DOI: 10.48612/sbornik-2026-1-33
УДК 619:615.4/.9:639.3.043

НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ КОРМОВЫХ ДОБАВОК ДЛЯ ОСОБО ЦЕННЫХ ВИДОВ РЫБ, ВЫРАЩИВАЕМЫХ В АКВАКУЛЬТУРЕ

Абрамов Андрей Андреевич, канд. вет. наук
Семененко Марина Петровна, д-р вет. наук
Железнякова Ксения Андреевна, канд. экон. наук
Юрин Денис Анатольевич, канд. с.- х. наук
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», г. Краснодар, Российская Федерация

В статье представлены исследования по определению хронической токсичности комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами (КД 1) и кормовой добавки ГлинМакс (КД 2) на белых лабораторных крысах в двух субтоксических дозах (1/5 и 1/10 от максимально введенной дозы в остром эксперименте) в течение 100-дневного экспериментального периода. По завершению хронического токсикологического эксперимента было установлено, что длительное скармливание образцов гепатопротекторных кормовых добавок в изучаемых дозах не оказало негативного влияния на клиническое состояние, рост и развитие крыс. В течение всего эксперимента показатели массы тела животных всех групп не выходили за пределы диапазона физиологической нормы вида и были устойчиво выше показателей контрольных аналогов. Установлено некоторое увеличение уровня АлАТ и ЩФ в опытных группах с максимальной субтоксической дозой относительно контрольных аналогов. Так как эти изменения находились в диапазоне видовой нормы, то данная тенденция может указывать на активизацию работы печени для ускоренной переработки высоких доз различных фармакологических агентов, поступающих через ЖКТ ежедневно в течение длительного периода времени.

Ключевые слова: хроническая токсичность; лабораторные крыса; гепатопротекторы; кормовые добавки; динамика массы тела; гепатоиндикаторные ферменты

SOME RESULTS OF THE EVALUATION OF CHRONIC TOXICITY OF HEPATOPROTECTIVE FEED ADDITIVES FOR PARTICULARLY VALUABLE FISH SPECIES GROWN IN AQUACULTURE

Abramov Andrey Andreevich, PhD Vet. Sci.
Semenenko Marina Petrovna, Dr. Vet. Sci.
Zheleznyakova Ksenia Andreevna, PhD Econ. Sci.
Yurin Denis Anatolyevich, PhD Agr. Sci.
Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russian Federation

This article presents studies to determine the chronic toxicity of a combined feed additive with hepatoprotective properties (FA 1) and the feed additive GlinMax (FA 2) in white laboratory rats at two subtoxic doses (1/5 and 1/10 of the maximum dose administered in the acute experiment) over a 100-day experimental period. Upon completion of the chronic toxicology experiment, it was determined that long-term feeding of samples of the hepatoprotective feed additives at the studied doses did not adversely affect the clinical condition, growth, and development of the rats. Throughout the experiment, body weight indicators of animals in all groups remained within the physiological norm for the species and were consistently higher than those of the control analogs. A slight increase in ALT and ALP levels was observed in the experimental groups with the maximum subtoxic dose relative to the control analogs. Since these changes were within the normal range for the species, this trend may indicate increased liver function to accelerate the processing of high doses of various pharmacological agents entering the gastrointestinal tract daily over a long period of time.

Key words: chronic toxicity; laboratory rats; hepatoprotectors; feed additives; body weight dynamics; hepatic indicator enzymes

Продукция рыбоводческой отрасли сельского хозяйства становится все более востребованной как на внутреннем потребительском рынке, так и за его пределами, становясь доходным элементом экспортной политики нашего государства. Внутренний рынок демонстрирует замещение импорта и рост спроса на отечественную продукцию, несмотря на высокую зависимость аквакультуры от импортных кормов [3].

В 2025 году экспорт рыбной продукции из России увеличился на 10 % (в денежном выражении) по сравнению с 2024 годом. Доля продукции рыбоводства (аквакультуры) в общем экспорте рыбы из России относительно невелика по сравнению с выловом дикой рыбы, но демонстрирует потенциал роста. К примеру, экспортная аквакультура России представлена поставками лососевых и форели в ближнее зарубежье и Китай. Этот показатель в 2025 году вырос на 24 % по сравнению с предыдущим годом.

Критическое сокращение поставок импортных полнорационных кормов для рыбы, угнетающее развитие отрасли в последние 4-5 лет, сегодня уже почти удалось компенсировать отечественным кормопроизводителям. Так, по оценкам «АгроИнсайта», объем производства кормов для аквакультуры в стране уже достиг 115,6 тыс. тонн. Это позволяет обеспечивать около 82 % потребностей рынка.

Однако интенсификация рыбоводства, в основном, путем применения полнорационных комбикормов, приводит к стихийному распространению обменных патологий, связанных с чрезмерной нагрузкой на геапатобилиарную систему рыбы, особенно в товарном рыбоводстве. Данная ситуация требует включения в состав комбикормов гепатопротекторных препаратов и кормовых добавок [1, 2]. Разработка подобных средств – это многоступенчатый процесс, требующий фармацевтических, токсикологических, фармакологических и клинических испытаний разрабатываемого средства. В данной статье изложены результаты важного этапа доклинических исследований, а именно определение возможных токсических свойств двух гепатопротекторных кормовых добавок для осетровых и лососевых рыб в масштабах хронического токсикологического эксперимента.

Методика исследований. Основные объекты исследований – комбинированная кормовая добавка с гепатопротекторными свойствами (КД 1), кормовая добавка ГлинМакс (КД 2).

Комбинированная кормовая добавка с гепатопротекторными свойствами (КД 1) – комплексное средство, представляющее собой однородный сыпучий порошок от светло-желтого до серо-желтого цвета, без выраженного запаха. Не гигроскопичен. С водой образует суспензию. Основной упор при выборе компонентов был направлен на природные соединения, содержащие в своем составе высокую концентрацию естественных флавоноидов и других гепатотропных веществ преимущественно природного происхождения (рисунок 1).

Кормовая добавка ГлинМакс (КД 2) – комплексное средство, представляющее собой однородную темно-коричневую массу со специфическим запахом, растворимую в воде. Состав проявляет гепатопротекторное действие благодаря наличию жидкого бетаина и кедровых орехов, а также эссенциальных жирных кислот (рисунок 2).

Рисунок 1 – Образец комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами в нативном виде

Рисунок 2 – Образец кормовой добавки ГлинМакс

Хроническая токсичность кормовых добавок изучалась по общепринятым методикам на белых нелинейных крысах при их длительном оральном применении в течение 90 дней по непрерывной схеме в двух дозах, руководствуясь результатами, полученными при исследовании острой токсичности.

Для проведения эксперимента было сформировано пять групп крыс-аналогов обоего пола по 10 в каждой (по 2 опытные группы на каждую из исследуемых кормовых добавок и общая контрольная группа) с начальной массой тела животных в диапазоне 88,0–120,0 г при общей продолжительности экспериментального периода, составившего 100 суток, включая 90 суток введения фармакологических средств плюс 10 суток периода восстановления после их отмены (для оценки обратимости возможных токсических эффектов) [4, 6, 7].

Поскольку среднесмертельные дозы (LD_{50}) в эксперименте по определению острой токсичности для каждой из кормовых добавок установлены не были, животные опытных групп индивидуально натощак получали образцы средств в форме болюсов в двух исследуемых дозах. Так, крысы первых опытных групп получали КД 1 и КД 2 в дозе, составляющей 1/5 от максимально введенной в остром эксперименте (1560 мг/кг и 1700 мг/кг массы тела соответственно), вторые опытные группы получали образцы в дозе 1/10 (780 и 850 мг/кг массы тела), третья группа крыс служила общим контролем и получала болюсы без действующего вещества в эквиобъеме и в том же режиме дозирования. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Дизайн исследования хронической пероральной токсичности образцов кормовых добавок КД 1 и КД 2 на лабораторных крысах (n=10)

Группы	Доза
Образец комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойства (КД 1)	
1 опытная	1560 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
2 опытная	780 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
Образец кормовой добавки ГлинМакс (КД 2)	
1 опытная	1700 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
2 опытная	850 мг/кг массы тела в форме злаковых болюсов
Контрольная (общая)	Болюсы без введения в состав образцов лекарственных средств

При ежедневных наблюдениях учитывались следующие клинические показатели: сохранность, общее состояние, аппетит, потребление воды, степень двигательной активности, характер дыхания, состояние видимых слизистых оболочек, кожи и шерстного покрова. Взвешивание, контрольная термометрия и подсчет частоты дыхательных движений животных проводилось каждые 15 дней (с 1 дня эксперимента до момента его завершения – на 90 день). Кровь для лабораторных исследований отбиралась на 90 сутки экспериментального периода.

Биохимические исследования крови проводились на биохимическом анализаторе Vitalab Flexor Junior (страна-производитель Нидерланды) с помощью наборов фирмы «ELITech Clinical Systems» [1].

Все полученные в экспериментах цифровые данные обработаны методами вариационной статистики, принятыми для данных, полученных от биологических объектов в программе Microsoft Excel с определением t-критерия достоверности по Стьюденту и уровня достоверности различий в показателях по группам [5, 7].

Результаты исследований и их обсуждение. Установлено, что к концу исследований сохранность подопытных крыс во всех группах, независимо от применяемой дозы кормовых добавок, составила 100 %. При этом, использование животным максимальных доз гепатопротекторных кормовых добавок – 1560 мг/кг (КД 1) и 1700 мг/кг (КД 2) в течение первых 25–30 дней опыта приводило к незначительному снижению потребления корма на фоне повышенного потребления воды после скармливания болюсов.

В других опытных группах, где изучаемые дозы КД 1 и КД 2 составили 780 и 850

мг/кг соответственно, за весь период наблюдений (90+10 дней) изменений в пищевом поведении выявлено не было.

В течение периода наблюдений при клиническом осмотре животных всех опытных групп в сравнении с контрольной группой значимых различий в показателях ритма дыхания и температуры тела не выявлено: дыхание смешанного типа, без хрипов и крепитации, частота соответствует физиологической норме (65–85 дыхательных движений в минуту), чихание отсутствует. Температура в пределах диапазона видовой нормы (37–38 °С). Признаков выпадения шерсти, алопеций, изменения цвета и структуры не установлено, слизистые оболочки розового цвета без повреждений.

Длительное скармливание образцов гепатопротекторных кормовых добавок в изучаемых дозах не оказало негативного влияния на рост и развитие крыс. В течение всего эксперимента показатели массы тела животных всех групп не выходили за пределы диапазона физиологической нормы вида.

На основании данных гравиметрического анализа установлено, что к 90 дню введения кормовых добавок различия в приросте массы тела подопытных крыс как по КД 1, так и по КД 2 находились на уровне значений контрольных аналогов или в некоторых случаях превышали их. Среднесуточный прирост за весь период эксперимента в группах, получавших КД 1, в 1 опытной группе был ниже аналогичных значений контроля на 1,9 %, а во 2 опытной группе был выше на 6,7 %. В группах с КД 2 среднесуточный прирост был выше показателей контроля на 3,9 и 1,0 % соответственно (рисунки 3–4).

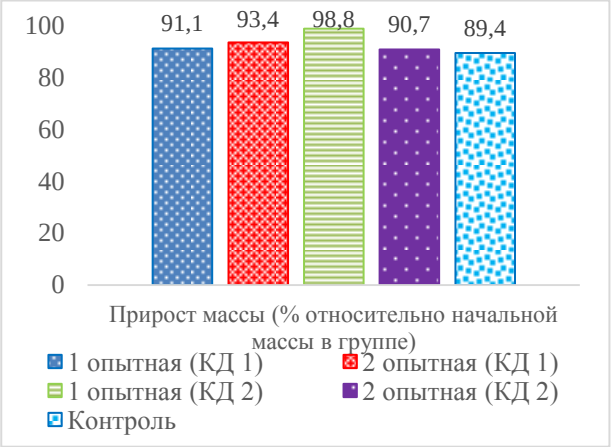

Рисунок 3 – Прирост массы тела крыс в течение хронического токсикологического эксперимента

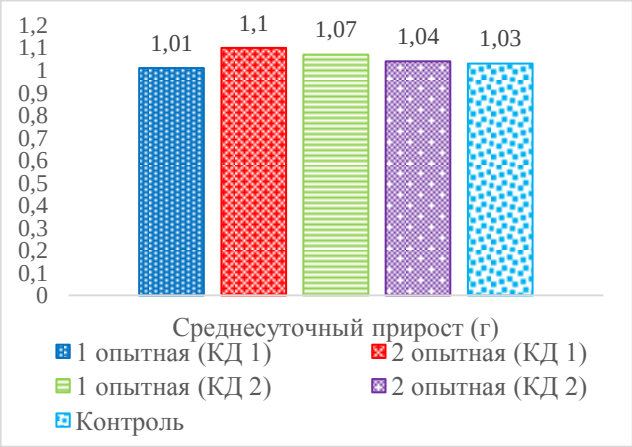

Рисунок 4 – Среднесуточный прирост массы тела крыс в течение хронического токсикологического эксперимента

Прирост массы крыс за период эксперимента был выше показателей контроля во всех группах, получавших гепатопротекторные кормовые добавки. Учитывая тот факт, что исследуемые средства задавались крысам в субтоксических дозах, можно сделать вывод, что КД 1 и КД 2 положительно влияют на ростовые характеристики теплокровных животных в течение длительного периода применения.

Уровень аланинаминотрансферазы был выше контроля во всех опытных группах в разной степени (по КД 1: в 1 опытной группе – на 6,9 %, во 2 опытной группе – на 3,1 %; по КД 2: на 12,5 и 6,9 % соответственно. Значения аспартатаминотрансферазы опытных групп не имели значимых различий от показателей контроля. Зафиксировано увеличение содержания щелочной фосфатазы в крови крыс первых опытных групп по обеим кормовым добавкам – на 6,5 % (КД 1), на 6,1 % (КД 2) (рисунок 5). Других диагностически значимых различий в биохимических показателях крови между опытными и контрольными группами не установлено. Выявленные различия в уровне аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в опытных группах с наибольшей субтоксической дозой кормовых добавок (1/5 от максимально введенной в остром эксперименте) может указывать на активизацию работы печени для ускоренной переработки высоких доз различных фарма-

кологических агентов, поступающих через ЖКТ ежедневно в течение длительного периода времени.

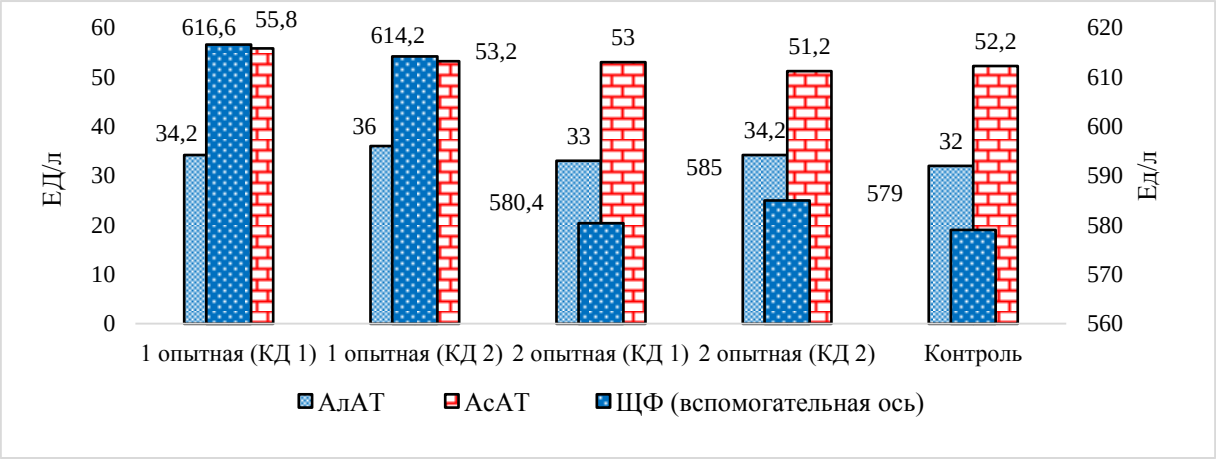

Рисунок 5 – Уровни гепатоиндикаторных ферментов в крови опытных и контрольных крыс по завершению хронического токсикологического эксперимента

Данные уровни гепатоиндикаторных ферментов не являются патологическими, так как находятся в диапазоне видовой нормы. В свою очередь концентрации триглицеридов и холестерина в опытных группах были на уровне контроля и даже в некоторых случаях ниже, что может косвенно свидетельствовать о нормализации липидного обмена и полноценном выполнении печенью своих функций.

Выводы. В ходе проведения хронического токсикологического эксперимента была установлена физиологически нормальная динамика массы тела крыс опытных групп и минимальные расхождения данного показателя с контрольными аналогами, что свидетельствует об отсутствии токсического влияния комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами и кормовой добавки ГлинМакс на рост и развитие грызунов. Установлено некоторое увеличение уровня АлАТ и ЩФ в опытных группах с максимальной субтоксической дозой относительно контрольных аналогов. Так как эти изменения находились в диапазоне видовой нормы, то данная тенденция может указывать на активизацию работы печени для ускоренной переработки высоких доз различных фармакологических агентов, поступающих через ЖКТ ежедневно в течение длительного периода времени.

Список литературы

1. Абрамов А. А. Оценка влияния новой гепатопротекторной кормовой добавки на биохимические маркеры крови молоди стерляди / А. А. Абрамов, М. П. Семененко, Е. В. Кузьминова, Е. В. Рогалева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2024. – Т. 260, № 4. – С. 16–21. – DOI 10.31588/2413_4201_1883_4_260_16.

2. Агеец В. Ю. Проблемы и перспективы производства биологически полноценных комбикормов для рыб в Республике Беларусь / В. Ю. Агеец, Ж. В. Кошак, А. Э. Кошак // Вестник национальной академии наук Беларуси. Серия аграрных наук. – 2017. – № 2. – С. 91–99.

3. Головина Н. А. Анализ состояния и перспективные направления развития аквакультуры: науч. аналит. обзор / Н. А. Головина, Н. Н. Романова, П. П. Головин и др. // – М.: ФГБНУ «Росинформагротех», 2019. – 88 с.

4. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке, лекарственных средств, применяемых в ветеринарии. – Воронеж, 1998. – 24 с.

5. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). Под ред. проф. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – 340 с.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева – 2 изд. Переработанное и дополненное. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

7. Руководство по проведению доклиниче-