТБП. – Щелково, 2009. – С. 551–555.

50. Влияние теплового стресса на воспроизводительную способность голштинизированных молочных коров ч/п породы / А. И. Абилов, Н. В. Жаворонкова, Ш. Н. Насибов [и др.] // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – № 2–1. – С. 108–115.

51. Внедрение экологически безопасных методов профилактики и терапии незаразных болезней высокопродуктивных коров / Оробец В.А., Беляев В.А., Киреев И.В., Федота Н.В., Севостьянова О.И., Шахова В.Н., Денисенко Т.С. // Научно обоснованные рекомендации. – Ставрополь : АГРУС. 2018. – 68 с.

52. Воздействие мелатонина на активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови крыс при остром эмоциональном стрессе / С. С. Перцов, Л. С. Калиниченко, Е. В. Коплик [и др.] // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – Вып. 3. – С. 394–399.

53. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 8. – С. 18–25.

54. Возможность регуляции процессов свободнорадикального окисления в раннем постнатальном периоде ягнят селенсодержащими препаратами / Г. И. Боряев, И. В. Гаврюшина, Ю. Н. Федоров [и др.] // Нива Поволжья. – 2015. – № 3 (36). – С. 26–33.

55. Волчегорский, И. А. Влияние препарата Мексидол на проявления дистальной симметричной полиневропатии у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы / И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чащина // Фарматека. – 2007. – № 20. – С. 76–79.

56. Воробьев, В. И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у свиней в процессе постнатального онтогенеза / В. И. Воробьев, Е. Н. Щербакова, Н. И. Захаркина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–3. – С. 247.

57. Воробьева, О. В. Альфа-липоевая кислота – спектр клинического применения / О. В. Воробьева // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 3. – № 15. – С. 69–75.

58. Востроилова, Г. А. Действие неорганических и органических препаратов селена на гомеостаз и репродуктивные функции коров / Г. А. Востроилова, В. И. Беляев, Ю. П. Балым // Ветеринарная практика. – 2007. – № 2. – С. 26–28.

59. Высокогорский, В. Е. Уровень глутатиона в эритроцитах и плазме крови коров, больных эндометритом / В. Е. Высокогорский, Н. А. Погорелова

// Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2015. – № 2 (18). – С. 44–47.

60. Габитова, Д. М. Антиоксидантная защитная система организма / Д. М. Габитова, В. О. Рыжикова, М. А. Рыжикова // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13. – № 2. – С. 94–96.

61. Галкина, О. В. Особенности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты взрослого мозга / О. В. Галкина // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30. – № 2. – С. 93.

62. Галочкин, В. А. Разработка теоретических основ и создание антистрессовых препаратов нового поколения для животноводства / В. А. Галочкин, В. П. Галочкина, К. С. Остренко // Сельскохозяйственная биология. – 2009. – Т. 44. – № 2. – С. 43–54.

63. Гематологические показатели и окислительно-восстановительный баланс крови крыс в динамике иммобилизации / А. В. Новожилов, Т. В. Тавровская, В. А. Иванов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 4. – С. 439–442.

64. Гипохлорная кислота модифицирует ферменты пентозо-фосфатного пути и антиоксидантной защиты в тканях печени и сердца крысы *in vitro* / Е. А. Лапшина, Е. Ю. Судникович, В. Л. Кубышин [и др.] // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52. – Вып. 5. – С. 469–478.

65. Гогешашвили, Н. Н. Некоторые аспекты нарушений окислительного метаболизма при воспалительных процессах в тканях пародонта / Н. Н. Гогешашвили, Л. М. Джаши, Т. Б. Саникидзе // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15. – № 1. – С. 34–37.

66. Гоженко, А. И. Биотрансформация экзогенных окислителей в организме человека и животных (обзор литературы) / А. И. Гоженко, Н. И. Андрейцова, О. Б. Квасницкая // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 4 (18). – С. 8–18.

67. Горб, Н. Н. Про- и антиоксидантный статус у коров с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом / Н. Н. Горб, Ю. Г. Попов // Ветеринарная патология. – 2012. – № 1 (39). – С. 15–18.

68. Городецкая, И. В. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова, О. В. Евдокимова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. – № 6. – С. 41–53.

69. Городецкая, И. В. Влияние тиреоидных гормонов на изменения перекисного окисления липидов, вызванные острым и хроническим стрессом / И. В. Городецкая, Н. А. Корневская // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2010. – № 1. – С. 78–84.

70. Горожанская, Э. Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) / Э. Г. Горожанская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28–44.

71. ГОСТ 12.1.007–76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 1977-01-01. – М. : Стандартинформ, 2007. – 6 с.

72. ГОСТ 33215–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. – Введ. 2016.07.01. – М. : Стандартинформ, 2016. – 23 с.

73. ГОСТ Р 50258–92. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. – Введ. 1994.01.01. – М. : Изд-во стандартов, 1992. – 8 с.

74. Григорьева, Т. И. Роль липидмодифицирующегося компонента биомембран в противопанкреатическом эффекте препаратов метаболического типа действия / Т. И. Григорьева // Профилактическая и клиническая медицина. – 2008. – № 3. – С. 52–56.

75. Гудошников, В. И. Роль белков и гормонов стресса в биорегуляции онтогенеза / В.И. Гудошников // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 49–53.

76. Гусакова, Е. А. Повышение устойчивости организма к стрессу йодсодержащими тиреодными гормонами / Е. А. Гусакова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 15–26.

77. Гутый, Б. В. Влияние кадмиевой интоксикации на активность системы антиоксидантной защиты и уровень продуктов перекисного окисления липидов в крови бычков / Б. В. Гутый // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2013. – Т. 49. – Вып. 1. – Ч. I. – С. 107–111.

78. Данилова, Л. Г. Липидный обмен и антиоксиданты / Л. Г. Данилова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10–1. – С. 92.

79. Даугалиева, Э. Х. Иммунный статус и пути его коррекции при гельминтозах сельскохозяйственных животных / Э. Х. Даугалиева, В. В. Филиппов. – М. : ВО «Агропромиздат», 1991. – 188 с.

80. Девяткина, Т. А. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени / Т. А. Девяткина, Р. В. Луценко, Е. М. Важничая // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 3. – С. 56–58.

81. Денисенко, Т. С. Влияние нового препарата для нормализации перекисного окисления липидов на активность антиоксидантных ферментов в крови у кроликов / Т. С. Денисенко, И. В. Киреев // Аграрная наука: поиск, проблемы, решения : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, доктора сельскохозяйственных наук, профессора В. М. Куликова / Волгоград, 2015. – С. 211–213.

82. Денисович, Ю. Ю. Разработка технологии обогащенных мясных продуктов функциональной направленности / Ю. Ю. Денисович, А. В. Борозда, Н. М. Мандро // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2012. – № 6 (92). – С. 83–87.

83. Динамика показателей оксидативного статуса у кроликов (*Oryctolagus Cuniculus L.*) при моделировании технологического стресса и его фармакологической коррекции / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко, Д. А. Зинченко // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54. – №4. – С. 767-776.

84. Донник, И. М. Молекулярно-генетические и иммуно-биохимические маркеры оценки здоровья сельскохозяйственных животных / И. М. Донник, И. А. Шкуратова // Вестник Российской академии наук. – 2017. – Т. 87. – № 4. – С. 362–366.

85. Дума, С. Н. Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений / С. Н. Дума, Ю. И. Рагино // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – № 4. – С. 28–35.

86. Дюмаев, К. М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов. – М. : Изд-во института Биомедицинской химии РАМН, 1995. – 270 с.

87. Евдокимов, П. В. Витамины, микроэлементы, биостимуляторы и антибиотики в животноводстве и ветеринарии / П. В. Евдокимов, В. И. Артемьев. – Л., 1974. – 217 с.

88. Енгашев, С. В. Антиоксиданты при гипоксиях норок / С. В. Енгашев, А. Б. Муромцев, А. Ю. Ефремов // Главные эпизоотологические параметры популяции животных : сборник научных трудов ФГБОУ ВПО НГСХА, представленных на 2-й сессии Международной научно-практической конференции. – Нижний Новгород, 2015. – С. 183–186.

89. Ермакова, Н. В. Сезонность и технологический стресс в животноводстве / Н. В. Ермакова // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. – № 3 (59). – С. 148–151.

90. Ермакова, Н. В. Влияние витаминного зародышевого концентрата ячменя на состояние системы ПОЛ-АОЗ и молочную продуктивность коров / Н. В. Ермакова, Н. И. Ярован // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 721–726.

91. Ефимцева, Э. А. Генетическая регуляция активности антиоксидантных ферментов. Генетически обусловленный дефицит ферментов антиокислительной защиты / Э. А. Ефимцева, Т. И. Челпанова // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129. – № 5. – С. 440–453.

92. Житкова, Ю. В. Опыт применения мебикара у пациентов с вегетативной дисфункцией, сочетающейся с когнитивными нарушениями и тревожным расстройством / Ю. В. Житкова, Д. Р. Хасанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – № 117 (11). – С. 56–63.

93. Зависимость между острофазовым ответом, оксидативным статусом и маститом у коров / М. Ключковский, В. Ключинский, Т. Якубовский [и др.] // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2012. – № 3. – С. 46–51.

94. Зайцев, В. Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В. Г. Зайцев, О. В. Островский, В. И. Закревский // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С. 66–70.

95. Зулев, Г. С. Изменение концентрации общих липидов в крови телят под влиянием разных доз препарата «Эмицидин» / Г. С. Зулев // Вестник Орловского государственного аграрного университета. – 2010. – Т. 23. – № 2. – С. 28–30.

96. Зыблев, С. Л. Применение антиоксидантов при остром гастродуоденальном язвенном кровотечении / С. Л. Зыблев, З. А. Дундаров // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22. – № 2. – С. 155–163.

97. Зыкова, С. С. Перспективы применения антиоксидантов в кинологической практике учреждений УИС / С. С. Зыкова // Ведомости уголовно-исполнительной системы. – 2014. – № 9 (148). – С. 21–25.

98. Зырина, Г. В. Мексидол в лечении хронической ишемической болезни мозга, обусловленной церебральным атеросклерозом / Г. В. Зырина // Уральский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 18–19.

99. Изменения кортизола в крови при остром холодном стрессе у животных, получавших биологически активные добавки из кукумарии японской / О. А. Солодкова, В. С. Каредина, В. Г. Зенкина [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – № 10. – С. 62–63.

100. Изменение пероксидного и эндокринного статуса телок в процессе становления половой и физиологической зрелости / А. Г. Нежданов, М. И. Рецкий, В. А. Сафонов [и др.] // Вестник российской сельскохозяйственной науки. – 2012. – № 3. – С. 69–70.

101. Ильина, И. Г. Антиоксиданты: фармацевтические и биохимические аспекты применения / И. Г. Ильина, И. П. Рудакова, И. А. Самылина // Фармация. – 2013. – № 8. – С. 3–6.

102. Исмагилова, А. Ф. Влияние глицирризиновой кислоты на рост, развитие, естественную резистентность и антиоксидантный статус больных острой бронхопневмонией телят / А. Ф. Исмагилова, Г. В. Базекин // Ветеринарный врач. – 2015. – № 3. – С. 25–28.

103. Источники и мишени свободных радикалов в крови человека / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурнина, М. М. Созарукова [и др.] ; под редакцией Ю. А. Владимирова. – М. : ООО «МАКС Пресс», 2017. – 304 с.

104. Кабанова, А. А. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / А. А. Кабанова, И. О. Походенько-Чудакова // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 1 (23). – С. 27–31.

105. Кадырова, Р. Г. Биогенные свойства солей лития / Р. Г. Кадырова, Г.Ф. Кабиров, Р. Р. Муллахметов // Ученые записки Казанской

государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2012. – Т. 209. – С. 151–156.

106. Кадырова, Р. Г. Синтез солей лития α -аминокислот / Р. Г. Кадырова, И. Ф. Кабиров, Р. Р. Муллахметов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2013. – Т. 215. – С. 141–147.

107. Камычек, М. Антиоксиданты улучшат репродуктивную функцию свиноматок / М. Камычек // Свиноводство. – 2013. – № 6. – С. 65–67.

108. Кардиопротекторный и липидрегулирующий эффект антиоксидантной терапии при эндотоксикозе / Э. И. Полозова, О. Г. Радайкина, Т. И. Власова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–1. – С. 153–157.

109. Карелин, С. Т. Повышение эффективности лечения нематодозов свиней / С. Т. Карелин, В. И. Зайцев, Н. В. Воробьева // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 81–84.

110. Каримова, Р. Г. Влияние различных факторов на продукцию оксида азота в организме крыс / Р. Г. Каримова, И. Н. Билалов, Т. В. Гарипов // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2–1. – С. 53–57.

111. Карпенко, Л. Ю. Интенсивность свободнорадикальных процессов у жеребых кобыл / Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2009. – Т. 1–2. – С. 108–109.

112. Карпенко, Л. Ю. Возрастные особенности состояния антиоксидантной системы организма здоровых собак / Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта, О. К. Суховольский // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21. – № 1. – С. 49–52.

113. Каширина, Л. Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита организма у молочных коров разной продуктивности / Л. Г. Каширина, А. В. Антонов, И. А. Плющик // Вестник Рязанского государственного агротехнологического университета им. П. А. Костычева. – 2013. – № 1 (17). – С. 8–12.

114. Киреев, И. В. Изучение кумулятивных свойств нового антиоксидантного препарата "Полиоксидол" / И. В. Киреев // Стратегия развития сельского хозяйства в современных условиях - продолжение научного наследия Листопада Г.Е., академика ВАСХНИЛ (РАСХН), доктора технических наук, профессора : материалы Национальной научно-практической конференции / Волгоградский ГАУ. – Волгоград, 2019. – С. 290-294.

115. Киреев, И. В. Определение параметров токсичности нового селенсодержащего препарата «Селевит» и оценка его влияния на организм кроликов / И. В. Киреев // Современные проблемы устойчивого развития агропромышленного комплекса России : материалы V Всероссийской дистанционной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых / ДонГАУ. – пос. Персиановский, 2008. – С. 56–58.

116. Киреев, И. В. Фармако-токсикологические свойства экстраселена и его применение в ветеринарии : дисс. ... канд. биол. наук : 16.00.04 / Киреев Иван Валентинович. – Краснодар, 2009. – 157 с.

117. Киреев, И. В. Влияние мебисела на динамику показателей неспецифической резистентности молодняка крупного рогатого скота / И. В. Киреев, Т. С. Денисенко // Ветеринария в XXI веке: проблемы, методы, решения : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора Кадырова Нургали Тасиловича. – Астана, 2016. – С. 143–145.

118. Киреев, И. В. Антиоксиданты в ветеринарии : монография / И. В. Киреев, В. А. Оробец. – Ставрополь: АГРУС, 2019. – 132 с.

119. Киреев, И. В. Изучение параметров острой токсичности нового антиоксидантного препарата для животных / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2017. – № 2. – С. 69–72.

120. Киреев, И. В. Лечебно-профилактическая эффективность нового антиоксидантного препарата для животных / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Вестник АПК Ставрополя. – 2017. – № 1 (25). – С. 73–75.

121. Киреев, И. В. Определение параметров острой токсичности новых селенсодержащих препаратов / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных : сборник научных статей 72 научно-практической конференции / АГРУС. – Ставрополь, 2008. – С. 46-48.

122. Киреев, И. В. Острая токсичность нового антиоксидантного препарата «Полиоксидол» / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2017. – Т. 230. – № 2. – С. 89–93.

123. Киреев, И. В. Применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов для профилактики технологического стресса у овец / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 4. – С. 49–53.

124. Киреев, И. В. Состояние системы антиоксидантной защиты коров в условиях технологического стресса / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Ветеринарная патология. – 2017. – № 2 (60). – С. 39–46.

125. Киреев, И. В. Фармакологическая профилактика технологического стресса у овец / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Аграрный вестник Урала. – 2018. – № 1 (168). – С. 15–18.

126. Киреев, И. В. Динамика иммуноглобулинов в организме КРС в условиях развития окислительного стресса / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко // Ветеринария и кормление. – 2017. – № 2. – С. 42–45.

127. Киреев, И. В. Применение антиоксидантных препаратов в комплексной профилактике и терапии маститов у коров / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко // Ветеринарный врач. – 2017. – № 6. – С. 20–26.

128. Киреев, И. В. Применение антиоксидантов в профилактике и терапии заболеваний животных / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко // Методические рекомендации. – Ставрополь : АГРУС, 2019. – 88 с.

129. Киреев, И. В. Профилактика нарушений в системе антиоксидантной защиты у овец / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Чернова // Научное обеспечение агропромышленного производства : материалы Международной научно-практической конференции / Курская ГСХА. – Курск, 2012. – Ч. 1. – С. 37–39.

130. Киреев, И. В. Фармакологическая коррекция технологического стресса у овец / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Чернова // Инновационное развитие агропромышленного комплекса и аграрного образования : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ФГБОУ ВПО БГСХА им. В. Р. Филиппова / БГСХА им. В. Р. Филиппова. – Улан-Удэ, 2011. – С. 112–114.

131. Кириллова, Н. В. Обмен каталазы у крыс при хроническом гломерулонефрите / Н. В. Кириллова, М. М. Дебель // Нефрология. – 2004. – Т. 8. – № 3. – С. 70–73.

132. Киселева, Н. И. Современные представления о патогенезе гестоза / Н. И. Киселева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 5–13.

133. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств / О. А. Горошко, В. Г. Кукес, А. Б. Прокофьев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4–5. – С. 905–912.

134. Ковалёнок, Ю. К. Липидная пероксидация при микроэлементозах у бычков на откорме / Ю. К. Ковалёнок // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2012. – Т. 209. – С. 170–175.

135. Кольтовер, В. К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно-биологическим механизмам /

В. К. Кольтовер // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2010. – № 1. – С. 37–43.

136. Коррекция возрастной изменчивости неферментативных факторов противooksидантной системы у телят селенопираном / И. И. Кочиш, Р. А. Шуканов, А. А. Шуканов [и др.] // Зоотехния. – 2018. – № 1. – С. 21–24.

137. Коррекция окислительного стресса природными антиоксидантами / Н. В. Симонова, В. А. Доровских, О. Н. Ли [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С. 84–88.

138. Кузьминова, Е. В. Эффективность карсела при токсическом поражении печени / Е. В. Кузьминова // Ветеринарная патология. – 2007. – № 3. – С. 226–228.

139. Кулагина, С. В. Антиоксиданты – стабилизаторы раствора тиамин хлорида / С. В. Кулагина, А. В. Симонян // Фармация. – 2009. – № 6. – С. 7–9.

140. Куликов, В. Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) / В. Ю. Куликов // Медицина и образование в Сибири. – 2009. – № 4. – С. 5.

141. Кульченко, Н. Г. Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии / Н. Г. Кульченко // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – Т. 31. – № 1. – С. 41–48.

142. Купчинская, С. С. Биологическая и патогенетическая роль антиоксидантной системы в функционировании живого организма / С. С. Купчинская // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2014. – № 1–2. – С. 56–59.

143. Лаврентьева, О. В. Медикаментозная коррекция нарушений в системе свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита у больных бронхиальной астмой / О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, К. А. Татжикова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 84. – № 1. – С. 51–53.

144. Лавренчук, Е. И. Влияние мебисела на репродуктивную функцию и продуктивность крупного рогатого скота / Е. И. Лавренчук, И. В. Киреев, В. А. Оробец // Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных : сборник научных трудов по материалам 74-й научно-практической конференции / АГРУС. – Ставрополь, 2010. – С. 23–25.

145. Лавренчук, Е.И. Использование препарата мебисел для коррекции транспортного стресса / Е. И. Лавренчук, В. А. Оробец, И. В. Киреев // Актуальные проблемы современной ветеринарии : материалы докладов международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию ветеринарной науки Кубани. – Краснодар, 2011. – С. 64–66.

146. Лаушкина, Н. Н. Влияние антиоксидантов на продуктивность и качество молока при изменении условий содержания лактирующих коров / Н. Н. Лаушкина // Вестник Орловского государственного аграрного университета. – 2011. – Т. 31. – № 4. – С. 51–52.

147. Левахин, Ю. И. Влияние антистрессовых препаратов крезивала и ионола на мясную продуктивность откармливаемых бычков / Ю. И. Левахин, Б. С. Нуржанов // Вестник мясного скотоводства. – 2011. – Т. 1. – № 64. – С. 105–112.

148. Лесовская, М. И. Хемилюминесцентная диагностика и антиоксидантная коррекция нарушений здоровья при окислительном стрессе / М. И. Лесовская // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 7. – С. 190–192.

149. Лещуков, К. А. Стимуляция компенсаторно-адаптационных реакций организма безмедикаментозными способами для профилактики транспортного стресса сельскохозяйственных животных / К. А. Лещуков // Вестник Орловского государственного аграрного университета. – 2009. – Т. 19. – № 4. – С. 38–42.

150. Листов, М. В. Концентрация свободных радикалов в организме млекопитающих в условиях изменения активности супероксид-

генерирующей и антиоксидантной систем / М. В. Листов, А. И. Мамыкин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 1 (45). – С. 121–126.

151. Лифанова, С. Технологические параметры молока и продуктов его переработки при использовании в рационах коров комплексного антиоксидантного препарата / С. Лифанова // Молочное и мясное скотоводство. – 2010. – № 6. – С. 30–32.

152. Луцкий, М. А. Окислительный стресс в патогенезе цереброваскулярных заболеваний и инсульта / М. А. Луцкий // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 3–7.

153. Лысенко, В. Антиоксиданты в лечении витилиго / В. Лысенко, Я. Нарциссов, И. Корсунская // Врач. – 2012. – № 9. – С. 85–87.

154. Любин, Н. А. Функциональное состояние системы антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления у свиней в зависимости от применения различных форм витамина А и бета-каротина / Н. А. Любин, И. И. Стеценко, Е. Н. Любина // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 1 (21). – С. 54–59.

155. Любина, Е. Н. Изменение физиологических показателей организма поросят в послеотъемный период под влиянием препаратов витамина а и бета каротина / Е. Н. Любина // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2010. – Т. 204. – № 1. – С. 140–148.

156. Любина, Е. Н. Роль минеральных элементов в регуляции процессов свободнорадикального окисления на фоне применения препаратов витамина А и бета-каротина / Е. Н. Любина // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. – № 3 (31). – С. 64–68.

157. Ляпин, О. А. Особенности весового и линейного роста симментальских бычков и кастратов при использовании в период стрессовых

нагрузок комплекса адаптогенов / О. А. Ляпин, В. О. Ляпина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2016. – № 2 (58). – С. 161–165.

158. Ляпин, О. А. Сравнительная оценка влияния стресс-корректоров на сокращение потерь живой массы при предубойной подготовке бычков / О. А. Ляпин, И. Н. Меренкова, В. О. Ляпина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2015. – № 3 (53). – С. 192–194.

159. Ляпина, В. О. Влияние скармливания антистрессового комплекса на физиологический статус бычков при технологических стрессах / В. О. Ляпина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2004. – Т. 3. – № 3–1. – С. 89–92.

160. Ляпина, В. О. Влияние антистрессовых комплексов на сокращение потерь живой массы при предубойной подготовке бычков / В. О. Ляпина, О. А. Ляпин // Вестник мясного скотоводства. – 2011. – Т. 2. – № 64. – С. 59–62.

161. Магура, И. С. Окислительный стресс и нейродегенеративные заболевания / И. С. Магура, О. М. Рожманова // Biopolymers and Cell. – 1997. – Т. 13. – № 6. – С. 513–515.

162. Майстров, В. И. Антиоксидантно-антирадикальная и тиол-дисульфидная системы племенных бычков под влиянием комплекса биологически активных веществ / В. И. Майстров, В. П. Галочкина, Н. С. Щевелев // Сельскохозяйственная биология. – 2006. – № 2. – С. 64–68.

163. Макарова, В. Г. Концентрация витамина А, параметры пол и антиоксидантной защиты при экспериментальном гепатозо-гепатите / В. Г. Макарова, Е. Н. Якушева, С. К. Правкин // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2006. – № 4. – С. 25–31.

164. Макеев, А. А. Сравнительное изучение хондропротекторных свойств антиоксиданта тиофана и α -токоферола на экспериментальной

модели окислительного стресса / А. А. Макеев // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2010. – № 2. – С. 69–75.

165. Мамаев, А. В. Профилактика транспортного стресса у сельскохозяйственных животных с использованием компенсаторно-адаптационных реакций организма / А. В. Мамаев, К. А. Лещуков // Сельскохозяйственная биология. – 2008. – № 4. – С. 36–40.

166. Маннапова, Р. Т. Коррекция уровня гормонов надпочечников при кратковременном и длительном стрессе свиней янтарем и маточным молочком пчел / Р. Т. Маннапова, Р. А. Рапиев // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1–2. – С. 304–307.

167. Мартинович, Г. Г. Окислительно-восстановительные процессы в клетках : монография / Г. Г. Мартинович, С. Н. Черенкевич. – Минск : БГУ, 2008. – 159 с.

168. Мартусевич, А. К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А. К. Мартусевич, К. А. Карузин, А. С. Самойлов // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5. – № 1. – С. 5–23.

169. Маслов, А. К. Роль пероксидазы в патогенезе заболеваний и реализация ее фармакологической активности на примере экспериментальной лепры / А. К. Маслов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 14. – № 4. – С. 161–164.

170. Мацинович, А. А. Антиокислительная активность (АОА) крови, эндотоксикоз и их взаимосвязь с содержанием микроэлементов в крови у крупного рогатого скота / А. А. Мацинович // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2011. – Т. 47. – № 1. – С. 211–214.

171. Мацинович, А. А. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) при микроэлементозах крупного рогатого скота и их коррекции / А. А. Мацинович // Ученые записки учреждения образования «Витебская

ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2011. – Т. 47. – № 2–1. – С. 185–188.

172. Метаболический дисбаланс как общепатологический фактор развития послеродового метрита у высокопродуктивных молочных коров / А. Г. Нежданов, С. В. Шабунин, В. В. Филин [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская орден «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2017. – Т. 53. – № 2. – С. 111–115.

173. Методические положения по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма / М. И. Рецкий, С. В. Шабунин, Г. Н. Блиднецова [и др.]. – Воронеж, 2010. – 69 с.

174. Механизмы нейро-иммунных взаимодействий при стрессе и подходы к их коррекции / Е. Г. Рыбакина, С. Н. Шанин, Е. Е. Фомичева [и др.] /// Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2–1. – С. 120–123.

175. Мещанинов, В. Н. Влияние нейромедиаторов на перекисное окисление липидов при иммобилизационном стресс-воздействии у крыс разного возраста / В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 5. – С. 843–849.

176. Микашинович, З. И. Биохимические механизмы развития окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом / З. И. Микашинович, О. Г. Ишонина, Е. В. Олемпиева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 70–73.

177. Мирошникова, А. И. Лечение клинических форм маститов у коров в послеродовой период / А. И. Мирошникова, И. В. Киреев, В. А. Оробец // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 43. – С. 203–205.

178. Молоков, К. В. Свободно-радикальное окисление при экспериментальном росте опухолевой ткани / К. В. Молоков, А. В. Ефремов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10. – № 5. – С. 68–72.

179. Момот, Т. В. Стресс-реакция и ее профилактика / Т. В. Момот // *Medicus*. – 2015. – № 2 (2). – С. 86–88.

180. Морфофункциональное обоснование применения мексидола в лечении экспериментального острого панкреатита / Ю. В. Иванов, Н. А. Соловьев, С. М. Чудных [и др.] // *Математическая морфология: электронный математический и медико-биологический журнал*. – 2000. – Т. 3. – № 3. – С. 201–210.

181. Мышкин, В. А. Антиоксиданты пиримидиновой структуры в качестве средств коррекции перекисного окисления липидов, индуцированного токсическим фактором / В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2014. – Т. 9. – № 5. – С. 143–146.

182. Нарушение метаболических процессов в организме беременных коров при развитии субклинического кетоза / С. Н. Бабухин, В. С. Авдеенко, И. И. Калюжный [и др.] // *Аграрный научный журнал*. – 2016. – № 11. – С. 6–11.

183. Никитина, Е. В. Янтарная кислота и её соли как индивидуальные антиоксиданты и генопротекторы / Е. В. Никитина, Н. К. Романова // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2010. – № 10. – С. 375–381.

184. Николаевский, В. А. Влияние селеноорганического препарата «Селекор» на некоторые показатели пол-аоз крыс с аллоксановым сахарным диабетом / В. А. Николаевский, А. А. Сильченко, В. И. Беляев // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2013. – № 1. – С. 195–199.

185. Новиков, В. Е. Фармакология и биохимия гипоксии / В. Е. Новиков, Н. П. Катунина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 73–87.

186. Новиков, В. Е. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, Е. В. Пожилова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т. 12. – № 4. – С. 13–21.

187. Новиков, В. Е. Фармакология производных 3-оксипиридина / В. Е. Новиков, С. О. Лосенкова // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 2–14.

188. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных : Приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755. – Москва, 1977. – 11 с.

189. Окислительный стресс в патологии плацентации / А. В. Шестопапов, А. В. Арутюнян, М. М. Акуева [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2009. – Т. LVIII. – № 1. – С. 93–100.

190. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина, М. А. Даренская [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал.* – 2012. – Т. 32. – № 1. – С. 58–66.

191. Окислительный стресс у животных и пути его фармакологической коррекции / И. В. Киреев, Т. С. Денисенко, В. А. Оробец, В. А. Беляев // *Актуальные проблемы современной ветеринарной науки и практики : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института.* – Краснодар, 2016. – С. 182–186.

192. Оксид азота и показатели окислительного стресса у больных с обострением хронического панкреатита / Л. В. Винокурова, О. И. Березина, В. Н. Дроздов [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2011. – № 2. – С. 75–81.

193. Окуневич, И. В. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / И. В. Окуневич, Н. С. Сапронов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 2–17.

194. Олифирова, О. С. Антиоксиданты в комплексном лечении гнойно-некротических ран / О. С. Олифирова, А. А. Козка // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 21–23.

195. Олифирова, О. С. Антиоксиданты в лечении ожоговых ран / О. С. Олифирова, А. А. Козка, Е. А. Волосенкова // Амурский медицинский журнал. – 2016. – Т. 1. – № 13. – С. 35–39.

196. Оробец, В. А. Фармако-токсикологическая оценка экстраселена / В. А. Оробец, И. В. Киреев // Диагностика, лечение и профилактика заболеваний сельскохозяйственных животных : сборник научных трудов 73-й научно-практической конференции / АГРУС. – Ставрополь, 2009. – С. 72–74.

197. Остренко, К. С. Влияние аскорбата лития на гематологические показатели и белковый обмен бройлеров / К. С. Остренко, В. П. Галочкина, В. А. Галочкин // Птицеводство. – 2018. – № 4. – С. 10–15.

198. Оценка эффективности мексидола в лечении экспериментального гингивита (слепое контролируемое исследование) / В. А. Румянцев, А. Б. Галочкина, А. В. Закарян [и др.] // Тверской медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 66–78.

199. Палаткина, Л. О. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции / Л. О. Палаткина, О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 6. – С. 91–94.

200. Пат. 2370262 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/375, А 61 К 31/429, А 61 К 33/04, А 61 Р 3/02. Препарат для лечения и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена для сельскохозяйственных животных / Оробец В. А., Беляев В. А., Киреев И. В. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ставропольский государственный аграрный университет. – № 2008131217/15 ; заявл. 28.07.2008 ; опубл. 20.10.2009, Бюл. № 29. – 13 с.

201. Пат. 2392944 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/785, А 61 К 33/04, А 61 Р 3/02. Препарат для лечения и профилактики нарушения обмена селена для сельскохозяйственных животных / Оробец В. А., Серов А. В., Беляев В. А., Киреев И. В., Мирошниченко М. В. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ставропольский государственный аграрный университет. – № 2008137463/15 ; заявл. 18.09.2008 ; опубл. 27.06.2010, Бюл. № 18. – 10 с.

202. Пат. 2418579 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/095, А 61 Р 43/00. Иммуностимулирующий препарат для нормализации обмена селена и коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных / Оробец В. А., Аксенов А. В., Аксенова И. В., Киреев И. В., Скрипкин В. С., Беляев В. А., Севостьянова О. И., Лавренчук Е. И. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный аграрный университет». – № 2010117696/15 ; заявл. 04.05.2010 ; опубл. 20.05.2011, Бюл. № 14. – 11 с.

203. Пат. 2428992 Российская Федерация, МПК⁹ А 61 К 33/04, А 61 К 33/00, А 61 Р 25/00. Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных / Киреев И. В., Оробец В. А., Скрипкин В. С., Ковалев П. Ф. ; Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный аграрный университет». – № 2010139029/15 ; заявл. 22.09.2010 ; опубл. 20.09.2011, Бюл. № 26. – 13 с.

204. Пат. 2435572 Российская Федерация, МПК А 61 К 31/00, А 61 Р 39/06. Антиоксидантный препарат для животных / Киреев И. В., Оробец В. А., Скрипкин В. С., Ковалев П. Ф. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный

аграрный университет». – № 2010143411/15 ; заявл. 22.10.2010 ; опубл. 10.12.2011, Бюл. № 34. – 9 с.

205. Пат. 2538666 Российская Федерация, МПК⁹ А 61 К 31/4412, А 61 К 31/375, А 61 К 33/04, А 61 Р 3/00. Препарат для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных / Киреев И. В., Оробец В. А., Беляев В. А., Серов А. В., Скрипкин В. С., Веревкина М. Н., Чернова Т. С., Раковская Е. В. ; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью научно-производственное объединение "Юг-Биовет". – № 2013111243/15 ; заявл. 12.03.13 ; опубл. 10.01.15, Бюл. № 1. – 15 с.

206. Патогенетическое обоснование различных схем коррекции липидного метаболизма при остром панкреатите / А. П. Власов, С. Г. Анаскин, Л. Р. Гуляева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-2. – С. 265–269.

207. Патоморфологическая характеристика лечебного эффекта «Мексидола» у больных с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета второго типа / В. Л. Попков, В. К. Леонтьев, Л. А. Фаустов [и др.] // Пародонтология. – 2007. – № 1. – С. 20–28.

208. Перевозкина, М. Г. Амиды салициловой кислоты – новые перспективные антиоксиданты / М. Г. Перевозкина // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2–8. – С. 1681–1688.

209. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барабой, И. И. Брехман, В. Г. Голотин [и др.]. – Л. : Изд-во «Наука», 1991. – 160 с.

210. Перекисное окисление липидов и система глутатиона в жировой ткани крыс с аллоксановым диабетом / В. В. Иванов, Е. В. Шахристова, Е. А. Степовая [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – Т. 30. – № 6. – С. 101–104.

211. Плавинский, С. Л. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека / С. Л. Плавинский, С. И. Плавинская // Медицина. – 2013. – № 1. – С. 40–54.

212. Пономаренко, В. В. Сравнительная фармакологическая активность СПАО-комплекс и цитрата лития при профилактике стрессов в птицеводстве / В. В. Пономаренко, А. В. Мифтахутдинов // Достижения науки и техники АПК. – 2015. – Т. 29. – № 9. – С. 50–53.

213. Применение антиоксиданта тиофана для коррекции морфофункциональных нарушений костной ткани свиньи при окислительном стрессе / А. А. Макеев, К. В. Жучаев, А. В. Сахаров [и др.] // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета. – 2008. – № 7. – С. 51–54.

214. Применение антиоксидантных препаратов в педиатрической практике / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Е. В. Скоробогатова [и др.] // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8. – № 3. – С. 33–36.

215. Применение антиоксидантных серосодержащих соединений в качестве биопротекторных средств при свободнорадикальных процессах и интоксикациях тяжелыми металлами / Г. А. Жоров, П. Н. Рубченков, Л. Л. Захарова [и др.] // Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». – 2016. – № 4 (20). – С. 113–121.

216. Применение мебисела для профилактики акушерско-гинекологических осложнений у коров в послеродовой период / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. А. Беляев, Т. С. Чернова // Вестник ветеринарии. – 2012. – Т. 63. – № 4. – С. 134–135.

217. Применение натрия тиосульфата в медицине и ветеринарии в качестве полифункционального препарата (обзор литературы) / Г. А. Жоров, П. Н. Рубченков, Л. Л. Захарова [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2015. – № 6. – С. 68–76.

218. Применение селенорганической кормовой добавки ДАФС-25К при отравлении токсическими веществами кур-несушек / Т. Н. Родионова, М. П. Мариничева, В. В. Строгов [и др.] // Аграрный научный журнал. – 2017. – № 1. – С. 25–28.

219. Применение церулоплазмина при лечении вирусного гепатита В и С / М. П. Шерстнев, Т. Б. Атанаев, Н. Д. Никифоров [и др.] // Наука, новые технологии и инновации. – 2009. – № 3. – С. 5–8.

220. Проблема продуктивных возможностей и производственного долголетия коров в Ленинградской области / К. В. Племяшов, Г. М. Андреев, Т. Дмитриева [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2008. – № 3. – С. 6–8.

221. Прокопенко, В. М. Прооксидантная и антиоксидантная системы в митохондриях плаценты при ее дисфункции / В. М. Прокопенко, Н. Г. Павлова, А. В. Арутюнян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX. – № 5. – С. 56–62.

222. Профилактика мастита у коров в сухостойный период / В. А. Беляев, В. А. Оробец, И. В. Киреев, А. И. Мирошникова, Е. В. Раковская // Инновационные процессы в АПК : сборник статей V Международной научно-практической конференции преподавателей, молодых ученых, аспирантов и студентов / РУДН. – М., 2013. – С. 140–142.

223. Профилактика нарушений в оксидантно-антиоксидантной системе у сельскохозяйственных животных / Д. С. Учасов, Н. И. Ярован, Е. В. Бондаренко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10–3. – С. 584–588.

224. Профилактика нарушений метаболического статуса у высокопродуктивных коров молочного направления на территории Ставропольского края / И. В. Киреев, В. С. Скрипкин, В. А. Оробец, В. А. Беляев, О. И. Севостьянова, Т. С. Денисенко // Методические рекомендации. – Ставрополь : АГРУС, 2017. – 64 с.

225. Профилактика нарушений физиолого-биохимического статуса у высокопродуктивных коров в условиях промышленного содержания / Н. И. Ярован, М. В. Петрушина, Е. С. Дементьева [и др.] // Вестник Орловского государственного аграрного университета. – 2012. – Т. 34. – № 1. – С. 98–100.

226. Прытков, Ю. Н. Влияние селеноорганических препаратов в рационах коров черно-пестрой породы на обмен веществ и молочную продуктивность / Ю. Н. Прытков, А. А. Кистина // Аграрный научный журнал. – 2018. – № 1. – С. 31–35.

227. Пудовкин, Н. А. Влияние препарата суиферровит-а на процессы перекисного окисления липидов в организме белых крыс / Н. А. Пудовкин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2013. – Т. 213. – С. 220–225.

228. Пудовкин, Н. А. Свободнорадикальные процессы в организме разных видов животных и пути их коррекции железом- и селенсодержащими препаратами : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Николай Александрович Пудовкин. – Казань, 2015. – 22 с.

229. Разыграев, А. В. Роль глутатионпероксидаз в ткани эндометрия: факты, гипотезы, перспективы изучения / А. В. Разыграев, М. О. Матросова, И. А. Титович // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI. – Вып. 2. – С. 104–111.

230. Рапиев, Р. А. Биохимический статус организма животных как компенсаторно-регуляторная реакция на фоне действия стресса / Р. А. Рапиев, Р. Т. Маннапова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10–12. – С. 2663–2666.

231. Реализация биоресурсного потенциала продуктивных качеств коров при включении в их рационы липосомального препарата / Ю. Е. Воеводин, В. Е. Улитко, С. П. Лифанова [и др.] // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2014. – № 1 (25). – С. 113–117.

232. Рецкий, М. И. Значение антиоксидантного статуса в адаптивной гетерогенности и иммунологической резистентности животных / М. И. Рецкий, В. С. Бузлова, А. Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2003. – № 2. – С. 63–65.

233. Рецкий, М. И. Динамика стабильных метаболитов оксида азота у коров с субинволюцией матки / М. И. Рецкий, Н. В. Ермакова, Г. Н. Блинецова // Ветеринарная патология. – 2003. – № 2. – С. 89–90.

234. Российская Федерация. Минсельхозпрод. Ветеринарные препараты. Показатели качества. Требования и нормы : приказ Департамента ветеринарии Минсельхозпрода от 17 октября 1997 г. № 13–5-2/1062, утвержденные начальником Департамента ветеринарии. – 19 с.

235. Рузова, Т. К. Клиническая интерпретация свободнорадикальных реакций на фоне комбинированного применения лазеротерапии и электрофореза пантовегина у больных с замедлением репаративных процессов в послеоперационной ране / Т. К. Рузова, М. З. Дугиева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12–3. – С. 534–538.

236. Русаков, Р. В. О возможности корректировки некоторых параметров антиоксидантной системы организма дойных коров / Р. В. Русаков, Н. А. Гарифуллина // Достижения науки и техники АПК. – 2010. – № 5. – С. 62–63.

237. Русецкая, Н. Ю. Анализ биологической активности селеноорганического соединения 1,5-ди-(м-нитрофенил)-3-селенапентандион-1,5 / Н. Ю. Русецкая // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – С. 599.

238. Русецкая, Н. Ю. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов / Н. Ю. Русецкая, В.Б. Бородулин // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 449–461.

239. Рязанцева, Л. Т. Ферменты-антиоксиданты: структурно-функциональные свойства и роль в регулировании метаболических процессов / Л. Т. Рязанцева // Вестник Воронежского государственного технического университета. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 126–129.

240. Сало, А. Использование мивала и коламина молодняку для снижения стресс-факторов / А. Сало, Р. Киньябулатова // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. – № 2. – С. 19–29.

241. Самохин, В. Т. Методические указания по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных / В. Т. Самохин. – Воронеж : ВНИИНБЖ, 1987. – 13 с.

242. Самохин, В. Т. Профилактика нарушений обмена веществ – основное условие повышения продуктивности и качества продукции / В. Т. Самохин, А. Г. Шахов // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2005. – № 11. – С. 13–14.

243. Селен и окислительный стресс у онкологических больных / Э. Г. Горожанская, С. П. Свиридова, М. М. Добровольская [и др.] // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59. – № 5. – С. 550–562.

244. Селен и щитовидная железа / Е. А. Шабалина, Т. Б. Моргунова, С. В. Орлова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 7–18.

245. Селенодефицит в Ставропольском крае и разработка средств его фармакологической коррекции / И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. С. Скрипкин, А. В. Серов // Актуальные проблемы болезней обмена веществ у сельскохозяйственных животных в современных условиях : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ГНУ ВНИВИПФиТ (Воронеж, 30.09-02.10.2010 г.) / «Истоки». – Воронеж, 2010. – С. 125–128.

246. Сизова, Ж. Комплексная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Ж. Сизова // Врач. – 2011. – № 8. – С. 31–34.

247. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О. Э. Луцевич, О. Б. Тамразова, А. Ю. Шикунова [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 72–77.

248. Созарукова, М. М. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии / М. М. Созарукова,

Е. В. Проскурнина, Ю. А. Владимиров // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 61–67.

249. Способы тестирования антиоксидантных свойств лекарственных препаратов в лабораторных условиях и возможности использования этих показателей в клинической практике / Ю. А. Панасенкова, Е. И. Ременякина, В. Д. Левичкин [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Т. 24. – № 25 (168). – С. 239–243.

250. Сравнительная эффективность синтетического и природного антиоксидантов при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом / Н. В. Симонова, В. А. Доровских, М. А. Штарберг [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 67. – С. 64–69.

251. Сравнительный анализ влияния антиоксидантов на липидный обмен миокарда при хирургическом эндотоксикозе / Н. Ю. Лещанкина, Э. И. Полозова, О. Г. Радайкина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–2. – С. 291–295.

252. Стандартизация терминов и определений в области «Антиоксиданты» / В. М. Мисин, Н. Г. Храпова, А. Ю. Завьялов [и др.] // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Т. 15. – № 17. – С. 236–241.

253. Становление антиоксидантно-иммунной системы организма в регионе с высоким риском микроэлементозов / И. И. Кочиш, В. И. Максимов, М. Н. Лежнина [и др.] // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2018. – Т. 233. – № 1. – С. 70–73.

254. Стрессовое состояние организма и его влияние на продуктивность коров в молочных комплексах / Э. И. Веремей, В. М. Руколь, В. А. Журба [и др.] // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2011. – Т. 47. – Вып. 2. – С. 143.

255. Сукцинатсодержащие препараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных тепловым воздействием / В. А. Доровских, О. Н. Ли, Н. В. Симонова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С. 79–83.

256. Сурай, П. Природные антиоксиданты в эмбриогенезе кур и защита от стрессов в постнатальном развитии (обзор) / П. Сурай, В. И. Фисинин // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 2. – С. 3–18.

257. Суржикова, Е. С. Влияние препарата «Селенолин®» на иммунологический статус ярок северокавказской мясо-шерстной породы / Е. С. Суржикова, А. В. Кильпа // Ветеринарная патология. – 2013. – № 2 (44). – С. 86–89.

258. Сурина-Марышева, Е. Ф. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов при иммобилизационном стрессе / Е. Ф. Сурина-Марышева // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2008. – № 4. – С. 86–87.

259. Таирова, А. Р. Пероксидация липидов и антиоксидантная система защиты организма коров зарубежной селекции на фоне применения «Хитозана» / А. Р. Таирова, Л. Г. Мухамедьярова, И. А. Шкуратова // Аграрный вестник Урала. – 2015. – № 8. – С. 40–43.

260. Теоретическое и практическое обоснование применения инъекционного препарата на основе янтарной кислоты при алиментарном ацидозе и кетозе высокопродуктивных коров / А. А. Евглевский, Ю. В. Скибин, Н. В. Воробьева [и др.] // Ветеринарная патология. – 2011. – № 3 (37). – С. 67–70.

261. Тепловой стресс у лактирующих молочных коров и способы его профилактики / Ю. Фомичев, Н. Сулима, Е. Сидоров [и др.] // Молочное и мясное скотоводство. – 2013. – № 2. – С. 30–32.

262. Технология лекарственных форм / Т. С. Кондратьева, Л. А. Иванова, Ю. И. Зеликсон [и др.]. – М. : Медицина, 1991. – Т. 1. – 496 с.

263. Трегубова, И. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43. – № 1. – С. 75–94.

264. Тресницкий, С. Н. Метаболическая оценка эффективности применения антиоксидантных препаратов при преэкламптическом синдроме у беременных коров и нетелей / С. Н. Тресницкий, В. С. Авдеенко, А. В. Молчанов // АПК России. – 2018. – Т. 25. – № 2. – С. 317–324.

265. Устойчивость бычков к предубойным стрессам / В. Ляпина, О. Ляпин, В. Левахин [и др.] // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. – № 1. – С. 20–22.

266. Фармакологические эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты / О. В. Молчанова, В. И. Кочкаров, М. В. Покровский [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 20. – № 22–3. – С. 24–29.

267. Фархутдинов, Р. Р. Свободные радикалы и антиоксидантная система в процессе метастазирования: предварительные результаты / Р. Р. Фархутдинов, Ш. И. Мусин, Ш. Р. Кзыргалин // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 3–4. – С. 93.

268. Фёдоров, В. Х. Стресс-реактивность и гормональная активность свиней / В. Х. Фёдоров, В. В. Фёдорова // Ветеринарная патология. – 2011. – № 1–2. – С. 86–88.

269. Фисинин, В. И. Микотоксины и антиоксиданты: непримиримая борьба (Т-2 токсин — механизмы токсичности и защита) / В. И. Фисинин, П. Сурай // Птица и птицепродукты. – 2012. – № 4. – С. 36–39.

270. Флеров, М. А. Свободнорадикальное окисление липидов в гипоталамусе крыс при стрессе после введения кортизола / М. А. Флеров, А. В. Вьюшина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 9. – С. 898–902.

271. Хабибуллин, Р. Р. Исследование антиокислительной активности некоторых гепатопротекторов / Р. Р. Хабибуллин, А. В. Федосов // Башкирский химический журнал. – 2007. – Т. 14. – № 2. – С. 56–57.

272. Хазиахметова, В. Н. Сравнительное изучение анальгетической активности отечественного анксиолитика дневного действия мебикара с амитриптилином и диазепамом (экспериментальное исследование) / В. Н. Хазиахметова, К. В. Лучай, Л. Е. Зиганшина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 3. – С. 9–12.

273. Хитозан и неспецифическая резистентность организма / Э. И. Хасина, М. Н. Сгребнева, И. М. Ермак [и др.] // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2005. – № 1. – С. 62–71.

274. Хужахметова, Л. К. Особенности свободнорадикальных процессов при иммобилизационном стрессе у крыс в онтогенезе / Л. К. Хужахметова, Д. Л. Тёплый // Естественные науки. – 2016. – № 4 (57). – С. 72–78.

275. Чернова, Т. С. Применение антиоксидантов для лечения акушерской патологии у коров / Т. С. Чернова, И. В. Киреев // Научно-техническое творчество молодежи – путь к обществу, основанному на знаниях : сборник докладов V Международной научно-практической конференции / МГСУ. – М., 2013. – С. 494–497.

276. Чеснокова, Н. П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 37–41.

277. Шабунин, С. В. Новые подходы к решению проблемы незаразных патологий животных в современном молочном скотоводстве / С. В. Шабунин // Ученые записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». – 2017. – Т. 53. – № 2. – С. 149–151.

278. Шатилов, А. В. Терапевтическая эффективность эмицидина при лечении лошадей с хроническими заболеваниями лёгких / А. В. Шатилов // Ветеринарная патология. – 2008. – № 2. – С. 117–119.

279. Шахов, А. Г. Этиология факторных инфекций животных и меры их профилактики / А. Г. Шахов // Ветеринарная патология. – 2005. – № 3. – С. 22–24.

280. Шашкина, М. Я. Роль каротиноидов в профилактике наиболее распространенных заболеваний / М. Я. Шашкина, П. Н. Шашкин, А. В. Сергеев // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 77–86.

281. Шевантаева, О. Н. Роль окислительного стресса в патогенезе нарушений сперматогенеза у крыс в постреанимационном периоде / О. Н. Шевантаева, К. Н. Конторщикова, Ю. И. Косюга // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 3. – С. 27–30.

282. Шидловская, В. П. Антиоксиданты молока их роль в оценке его качества / В. П. Шидловская, Е. А. Юрова // Молочная промышленность. – 2010. – № 2. – С. 24–26.

283. Шилов, А. Антиоксиданты в программе лечения полиморбидных больных с метаболическим синдромом / А. Шилов, А. Абдуллаева // Врач. – 2012. – № 7. – С. 49–52.

284. Шишкина, Г. Т. Глюкокортикоидная гипотеза депрессии: история и перспективы / Г. Т. Шишкина, Н. Н. Дыгало // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2016. – Т. 20. – № 2. – С. 198–203.

285. Щербань, Э. Л. Коррекция мебикаром влияния метеорологической активности на состояние церебрального кровотока у пожилых и среднего возраста больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Э. Л. Щербань // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 17. – № 4. – С. 14–19.

286. Эндотелийпротективная активность диборнола в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда / В. И. Смольякова, П. П. Щетинин, Т. М. Плотникова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–4. – С. 790–794.

287. Эффективность применения антиоксидантных препаратов в зоне техногенного загрязнения / И. А. Шкуратова, М. В. Ряпосова, Н. А. Верещак [и др.] // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. – 2007. – № 9. – С. 115–118.

288. Эффективность применения препарата для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных в организме овец / Т. С. Денисенко, И. В. Киреев, В. А. Оробец, В. А. Беляев // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологичного животноводства : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 45-летию ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии / Воронеж, 2015. – С. 149–152.

289. Ярован, Н. И. Добавки на основе рябины и лецитина подсолнечного для нормализации оксидантно-антиоксидантной системы у высокопродуктивных коров в условиях промышленного комплекса / Н. И. Ярован, Е. И. Гаврикова // Ветеринарная патология. – 2016. – № 1 (55). – С. 58–62.

290. Ярован, Н. И. Окислительный стресс у высокопродуктивных коров при субклиническом кетозе в условиях промышленного содержания / Н. И. Ярован, И. А. Новикова // Вестник Орловского государственного аграрного университета. – 2012. – Т. 38. – № 5. – С. 146–148.

291. Ярыгина, Е. Г. Окислительный стресс и его коррекция карнозином / Е. Г. Ярыгина, В. Д. Прокопьева, Н. А. Бохан // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 4. – С. 106–113.

292. Ясневская, А. Л. Изучение влияния иммобилизационного стресса и антиоксидантов на гормональную активность щитовидной железы белых крыс на разных этапах онтогенеза / А. Л. Ясневская // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2010. – № 2 (2). – С. 689–693.

293. Ясневская, А. Л. Влияние иммобилизационного стресса и антиоксидантов на тиреоидную функцию на разных этапах онтогенеза / А. Л. Ясневская, Н. В. Рябыкина // Естественные науки. – 2009. – № 4 (29). – С. 132–140.

294. 17 β -Estradiol reduces nitric oxide production in the Guinea pig cochlea / U. R. Heinrich, J. Brieger, C. Striedter [et al.] // Hormone and metabolic research. – 2013. – Vol. 45 (12). – P. 887–892.

295. A high-caloric diet rich in soy oil alleviates oxidative damage of skeletal muscles induced by dexamethasone in chickens / H. Jiao, K. Zhou, J. Zhao [et al.] // Redox report. – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 68–82.

296. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment / X. Wu, S. J. Cobbina, G. Mao [et al.] // Environmental science and pollution research international. – 2016. – Vol. 23 (9). – P. 8244–8259.

297. Abd Ellah, M. R. Oxidative stress and bovine liver diseases: role of glutathione peroxidase and glucose 6-phosphate dehydrogenase / M. R. Abd Ellah, K. Okada, J. Yasuda // The Japanese journal of veterinary research. – 2007. – Vol. 54 (4). – P. 163–173.

298. Adaptation to hot climate and strategies to alleviate heat stress in livestock production / D. Renaudeau, A. Collin, S. Yahav [et al.] // Animal. – 2012. – Vol. 6 (5). – P. 707–728.

299. Ahmed, G. M. Effect of green and degree of roasted arabic coffee on hyperlipidemia and antioxidant status in diabetic rats / G. M. Ahmed, H. E. El-Ghamery, M. F. Samy // Advance journal of food science and technology. – 2013. – Vol. 5. – № 5. – P. 619–626.

300. Akaike, T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation / T. Akaike // Reviews in medical virology. – 2001. – Vol. 11 (2). – P. 87–101.

301. Albera, E. Antioxidants in colostrum and milk of sows and cows / E. Albera, M. Kankofer // Reproduction in domestic animals. – 2009. – Vol. 44 (4). – P. 606–611.

302. Alpha-lipoic acid: an inimitable feed supplement for poultry nutrition / M. Sohaib, F. M. Anjum, M. Nasir [et al.] // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2018. – Vol. 102 (1). – P. 33–40.

303. Alpha-Tocopherol increases caspase-3 up-regulation and apoptosis by beta-carotene cleavage products in human neutrophils / C. Salerno, E. Capuozzo, C. Crifò [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 2007. – Vol. 1772 (9). – P. 1052–1056.

304. An antioxidant system required for host protection against gut infection in *Drosophila* / E. M. Ha, C. T. Oh, J. H. Ryu [et al.] // *Developmental Cell*. – 2005. – Vol. 8 (1). – P. 125–132.

305. Andrades, M.E. The role of free radicals in sepsis development / M. E. Andrades, C. Ritter, F. Dal-Pizzol // *Frontiers in bioscience*. – 2009. – Vol. 1. – P. 277–287.

306. Anti-oxidative effects of safranal on immobilization-induced oxidative damage in rat brain / S. Samarghandian, F. Samini, M. Azimi-Nezhad [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2017. – Vol. 659. – P. 26–32.

307. Antioxidant and hepatoprotective efficiency of selenium nanoparticles against acetaminophen-induced hepatic damage / K. A. Amin, K. S. Hashem, F. S. Alshehri [et al.] // *Biological trace element research*. – 2017. – Vol. 175 (1). – P. 136–145.

308. Antioxidant capacities of the selenium nanoparticles stabilized by chitosan / X. Zhai, C. Zhang, G. Zhao [et al.] // *Journal of nanobiotechnology*. – 2017. – Vol. 15 (1). – P. 4–17.

309. Antioxidant mediated response of *Scoparia dulcis* in noise-induced redox imbalance and immunohistochemical changes in rat brain / W. Wankhar, S. Srinivasan, R. Rajan [et al.] // *Journal of biomedical materials research part*. – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 143–153.

310. Aoyama, K. Modulation of neuronal glutathione synthesis by EAAC1 and its interacting protein GTRAP3-18 / K. Aoyama, M. Watabe, T. Nakaki // *Amino acids*. – 2012. – Vol. 42 (1). – P. 163–169.

311. Are mitochondria a spontaneous and permanent source of reactive oxygen species? / H. Nohl, L. Gille, A. Kozlov [et al.] // Redox report. – 2003. – Vol. 8 (3). – P. 135–141.

312. Are oxidative stress and mitochondrial dysfunction the key players in the neurodegenerative diseases? / M. Di Carlo, D. Giacomazza, P. Picone [et al.] // Free radical research. – 2012. – Vol. 46 (11). – P. 1327–1338.

313. Arginase activity and total oxidant/antioxidant capacity in cows with lung cystic echinococcosis / B. Hanedan, A. Kirbas, F.M. Kandemir [et al.] // Medycyna weterynaryjna. – 2015. – Vol. 71. – № 3. – P. 167–170.

314. Arsenic trioxide induced indirect and direct inhibition of glutathione reductase leads to apoptosis in rat hepatocytes / A. Ray, S. Chatterjee, S. Mukherjee [et al.] // Biometals. – 2014. – Vol. 27 (3). – P. 483–494.

315. Ashoori, M. Riboflavin (vitamin B₂) and oxidative stress: a review / M. Ashoori, A. Saedisomeolia // The British journal of nutrition. – 2014. – Vol. 111 (11). – P. 1985–1991.

316. Baumgard, L. H. Effects of heat stress on postabsorptive metabolism and energetics / L. H. Baumgard, R. P. Jr. Rhoads // Annual review of animal biosciences. – 2013. – Vol. 1. – P. 311–337.

317. Bekenev, V. Adaptation of Piglets Using Different Methods of Stress Prevention / V. Bekenev, A. Garcia, V. Hasnulin // Animals. – 2015. – Vol. 5 (2). – P. 349–360.

318. Beta-carotene cleavage products induce oxidative stress in vitro by impairing mitochondrial respiration / W. Siems, O. Sommerburg, L. Schild [et al.] // The FASEB journal. – 2002. – Vol. 16 (10). – P. 1289–1291.

319. Bhardwaj, P. Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants / P. Bhardwaj, R. K. Yadav // Free radical research. – 2013. – Vol. 47 (11). – P. 941–949.

320. Bhat, M. Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis / M. Bhat, A. Ismail // The journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2015. – Vol. 152. – P. 171–179.

321. Biochemistry and Physiology of reactive oxygen species in Euglena / T. Ishikawa, S. Tamaki, T. Maruta [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2017. – Vol. 979. – P. 47–65.

322. Biological antioxidants / G. W. Burton, D. O. Foster, B. Perly [et al.] // *Philosophical transactions of royal society of London*. – 1985. – № 3111. – P. 565–579.

323. Blazovics, A. From free radicals to science of nutrition / A. Blazovics // *Orvosi hetilap*. – 2009. – Vol. 150 (2). – P. 53–63.

324. Blood antioxidant profile and lipid peroxides in dairy cows with clinical mastitis / R. Jhambh, U. Dimri, V. K. Gupta [et al.] // *Veterinary World*. – 2013. – Vol. 6 (5). – P. 271–273.

325. Bocheva, G. Does hypothyroidism augment sun-induced skin damage? / G. Bocheva, M. Valcheva-Traykova, B. Landzhov // *Redox report*. – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 180–187.

326. Bondia-Pons, I. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity / I. Bondia-Pons, L. Ryan, J. A. Martinez // *Journal of physiology and biochemistry*. – 2012. – Vol. 68 (4). – P. 701–7011.

327. Bozić, F. Levamisole mucosal adjuvant activity for a live attenuated *Escherichia coli* oral vaccine in weaned pigs / F. Bozić, V. Bilić, I. Valpotić // *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. – 2003. – Vol. 26 (3). – P. 225–231.

328. Braganza, J. M. The pathogenesis of chronic pancreatitis / J. M. Braganza // *The Quarterly journal of medicine*. – 1996. – Vol. 89. – P. 243–250.

329. Burk, R. F. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein / R. F. Burk, K. E. Hil, A. K. Motley // *Journal of nutrition*. – 2003. – Vol. 33. – P. 1517–1520.

330. Burton, G. J. Oxidative stress / G. J. Burton, E. Jauniaux // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2011. – Vol. 25 (3). – P. 287–299.

331. Can morphine interfere in the healing process during chronic stress? / F. Egydio, F. S. Ruiz, J. Tomimori [et al.] // Archives of dermatological research. – 2012. – Vol. 304. – Issue 6. – P. 413–420.

332. Cardiac response to oxidative stress induced by mitochondrial dysfunction / H.K. Kim, B. Nilius, N. Kim [et al.] // Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology. – 2016. – Vol. 170. – P. 101–127.

333. Catala, A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids in the vertebrate retina / A. Catala // Frontiers in bioscience. – 2011. – Vol. 3. – P. 52–60.

334. Celi, P. Biomarkers of oxidative stress in ruminant medicine / P. Celi // Immunopharmacology and immunotoxicology. – 2011. – Vol. 33 (2). – P. 233–240.

335. Chen, G. Effect of different selenium sources on production performance and biochemical parameters of broilers / G. Chen, J. Wu, C. Li // Journal of animal physiology and animal nutrition. – 2014. – Vol. 98 (4). – P. 747–754.

336. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis / A. Federico, F. Morgillo, C. Tuccillo [et al.] // International journal of cancer. – 2007. – Vol. 121 (11). – P. 2381–2386.

337. Cichoż-Lach, H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases / H. Cichoż-Lach, A. Michalak // World journal of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20 (25). – P. 8082–8091.

338. Clemens, J. A. Cerebral ischemia gene activation neuronal injury, and the protective role of antioxidants / J. A. Clemens // Free radical biology & medicine. – 2000. – Vol. 28. – P. 1526–1531.

339. Closa, D. Free radicals and acute pancreatitis: much ado about ... something / D. Closa // Free radical research. – 2013. – Vol. 47 (11). – P. 934–940.

340. Closa, D. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response / D. Closa, E. Folch-Puy // IUBMB life. – 2004. – Vol. 56 (4). – P. 185–191.

341. Collier, R. J. A 100-Year Review: Stress physiology including heat stress / R. J. Collier, B. J. Renquist, Y. Xiao // *Journal of dairy science*. – 2017. – Vol. 100 (12). – P. 10367–10380.

342. Comhair, S. A. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase / S. A. Comhair, S. C. Erzurum // *Antioxidants & redox signaling*. – 2005. – Vol. 7 (1–2). – P. 72–79.

343. Compounds from *Ilex paraguariensis* extracts have antioxidant effects in the brains of rats subjected to chronic immobilization stress / A. C. Colpo, M. E. de Lima, M. Maya-López [et al.] // *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. – 2017. – Vol. 42 (11). – P. 1172–1178.

344. Concentrations of free radicals and beta-endorphins in repeat breeder cows / A. Rizzo, G. Minoia, C. Trisolini [et al.]. – 2007. – Vol. 100 (3–4). – P. 257–263.

345. Conner, E. M. Inflammation, free radicals, and antioxidants / E. M. Conner, M. B. Grisham // *Nutrition*. – 1996. – Vol. 12 (4). – P. 274–277.

346. Copper and selenium: auxiliary measure to control infection by *Haemonchus contortus* in lambs / M. L. Leal, F. L. Pivoto, G. C. Fausto [et al.] // *Experimental parasitology*. – 2014. – Vol. 144. – P. 39–43.

347. Cytotoxicity and therapeutic effect of irinotecan combined with selenium nanoparticles / F. Gao, Q. Yuan, L. Gao [et al.] // *Biomaterials*. – 2014. – Vol. 35. – Issue 31. – P. 8854–8866.

348. Dependence between acute phase response, oxidative status and mastitis of cows / M. Kleczkowski, W. Kluciiński, T. Jakubowski [et al.] // *Polish journal of veterinary sciences*. – 2006. – Vol. 9 (2). – P. 151–158.

349. Devasagayam, T. P. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits / T. P. Devasagayam, K. K. Bloor, T. Ramasarma // *Indian journal of experimental biology*. – 2003. – Vol. 40 (5). – P. 300–308.

350. Devasagayam, T. P. Biological significance of singlet oxygen / T. P. Devasagayam, J. P. Kamat // *Indian journal of experimental biology*. – 2002. – Vol. 40 (6). – P. 680–692.

351. Devasagayam, T. P. Immune system and antioxidants, especially those derived from Indian medicinal plants / T. P. Devasagayam, K. B. Sainis // *Indian journal of biochemistry & biophysics*. – 2002. – Vol. 40 (6). – P. 639–655.

352. Devbhuti, P. Gentamicin induced lipid peroxidation and its control with ascorbic acid / P. Devbhuti, A. Saha, C. Sengupta // *Acta poloniae pharmaceutica*. – 2009. – Vol. 66 (4). – P. 363–369.

353. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies / L. Rochette, M. Zeller, Y. Cottin [et al.] // *Biochimica et biophysica acta (BBA) – General subjects*. – 2014. – Vol. 1840 (9). – P. 2709–2729.

354. Dietary antioxidants: immunity and host defense / M. A. Puertollano, E. Puertollano, G. A. de Cienfuegos [et al.] // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2011. – Vol. 11 (14). – P. 1752–1766.

355. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis / P. Rose, E. Fraine, L. P. Hunt [et al.] // *Human nutrition. Clinical nutrition*. – 1986. – Vol. 40. – P. 151–164.

356. Dietary antioxidants at supranutritional doses improve oxidative status and reduce the negative effects of heat stress in sheep / S. S. Chauhan, P. Celi, B. J. Leury [et al.] // *Journal of animal science*. – 2014. – Vol. 92 (8). – P. 3364–3374.

357. Differential expression of microRNAs associated with thermal stress in Frieswal (*Bos taurus* x *Bos indicus*) crossbred dairy cattle / G.S. Sengar, R. Deb, U. Singh [et al.] // *Cell stress & chaperones*. – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 155–170.

358. Direct and indirect assessment of selenium status in sheep – a comparison / L. Pavlata, L. Misurova, A. Pechova [et al.] // *Veterinarni medicina*. – 2012. – Vol. 57 (5). – P. 219–223.

359. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) / European Commission : Brussels, Belgium, 2010.

360. Dizdaroglu, M. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA / M. Dizdaroglu, P. Jaruga // *Free radical research*. – 2012. – Vol. 46 (4). – P. 382–419.

361. Djordjević, V. B. Free radicals in cell biology / V. B. Djordjević // *International review of cytology*. – 2004. – Vol. 237. – P. 57–89.

362. Djordjevic, V. B. Oxidative stress in human diseases / V. B. Djordjevic, L. Zvezdanovic, V. Cosic // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. – 2008. – Vol. 136. – P. 158–165.

363. Domej, W. Oxidative stress and free radicals in COPD-implications and relevance for treatment / W. Domej, K. Oettl, W. Renner // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. – 2014. – Vol. 9. – P. 1207–1224.

364. Dose-response relationship study of selenium nanoparticles as an immunostimulatory agent in cancer-bearing mice / E. Faghfuri, M.H. Yazdi, M. Mahdavi [et al.] // *Archives of medical research*. – 2015. – Vol. 46 (1). – P. 31–37.

365. Dringen, R. Metabolism and functions of glutathione in brain / R. Dringen // *Progress in Neurobiology*. – 2000. – Vol. 62 (6). – P. 649–671.

366. Dröge, W. Free radicals in the physiological control of cell function / W. Dröge // *Physiological reviews*. – 2002. – Vol. 82 (1). – P. 47–95.

367. Du, J. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer / J. Du, J. J. Cullen, G. R. Buettner // *Biochimica et biophysica acta*. – 2012. – Vol. 1826 (2). – P. 443–457.

368. Earley, B. Invited review: Relationship between cattle transport, immunity and respiratory disease / B. Earley, K. Buckham Sporer, S. Gupta // *Animal*. – 2017. – Vol. 11 (3). – P. 486–492.

369. Effect of alpha-lipoic acid on relieving ammonia stress and hepatic proteomic analyses of broilers / M. Lu, J. Bai, B. Xu [et al.] // *Poultry science*. – 2017. – Vol. 96 (1). – P. 88–97.

370. Effect of alpha-tocopherol on antioxidants, lipid peroxidation, and the incidence of pulmonary hypertension syndrome (ascites) in broilers / W. Bottje, B. Enkvetchakul, R. Moore [et al.] // *Poultry science*. – 1995. – Vol. 74. – Issue 8. – P. 1356–1369.

371. Effect of colostrum redox balance on the oxidative status of calves during the first 3 months of life and the relationship with passive immune acquisition / A. Abuelo, M. Pérez-Santos, J. Hernández [et al.] // *Veterinary journal*. – 2014. – Vol. 199 (2). – P. 295–299.

372. Effect of long-distance transportation on serum metabolic profiles of steer calves / S. Takemoto, S. Tomonaga, M. Funaba [et al.] // *Animal science journal*. – 2017. – Vol. 88 (12). – P. 1970–1978.

373. Effect of parenteral administration of selenium and vitamin E on health status of mammary gland and on selected antioxidant indexes in blood of dairy cows / F. Zigo, Z. Farkasová, J. Elecko [et al.] // *Polish journal of veterinary sciences*. – 2014. – Vol. 17 (2). – P. 217–223.

374. Effect of pre-slaughter management regarding transportation and time in lairage on certain stress parameters, carcass and meat quality characteristics in Kivircik lambs / B. Ekiz, E.E. Ekiz, O. Kocak [et al.] // *Meat Science*. – 2012. – Vol. 90 (4). – P. 967–976.

375. Effect of transport on blood selenium and glutathione status in feeder lambs / J. A. Hall, G. Bobe, B. K. Nixon [et al.] // *Journal of animal science*. – 2014. – Vol. 92 (9). – P. 4115–4122.

376. Effect of transport stress on respiratory disease, serum antioxidant status, and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle / N. K. Chirase, L. W. Greene, C. W. Purdy [et al.] // *American journal of veterinary research*. – 2004. – Vol. 65 (6). – P. 860–864.

377. Effect of Triphala on oxidative stress and on cell-mediated immune response against noise stress in rats / R. Srikumar, N. J. Parthasarathy, S. Manikandan [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2006. – Vol. 283 (1–2). – P. 67–74.

378. Effect of tropical thermal stress on peri-implantation immune responses in cows / M. N. Alhussien, A. Kamboj, M. A. Aljader [et al.] // *Theriogenology*. – 2018. – Vol. 114. – P. 149–158.

379. Effects of ascorbic acid on cadmium-induced oxidative stress and performance of broilers / Z. Erdogan, S. Erdogan, S. Celik [et al.] // *Biological trace element research*. – 2005. – Vol. 104 (1). – P. 19–32.

380. Effects of nano-selenium on antioxidant capacity and histopathology of cyprinus carpio liver under fluoride stress / J. J. Chen, J. L. Cao, Y. J. Luo [et al.] // *The journal of applied ecology*. – 2013. – Vol. 24 (10). – P. 2970–2976.

381. Effects of nano-selenium on cognition performance of mice exposed in 1800 MHz radiofrequency fields / F. Qin, H. Yuan, J. Nie [et al.] // *Journal of hygiene research*. – 2014. – Vol. 43 (1). – P. 16–21.

382. Effects of nano-selenium on performance, meat quality, immune function, oxidation resistance, and tissue selenium content in broilers / S. J. Cai, C. X. Wu, L. M. Gong [et al.] // *Poultry science*. – 2012. – Vol. 91 (10). – P. 2532–2539.

383. Effects of oxidative stress induced by high dosage of dietary iron ingested on intestinal damage and caecal microbiota in chinese yellow broilers / Z. Y. Gou, L. Li, Q. L. Fan [et al.] // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2018. – Vol. 102 (4). – P. 924–932.

384. Effects of stress on reproduction in ewes / H. Dobson, C. Fergani, J. E. Routly [et al.] // *Animal Reproduction Science*. – 2012. – Vol. 130 (3–4). – P. 135–140.

385. Effects of supplemental vitamin E on performance, health, and humoral immune response of beef cattle / J. D. Rivera, G. C. Duff, M. L. Galyean [et al.] // *Journal of animal science*. – 2002. – Vol. 80 (4). – P. 933–941.

386. Elevated serum concentration of cardiotoxic lipid peroxidation products in chronic renal failure in relation to severity of renal anemia / W. Siems, F. Carluccio, T. Grune [et al.] // *Clinical nephrology*. – 2002. – Vol. 58. – P. 20–25.

387. Encapsulated nanoepigallocatechin-3-gallate and elemental selenium nanoparticles as paradigms for nanochemoprevention / D. Wang, E. W. Taylor, Y. Wang [et al.] // *International journal of nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 1711–1721.

388. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes // *European Treaty Series*. – European Union, 1986. – 11 p.

389. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress in sheep naturally infected with *Babesia ovis* / B. Esmailnejad, M. Tavassoli, S. Asri-Rezaei [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2012. – Vol. 185 (2–4). – P. 124–130.

390. Evaluation of antioxidant status, oxidative stress and serum trace mineral levels associated with *Babesia ovis* parasitemia in sheep / B. Esmailnejad, M. Tavassoli, S. Asri-Rezaei [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2014. – Vol. 205 (1–2). – P. 38–45.

391. Evaluation of arginase activity, nitric oxide and oxidative stress status in sheep with contagious agalactia / B. Hanedan, A. Kirbas, F. M. Kandemir [et al.] // *Acta veterinaria Hungarica*. – 2017. – Vol. 65 (3). – P. 394–401.

392. Expression and characterization of recombinant bifunctional enzymes with glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities / T. Guan, J. Song, Y. Wang [et al.] // *Free radical biology and medicine*. – 2017. – Vol. 110. – P. 188–195.

393. Feher, J. Effect of ubiquinone and other scavengers on alterations caused by oxidative stress / J. Feher, A. Blázovics, G. Lengyel // *Orvosi hetilap*. – 2002. – Vol. 143 (19). – P. 1027–1031.

394. Folic acid administration prevents ouabain-induced hyperlocomotion and alterations in oxidative stress markers in the rat brain / P. S. Brocardo, J. Budni, E. Pavesi [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2010. – Vol. 12. – P. 414–424.

395. Free radicals alter maximal diaphragmatic mitochondrial oxygen consumption in endotoxin-induced sepsis/ L. A. Callahan, D. A. Stofan,

L. I. Szweda [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2001. – Vol. 30 (1). – P. 129–138.

396. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2007. – Vol. 39 (1). – P. 44–84.

397. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention / D. Bagchi, M. Bagchi, S.J. Stohs [et al.] // *Toxicology*. – 2000. – Vol. 148 (2-3). – P. 187–197.

398. Free radicals and redox signalling in T-cells during chronic inflammation and ageing / H.R. Griffiths, C.R. Dunston, S.J. Bennett [et al.] // *Biochemical society transactions*. – 2011. – Vol. 39 (5). – P. 1273–1278.

399. Free radicals in immunology and infectious diseases / J. Racek, V. Holecek, D. Sedláček [et al.] // *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie*. – 2001. – Vol. 50 (2). – P. 87–91.

400. Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function / S. Kothari, A. Thompson, A. Agarwal [et al.] // *Indian journal of experimental biology*. – 2010. – Vol. 48 (5). – P. 425–35.

401. Gad, M.Z. Modulation of nitric oxide synthesis in inflammation. Relationship to oxygen-derived free radicals and prostaglandin synthesis / M.Z. Gad, M. Khattab // *Arzneimittel-Forschung*. – 2000. – Vol. 50 (5). – P. 449–455.

402. Generation of oxygen free radicals in thyroid cells and inhibition of thyroid peroxidase / M. Sugawara, Y. Sugawara, K. Wen [et al.] // *Experimental biology and medicine*. – 2002. – Vol. 227 (2). – P. 141–146.

403. Georgieva, N. V. Antioxidant status during the course of *Eimeria tenella* infection in broiler chickens / N.V. Georgieva, V. Koinarski, V. Gadjeva // *Veterinary journal*. – 2006. – Vol. 172 (3). – P. 488–492.

404. Gerlach, M. Therapy with lithium salts in child and adolescent psychiatry-clinical efficacy and practical recommendations / M. Gerlach, L. Baving, J. Fegert // *Zeitschrift für kinder- und jugendpsychiatrie und psychotherapie*. – 2006. – Vol. 34 (3) – P. 181–188.

405. Ground transport stress affects bacteria in the rumen of beef cattle: A real-time PCR analysis / L. Deng, C. He, Y. Zhou [et al.] // *Animal science journal*. – 2017. – Vol. 88 (5). – P. 790–797.

406. Grune, T. Oxidative stress in anemia / T. Grune, O. Sommerburg, W.G. Siems // *Clinical nephrology*. – 2000. – Vol. 53. – P. 18–22.

407. Guzik, T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T.J. Guzik, R. Korbout, T. Adamek-Guzik // *Journal of physiology and pharmacology*. – 2003. – Vol. 54 (4). – P. 469–487.

408. Hackert, T. Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence / T. Hackert, J. Werner // *Antioxidants & redox signaling*. – 2011. – Vol. 15 (10). – P. 2767–2777.

409. Hadjigogos, K. The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / K. Hadjigogos // *Panminerva medica*. – 2003. – Vol. 45 (1). – P. 7–13.

410. Hagymasi, K. Antioxidants in liver protection / K. Hagymasi, A. Blazovics // *Orvosi hetilap*. – 2004. – Vol. 145 (27). – P. 1421–1425.

411. Hagymási, K. Antioxidants – antioxidative stress: facts and questions / K. Hagymási, A. Egresi, G. Lengyel // *Orvosi hetilap*. – 2015. – Vol. 156 (47). – P. 1884–1887.

412. Halliwell, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment / B. Halliwell // *Drugs & aging*. – 2001. – Vol. 18 (9). – P. 685–716.

413. Hansen, S.N. Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? / S.N. Hansen, P. Tveden-Nyborg, J. Lykkesfeldt // *Nutrients*. – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 3818–3846.

414. Harman, D. Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry / D. Harman // *Journal of gerontology*. – 1956. — Vol. 11. – P. 298–300.

415. Hassanin, K.M. The prospective protective effect of selenium nanoparticles against chromium-induced oxidative and cellular damage in rat

thyroid / K.M. Hassanin, E.I. Abd – S.H.Kawi, K.S. Hashem // *International Journal of nanomedicine*. – 2013. – Vol. 8. – P. 1713–1720.

416. He, F. Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases / F. He, L. Zuo // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16 (11). – P. 27770–27780.

417. Heat stress effects on livestock: molecular, cellular and metabolic aspects, a review / I. Belhadj Slimen, T. Najjar, A. Ghram [et al.] // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2016. – Vol. 100 (3). – P. 401–412.

418. Heat stress impairs mitochondria functions and induces oxidative injury in broiler chickens / C. Huang, H. Jiao, Z. Song [et al.] // *Journal of animal science*. – 2015. – Vol. 93 (5). – P. 2144–2153.

419. Heat stress-induced neuroinflammation and aberration in monoamine levels in hypothalamus are associated with temperature dysregulation / N.R. Chauhan, M. Kapoor, L. Prabha Singh [et al.] // *Neuroscience*. – 2017. – Vol. 358. – P. 79–92.

420. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants / A.T. Jan, M. Azam, K. Siddiqui [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16 (12). – P. 29592–29630.

421. Hepatoprotective and antioxidant activity of quercetin loaded chitosan/alginate particles in vitro and in vivo in a model of paracetamol-induced toxicity / V. Tzankova, D. Aluani, M. Kondeva-Burdina [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 92. – P. 569–579.

422. High glucose-induced phosphorylation contributes to impairment of endothelial antioxidant system / Y. Wu, S. Lee, S. Bobadilla [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 2017. – Vol. 1863. – Issue 9. – P. 2355–2362.

423. Holtzman, N.A. Identification of an Apoceruloplasmin-like substance in the plasma of copper-deficient rats / N.A. Holtzman, B.M. Gaumnitz // *The Journal of biological chemistry*. – 1970. – Vol. 245. – Vol. 9. – P. 2350–2353.

424. How much oxidative stress exists without the liver / C. Thiel, T. Katt, M. Schenk [et al.] // *Zeitschrift für gastroenterologie*. – 2014. – Vol. 52 (1). – P. 43–49.

425. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases / T.V. Fiorentino, A. Prioleta, P. Zuo [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19 (32). – P. 5695–5703.

426. Igielska-Kalwat, J. Carotenoids as natural antioxidants / J. Igielska-Kalwat, J. Gościańska, I. Nowak // *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*. – 2015. – Vol. 69. – P. 418–428.

427. Impact of heat treatment on size, structure, and bioactivity of elemental selenium nanoparticles / J. Zhang, E.W. Taylor, X. Wan [et al.] // *International journal of nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 815–825.

428. Impact of metritis on the generation of reactive oxygen species by circulating phagocytes and plasma lipopolysaccharide concentration in peripartum dairy cows / F. Magata, I. Morino, M. Teramura [et al.] // *Animal science journal*. – 2017. – Vol. 88 (2). – P. 248–253.

429. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome / S. Prasad, M. Tiwari, A.N. Pandey [et al.] // *Journal of biomedical science*. – 2016. – Vol. 23. – P. 36–37.

430. Implications of cholesterol autoxidation products in the pathogenesis of inflammatory diseases / N. Miyoshi, L. Iuliano, S. Tomono [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2014. – Vol. 446 (3). – P. 702–708.

431. Improving the cytoplasmic maturation of bovine oocytes matured in vitro with intracellular and/or extracellular antioxidants is not associated with increased rates of embryo development / N.A. Rocha-Frigoni, B.C. Leão, P.C. Dall'Acqua [et al.] // *Theriogenology*. – 2016. – Vol. 86 (8). – P. 1897–1905.

432. In vitro and in vivo antioxidant, cytotoxic, and anti-chronic inflammatory arthritic effect of selenium nanoparticles / S. Malhotra, M.N. Welling, S.B. Mantri [et al.] // *Journal of biomedical materials research*. – 2016. – Vol. 104 (5). – P. 993–1003.

433. In vitro effects of compounds isolated from *Sideritis brevibracteata* on bovine kidney cortex glutathione reductase / B. Tandogan, A. Güvenç, İ. Çalış [et al.] // *Acta biochimica polonica*. – 2011. – Vol. 58 (4). – P. 471–475.

434. Increased susceptibility of IDH₂-deficient mice to dextran sodium sulfate-induced colitis / H. Cha, S. Lee, S. Hwan Kim [et al.] // *Redox biology*. – 2017. – Vol. 13. – P. 32–38.

435. Influence of different seasons during late gestation on Holstein cows' colostrum and postnatal adaptive capability of their calves / J. Trifković, L. Jovanović, M. Đurić [et al.] // *International journal of biometeorology*. – 2018. – Vol. 62 (6). – P. 1097–1108.

436. Influence of heat stress on the cortisol and oxidant-antioxidants balance during oestrous phase in buffalo-cows (*Bubalus bubalis*): thermo-protective role of antioxidant treatment / G.A. Megahed, M.M. Anwar, S.I. Wasfy [et al.] // *Reproduction in domestic animals*. – 2008. – Vol. 43 (6). – P. 672–677.

437. Inhibition of rapid delayed rectifier potassium current (I_{Kr}) by ischemia/reperfusion and its recovery by vitamin E in ventricular myocytes / Y. Chen, C. Yin, Y. Yang [et al.] // *Journal of electrocardiology*. – 2017. – Vol. 50. – Issue 4. – P. 437–443.

438. Inverse relationship between elemental selenium nanoparticle size and inhibition of cancer cell growth in vitro and in vivo / Y. Wang, P. Chen, G. Zhao [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2015. – Vol. 85. – P. 71–77.

439. Involvement of selenoprotein P in protection of human astrocytes from oxidative damage / H. Steinbrenner, L. Alili, E. Bilgic [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2006. – Vol. 40 (9). – P. 1513–1523.

440. Ipek, D.N. The investigation of lipid peroxidation, anti-oxidant levels and some hematological parameters in sheep naturally infested with *Wohlfahrtia magnifica* larvae / D.N. Ipek, C.E. Saki, M. Cay // *Veterinary parasitology*. – 2012. – Vol. 187 (1–2). – P. 112–118.

441. Iwakiri, Y. Nitric oxide in liver diseases / Y. Iwakiri, M.Y. Kim // *Trends in pharmacological sciences*. – 2015. – Vol. 36 (8). – P. 524–536.

442. Jain, A.K. Role of antioxidants for the treatment of cardiovascular diseases: challenges and opportunities / A.K. Jain, N.K. Mehra, N.K. Swarnakar // *Current pharmaceutical design*. – 2015. – Vol. 21 (30). – P 4441–4455.

443. Jomova, K. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Current pharmaceutical design*. – 2011. – Vol. 17 (31). – P. 3460–3473.

444. Karwacka, A. The effects of selenium deficiency in animals / A. Karwacka, P. Dullin, M. Galbas // *Postepy biochemii*. – 2014. – Vol. 60 (3). – P. 365–370.

445. Kehrer, J.P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis / J.P. Kehrer // *Teratology*. – 2000. – Vol. 62 (4). – P. 235–236.

446. Kehrer, J.P. The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity / J.P. Kehrer // *Toxicology*. – 2000. – Vol. 149 (1). – P. 43–50.

447. Kehrer, J.P. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health / J.P. Kehrer, L.O. Klotz // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2015. – Vol. 45 (9). – P. 765–798.

448. Kelly, F.J. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution / F.J. Kelly, J.C. Fussell // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 110. – P. 345–367.

449. Kennedy, A.D. Neutrophil apoptosis and the resolution of infection / A.D. Kennedy, F.R. DeLeo // *Immunologic research*. – 2009. – Vol. 43 (1–3). – P. 25–61.

450. Keogh, L.M. The effect of antioxidants on sperm motility activation in the Booroolong frog / L.M. Keogh, P.G. Byrne, A.J. Silla // *Animal reproduction science*. – 2017. – Vol. 183. – P. 126–131.

451. Kern, J.C. Free radicals and apoptosis: relationships with glutathione, thioredoxin, and the BCL family of proteins / J.C. Kern, J.P. Kehrer // *Frontiers in bioscience*. – 2005. – Vol. 10. – P. 1727–1738.

452. Ketosis in buffalo (*Bubalus bubalis*): clinical findings and the associated oxidative stress level / M.A. Youssef, S.A. El-Khodery, W.M. El-Deeb

[et al.] // *Tropical animal health and production*. – 2010. – Vol. 42 (8). – P. 1771–1777.

453. Khansari, N. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer / N. Khansari, Y. Shakiba, M. Mahmoudi // *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. – 2009. – Vol. 3 (1). – P. 73–80.

454. Kieliszek, M. Selenium: Significance, and outlook for supplementation / M. Kieliszek, S. Błażejczak // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29 (5). – P. 713–718.

455. Klotz, L.O. Peroxynitrite signaling: receptor tyrosine kinases and activation of stress-responsive pathways / L.O. Klotz, P. Schroeder, H. Sies // *Free radical biology & medicine*. – 2002. – Vol. 33 (6). – P. 737–743.

456. Koptev, M.M. Morphological substantiation for acute immobilization stress-related disorders of adaptation mechanisms / M.M. Koptev, N.I. Vynnyk // *Wiadomosci lekarskie*. – 2017. – Vol. 70 (4). – P. 767–770.

457. Kumar, A. Possible GABAergic mechanism in the protective effect of allopregnenolone against immobilization stress / A. Kumar, R. Goyal, A. Prakash // *European journal of pharmacology*. – 2009. – Vol. 602 (2–3). – P. 343–347.

458. Kumar, B. Stress and its impact on farm animals / B. Kumar, A. Manuja, P. Aich // *Frontiers in bioscience*. – 2012. – Vol. 4. – P. 1759–1767.

459. Lapointe, J. Mitochondria as promising targets for nutritional interventions aiming to improve performance and longevity of sows / J. Lapointe // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2014. – Vol. 98. – Issue 5. – P. 809–821.

460. Lee, K.H. Bimodal actions of selenium essential for antioxidant and toxic pro-oxidant activities: the selenium paradox (Review) / K.H. Lee, D. Jeong // *Molecular medicine reports*. – 2012. – Vol. 5 (2). – P. 299–304.

461. Levels of antioxidant substances, acute phase response and lipid peroxidation in the left and right abomasum displacement in cows / N. Mamak, A.K. Devrim, H. Aksit [et al.] // *Polish journal of veterinary sciences*. – 2013. – Vol. 16 (4). – P. 731–733.

462. Liochev, S.I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging / S.I. Liochev // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 60. – P. 1–4.

463. Lipid bilayer membrane affinity rationalizes inhibition of lipid peroxidation by a natural lignan antioxidant / P. Podloucká, K. Berka, G. Fabre [et al.] // *The journal of physical chemistry*. – 2013. – Vol. 117 (17). – P. 5043–5049.

464. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential / A. Goraca, H. Huk-Kolega, A. Piechota [et al.] // *Pharmacological reports*. – 2011. – Vol. 63 (4). – P. 849–858.

465. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization / D. Han, G. Haddelman, L. Marcocci [et al.] // *Biofactors*. – 1997. – Vol. 6. – P. 321–338.

466. Lithium ameliorates sleep deprivation-induced mania-like behavior, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis alterations, oxidative stress and elevations of cytokine concentrations in the brain and serum of mice / S.S. Valvassori, W.R. Resende, G. Dal-Pont [et al.] // *Bipolar disorders*. – 2017. – Vol. 19. – P. 246–258.

467. Lithium in bipolar disorder: optimizing therapy using prolonged-release formulations / P. Girardi, R. Brugnoli, G. Manfredi [et al.] // *Drugs in R&D*. – 2016. – Vol. 16 (4). – P. 293–302.

468. Lithium modulates the production of peripheral and cerebral cytokines in an animal model of mania induced by dextroamphetamine / S.S. Valvassori, P.T. Tonin, R.B. Varela [et al.] // *Bipolar disorders*. – 2015. – Vol. 17. – P. 507–517.

469. Long-distance transport of hair lambs: effect of location in pot-belly trailers on thermo-physiology, welfare and meat quality / G.C. Miranda-de la Lama, M. Rodríguez-Palomares, R.G. Cruz-Monterrosa [et al.] // *Tropical animal health and production*. – 2018. – Vol. 50 (2). – P. 327–336.

470. Lu, S.C. Glutathione synthesis / S.C. Lu // *Biochimica et biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1830 (5). – P. 3143–3153.

471. Lushchak, V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification / V.I. Lushchak // *Chemico-biological interactions*. – 2014. – Vol. 224. – P. 164–175.

472. Lykkesfeldt, J. Oxidants and antioxidants in disease: oxidative stress in farm animals / J. Lykkesfeldt, O. Svendsen // *Veterinary journal*. – 2007. – Vol. 173 (3). – P. 502–511.

473. Ma, Q. Advances in mechanisms of anti-oxidation / Q. Ma // *Discovery medicine*. – 2014. – Vol. 17 (93). – P. 121–130.

474. Manzanares, W. Pharmaconutrition with selenium in critically ill patients: what do we know? / W. Manzanares, P.L. Langlois, D.K. Heyland // *Nutrition in clinical practice*. – 2015. – Vol. 30 (1). – P. 34–43.

475. Maritim, A.C. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review / A.C. Maritim, R.A. Sanders, J.B. Watkins // *Journal of biochemical and molecular toxicology*. – 2003. – Vol. 17 (1). – P. 24–38.

476. Marklund, S.L. Extracellular superoxide dismutase in human tissues and human cell lines / S.L. Marklund // *Journal of clinical investigation*. – 1984. – Vol. 74 (4). – P. 1398–1403.

477. Mavangira, V. Role of lipid mediators in the regulation of oxidative stress and inflammatory responses in dairy cattle / V. Mavangira, L.M. Sordillo // *Research in veterinary science*. – 2018. – Vol. 116. – P. 4–14.

478. Mechanisms and consequences of oxidative damage to extracellular matrix / E.C. Kennett, C.Y. Chuang, G. Degendorfer [et al.] // *Biochemical Society transactions*. – 2011. – Vol. 39 (5). – P. 1279–1287.

479. Microbial antioxidant defense enzymes / C. Staerck, A. Gastebois, P. Vandeputte [et al.] // *Microbial Pathogenesis*. – 2017. – Vol. 110. – P. 56–65.

480. Milk production and blood metabolites of dairy cattle as influenced by thermal-humidity index / T.W. Kekana, F.V. Nherera-Chokuda, M.C. Muya [et al.] // *Tropical animal health and production*. – 2018. – Vol. 50 (4). – P. 921–924.

481. Miller, A.F. Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights / A.F. Miller // *FEBS Letters*. – 2012. – Vol. 586 (5). – P. 585–595.

482. Mitigation of diazinon-induced cardiovascular and renal dysfunction by gallic acid / T. O. Ajibade, A. A. Oyagbemi, T. O. Omobowale [et al.] // *Interdisciplinary toxicology*. – 2016. – Vol. 9 (2). – P. 66–77.

483. Mitochondrial dysfunction and antioxidant therapy in sepsis / M. Rocha, R. Herance, S. Rovira [et al.] // *Infectious disorders drug targets*. – 2012. – Vol. 12 (2). – P. 161–178.

484. Mizushima, T. Development of lecithinized superoxide dismutase as a drug for IPF / T. Mizushima // *Yakugaku Zasshi*. – 2014. – Vol. 134 (1). – P. 69–76.

485. Morley, N.J. Temperature stress and parasitism of endothermic hosts under climate change / N.J. Morley, J.W. Lewis // *Trends in Parasitology*. – 2014. – Vol. 30 (5). – P. 221–227.

486. Mota de Freitas, D. Lithium in Medicine: Mechanisms of Action / D. Mota de Freitas, B.D. Leveson, J.L. Goossens // *Metal ions in life sciences*. – 2016. – Vol. 16. – P. 557–584.

487. Mudron, P. Effects of vitamin E and selenium supplementation on blood lipid peroxidation and cortisol concentration in dairy cows undergoing omentopexy / P. Mudron, J. Rehage // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2018. – Vol. 102 (4). – P. 837–842.

488. Nano-selenium and its nanomedicine applications: a critical review / B. Hosnedlova, M. Kepinska, S. Skalickova [et al.] // *International journal of nanomedicine*. – 2018. – Vol. 13. – P. 2107–2128.

489. Nanoselenium supplementation of heat-stressed broilers: effects on performance, carcass characteristics, blood metabolites, immune response, antioxidant status, and jejunal morphology / M. Safdari-Rostamabad, S.J. Hosseini-Vashan, A.H. Perai [et al.] // *Biological trace element research*. – 2017. – Vol. 178 (1). – P. 105–116.

490. Nitric oxide regulates mitochondrial oxidative stress protection via the transcriptional coactivator PGC-1alpha / S. Borniquel, I. Valle, S. Cadenas [et al.] // *FASEB journal*. – 2006. – Vol. 20 (11). – P. 1889–1891.

491. Niu, X. Synergistic and additive effects of cimetidine and levamisole on cellular immune responses to hepatitis B virus DNA vaccine in mice / X. Niu, Y. Yang, J. Wang // *Scandinavian journal of immunology*. – 2013. – Vol. 77 (2). – P. 84–91.

492. Nohl, H. Intracellular generation of reactive oxygen species by mitochondria / H. Nohl, L. Gille, K. Staniek // *Biochemical pharmacology*. – 2005. – Vol. 69 (5). – Vol. 719–723.

493. Novel mechanisms for superoxide-scavenging activity of human manganese superoxide dismutase determined by the K₆₈ key acetylation site / J. Lu, K. Cheng, B. Zhang [et al.] // *Free radical biology and medicine*. – 2015. – Vol. 85. – P. 114–126.

494. Nuclear glutathione / J.L. García-Giménez, J. Markovic, F. Dasí [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1830 (5). – P. 3304–3316.

495. Occurrence of oxidative stress in dairy cows seropositives for *Brucella abortus* / G. Perin, J.F. Fávero, D.R.T. Severo [et al.] // *Microbial pathogenesis*. – 2017. – Vol. 110. – P. 196–201.

496. Opposite effects of catalase and MnSOD ectopic expression on stress induced defects and mortality in the desmin deficient cardiomyopathy model / K. Rapti, A. Diokmetzidou, I. Kloukina [et al.] // *Free radical biology and medicine*. – 2017. – Vol. 110. – P. 206–218.

497. Ottaviano, F.G. Redox regulation in the extracellular environment / F.G. Ottaviano, D.E. Handy, J. Loscalzo // *Circulation journal*. – 2008. – Vol. 72 (1). – P. 1–16.

498. Oxidation parameters in complete correction of renal anemia / K. Ludat, O. Sommerburg, T. Grune [et al.] // *Clinical nephrology*. – 2000. – Vol. 53. – P. 30–35.

499. Oxidative stress after muscle damage from immobilization and remobilization occurs locally and systemically / Liu M.J., Li J.X., Lee K.M. [et al.] // *Clinical orthopaedics and related research*. – 2005. – Vol. 434. – P. 246–250.

500. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption / G. Diaz de Barboza, S. Guizzardi, L. Moine [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23 (16). – P. 2841–2853.

501. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review / R.K. Gupta, A.K. Patel, N. Shah [et al.] // *Asian Pacific journal of cancer prevention*. – 2014. – Vol. 15 (11). – P. 4405–4409.

502. Oxidative stress and DNA damage in obesity-related tumorigenesis / C. Cerdá, C. Sánchez, B. Climent [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2014. – Vol. 824. – P. 5–17.

503. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis / O. Huet, L. Dupic, A. Harrois [et al.] // *Frontiers in bioscience*. – 2011. – Vol. 16. – P. 1986–1995.

504. Oxidative stress and food supplementation with antioxidants in therapy dogs / S. Sechi, F. Fiore, F. Chiavolelli [et al.] // *Canadian journal of veterinary research*. – 2017. – Vol. 81 (3). – P. 206–216.

505. Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review / P.L. Minciullo, A. Inferrera, M. Navarra [et al.] // *Urologia internationalis*. – 2015. – 94 (3). – P. 249–254.

506. Oxidative stress in cardio renal anemia syndrome: correlations and therapeutic possibilities / W. Siems, S. Quast, F. Carluccio, I. Wiswedel [et al.] // *Clinical nephrology*. – 2003. – Vol. 60. – P. 22–30.

507. Oxidative stress in diabetic nephropathy / N. Kashihara, Y. Haruna, V.K. Kondeti [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 17 (34). – P. 4256–4269.

508. Oxidative stress in renal anemia of hemodialysis patients is mitigated by epoetin treatment / W. Siems, F. Carluccio, S. Radenkovic [et al.] // *Kidney & blood pressure research*. – 2005. – Vol. 28 (5–6). – P. 295–301.

509. Oxygen: friend or foe? Archaeal superoxide dismutases in the protection of intra- and extracellular oxidative stress / R. Cannio, G. Fiorentino, A. Morana [et al.] // *Frontiers in bioscience*. – 2000. – Vol. 5. – P. 768–779.

510. Oyewole, A.O. Mitochondria-targeted antioxidants / A.O. Oyewole, M.A. Birch-Machin // *FASEB journal*. – 2015. – Vol. 29 (12). – P. 4766–4771.

511. Packer, L. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid / L. Packer, H.J. Tritschler, K. Wessel // *Free radical biology & medicine*. – 1997. – Vol. 22. – P. 359–378.

512. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews, P. Phillips, R. Fahmy [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 50 (4). – P. 535–541.

513. Parwani, S.R. Salivary nitric oxide levels in inflammatory periodontal disease – a case-control and interventional study / S.R. Parwani, P.J. Chitnis, R.N. Parwani // *International journal of dental hygiene*. – 2012. – Vol. 10 (1). – P. 67–73.

514. Parwani, S.R. Nitric oxide and inflammatory periodontal disease / S.R. Parwani, R.N. Parwani // *General dentistry*. – 2015. – Vol. 63 (2). – P. 34–40.

515. Pasker, L.L. Free radicalis in the brain / L.L. Pasker, Y. Prilipco, Y. Cyisten. – Berlin, 1992. – 120 p.

516. Pathophysiology of neutrophil-mediated extracellular redox reactions / M. Jaganjac, A. Cipak, R.J. Schaur [et al.] // *Frontiers in bioscience*. – 2016. – Vol. 21. – P. 839–855.

517. Patocka, J. Molecular mechanisms of biological effects of lithium / J. Patocka, I. Klár, A. Strunecká // *Ceskoslovenská fysiologie*. – 2002. – Vol. 51 (3). – P. 122–128.

518. Pekmezci, D. Investigation of immunomodulatory effects of levamisole and vitamin E on Immunity and some blood parameters in newborn Jersey calves / D. Pekmezci, D. Cakiroglu // *Veterinary research communications*. – 2009. – Vol. 33 (7). – P. 711–721.

519. Pharmacological and biochemical studies on the role of free radicals during stress-induced immunomodulation in rats / R. Pal, K. Gulati, B. Banerjee [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2011. – Vol. 11 (11). – P. 1680–1684.

520. Pharmacological and dietary antioxidant therapies for chronic obstructive pulmonary disease / S. Biswas, J.W. Hwang, P.A. Kirkham [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2013. – Vol. 20 (12). – P. 1496–1530.

521. Pilcher, J. Free radicals / J. Pilcher // *Neonatal network*. – 2002. – Vol. 21 (7). – P. 33–37.

522. Pisoschi, A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review / A.M. Pisoschi, A. Pop // *European journal of medicinal chemistry*. – 2015. – Vol. 97. – P. 55–74.

523. Pivotal role of oxidative stress in tumor metastasis under diabetic conditions in mice / M. Ikemura, M. Nishikawa, K. Kusamori [et al.] // *Journal of controlled release*. – 2013. – Vol. 170. – Issue 2. – P. 191–197.

524. Pohanka, M. Role of oxidative stress in infectious diseases. A review / M. Pohanka // *Folia microbiologica*. – 2013. – Vol. 58 (6). – P. 503–513.

525. Porasuphatana, S. The generation of free radicals by nitric oxide synthase / S. Porasuphatana, P. Tsai, G.M. Rosen // *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology*. – 2003. – Vol. 134 (3). – P. 281–289.

526. Postpartum endocrine activities, metabolic attributes and milk yield are influenced by thermal stress in crossbred dairy cows / Ihsanullah, M.S. Qureshi, S.M. Suhail [et al.] // *International Journal of Biometeorology*. – 2017. – Vol. 61 (9). – P. 1561–1569.

527. Potential risk indicators of retained placenta and other diseases in multiparous cows / Y. Qu, A.N. Fadden, M.G. Traber [et al.] // *Journal of dairy science*. – 2014. – Vol. 97 (7). – P. 4151–4165.

528. Pratt, D.A. Free radical oxidation of polyunsaturated lipids: New mechanistic insights and the development of peroxy radical clocks / D.A. Pratt, K.A. Tallman, N.A. Porter // *Accounts of chemical research*. – 2011. – Vol. 44(6). – P. 458–467.

529. Pre-protective effect of lipoic acid on injury induced by H₂O₂ in IPEC-J₂ cells / X. Cai, X. Chen, X. Wang [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2013. – Vol. 378 (1–2). – P. 73–81.

530. Preparation and antioxidant capacity of element selenium nanoparticles sol-gel compounds / Y. Bai, B. Qin, Y. Zhou [et al.] // *Journal of nanoscience and nanotechnology*. – 2011. – Vol. 11 (6). – P. 5012–5017.

531. Preparation and antioxidant properties of selenium nanoparticles-loaded chitosan microspheres / K. Bai, B. Hong, J. He [et al.] // *International journal of nanomedicine*. – 2017. – Vol. 12. – P. 4527–4539.

532. Preventive effect of mebicar and ginsenoside Rg₁ on neurobehavioral and immunological disruptions caused by Intermittent unpredictable stress in mice / C.Y. Kim, Y.G. Kim, S.J. Sin [et al.] // *Neuroimmunomodulation*. – 2018. – Vol. 19. – P. 1–10.

533. Prieto, I. ROS homeostasis, a key determinant in liver ischemic-preconditioning / I. Prieto, M. Monsalve // *Redox biology*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1020–1025.

534. Prospects of using antioxidant drugs for the treatment and prevention diseases of farm animals / I.V. Kireev, V.A. Orobets, O.I. Sevostyanova, V.N. Shakhova, A.V. Agarkov // *Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. – 2018. – Vol. 9 (5). – P. 2031–2036.

535. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review / J.J. García, L. López-Pingarrón, P. Almeida-Souza [et al.] // *Journal of pineal research*. – 2014. – Vol. 56 (3). – P. 225–237.

536. Protective effects of zinc and N-acetyl-L-cysteine supplementation against cadmium induced erythrocyte cytotoxicity in Arbor Acres broiler chickens (*Gallus gallus domesticus*) / D. Zhang, Y. Li, T. Zhang [et al.] // *Ecotoxicology and environmental safety*. – 2018. – Vol. 163. – P. 331–339.

537. Proudfoot, K. Social stress as a cause of diseases in farm animals: Current knowledge and future directions / K. Proudfoot, G. Habing // *Veterinary journal*. – 2015. – Vol. 206 (1). – P. 15–21.

538. Psoroptic mange infestation increases oxidative stress and decreases antioxidant status in sheep / U. Dimri, M.C. Sharma, A. Yamdagni [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2010. – Vol. 168 (3–4). – P. 318–322.

539. Puppel, K. The etiology of oxidative stress in the various species of animals, a review / K. Puppel, A. Kapusta, B. Kuczyńska // *Journal of the science of food and agriculture*. – 2015. – Vol. 95 (11). – P. 2179–2184.

540. Rahman, I. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation / I. Rahman, W. MacNee // *The European respiratory journal*. – 2000. – Vol. 16 (3). – P. 534–554.

541. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione / J.P.Jr. Richie, S. Nichenametla, W. Neidig [et al.] // *European journal of nutrition*. – 2015. – Vol. 54 (2). – P. 251–263.

542. Reactive nitrogen species contribute to the rapid onset of redox changes induced by acute immobilization stress in rats / H.J. Chen, J.G. Spiers, C. Sernia [et al.] // *Stress*. – 2014. – Vol. 17 (6). – P. 520–527.

543. Reactive oxygen species are physiological mediators of the noradrenergic signaling pathway in the mouse supraoptic nucleus / R. St-Louis, C. Parmentier, V. Grange-Messent [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2014. – Vol. 71. – P. 231–239.

544. Reactive oxygen species-mediated loss of bovine sperm motility in egg yolk Tris extender: protection by pyruvate, metal chelators and bovine liver or oviductal fluid catalase / J.F. Bilodeau, S. Blanchette, N. Cormier [et al.] // *Theriogenology*. – 2002. – Vol. 53 (3). – P. 1105–1122.

545. Rebai, R. The antidepressant effect of melatonin and fluoxetine in diabetic rats is associated with a reduction of the oxidative stress in the prefrontal and hippocampal cortices / R. Rebai, L. Jasmin, A. Boudah // *Brain research bulletin*. – 2017. – Vol. 134. – P. 142–150.

546. Relationship between oxidant stress and milk productivity in dairy cows / B. Lührke, T. Viergutz, W. Kanitz [et al.] // *Berliner und Münchener tierärztliche wochenschrift*. – 2005. – Vol. 118 (7–8). – P. 265–269.

547. Response of rectal temperature of broiler chickens to thermal environment factors / H. Lin, J. Buyse, R. Du [et al.] // *Archiv fur Geflugelkunde*. – 2004. – Vol. 68 (3). – P. 126–131.

548. Role of antioxidant defence, renal toxicity markers and inflammatory cascade in disease progression of acute pyelonephritis in experimental rat model / A. Vysakh, N.R. Raji, D. Suma [et al.] // *Microbial pathogenesis*. – 2017. – Vol. 109. – P. 189–194.

549. Role of free radicals in sepsis: antioxidant therapy / V.M. Victor, M. Rocha, J.V. Esplugues [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2005. – Vol. 11 (24). – P. 3141–3158.

550. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders / V. Triggiani, E. Tafaro, V.A. Giagulli [et al.] // *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. – 2009. – Vol. 9 (3). – P. 277–294.

551. Role of oxygen free radicals in shock / S. Kharb, V. Singh, P.S. Ghalaut [et al.] // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2000. – Vol. 48 (10). – P. 956–957.

552. Roy, K. Evaluation of glutathione and ascorbic acid as suppressors of drug-induced lipid peroxidation / K. Roy, A.U. De, C. Sengupta // *Indian journal of experimental biology*. – 2000. – Vol. 38 (6). – P. 580–586.

553. Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats / R.R. Teixeira, A.V. de Souza, L.G. Peixoto [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2017. – Vol. 655. – P. 179–185.

554. Ruiz-Feria, C.A. Arginine and vitamin E improve the antibody responses to infectious bursal disease virus (IBDV) and sheep red blood cells in broiler chickens / C.A. Ruiz-Feria, S.T. Abdukalykova // *British poultry science*. – 2009. – Vol. 50 (3). – P. 291–297.

555. Sachdev, S. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise / S. Sachdev, K.J. Davies // *Free radical biology and medicine*. – 2008. – Vol. 44. – P. 215–223.

556. Sadeghian, S. Nanoparticles of selenium as species with stronger physiological effects in sheep in comparison with sodium selenite / S. Sadeghian, G.A. Kojouri, A. Mohebbi // *Biological trace element research*. – 2012. – Vol. 146 (3). – P. 302–308.

557. Saleh, M.A. Circulating oxidative stress status in desert sheep naturally infected with *Fasciola hepatica* / M.A. Saleh. – 2008. – Vol. 154 (3–4). – P. 262–269.

558. Salivary oxidative stress in oral lichen planus treated with triamcinolone mouthrinse / A. Mansourian, F. Agha-Hosseini, H.H. Kazemi [et al.] // *Dental research journal*. – 2017. – Vol. 14 (2). – P. 104–110.

559. Sani, G. Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice? / G. Sani, G. Perugi, L. Tondo // *Clinical drug investigation*. – 2017. – Vol. 37 (8). – P. 713–727.

560. Saso, L. Pharmacological applications of antioxidants: lights and shadows / L. Saso, O. Firuzi // *Current drug targets*. – 2014. – Vol. 15 (13). – P. 1177–1199.

561. Sejian, V. Effect of thermal stress, restricted feeding and combined stresses (thermal stress and restricted feeding) on growth and plasma reproductive hormone levels of Malpura ewes under semi-arid tropical environment / V. Sejian, V.P. Maurya, S.M. Naqvi // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2011. – Vol. 95 (2). – P. 252–258.

562. Selected biochemical and oxidative stress parameters and ceruloplasmin as acute phase protein associated with bovine leukaemia virus infection in dairy cows / P. P. Akalin, V. S. Ataseven, F. Dogan [et al.] // *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. – 2015. – Vol. 59. – № 3. – P. 327–330.

563. Selenite protects human endothelial cells from oxidative damage and induces thioredoxin reductase / S. Miller, S.W. Walker, J.R. Arthur [et al.] // *Clinical science*. – 2001. – Vol. 100 (5). – P. 543–550.

564. Selenium as a feed supplement for heat-stressed poultry: a review / M. Habibian, G. Sadeghi, S. Ghazi [et al.] // *Biological trace element research*. – 2015. – Vol. 165 (2). – P. 183–193.

565. Selenium deficiency-induced thioredoxin suppression and thioredoxin knock down disbalanced insulin responsiveness in chicken cardiomyocytes through PI3K/Akt pathway inhibition / J. Yang, S. Hamid, J. Cai [et al.] // *Cellular signalling*. – 2017. – Vol. 38. – P. 192–200.

566. Selenoprotein P protects low-density lipoprotein against oxidation / H. Traulsen, H. Steinbrenner, D.P. Buchczyk [et al.] // *Free radical research*. – 2004. – Vol. 38 (2). – P. 123–128.

567. Serviddio, G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease / G. Serviddio, F. Bellanti, G. Vendemiale // *Free radical biology and medicine*. – 2013. – Vol. 65. – P. 952–968.

568. Shackelford, R. E. Free radical biology and medicine / R. E. Shackelford, W. K. Kaufmann, R. S. Paules // *Yonsei medical journal*. – 2000. – Vol. 28. – P. 1387–1404.

569. Shafiq-ur-Rehman. Effect of lead on lipid peroxidation, phospholipids composition, and methylation in erythrocyte of human / Shafiq-ur-Rehman // *Biological trace element research*. – 2013. – Vol. 154 (3). – P. 433–439.

570. Sharashenidze, A. Alterations in placenta redox-status during experimental model of hypoxia-induced preeclampsia / A. Sharashenidze, L. Panchulidze, T. Sanikidze // *Georgian medical news*. – 2017. – Vol. 268–269. – P. 86–90.

571. Sharma, B. Biomedical implications of heavy metals induced imbalances in redox systems / B. Sharma, S. Singh, N.J. Siddiqi // *Biomed research international*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 640–754.

572. Sheikh-Ali, M. The antioxidant paradox in diabetes mellitus / M. Sheikh-Ali, J.M. Chehade, A.D. Mooradian // *American journal of therapeutics*. – 2011. – Vol. 18 (3). – P. 266–278.

573. Short-term heat stress causes altered intracellular signaling in oxidative skeletal muscle / S. Ganesan, C.M. Summers, S.C. Pearce [et al.] // *Journal of animal science*. – 2017. – Vol. 95 (6). – P. 2438–2451.

574. Siems, W.G. Erythrocyte free radical and energy metabolism / W.G. Siems, O. Sommerburg, T. Grune // *Clinical nephrology*. – 2000. – Vol. 53. – P. 9–17.

575. Sies, H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress / H. Sies // *Redox biology*. – 2017. – Vol. 11. – P. 613–619.

576. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox biology*. – 2015. – Vol. 4. – P 180–183.

577. Sies, H. Role of metabolic H₂O₂ generation: redox signaling and oxidative stress / H. Sies // *The journal of biological chemistry*. – 2014. – Vol. 289 (13). – P. 8735–8741.

578. Sies, H. Interaction of peroxynitrite with selenoproteins and glutathione peroxidase mimics / H. Sies, G.E. Arteel // *Free radical biology & medicine*. – 2000. – Vol. 28 (10). – P. 1451–1455.

579. Sies, H. Oxidative Stress / H. Sies, C. Berndt, D.P. Jones // *Annual review of biochemistry*. – 2017. – Vol. 86. – P. 715–748.

580. Significance of nitric oxide concentration in plasma and uterine secretions with puerperal endometritis in dairy cows / D. Li, Y. Liu, Y. Li [et al.] // *Veterinary research communications*. – 2010. – Vol. 34 (4). – P. 315–321.

581. Significance of selected antioxidant enzymes in cancer cell progression / R.J. Buldak, L. Buldak, M. Kukla [et al.] // *Polish journal of pathology*. – 2014. – Vol. 65 (3). – P. 167–175.

582. Silva, J.P. Free radicals in the regulation of damage and cell death – basic mechanisms and prevention / J.P. Silva, O.P. Coutinho // *Drug discoveries & therapeutics*. – 2010. – Vol. 4(3). – P. 144–167.

583. Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks / N. Esmail, S.B. Anaraki, M. Gharagozloo [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2017. – Vol. 50. – P. 194–201.

584. Singh, R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life / R. Singh, S. Devi, R. Gollen // *Diabetes/metabolism research and reviews*. – 2015. – Vol. 31 (2). – P. 113–126.

585. Sordillo, L.M. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle / L.M. Sordillo, S.L. Aitken // *Veterinary immunology and immunopathology*. – 2009. – Vol. 128 (1–3). – P. 104–109.

586. Southorn, P.A. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions / P.A. Southorn, G. Powis // *Mayo clinic proceedings*. – 1988. – Vol. 63 (4). – P. 381–389.

587. Spears, J.W. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows / J.W. Spears, W.P. Weiss // *Veterinary journal*. – 2008. – Vol. 176 (1). – P. 70–76.

588. Stahl, W. Antioxidant activity of carotenoids / W. Stahl, H. Sies // *Molecular aspects of medicine*. – 2003. – Vol. 24 (6). – P. 345–351.

589. Steinbrenner, H. Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system / H. Steinbrenner, H. Sies // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2013. – Vol. 536 (2). – P. 152–157.

590. Steinbrenner, H. Selenoproteins: antioxidant selenoenzymes and beyond / H. Steinbrenner, B. Speckmann, L.O. Klotz // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2016. – Vol. 595. – P. 113–119.

591. Steinmetz, K.A. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review / K.A. Steinmetz, J.D. Potter // *Journal of the American dietetic association*. – 1996. – Vol. 96. – P. 1027–1039.

592. Stocker, R. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma. In: Sies H. ed. / R. Stocker, B. Frei // *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. – London : Academic press, 1991. – P. 213–243.

593. Stocker, R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis / R. Stocker, J.F. Keaney // *Physiological reviews*. – 2004. – Vol. 84. – P. 1381–1478.

594. Stress-limiting systems and prevention of cardiac fibrillation / F.Z. Meerson, M.G. Pshennikova, Y.V. Shabunina [et al.] // *Systems research in physiology. Perspectives on research in emotional stress*. – 1989. – Vol. 3. – P. 275–290.

595. Stress, nutrition, and intestinal immune responses in pigs – a review / I.K. Lee, Y.C. Kye, G. Kim [et al.] // *Asian-Australasian journal of animal sciences*. – 2016. – Vol. 29 (8). – P. 1075–1082.

596. Subclinical mastitis causes alterations in nitric oxide, total oxidant and antioxidant capacity in cow milk / O. Atakisi, H. Oral, E. Atakisi [et al.] // *Research in veterinary science*. – 2010. – Vol. 89 (1). – P. 10–13.

597. Successful Combined Therapy with Tamoxifen and Lithium in a Paradoxical Sleep Deprivation-Induced Mania Model / F. Armani, M.L. Andersen, R. Andreatini [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 18. – Issue 2. – P. 119–125.

598. Sultana, R. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain / R. Sultana, M. Perluigi, Allan D. Butterfield // *Free radical biology & medicine*. – 2013. – Vol. 62. – P. 157–169.

599. Superoxide dismutase administration, a potential therapy against oxidative stress related diseases: several routes of supplementation and proposal of an original mechanism of action / J. Carillon, J.M. Rouanet, J.P. Cristol [et al.]. – 2013. – Vol. 30 (11). – P. 2718–2728.

600. Superoxide-mediated cytotoxicity in superoxide dismutase-deficient fetal fibroblasts / T.T. Huang, M. Yasunami, E.J. Carlson [et al.] // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 1997. – Vol. 344 (2). – P. 424–432.

601. Surai, P.F. Selenium in pig nutrition and reproduction: boars and semen quality-a review / P.F. Surai, V.I. Fisinin // *Asian-Australasian journal of animal sciences*. – 2015. – Vol. 28 (5). – P. 730–746.

602. Synergetic effects of oral administration of levamisole and Echinacea purpurea on immune response in Wistar rat / S. Sadigh-Eteghad, H. Khayat-Nuri, N. Abadi [et al.] // *Research in veterinary science*. – 2011. – Vol. 91 (1). – P. 82–85.

603. Synthesis and antioxidant properties of chitosan and carboxymethyl chitosan-stabilized selenium nanoparticles / W. Chen, Y. Li, S. Yang [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2015. – Vol. 132. – P. 574–581.

604. Tada, Y. Oxidative stress and myocarditis / Y. Tada, J. Suzuki // *Current pharmaceutical design*. – 2016. – Vol. 22 (4). – P. 450–471.

605. Terrasa, A. Selective inhibition of the non-enzymatic lipid peroxidation of phosphatidylserine in rod outer segments by alpha-tocopherol / A. Terrasa, M. Guajardo, A. Catala // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2000. – Vol. 211 (1–2). – P. 39–45.

606. The effect of conjugated linoleic acid supplements on oxidative and antioxidative status of dairy cows / N. Hanschke, M. Kankofer, L. Ruda [et al.] // *Journal of dairy science*. – 2016. – Vol. 99 (10). – P. 8090–8102.

607. The effect of prepartum injection of vitamin E on health in transition dairy cows / S.J. LeBlanc, T.F. Duffield, K.E. Leslie [et al.] // *Journal of dairy science*. – 2002. – Vol. 85 (6). – P. 1416–1426.

608. The effect of vitamin E supplementation on an experimental *Haemonchus contortus* infection in lambs / B.M. De Wolf, A.M. Zajac, K.A. Hoffer [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2014. – Vol. 205 (1–2). – P. 140–149.

609. The effectiveness of the joint use of antioxidant and antistress agents in the experimental modeling of technological stress for rabbits / I.V. Kireev, V.A. Orobets, T.S. Denisenko, A.Kh. Shantyz // *Research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences*. – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 1059–1066.

610. The immunostimulatory effect of biogenic selenium nanoparticles on the 4T1 breast cancer model: an in vivo study / M.H. Yazdi, M. Mahdavi, B. Varastehmoradi [et al.] // *Biological trace element research*. – 2012. – Vol. 149 (1). – P. 22–28.

611. The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period: revisiting antioxidant supplementation / A. Abuelo, J. Hernández, J. L. Benedito [et al.] // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2015. – Vol. 99 (6). – P. 1003–1016.

612. The influence of lysosomal stability of silver nanomaterials on their toxicity to human cells / M.I. Setyawati, X. Yuan, J. Xie [et al.] // *Biomaterials*. – 2014. – Vol. 35 (25). – P. 6707–6715.

613. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases / S. Li, H.Y. Tan, N. Wang [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16 (11). – P. 26087–26124.

614. The role of oxidative stress during inflammatory processes / J. Lugin, N. Rosenblatt-Velin, R. Parapanov [et al.] // *Biological chemistry*. – 2014. – Vol. 395 (2). – P. 203–230.

615. The technical and financial effects of parenteral supplementation with selenium and vitamin E during late pregnancy and the early lactation period on the productivity of dairy cattle / T. Bayril, A.S. Yildiz, F. Akdemir [et al.] // *Asian-Australasian journal of animal sciences*. – 2015. – Vol. 28 (8). – P. 1133–1139.

616. The value of plant extracts with antioxidant activity in attenuating coccidiosis in broiler chickens / V. Naidoo, L.J. McGaw, S.P. Bisschop [et al.] // *Veterinary parasitology*. – 2008. – Vol. 153 (3–4). – P. 214–219.

617. Thermophysiological, haematological, biochemical and behavioural stress responses of sheep transported on road / M. Pascual-Alonso, G.C. Miranda-de la Lama, L. Aguayo-Ulloa [et al.] // *Journal of animal physiology and animal nutrition*. – 2017. – Vol. 101 (3). – P. 541–551.

618. Tovmasyan, A. Simple biological systems for assessing the activity of superoxide dismutase mimics / A. Tovmasyan, J.S. Reboucas, L. Benov // *Antioxidants & redox signaling*. – 2014. – Vol. 20 (15). – P. 2416–2436.

619. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague-Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels / Y. He, S. Chen, Z. Liu [et al.] // *Life sciences*. – 2014. – Vol. 115 (1–2). – P. 44–51.

620. Transport of chicken broilers as an agent increased stress response / S. Tokarzewski, A. Wernicki, M. Kankofer [et al.] // *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska*. – 2006. – Vol. 61. – P. 127–134.

621. Uncovering a new role for peroxidase enzymes as drivers of angiogenesis / V. Panagopoulos, I. Zinonos, D.A. Leach [et al.] // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2015. – Vol. 68. – P. 128–138.

622. Vikram, D.S. In vivo imaging of free radicals and oxygen / D.S. Vikram, B.K. Rivera, P. Kuppusamy // *Methods in molecular biology*. – 2010. – Vol. 610. – P. 3–27.

623. Vitamine E analogues as inducers of apoptosis: implications for their potential antineoplastic role / J. Neuzil, T. Weber, A. Terman [et al.] // *Redox report*. – 2001. – Vol. 6 (3). – P. 143–151.

624. Vitetta, L. Endocellular regulation by free radicals and hydrogen peroxide: key determinants of the inflammatory response / L. Vitetta, A.W. Linnane // *Inflammopharmacology*. – 2014. – Vol. 22 (2). – P. 69–72.

625. Wernerman, J. Modulation of endogenous glutathione availability / J. Wernerman, F. Hammarqvist // *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. – 1999. – Vol. 2 (6). – P. 487–492.

626. Xu, L. Free radical oxidation of cholesterol and its precursors: Implications in cholesterol biosynthesis disorders / L. Xu, N. A. Porter // *Free radical research*. – 2015. – Vol. 49 (7). – P. 835–849.

627. Yiin, S. J. Lipid peroxidation in rat adrenal glands after administration cadmium and role of essential metals / S. J. Yiin, J. Y. Sheu, T. H. Lin // *Journal of toxicology and environmental health*. – 2001. – Part A. – Vol. 62 (1). – P. 47–56.

628. Yu, J. H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis / J. H. Yu, H. Kim // *World journal of gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20 (46). – P. 17324–17329.

629. Zhang, H. Effect of nano-selenium on the activities of glutathione peroxidase and type-I deiodinase in the liver of weanling pigs / H. Zhang, M. Xia, C. Hu // *Journal of biomedical engineering*. – 2007. – Vol. 24 (1). – P. 153–156.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Патент Российской Федерации на изобретение «Препарат для лечения
и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена для
сельскохозяйственных животных»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2370262

**ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
БОЛЕЗНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ СЕЛЕНА ДЛЯ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное
образовательное учреждение высшего профессионального
образования Ставропольский государственный аграрный
университет (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2008131217

Приоритет изобретения 28 июля 2008 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 20 октября 2009 г.

Срок действия патента истекает 28 июля 2028 г.

*Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам*



Б.П. Симонов

Патент Российской Федерации на изобретение «Препарат для лечения
и профилактики нарушения обмена селена для сельскохозяйственных
ЖИВОТНЫХ»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2392944

**ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА СЕЛЕНА ДЛЯ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное
образовательное учреждение высшего профессионального
образования Ставропольский государственный аграрный
университет (RU)*

Автор(ы): *с.м. на обороте*

Заявка № 2008137463

Приоритет изобретения 18 сентября 2008 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 27 июня 2010 г.

Срок действия патента истекает 18 сентября 2028 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов

Патент Российской Федерации на изобретение
«Иммуностимулирующий препарат для нормализации обмена селена и
коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2418579

**ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ
НОРМАЛИЗАЦИИ ОБМЕНА СЕЛЕНА И КОРРЕКЦИИ
СТРЕССОВЫХ СОСТОЯНИЙ ДЛЯ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ**

Патентообладатель(ли): **Федеральное государственное
образовательное учреждение высшего профессионального
образования "Ставропольский государственный аграрный
университет" (RU)**

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2010117696

Приоритет изобретения 04 мая 2010 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 20 мая 2011 г.

Срок действия патента истекает 04 мая 2030 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов

Патент Российской Федерации на изобретение «Препарат для коррекции
стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2428992

**ПРЕПАРАТ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СТРЕССОВЫХ
СОСТОЯНИЙ У СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ
ЖИВОТНЫХ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное
образовательное учреждение высшего профессионального
образования "Ставропольский государственный аграрный
университет" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2010139029

Приоритет изобретения 22 сентября 2010 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 20 сентября 2011 г.

Срок действия патента истекает 22 сентября 2030 г.

*Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам*



Б.П. Симонов

Патент Российской Федерации на изобретение «Антиоксидантный
препарат для животных»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2435572

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ставропольский государственный аграрный университет" (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2010143411

Приоритет изобретения 22 октября 2010 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 декабря 2011 г.

Срок действия патента истекает 22 октября 2030 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов

Патент Российской Федерации на изобретение «Препарат для нормализации процессов перекисного окисления липидов у животных»



**Акт внедрения результатов научно-исследовательских работ в
ветеринарную практику учреждений и сельхозпредприятий
Ставропольского края**

УТВЕРЖДАЮ

Начальник управления
ветеринарии Ставропольского
края



А.Н. Трегубов
2019 г.

М.П.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и
инновационной работе
ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный аграрный
университет», профессор



В.Ю. Морозов
2019 г.

М.П.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и
технических работ**

Наименование материалов, предложенных к внедрению: материалы научно-исследовательской работы Киреева Ивана Валентиновича на тему: «Клинико-терапевтическое обоснование применения антиоксидантных препаратов в ветеринарии и фармакокоррекция системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных»

Кем предложено: доцентом кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» Киреевым Иваном Валентиновичем

Где внедрено: в работу сельхозпредприятий Ставропольского края и учреждений подведомственных управлению ветеринарии Ставропольского края

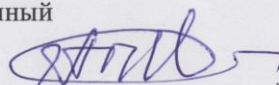
Результаты применения: апробированы новые лекарственные формы препаратов, обладающих антиоксидантным и антистрессовым действием, использование которых способствует сокращению заболеваемости сельскохозяйственных животных, нормализации их метаболического статуса, повышению продуктивности, воспроизводительной способности и сокращению затрат на лечение. Применение данных лекарственных средств за счет уменьшения заболеваемости и сроков лечения приводит к уменьшению необходимости использования химиотерапевтических средств.

оказывающих негативное влияние на качество продукции животного происхождения, и тем самым позволяет повысить ее санитарную и продовольственную ценность.

Эффективность внедрения: для профилактики и лечения заболеваний сельскохозяйственных животных предложены новые антиоксидантные препараты и методика их применения. Установлено, что их применение способствует нормализации свободнорадикальных процессов в организме животных за счет нормализации функционирования системы антиоксидантной защиты организма, повышению иммунологической резистентности и оптимизации метаболического статуса. Их введение коровам с профилактической целью способствует снижению заболеваемости послеродовыми заболеваниями и приводит к снижению кратности осеменения и улучшению показателей воспроизводства, уменьшает количество случаев проявления мастита в клинической и субклинической формах. Использование данных лекарственных средств в комплексной терапии маститов и эндометритов позволяет добиться сокращения сроков выздоровления животных. Применение в комплексе антиоксидантных и антистрессовых препаратов является эффективным способом профилактики технологического стресса у крупного рогатого скота и овец, что подтверждается клиническими и лабораторными показателями.

Ответственный за внедрение:

Доцент кафедры терапии и
Фармакологии ФГБОУ ВО
«Ставропольский государственный
аграрный университет»



И.В. Киреев

Акт внедрения результатов научно-исследовательских работ в
ветеринарную практику учреждений и сельхозпредприятий
Краснодарского края

УТВЕРЖДАЮ


Руководитель департамента
ветеринарии Краснодарского края



Р.А. Кривонос
«23» декабря 2019 г.
М.П.



УТВЕРЖДАЮ

ВРИО ректора
ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный аграрный
университет», профессор


И.В. Атанов
«23» декабря 2019 г.
М.П.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и
технических работ**

Наименование материалов, предложенных к внедрению: материалы научно-исследовательской работы Киреева Ивана Валентиновича на тему: «Клинико-терапевтическое обоснование применения антиоксидантных препаратов в ветеринарии и фармакокоррекция системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных»

Кем предложено: доцентом кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» Киреевым Иваном Валентиновичем

Где внедрено: в работу сельхозпредприятий Краснодарского края и учреждений подведомственных департаменту ветеринарии Краснодарского края

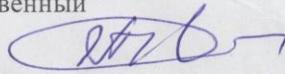
Результаты применения: апробированы новые лекарственные формы препаратов, обладающих антиоксидантным и антистрессовым действием, использование которых способствует сокращению заболеваемости сельскохозяйственных животных, нормализации их метаболического статуса, повышению продуктивности, воспроизводительной способности и сокращению затрат на лечение. Применение данных лекарственных средств за счет уменьшения заболеваемости и сроков лечения приводит к уменьшению необходимости использования химиотерапевтических средств, оказывающих негативное влияние на качество продукции животного

происхождения, и тем самым позволяет повысить ее санитарную и продовольственную ценность.

Эффективность внедрения: для профилактики и лечения заболеваний сельскохозяйственных животных предложены новые антиоксидантные препараты и методика их применения. Установлено, что их применение способствует нормализации свободнорадикальных процессов в организме животных за счет нормализации функционирования системы антиоксидантной защиты организма, повышению иммунологической резистентности и оптимизации метаболического статуса. Их введение коровам с профилактической целью способствует снижению заболеваемости послеродовыми заболеваниями и приводит к снижению кратности осеменения и улучшению показателей воспроизводства, уменьшает количество случаев проявления мастита в клинической и субклинической формах. Использование данных лекарственных средств в комплексной терапии маститов и эндометритов позволяет добиться сокращения сроков выздоровления животных. Применение в комплексе антиоксидантных и антистрессовых препаратов является эффективным способом профилактики технологического стресса у крупного рогатого скота и овец, что подтверждается клиническими и лабораторными показателями.

Ответственный за внедрение:

Доцент кафедры терапии и
Фармакологии ФГБОУ ВО
«Ставропольский государственный
аграрный университет»



И.В. Киреев

**Акт внедрения результатов научно-исследовательских работ в
ветеринарную практику учреждений и сельхозпредприятий
Карачаево-Черкесской Республики**

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
управления ветеринарии
Карачаево-Черкесской
Республики



А.Р. Долаев
2019 г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и
инновационной работе
ФГБОУ ВО «Ставропольский
государственный аграрный
университет», профессор



В.Ю. Морозов
2019 г.
М.П.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**результатов научно-исследовательских, опытно-конструкторских и
технических работ**

Наименование материалов, предложенных к внедрению: материалы научно-исследовательской работы Киреева Ивана Валентиновича на тему: «Клинико-терапевтическое обоснование применения антиоксидантных препаратов в ветеринарии и фармакокоррекция системы антиоксидантной защиты организма сельскохозяйственных животных»

Кем предложено: доцентом кафедры терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» Киреевым Иваном Валентиновичем

Где внедрено: в работу сельхозпредприятий Карачаево-Черкесской Республики и учреждений подведомственных управлению ветеринарии Карачаево-Черкесской Республики

Результаты применения: апробированы новые лекарственные формы препаратов, обладающих антиоксидантным и антистрессовым действием, использование которых способствует сокращению заболеваемости сельскохозяйственных животных, нормализации их метаболического статуса, повышению продуктивности, воспроизводительной способности и сокращению затрат на лечение. Применение данных лекарственных средств за счет уменьшения заболеваемости и сроков лечения приводит к уменьшению необходимости использования химиотерапевтических средств.

оказывающих негативное влияние на качество продукции животного происхождения, и тем самым позволяет повысить ее санитарную и продовольственную ценность.

Эффективность внедрения: для профилактики и лечения заболеваний сельскохозяйственных животных предложены новые антиоксидантные препараты и методика их применения. Установлено, что их применение способствует нормализации свободнорадикальных процессов в организме животных за счет нормализации функционирования системы антиоксидантной защиты организма, повышению иммунологической резистентности и оптимизации метаболического статуса. Их введение коровам с профилактической целью способствует снижению заболеваемости послеродовыми заболеваниями и приводит к снижению кратности осеменения и улучшению показателей воспроизводства, уменьшает количество случаев проявления мастита в клинической и субклинической формах. Использование данных лекарственных средств в комплексной терапии маститов и эндометритов позволяет добиться сокращения сроков выздоровления животных. Применение в комплексе антиоксидантных и антистрессовых препаратов является эффективным способом профилактики технологического стресса у крупного рогатого скота и овец, что подтверждается клиническими и лабораторными показателями.

Ответственный за внедрение:

Доцент кафедры терапии и
Фармакологии ФГБОУ ВО
«Ставропольский государственный
аграрный университет»



И.В. Киреев

Свидетельство победителя Конкурса на право получение Гранта
Президента Российской Федерации для государственной поддержки
молодых ученых – кандидатов наук



Диплом победителя грантовой программы «УМНИК на СТАРТ»

