ститута. ФГБНУ «Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт»; ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный аграрный университет». 2016. С. 95-97.

7. Семененко М.П. Использование природных бентонитов для коррекции минерального обмена у высокопродуктивного молочного скота. Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2012. № 36. С. 213-216.

8. Тяпкина Е., Хахов Л., Семененко М., Кузьминова Е., Антипов В., Трошин А., Ферсунин А. Рациональное использование лекарственных препаратов в ветеринарии. Краснодар. 2014.

9. Ферсунин А.В., Семененко М.П., Кузьминова Е.В. Комплексное использование минерального и растительного сырья для производства лекарственных средств в ветеринарной медицине. Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2014. № 51. С. 97-99.

DOI: 10.34617/bj07-3649
УДК 619:615.9:616-099

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ТЕПЛОВОГО СТРЕССА

**Рудь Екатерина Николаевна,** аспирантка
**Кузьминова Елена Васильевна,** д-р вет. наук
**Абрамов Андрей Андреевич**, канд. вет. наук
**Василиади Ольга Игоревна**, аспирантка
*ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», г. Краснодар, Российская Федерация*

В статье приведены данные по изучению на лабораторных животных параметров острой токсичности препарата для фармакокоррекции теплового стресса – флавобетина. В результате установлено, что пероральное введение нелинейным крысам флавобетина в дозе 6000 мг/кг массы тела переносится ими без видимых последствий. С учетом этого он классифицируется как малотоксичный и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

**Ключевые слова:** доклинические исследования; острая токсичность; флавобетин; бетаин; лабораторные крысы

## PRE-CLINICAL STUDIES OF THE PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY OF THE PREPARATION FOR PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HEAT STRESS

**Rud Ekaterina Nikolaevna**, PhD student
**Kuzminova Elena Vasilyevna**, Dr. Vet. Sci.
**Abramov Andrey Andreevich**, PhD Vet. Sci.
**Vasiliadi Olga Igorevna**, PhD student
*Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russian Federation*

The article presents data on the study of the parameters of acute toxicity of the flavobetin preparation for pharmacological correction of heat stress in laboratory animals. As a result, it was found that oral administration of flavobetin to nonlinear rats at a dose of 6000 mg / kg of body weight has no negative consequences. Taking this into account, it is classified as a low-toxic preparation and according to GOST 12.1.007-76 "Harmful substances" belongs to the 4th hazard class (low-hazard substances).

**Key words:** preclinical studies; acute toxicity; flavobetin; betaine; laboratory rats

Одной из проблем летнего периода для животноводов является тепловой стресс животных, вызывающий существенное падение продуктивности, проблемы со здоровьем и ухудшение показателей воспроизводства. Выраженность теплового стресса у крупного рогатого скота зависит от температуры воздуха и его влажности. Комфортным диапазоном температур для них является интервал от +4 до +20 °С, а для высокопродуктивных коров – от +9 до +16 °С. С повышением относительной влажности воздуха действие теплового стресса усиливается. Несмотря на то, что влияние теплового стресса более ощутимо в регионах с жарким климатом, молочные коровы в северных странах также могут испытывать состояние перегрева, главным образом из-за высокого индекса влажности [1, 4, 8].

Для фармакологической коррекции теплового стресса у животных в ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» разработан комплексный препарат флавобетин, в котором ведущим действующим веществом является бетаин.

Бетаин – это продукт полного метилирования аминокислот, представляющий собой молекулу глицина с тремя присоединенными к ней метильными группами. Бетаин активирует синтез фосфолипидов мембран клеточных структур, выступая в качестве альтернативного донора метильных групп в реакциях превращении метионина из гомоцистеина, что способствует заполнению дефектов в реакциях метилирования, вызванных нарушением функционирования фолатного цикла и недостатком витамина $B_{12}$.

Бетаин также может заменять S-аденозилметионин как донор метильных групп для прямого метилирования фосфатидидил-этаноламина. Благодаря вовлечению бетаина в эти две реакции, он оказывает значительное влияние на процессы, контролирующие межуточный метаболизм организма. Помимо этого, бетаин обладает осмопротекторным, холекинетическим и холеретическим действием, способствуя снижению содержания жиров в гепатоцитах, нейтрализации токсических веществ и улучшению работы печени [2, 7].

Разработка любого лекарственного препарата включает в себя несколько этапов, первый – доклинические испытания, которые позволяют оценить эффективность, качество и безопасность. Для оценки безопасности, в первую очередь, проводят исследование острой токсичности – характеристика лекарственного препарата, определяющая его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при многократном введении через короткие интервалы времени в течение суток.

Путь введения препарата животным зависит от рекомендуемого способа использования при применении его в ветеринарной клинической практике. Острая токсичность изучается с целью установления безвредных, токсических, летальных доз вещества. В случае определения летальных доз, в ходе доклинических испытаний, определяют причину гибели животных [3, 5, 6].

Цель работы – в рамках доклинических исследований флавобетина изучить его острую токсичность на лабораторных животных.

**Методика исследований.** Предварительно, используя литературные источники, была определена токсичность

компонентов, входящих в состав флавобетина – все компоненты относятся к 4 классу опасности.

Изучение острой токсичности препарата флавобетин проводилось на белых нелинейных крысах в соответствии с «Методическими рекомендациями по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии» и согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», под общей редакцией проф. Р.У. Хабриева (2005), при соблюдении правил, предусмотренных «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью» (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).

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

Для проведения опыта были отобраны крысы с учетом физиологического состояния, возраста, пола, массы тела, из которых по принципу аналогов были сформированы опытная и контрольная группы, по 5 самцов и самок в каждой (n=10). Масса животных в опытной группе составила 226,8±5,8 г., в контрольной – 222,6±4,2 г.

Использование разработанного препарата в ветеринарной клинической практике предполагается при пероральном способе введения, поэтому при определении острой токсичности флавобетина его вводили в виде 20 % суспензии однократно в желудок при помощи атравматичного зонда. Для приготовления суспензии использовали дистиллированную воду.

Перед вводом образца препарата животных не кормили в течение 12 часов, поение прекращали за 4 часа до начала эксперимента. Крысам контрольной группы внутрижелудочно вводилась дистиллированная вода в той же дозировке, что и образец флавобетина.

Количество вводимого образца флавобетина рассчитывали с учетом превышения верхней границы 4 класса опасности для фармакологических веществ (ГОСТ 12.1.007-76), составляющей 5000 мг/кг массы тела, для чего в дизайне эксперимента использовали дозу ≈ 6000 мг/кг массы тела животного. Объем вводимой суспензии составил 5,44 мл, соответственно в среднем крысам вводили – 1360,8 мг/жив флавобетина (табл. 1).

Таблица 1 – Определение острой токсичности флавобетина на лабораторных крысах при внутрижелудочном способе введения (n=10)

| Группы | Доза на животное, мл | Масса тела, г | Доза препарата, мг/жив | Доза препарата, мг/кг | Пало, гол | Клиника интоксикации |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Опытная | 5,44 | 226,8±5,8 | 1360,8 | 6000,0 | – | Реакция на введение |
| Контрольная | 5,44 | 222,6±4,2 | – | – | – | Реакция на введение |

Наблюдение за крысами проводили непрерывно на протяжении первого дня после введения образца флавобетина в желудок. Согласно общепринятой в токси-

кологии концепции острым считается воздействие изучаемого объекта в течение 14 суток, с учетом этого состояние животных отмечали дважды в сутки в течение двух недель.

Критериями оценки острой токсичности является количество павших животных и сроки гибели, клиническая картина интоксикации, поведенческие реакции, интенсивность и характер двигательной активности, координации движений, тонус скелетных мышц, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, сердечные сокращения, состояние волосяного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек, размер зрачка, положение хвоста, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи, потребление корма и воды, изменение массы тела.

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

Пальпация брюшной полости болевых ощущений не вызывала.

Частота дыхания зависит от многих экзогенных и эндогенных факторов и интегрально отражает состояние организма и обменных процессов. Отсутствие токсического влияния флавобетина подтверждалось физиологическими параметрами дыхательного ритма. На фоне введения образца сразу частота дыхания у лабораторных крыс составляла, в среднем, 128,6±4,7 в минуту, однако через 3 часа данные параметры нормализовались и составили 103,7±5,8 в минуту. Сходная клиническая картина была отмечена и в контроле.

Случаев патологических изменений кожи, волосяного покрова, видимых слизистых в ходе 2-недельного эксперимента во всех группах не наблюдали.

Гравиметрическими исследованиями, которые проводили 3 раза – фоновые, через 7 дней и по окончании опыта установлено, что увеличение массы на 14 день эксперимента в опытной группе составило 9,9 %, а в контрольной – 11,4 %.

Таблица 2 – Динамика массы тела крыс при изучении острой токсичности флавобетина (n=10)

| Группа | Масса тела, г | | | прирост, % |
|---|---|---|---|---|
| | на 1 день | на 7 день | на 14 день | |
| Опытная | 226,8±5,8 | 231,4±2,5 | 149,2±2,2 | 9,9 |
| Контрольная | 222,6±4,2 | 238,8±1,6 | 247,9±3,8 | 11,4 |

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

**Выводы.** Таким образом, пероральное введение лабораторным крысам флавобетина в дозе 6000 мг/кг массы тела переносится ими без видимых последствий, с учетом этого он классифицируется как малотоксичный и по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества» относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-316-90009.

**Список литературы**

1. Короткий В.П. Терморегулирующая кормовая добавка для КРС – новый подход в кормлении в летний период // В.П. Короткий, Н.П. Буряков, Ю.Н. Прытков // FARM NEWS. 2019. № 7. С. 24-30.

2. Микелов В.А. Бетаины как лекарственные средства / В.А. Микелов, А.Ш. Кайшев и др. // В сборнике: Беликовские чтения. материалы V Всероссийской научно-практической конференции. 2017. С. 55-60.

3. Семененко М.П. Доклиническое изучение гепатозащитного средства / М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова, Е.В. Тяпкина, О.А. Фомин // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2015. № 2. С. 141-143.

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

5. Тяпкина Е. Рациональное использование лекарственных препаратов в ветеринарии / Е. Тяпкина, Л. Хахов, М. Семененко, Е. Кузьминова и др. / Краснодар. 2014. 57 с.

6. Тяпкина Е.В. Основные принципы терапии животных при отравлениях /Е.В. Тяпкина, Л.А. Хахов, М.П. Семененко, Е.В. Кузьминова и др. // Краснодар. 2014. 29 с.

7. Харченко Н.В. Печеночные и внепеченочные эффекты лечебного комплекса с L-аргинином и бетаином у больных метаболическим синдромом / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Современная гастроэнтерология. 2015. № 3(83). С. 42-49.

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

DOI: 10.34617/00ys-4n34
УДК 631.42:546.4/8:633.2

## ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ ПОЧВ И СОДЕРЖАНИЕ ИХ В КОРМОВЫХ ТРАВАХ СЫРЬЕВОЙ ЗОНЫ СКОТОВОДСТВА

**Синельщикова Ирина Алексеевна**, канд. с.-х. наук
**Головко Елена Николаевна**, д-р биол. наук
**Забашта Николай Николаевич**, д-р с.-х. наук
**Андросова Анастасия Николаевна**, соискатель
**Марченко Александра Юрьевна**
*ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», Краснодар, Российская Федерация,*

Представлены результаты исследования содержания тяжелых металлов/металлоидов в составе почв и кормовых трав сырьевой зоны откорма скота