

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Ставрополь – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет»

Научный консультант: доктор ветеринарных наук, профессор
Оробец Владимир Александрович

Официальные оппоненты:

Карпенко Лариса Юрьевна,
доктор биологических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», проректор по научной работе и международным связям, заведующая кафедрой биохимии и физиологии

Каримова Руфия Габдельхаевна,
доктор биологических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана», заведующая кафедрой физиологии и патологической физиологии

Пудовкин Николай Александрович,
доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова», профессор кафедры «Морфология, патология животных и биология»

Ведущая организация: ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии»

Защита состоится 11 декабря 2020 г. в 10-00 на заседании диссертационного совета Д 220.062.02 на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» по адресу: 355017, Россия, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» <https://www.stgau.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г. и размещен на сайтах: ВАК Министерства науки и высшего образования РФ <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru> «___» _____ 2020 г.; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» <https://www.stgau.ru> «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Дьяченко Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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).

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).

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 си-

стемы. 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).

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); Л. Ю. Карпенко с соавт. (2008–2009); Н. А. Пудовкин (2013, 2015); Р. Г. Каримова и Т. В. Гарипов с соавт. (2015, 2016); Н. П. Шатилов с соавт. (2008). Испытанию различных антиоксидантных средств при профилактике и лечении заболеваний сельскохозяйственных животных и птицы посвящены значимые работы А. Г. Нежданова с соавт. (2011, 2012, 2017); В. И. Фисинина с соавт. (2012); В. С. Авдеенко с соавт. (2016); Н. И. Ярован с соавт. (2012, 2014, 2016); А. Г. Шахова (2005); Г. А. Востроиловой с соавт. (2007, 2015).

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); H. Sies et al. (2000, 2003, 2006, 2009, 2013, 2014, 2015, 2017); H. Steinbrenner et al. (2004, 2006, 2009, 2013, 2016); P.F. Surai et al. (2015); T.P. Devasagayam et al. (2002, 2003); Y. Wang et al. (2012, 2015, 2017).

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 клинично-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 (ПОЛ), 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», рекомендованном 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. Основной методологии исследований являлась 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

щим действием» (контракт № 11326р/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 11 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 Ставрополя» (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.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В главе представлены данные научной литературы, отражающие аспекты функционирования системы антиоксидантной защиты организма у животных в различных условиях, процессы свободнорадикального окисления, их нарушение и роль в патологиях сельскохозяйственных животных, взаимосвязь технологического стресса со свободнорадикальным статусом, а также отечественный и зарубежный опыт применения антиоксидантных препаратов в профилактике и лечении болезней животных.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследований

Работа выполнена в период с 2008 по 2020 год на кафедре терапии и фармакологии, в Научно-диагностическом и лечебно-ветеринарном центре, виварии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет». Отдельные этапы работы проводились на кафедре технологии наноматериалов и кафедре химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», в лаборатории инфекционных, незаразных и паразитарных болезней Всероссийского 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.

Часть исследований выполнялась в рамках НИОКР по исполнению государственных контрактов и договоров на темы «Разработка нового селеносодержащего препарата для лечения и профилактики болезней, связанных с дефицитом селена, отличающегося низкой токсичностью и высокой доступностью для живого организма» (№ 6240р8819 от 17.11.2008, № 7676р11211 от 31.03.2010), «Разработка технологии получения новых лекарственных форм комплексных препаратов, обладающих антиоксидантным, адаптогенным и иммуностимулирующим действием» (№ 11326р/20532 от 14.01.2013), «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 16.11.2018), «Разработка научно обоснованных рекомендаций по профилактике нарушений метаболического статуса высокопродуктивных коров молочного направления на территории Ставропольского края» (№ 245/17 от 05.12.2017), «Разработка научно обоснованных рекомендаций по внедрению экологически безопасных методов профилактики и терапии незаразных болезней высокопродуктивных коров» (№ 230/18 от 23.08.2018).

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. Опытные группы формировались с учетом принципа аналогов.

При планировании и реализации научных экспериментов содержание и уход за лабораторными животными выполняли согласно требованиям ГОСТ 33215–2014, а кормление лабораторных животных осуществляли в соответствии с ГОСТ Р 50258–92. При проведении клинических и доклинических испытаний препаратов соблюдали правила «Европейской директивы 2010/63/ЕС по защите животных, используемых в научных целях», «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» и «Мер по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Определение острой токсичности, ускоренное определение кумулятивного эффекта и изучение раздражающего действия проводили согласно «Методическим указаниям по токсикологической оценке новых препаратов для лечения и профилактики незаразных болезней животных» (Самохин В. Т., 1987). По классу опасности препарат классифицировали согласно ГОСТ 12.1.007–76 «Вредные вещества». По кумулятивным свойствам препарат классифицировали согласно «Классификации химических веществ по степени кумуляции» (Медведь Л. Н., 1964). Раздражающее действие определяли методом конъюнктивальных проб.

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 условно здоровым лактирующим 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.

Антиоксидантную активность новых препаратов исследовали при их введении лабораторным и сельскохозяйственным животным в терапевтических дозах и оценивали их влияние на показатели крови, характеризующие антиоксидантный статус.

При определении профилактической эффективности новых препаратов в отношении развития акушерско-гинекологических заболеваний у коров их вводили животным за 60 и 30 суток до предполагаемого отела и сразу

после родов в терапевтических дозах. Изучали их влияние на частоту развития эндометритов, задержания последа, субъинволюции матки, а также учитывали кратность осеменения и продолжительность сервис-периода. При этом исследовали некоторые биохимические показатели и маркеры, характеризующие антиоксидантный статус животных. При изучении влияния антиоксидантных препаратов на эффективность комплексных схем лечения гнойно-катарального эндометрита и маститов у коров их вводили в дополнение к стандартной терапии и сравнивали клинические показатели и сроки выздоровления животных. Изучая влияние новых антиоксидантных препаратов на эффективность схем профилактики маститов у коров, применяли их совместно со специфическими лечебно-профилактическими средствами и фиксировали частоту развития маститов и их формы. Проводя опыты по изучению влияния антиоксидантных и антистрессовых препаратов на развитие стресс-реакции, учитывали их воздействие на динамику клинически значимых показателей у животных в условиях технологического стресса, таких как уровень кортизола и тироксина, активность ферментативного звена антиоксидантной системы и концентрация продуктов перекисного окисления липидов в крови, а также изменение массы тела. В качестве стресс-факторов выступали транспортировка овец и коров на длительные расстояния, стрижка овец и отбивка ягнят.

При определении уровня селена крови животных пользовались спектрофотометром UNICO 2800 UV/VIS (United Products & Instruments, Inc., США). 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 (Кондрахин И. П., Курилов Н. В., 1985). Биохимические показатели крови, в частности общего белка, глюкозы, холестерина, общего билирубина, аспаргатаминотрансферазы, 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 в соответствии с «Методическими положениями по изучению процессов свободнорадикального окисления и системы антиоксидантной защиты организма» (Рецкий М. И., Ша-

бунин С. В., Близначева Г. Н. и др., 2010). При помощи спектрофотометра UNICO 2800 UV/VIS определяли активность каталазы, пероксидазы, супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), содержание восстановленного глутатиона, концентрацию диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) 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).

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 $M \pm m$. Оценка 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

В разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях и методических рекомендациях самостоятельно и в соавторстве, которые содержат уточненные, расширенные и новые сведения.

2.2.1. Характеристика новых антиоксидантных препаратов

В процессе выполнения научных исследований разработаны новые препараты, обладающие антиоксидантным действием. Исследования по разработке препарата «Экстраселен» (Патент РФ № 22392944 от 27.06.2010) выполнены в рамках диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Фармако-токсикологические свойства экстраселена и его применение в ветеринарии» с 2006 по 2009 год (Киреев И. В., 2009). Он представляет собой водорастворимый комплекс, включающий в мас %: селен в наноразмерном состоянии – 1,0, высокомолекулярный азотсодержащий полимер – 10,0, воду для инъекций – остальное. Препарат «Селевит» (Патент РФ № 2370262 от 20.10.2009) в виде раствора для инъекций содержит в мас. %: селенит натрия – 0,2, левамизол основание – 4,0, кислоту аскорбиновую – 7,5 и воду для инъекций – остальное. Препарат «Мибисел» (Патент РФ № 2418579 от 20.05.2011) предназначен для инъекционного применения в виде масляного раствора, содержащего в мас %: 2,4,6,8-Тетраметил-2,4,6,8-тетразабицикло (3,3,0) октадиселенон-3,7 – 30,0 и персиковое масло – остальное. Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (Патент РФ № 2428992 от 20.09.2011) содержит исходные вещества в мас. %, а именно лития оксибат – 6,0, натрия селенит – 0,4, кислоту аскорбиновую – 9,0, воду для инъекций – остальное в виде раствора для инъекций. Антиоксидантный препа-

рат для животных (Патент РФ № 2435572 от 10.12.2011) включает в мас. %: 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, применяется инъекционно. Препарат «Полиоксидол» (Патент РФ № 2538666 от 10.01.20) в виде инъекционного раствора содержит исходные вещества в мас. %: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат – 25,0, кислоту аскорбиновую – 6,0, селен в наноразмерном состоянии (Se) – 0,4, поливинилпирролидон – 4,0, воду для инъекций – остальное.

2.2.2. Токсикологическая оценка новых антиоксидантных препаратов

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 по 2009 год (Киреев И. В., 2009). При этом установлено, что он не обладает выраженным раздражающим действием, его LD₅₀ для белых мышей и для белых крыс составляет 32,9 и 35,9 мг/кг и он относится ко 2-му классу по ГОСТ 12.1.007–76 опасности, коэффициент кумуляции для данного препарата составляет 3,79, что соответствует 3-й группе по классификации веществ по степени кумуляции, то есть к веществам, обладающим умеренной кумуляцией.

2.2.2.1. Изучение острой токсичности

Исходя из результатов, полученных в опытах по изучению острой токсичности, установлено, что среднесмертельная доза препарата «Селевит» для белых лабораторных мышей составляет 45,90 и для белых лабораторных крыс – 52,5 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении (таблица 1), исходя из чего его можно классифицировать по ГОСТ 12.1.007–76 (далее ГОСТ) и отнести ко 2-му классу опасности. Установленные параметры острой токсичности препарата «Мебисел» (среднесмертельная доза для белых лабораторных мышей – 318,7, для белых лабораторных крыс – 337,5 мг/кг) позволяют отнести его к 3-му классу по ГОСТ – к веществам умеренноопасным. Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных (ПКССЖ) можно отнести по ГОСТ к 3-му классу опасности – вещества умеренноопасные, поскольку среднесмертельная доза при однократном внутрижелудочном введении находится в интервале 150–5000 (для белых лабораторных мышей – 170,0, для белых лабораторных крыс – 176,9 мг/кг). Данные (среднесмертельная доза для белых лабораторных мышей – 5564,0, для белых лабораторных крыс – 6780,0 мг/кг), полученные в остром опыте, позволяют отнести антиоксидантный препарат для животных (АПЖ) к 4-му классу опасности по ГОСТ – вещества малоопасные. Препарат «Полиоксидол» относится по ГОСТ к 3-му классу опасности – вещества умеренноопасные, среднесмертельная доза при однократном внутрижелудочном введении составляет для белых лабораторных мышей – 955,0, для белых лабораторных крыс – 1085,0 мг/кг.

Таблица 1 – Параметры острой токсичности новых антиоксидантных препаратов, мг/кг

Препарат	Вид животных	Параметр токсичности					SLD_{50}
		МПД	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{100}	
Селевит	Белые мыши	12,1	24,75	45,9	59,63	81,0	$\pm 0,58$
	Белые крысы	12,5	37,4	52,5	67,2	85,2	$\pm 0,37$
Мебисел	Белые мыши	186	229,5	318,7	418,6	510	$\pm 2,95$
	Белые крысы	97,9	271,6	337,5	458,4	540	$\pm 2,91$
ПКССЖ	Белые мыши	50,0	91,6	170,0	238,3	300	$\pm 1,83$
	Белые крысы	63,2	105,3	176,9	275,9	379,2	$\pm 2,13$
АПЖ	Белые мыши	1070,0	2808,7	5564,0	7650,5	8560,0	$\pm 80,69$
	Белые крысы	1130,0	2712,0	6780,0	7401,5	9040,0	$\pm 58,61$
Полиоксидол	Белые мыши	580,0	755,0	955,0	1135,0	1330,0	$\pm 5,94$
	Белые крысы	710,0	885,0	1085,0	1280,0	1460,0	$\pm 6,17$

2.2.2.2. Определение кумулятивного эффекта

Определение кумулятивного эффекта новых антиоксидантных препаратов проводили согласно методике на белых лабораторных крысах. Для изучения кумулятивных свойств каждого из разработанных лекарственных средств по принципу парных аналогов формировали две группы нелинейных белых крыс численностью по 10 животных. Опыты проводили в четыре этапа с учетом параметров острой токсичности препаратов. На первом этапе лабораторным животным из опытных групп вводили на протяжении четырех суток испытуемые средства в дозе 0,1 от LD_{50} , на втором этапе – на протяжении четырех суток в дозе 0,15 от LD_{50} , на третьем этапе – на протяжении шести суток в дозе 0,3 от LD_{50} , на четвертом этапе – на протяжении 15 суток или до наступления гибели 50 % животных в дозе 0,5 от LD_{50} . Крысам из контрольной группы вводили аналогично соответствующий объем растворителя. На протяжении экспериментов определяли клинические показатели подопытных животных, учитывали смертность и выполняли взвешивание. Установлено, что коэффициент кумуляции для препарата «Селевит» составляет 3,3 и он относится к 3-й группе по классификации веществ по степени кумуляции (по Л. Н. Медведю), то есть к веществам, обладающим умеренной кумуляцией; для препарата «Мебисел» – 5,8, он относится к 4-й группе – вещества со слабо выраженной кумуляцией; для препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных – 3,25, он относится к 3-й группе; для антиоксидантного препарата для животных – 6,3, он относится к 4-й группе; для препарата «Полиоксидол» – 10,3, он относится к 4-й группе соответственно.

2.2.2.3. Изучение раздражающего действия

Изучение раздражающего действия новых антиоксидантных препаратов «Селевит», «Мебисел», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» выполняли в опытах на кроликах методом конъюнктивальных проб. Проводили аппликацию растворов лекарственных средств подопытным животным на конъюнктиву правого глаза и используемых растворителей на конъюнктиву левого глаза, проводили сравнение и наблюдение за животными с фиксацией клинических показателей на протяжении 48 часов. Установлено, что данные препараты на обладают выраженным раздражающим действием и могут применяться животным, в том числе при внутримышечном введении.

2.2.3. Определение терапевтической дозировки новых антиоксидантных препаратов

2.2.3.1. Определение интервалов для поиска терапевтических доз

Интервалы для поиска терапевтических доз новых антиоксидантных препаратов определяли в опытах с использованием белых лабораторных мышей, которым вводили лекарственные средства в различных дозах, анализировали их влияние на гематологические показатели и сравнивали с контрольной группой, в которой применяли соответствующий растворитель. Препарат «Селевит» вводили подопытным животным в дозах из расчета 0,5; 1,0; 1,5; и 2,0 мг/кг массы тела по действующему веществу. По совокупной разнице в средних значениях количества лейкоцитов и эритроцитов, уровня гемоглобина и показателей лейкоцитарной формулы установили, что наиболее оптимальными являются дозы 1,0 и 1,5 мг/кг, что было принято за интервал для дальнейшего нахождения терапевтической дозы. Аналогично изучили влияние препарата «Мебисел» при его введении в дозах 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 и 10 мг/кг соответственно и пришли к заключению, что наиболее оптимальные результаты получены после использования лекарственного средства из расчета 4,0; 6,0 и 8,0 мг/кг, а за интервал для дальнейшего исследования была принята величина в промежутке 4,0–8,0 мг/кг. При изучении Препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных испытывали дозы, введенные из расчета 3,3; 3,6; 3,9; 4,2; 4,5 и 4,8 мг/кг живой массы, и определили, что наибольший положительный эффект достигнут с использованием доз 3,6; 3,9 и 4,2 мг/кг, исходя из чего последующие испытания проводили в интервале 3,6–4,2 мг/кг. Оценивая влияние антиоксидантного препарата для животных на анализируемые параметры крови, при его введении из расчета 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0 и 6,5 мг/кг зафиксировали наиболее положительное воздействие лекарственного средства в дозах 5,0; 5,5 и 6,0, а за интервал для дальнейшего поиска терапевтической дозы был принят промежуток от 5,0 до 6,0 мг/кг. Препарат «Полиоксидол» вводили лабораторным животным в дозах 4,0; 4,5; 5,0; 5,5;

6,0 и 6,5 мг/кг и при этом установили, что наиболее оптимальными из них явились 4,5; 5,0 и 5,5 мг/кг, на основании чего дальнейшее нахождение терапевтической дозы производили в интервале 4,5–5,5 мг/кг.

2.2.3.2. Определение терапевтических доз

Опыты по определению терапевтических доз проводили на лактирующих коровах. Новые антиоксидантные препараты животным вводили однократно внутримышечно в различных дозах в пределах интервалов, определенных в экспериментах на белых лабораторных мышах (п. 2.2.3.1). Формировали опытные группы с учетом принципа аналогов, равные по количеству животных. При этом во всех опытах первая группа выступала в качестве контроля, в них испытуемые препараты не вводились.

Для нахождения терапевтической дозы препарата «Селевит» его вводили во второй группе из расчета – 1,0, в третьей – 1,1, в четвертой – 1,2, в пятой – 1,3, в шестой – 1,4 и в седьмой – 1,5 мг/кг массы тела соответственно. Установили, что значительного влияния на динамику количества эритроцитов и лейкоцитов, уровень гемоглобина и глюкозы применение препарата не оказало, и статистически значимых различий ($p \leq 0,05$) в значениях данных показателей между группами не наблюдалось. На четвертые сутки опыта отмечена достоверная разница ($p \leq 0,05$) относительно уровня общего билирубина в крови коров из пятой, шестой и седьмой групп, которая составила 23,8, 27,4 и 33,5 % по сравнению с контрольной группой, где данный показатель был ниже. При дальнейшем наблюдении статистически значимых различий больше не зафиксировано. Наиболее объективными показателями, по которым можно было определить наиболее эффективную дозу, выступали показатели системы антиоксидантной защиты организма и концентрация продуктов перекисного окисления липидов (таблица 2). Анализ полученных данных свидетельствует о том, что наиболее положительный эффект от использования селевита был получен в четвертой группе. Так, на седьмые сутки введение препарата в дозе 1,2 мг/кг позволило добиться достоверной разницы ($p \leq 0,05$) относительно интактных животных, при которой активность глутатионпероксидазы была выше на 65,9, уровень восстановленного глутатиона – на 30,0, а концентрация малонового диальдегида была ниже на 32,8 %. Таким образом, эта доза была принята за терапевтическую.

В аналогичном эксперименте препарат «Мебисел» вводили во второй группе из расчета 4,0, в третьей – 5,0, в четвертой – 6,0, в пятой – 7,0 и в шестой – 8,0 мг/кг. Статистически значимых различий ($p \leq 0,05$) между группами по количеству эритроцитов, уровням гемоглобина и общего билирубина на протяжении эксперимента не отмечали.

Количество лейкоцитов во время проводимого исследования достоверно ($p \leq 0,05$) было выше в сравнении с контролем только на вторые сутки в пятой (30,2) и шестой (19,9 %) группах, но при этом не выходило за пределы референсных значений.

Таблица 2 – Показатели антиоксидантного статуса коров через 7 суток после введения различных доз новых антиоксидантных препаратов

Доза препарата, мг/кг	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 10 ³	Глутатион восст., ммоль/л	МДА, мкмоль/л
Препарат «Селевит»			
–	5,48±0,46	0,30±0,02	1,80±0,16
1,0	8,39±0,54*	0,37±0,04	1,41±0,13
1,1	8,50±0,65*	0,36±0,03	1,43±0,12
1,2	9,37±0,74*	0,39±0,04*	1,21±0,09*
1,3	9,62±0,82*	0,38±0,03*	1,08±0,08*
1,4	8,87±0,70*	0,36±0,03	1,37±0,11*
1,5	9,89±0,88*	0,42±0,03*	1,42±0,13
Препарат «Мибисел»			
–	3,75±0,28	0,24±0,02	2,07±0,17
4,0	8,32±0,41*	0,28±0,02	1,49±0,13*
5,0	10,14±0,86*	0,33±0,02*	1,32±0,10*
6,0	11,86±0,92*	0,37±0,03*	1,13±0,09*
7,0	11,39±0,89*	0,32±0,02*	1,27±0,10*
8,0	12,44±1,04*	0,39±0,03*	1,18±0,09*
Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных			
–	5,23±0,43	0,28±0,02	1,63±0,12
3,6	8,19±0,72*	0,34±0,03	1,14±0,09*
3,8	8,47±0,83*	0,37±0,03*	0,89±0,07*
4,0	8,66±0,80*	0,37±0,03*	0,82±0,04*
4,2	8,92±0,86*	0,39±0,03*	0,98±0,08*
Антиоксидантный препарат для животных			
–	6,42±0,52	0,26±0,02	1,78±0,14
5,0	9,54±0,81*	0,33±0,02*	1,42±0,10
5,2	12,03±0,98*	0,35±0,03*	1,24±0,10*
5,4	12,22±1,03*	0,37±0,03*	1,18±0,09*
5,6	12,36±0,91*	0,34±0,03	1,36±0,11*
5,8	12,48±0,45*	0,35±0,03*	1,16±0,08*
6,0	12,18±0,49*	0,36±0,03*	1,30±0,11*
Препарат «Полиоксидол»			
–	3,56±0,26	0,18±0,02	2,34±0,20
4,5	10,42±0,87*	0,30±0,02*	1,41±0,13*
5,0	11,08±0,97*	0,32±0,02*	1,17±0,09*
5,5	11,26±0,92*	0,33±0,03*	1,32±0,11*

Примечание: * p ≤ 0,05 – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой.

Наиболее выраженный положительный эффект относительно динамики активности глутатионпероксидазы, уровня восстановленного глутатиона и концентрации малонового диальдегида был установлен в четвертой группе, в которой вводили мебисел в дозе 6,0 мг/кг. Эта доза установлена как терапевтическая.

Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных вводили коровам из второй группы из расчета 3,6, из третьей – 3,8, из четвертой – 4,0 и из пятой – 4,2 мг/кг массы тела. Уровень гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов под воздействием изучаемого препарата значимых изменений не претерпели, и значения данных показателей между группами достоверно не отличались ($p \leq 0,05$). Уровень общего билирубина за время наблюдения достоверно ($p \leq 0,05$) был выше, чем в контроле, только в четвертой (на 28,7) и пятой (на 25,1 %) группах на седьмые сутки опыта. Установили, что наиболее выраженный эффект снижения концентрации уровня малонового диальдегида в крови отмечен после применения препарата в дозах 3,8 и 4,0 мг/кг, исходя из чего за терапевтическую дозу было принято среднеарифметическое их значение, равное 3,9 мг/кг.

Антиоксидантный препарат для животных применяли во второй группе из расчета 5,0, в третьей – 5,2, в четвертой – 5,4, в пятой – 5,6, в шестой – 5,8 и в седьмой – 6,0 мг/кг. По ходу эксперимента значимых отличий ($p > 0,05$) в значениях между группами по количеству эритроцитов и лейкоцитов, уровням гемоглобина и общего билирубина не зафиксировано. С учетом результатов анализа значений, характеризующих антиоксидантный статус, установили, что больший положительный эффект относительно динамики активности глутатионпероксидазы и уровня малонового диальдегида был достигнут в четвертой группе, а доза препарата, примененная животным из этой группы (5,4 мг/кг), принята за терапевтическую.

Препарат «Полиоксидол» вводили во второй группе из расчета 4,5, в третьей – 5,0, в четвертой – 5,5 мг/кг. Уровень гемоглобина и общего билирубина, количество эритроцитов и лейкоцитов между группами подопытных животных значительных отличий ($p \leq 0,05$) на протяжении опыта не имели. Проанализировав динамику активности глутатионпероксидазы, уровня восстановленного глутатиона и концентрацию малонового диальдегида, пришли к заключению, что наиболее целесообразно полиоксидол применять в дозе 5,0 мг/кг, которая принята за терапевтическую.

2.2.4. Изучение влияния новых антиоксидантных препаратов на показатели системы антиоксидантной защиты и процессы перекисного окисления липидов лабораторных и сельскохозяйственных животных

В эксперименте по изучению антиоксидантной активности препарата «Селевит» использовали две группы телят черно-пестрой породы двух-

недельного возраста численностью по 20 животных, первая из которых служила контролем и лекарственное средство не получала, а во второй его вводили двукратно внутримышечно из расчета 1,2 мг/кг массы тела. При анализе результатов биохимического исследования крови отмечено, что у телят в начале опыта наблюдалась низкая активность антиоксидантных ферментов (каталазы – $21,34 \pm 1,24$ – $21,97 \pm 1,19$ мкМ H_2O_2 /л·мин· 10^3 ; пероксидазы – $32,15 \pm 2,26$ – $32,61 \pm 2,17$ ед. опт. пл/л·сек; глутатионпероксидазы – $5,17 \pm 0,21$ – $5,38 \pm 0,18$ мкМ G-SH/л·мин· 10^3). Установлено, что после введения препарата во второй группе активность пероксидазы увеличилась незначительно (на 14,08 % и по ходу эксперимента достоверных различий по сравнению с первой группой не наблюдалось ($p > 0,05$)). Активность каталазы увеличивалась постепенно на протяжении периода наблюдения в обеих группах (в первой – на 26,02, во второй – на 11,52 %), но при этом у телят, которым применяли селевит, данный показатель был достоверно выше ($p \leq 0,05$) начиная с 30-х суток по сравнению с контролем (на 30-е сутки разница 12, на 60-е – 19 %). 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 группами были статистически значимы ($p \leq 0,05$) на протяжении всего периода наблюдения после введения препарата. Концентрации восстановленного глутатиона увеличились в первой и второй группах, но при этом достоверной разницы между ними не зафиксировано ($p \leq 0,05$). Уровень диеновых конъюгатов после введения селевита был достоверно ниже ($p \leq 0,05$) во второй группе по сравнению с первой через 14 суток – на 19,2, через 30 суток – на 37,5 и через 60 суток – на 61,9 % соответственно. Концентрация малонового диальдегида достигла статистически значимой разницы только к концу эксперимента, но на протяжении опыта была ниже во второй группе по сравнению с контролем.

Влияние препарата «Мебисел» на антиоксидантный статус изучали в опыте на двух группах телят черно-пестрой породы месячного возраста численностью по десять животных, в первой из которых его вводили однократно внутримышечно из расчета 6 мг/кг массы тела, а вторая группа была интактной и являлась контролем. Биохимические исследования крови проводили до введения препарата, через 15 и 30 суток после этого. Применение препарата способствовало повышению активности каталазы, которая через 15 суток возросла в первой группе на 20,66 и была достоверно на 17,7 % выше по сравнению со второй группой ($p \leq 0,05$). Через 15 суток с начала опыта активность глутатионпероксидазы в контрольной группе была статистически достоверно ($p \leq 0,05$) ниже, чем в первой, на 56,1, а через 30 суток – на 36,3 %. Уровень восстановленного глутатиона на данных этапах соответственно был выше на 28,1 ($p \leq 0,05$) и на 14,7 % ($p > 0,05$) у животных, которым вводили мебисел. Концентрация диеновых конъюгатов за 15 дней в первой груп-

пе уменьшилась на 25, в то время как во второй, наоборот, возросла на 9,4 и была в контроле выше, чем в первой группе в этот период, на 29,4 ($p \leq 0,05$), а через 30 дней – на 15,6 % ($p > 0,05$). Через две недели после введения мебисела концентрация малонового диальдегида во второй группе достоверно ($p \leq 0,05$) была меньше, чем в первой, на 19,4, а в конце опыта – на 21,8 % соответственно. Похожие данные получены в эксперименте на поросятах крупной белой породы трехмесячного возраста. Установлено, что применение мебисела способствовало повышению активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Так, через 30 суток после введения препарата активность каталазы была выше у обработанных животных по сравнению с интактными на 16,4 ($p > 0,05$), активность пероксидазы – на 22,2 ($p > 0,05$) и активность глутатионпероксидазы – на 27,3 % ($p \leq 0,05$). При этом концентрация диеновых конъюгатов соответственно была ниже на 23,1 ($p \leq 0,05$), а малонового диальдегида – на 30,9 % ($p \leq 0,05$).

Для изучения антиоксидантного действия антиоксидантного препарата для животных выполнили эксперимент на овцах северокавказской мясшерстной породы одиннадцатимесячного возраста, из которых сформировали две группы численностью по 10 животных. Животные первой группы служили контролем. Овцам второй группы ввели препарат однократно внутримышечно из расчета 5,4 мг/кг живой массы. Кровь исследовали до, через 15, 30 и 45 дней после введения препарата. Активность каталазы у овец за 15 суток после применения препарата возросла ($p \leq 0,05$) с $17,82 \pm 1,72$ до $24,79 \pm 1,66$ мкМ H_2O_2 / л·мин· 10^3 во второй группе и была выше по сравнению с контролем на 34,5 ($p \leq 0,05$), а через 30 суток – на 28,4 % ($p \leq 0,05$). Статистически значимая разница ($p \leq 0,05$) по уровню активности пероксидазы между группами была отмечена только при исследовании крови через 15 суток после использования лекарственного средства на уровне 27,2 %. Наибольшие изменения среди анализируемых показателей после введения антиоксидантного препарата для животных наблюдались относительно увеличения активности глутатионпероксидазы, которая за первые 15 суток повысилась во второй группе до $11,46 \pm 0,29$ мкМ G-SH/л·мин· 10^3 и достоверно ($p \leq 0,05$) была выше, чем в первой, через 15, 30 и 45 суток после начала эксперимента и составила 82,8, 74,3 и 44,5 % соответственно. Количество восстановленного глутатиона в крови овец опытной группы через 15 суток было на 30,8 ($p \leq 0,05$), через 30 – на 39 % ($p \leq 0,05$), а через 45 – на 22,5 % ($p > 0,05$) выше, чем в контрольной. Отмечена значительная разница между группами по концентрации продуктов перекисного окисления. Так, соответственно через 15, 30 и 45 суток в первой группе уровень диеновых конъюгатов был выше, чем во второй группе, на 35,6 ($p \leq 0,05$), 43,9 ($p \leq 0,05$) и 30,9 % ($p \leq 0,05$), а уровень малонового диальдегида – на 34,6 ($p \leq 0,05$), 39,7 ($p \leq 0,05$) и 22,2 % ($p > 0,05$).

Антиоксидантный эффект препарата «Полиоксидол» первоначально изучили в эксперименте на кроликах, в котором установили, что его введение в терапевтической дозе способствует увеличению активности основных антиоксидантных ферментов. После этого провели опыт на овцах северокавказской мясошерстной породы двухлетнего возраста в период плановой дегельминтизации, которых разделили на две группы по 10 животных. Через трое суток после введения антгельминтика (Альбендазол суспензия 10 %, Invesa, Испания – 1 мл на 10 кг) в первой группе вводили полиоксидол из расчета 5,0 мг/кг массы тела, а во второй препарат не использовали – она служила контролем. Кровь для исследования получали перед дегельминтизацией, перед введением полиоксидола, через пять и десять суток после его введения. Проведение противопаразитарной обработки способствовало незначительному ($p > 0,05$) изменению показателей антиоксидантного статуса у овец: за трое суток в среднем уменьшились активность каталазы на 3,6–4,6, активность супероксиддисмутазы – на 7,3–9,2, активность глутатионпероксидазы – на 3,9–4,2, уровень восстановленного глутатиона – на 9,1–10,8 и увеличились концентрации диеновых конъюгатов – на 12,1–12,8, малонового диальдегида – на 8,6–10,3 %. Применение полиоксидола привело к нормализации данных показателей у подопытных животных. По завершении опыта установлена достоверная разница ($p \leq 0,05$), при которой в первой группе активность супероксиддисмутазы (6,76±0,42 ед. акт/мг гемоглобина) была выше, чем во второй, на 24,3, активность глутатионпероксидазы (8,23±0,51 мкМ G-SH/л·мин·10³) – на 30,8, а концентрация диеновых конъюгатов (0,20±0,03 ед. опт. пл/мг липидов) была ниже на 47,4 (0,39±0,05 мкмоль/л) и малонового диальдегида – на 37,1 %.

В результате проведенных исследований установлено, что введение новых антиоксидантных препаратов сельскохозяйственным животным способствует повышению функциональной активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты организма и приводит к снижению концентрации продуктов перекисного окисления в крови.

2.2.5. Изучение влияния новых антиоксидантных препаратов на организм кроликов в условиях моделирования технологического стресса

Изучение эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для коррекции экспериментально смоделированного стресса у кроликов породы советская шиншила проводили в два этапа.

На первом из них сформировали шесть групп животных возрастом 6–7 месяцев по двадцать животных, которых поместили в деревянные модули площадью 0,10 м² на пять суток. Кроликам из второй группы вводили препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных в дозе 3,9 мг/кг внутримышечно 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 – антиоксидантный препарат для животных в дозе 5,4 мг/кг, а в пятой группе – препарат «Полиоксидол» в дозе 5,0 мг/кг. В первой группе кроликам препаратов не применяли – они служили контролем. Кровь для исследования получали до введения препаратов, непосредственно перед иммобилизацией, через одни и пять суток после ее начала и через пять суток после завершения ограничения подвижности, в эти же сроки проводили взвешивание. Установлено, что у подопытных животных стрессовая ситуация спровоцировала значительное повышение синтеза кортизола, снижение количества тироксина, увеличение концентрации диеновых конъюгатов в 2,6 раза ($p \leq 0,01$), малонового диальдегида на 55,8 % ($p \leq 0,01$) и флуоресцирующих оснований Шиффа в 2,2 раза ($p \leq 0,01$) в крови. Ограничение подвижности кроликов отрицательно отразилось на активности ферментативного звена антиоксидантной защиты (достоверное снижение активности глутатионпероксидазы на 35,2, супероксиддисмутазы – на 36,4, каталазы – на 40,7 при $p \leq 0,01$) и содержании восстановленного глутатиона на 33,3 % ($p \leq 0,01$). Введение антиоксидантных и антистрессовых препаратов кроликам способствовало нормализации исследуемых показателей у подопытных животных, значения которых на протяжении проведения эксперимента статистически достоверно отличались от данных, зафиксированных в контрольной группе. Наиболее значимое увеличение в концентрации кортизола у кроликов наблюдалось через одни сутки после начала иммобилизации (в 5,8 раза), что можно считать пиком развития стресс-реакции, а уменьшение количества тироксина происходило постепенно на протяжении всего периода моделирования технологического стресса до 60,9 % ($p \leq 0,01$). В динамике активности антиоксидантных ферментов и продуктов перекисного окисления липидов наблюдались значительные различия между показателями животных из контрольной группы и кроликов, которые получали профилактические средства. У животных контрольной группы наблюдалось прогрессирующее возрастание концентрации липопероксидов и снижение активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы и количества восстановленного глутатиона. Применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов перед началом иммобилизации (за трое суток) способствовало оптимизации этих показателей, а примененные схемы профилактики позволили уменьшить негативное воздействие стресса, что выразилось в статистически достоверных различиях числовых значений результатов лабораторного исследования крови животных из второй, третьей, четвертой и пятой опытных групп относительно контрольной группы (глутатионпероксидаза – выше на 48,2–107,4 ($p \leq 0,01$), супероксиддисмутаза – на 31,1–85,9 ($p \leq 0,01$), каталаза – на 12,9–40,1 ($p \leq 0,05$ в третьей, четвертой и пятой группах), восстановленный глутатион – на 34,8–60,8 ($p \leq 0,01$),

тироксин – на 27,2–82,7 ($p \leq 0,05$), а также ниже уровень кортизола на 83,5–207 ($p \leq 0,01$), диеновых конъюгатов – на 37,2–84,3 ($p \leq 0,01$), малонового диальдегида – на 26,1–46,9 ($p \leq 0,05$) и флуоресцирующих оснований Шиффа – на 22,03–118,1 % ($p \leq 0,05$) на конец опытного периода). Применение препаратов ускорило постстрессовую адаптацию, что выразилось в увеличении среднесуточного прироста массы тела кроликов из опытных групп (во второй – 28, в третьей – 34, в четвертой – 36 и в пятой – 38 г) в сравнении с контрольной (24 г).

На втором этапе в аналогичном эксперименте испытывали эффективность комбинации препаратов, имеющих в своем составе антистрессовые компоненты, и препаратов, содержащих органические антиоксидантные вещества. Первая группа животных использовалась в качестве контроля, и в ней не применялись лечебно-профилактические средства. Кроликам из второй группы вводили препарат для коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных и антиоксидантный препарат для животных, в третьей группе – препараты «Мебисел» и «Полиоксидол» в терапевтических дозах. Установили, что сочетание испытываемых препаратов по обозначенным схемам является более эффективным способом фармакологической коррекции функционального состояния ферментативного звена системы антиоксидантной защиты, перекисного окисления липидов, уровней кортизола и тироксина в крови кроликов в условиях моделирования технологического стресса по сравнению с использованием их по отдельности.

Результаты эксперимента указывают на то, что вследствие стресс-реакции, об интенсивности которой можно судить по динамике стресс-зависимых гормонов, происходят значительные изменения в функционировании системы антиоксидантной защиты и концентрации продуктов перекисного окисления липидов. Коррекция антиоксидантного статуса возможна с применением новых антиоксидантных препаратов.

2.2.6. Применение препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, для профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у крупного рогатого скота

Исследования проводили в три этапа с использованием коров ярославской голштинизированной породы, которых делили на три группы по принципу аналогов. В каждом эксперименте в первых группах вводили разработанные препараты в терапевтических дозах однократно внутримышечно за 60, 30 суток до родов и после них, во вторых – препарат «Эмицидин» 10 % раствор (НВЦ «Агроветзащита», Россия) внутримышечно один раз в сутки на протяжении пяти дней в дозе 40 мл на животное, в третьих группах антиоксидантных средств не применяли – они служили контролем.

При испытании профилактической эффективности препарата «Мебисел» установили, что его введение по приведенной схеме способство-

вало нормализации антиоксидантного статуса и процессов перекисного окисления липидов у коров (таблица 3). При этом после родов в крови животных из третьей группы активность каталазы была ниже, чем во первой и второй, на 6,25 и 10,95 ($p \leq 0,05$), супероксиддисмутазы – на 42,2 и 51,7 ($p \leq 0,05$), глутатионпероксидазы – на 60,6 и 22,1 ($p \leq 0,05$), а концентрация малонового диальдегида – выше на 25 и 21,9 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

Таблица 3 – Активность каталазы, глутатионпероксидазы и уровень малонового диальдегида в крови коров в первые сутки после родов ($n = 20$)

№ группы	Активность каталазы, мкМ H_2O_2 / л·мин· 10^3	Активность ГПО, мкМ G-SH/л мин· 10^3	МДА, мкмоль/л
Изучение эффективности мебисела			
1	44,52±4,48	13,40±0,94**	1,68±0,14*
2	46,49±4,14	10,18±0,55*	1,75±0,15*
3	41,90±2,18	8,34±0,72	2,24±0,19
Изучение эффективности антиоксидантного препарата для животных			
1	30,37±2,08**	5,89±0,39**	1,18±0,08***
2	24,42±1,87	4,61±0,32	1,65±0,13
3	25,09±1,76	5,01±0,31	1,74±0,15
Изучение эффективности полиоксидола			
1	33,34±2,22**	11,59±0,61**	1,06±0,07*
2	26,44±1,88	9,02±0,77	1,16±0,09*
3	23,90±1,92	7,75±0,70	1,59±0,12

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 и остальными группами.

При клиническом наблюдении отмечено, что в родовой и послеродовой периоды у коров из первой группы регистрировалось меньше акушерско-гинекологических заболеваний, чем во второй группе, на 10 и по сравнению с третьей группой на 20 % (таблица 4). Наиболее значимый эффект от применения мебисела наблюдался в отношении субинволюции матки. Она была диагностирована у трех животных из второй группы, в третьей – у четырех, а в первой – только у одной коровы, несмотря на то, что у трех животных из этой группы наблюдалось задержание последа. Это, на наш взгляд, отразилось на продолжительности сервис-периода, который был больше в среднем на 11,5 дня, чем в первой группе, и на 5,9

дня больше, чем во второй. Кратность осеменения в первой группе была в 0,25 и 0,40 раза меньше, чем во второй и третьей соответственно.

В аналогичном эксперименте определили влияние антиоксидантного препарата для животных на антиоксидантный статус и частоту развития акушерско-гинекологических заболеваний у коров. Установлено, что после родов активность каталазы в крови подопытных животных из первой группы была выше на 21 % ($p \leq 0,05$), чем в третьей группе, и на 24,4 % ($p \leq 0,05$) по сравнению со второй группой, активность ГПО – на 17,6 % ($p \leq 0,05$) и 27,8 % ($p \leq 0,05$), концентрация диеновых конъюгатов была меньше на 20 % ($p \leq 0,05$) и 12,5 % ($p \leq 0,05$), МДА – на 32,2 % ($p \leq 0,05$) и 28,5 % ($p \leq 0,05$) соответственно. По завершении послеродового периода – через 21 сутки после родов – в первой группе соответственно по сравнению со второй и третьей группами активность каталазы ($34,75 \pm 2,31$ мкМ $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{л} \cdot \text{мин} \cdot 10^3$) была выше на 25,5 % ($p \leq 0,05$) и 42,4 % ($p \leq 0,05$), активность ГПО ($7,66 \pm 0,53$ мкМ G-SH/л мин $\cdot 10^3$) – на 20,4 % ($p \leq 0,05$) и 71,2 % ($p \leq 0,05$), концентрация ДК ($0,20 \pm 0,02$ ед. опт. пл/мг липидов) – меньше на 13,0 % ($p \leq 0,05$) и 47,4 % ($p \leq 0,05$) и МДА ($0,96 \pm 0,06$ мкмоль/л) – на 21,9 % ($p \leq 0,05$) и 43,8 % ($p \leq 0,05$).

Таблица 4 – 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		
Изучение эффективности мебисела							
1	5	25	3 / 60	1 / 20	1 / 20	$2,40 \pm 0,26$	$56,3 \pm 4,28$
2	7	35	2 / 28,6	2 / 28,6	3 / 42,8	$2,65 \pm 0,32$	$61,9 \pm 5,42$
3	9	45	2 / 22,2	3 / 33,4	4 / 44,4	$2,80 \pm 0,27$	$67,8 \pm 7,11$
Изучение эффективности антиоксидантного препарата для животных							
1	4	20	–	2 / 50	2 / 50	$2,40 \pm 0,32$	$64,9 \pm 7,13$
2	6	30	2 / 33,3	2 / 33,3	2 / 33,4	$2,70 \pm 0,35$	$69,1 \pm 5,97$
3	8	40	2 / 25	2 / 25	4 / 50	$2,90 \pm 0,40$	$74,2 \pm 6,54$
Изучение эффективности полиоксидола							
1	4	20	2 / 50	1 / 25	1 / 25	$2,22 \pm 0,19$	$65,2 \pm 6,91$
2	5	25	3 / 60	1 / 20	1 / 20	$2,38 \pm 0,24$	$67,9 \pm 4,52$
3	7	35	3 / 42,8	2 / 28,6	2 / 28,6	$2,58 \pm 0,27$	$76,5 \pm 7,40$

После родов и на протяжении послеродового периода заболевания репродуктивных органов отмечены у четырех коров из первой группы,

у шести из второй группы и у восьми из третьей группы. Наименьшая кратность осеменения была у коров из первой группы, обработанных антиоксидантным препаратом для животных, и составила она 2,4 раза, в то время как во второй группе данный показатель был на уровне 2,7, а в контроле – 2,9 раза. В первой группе сервис-период был короче на 5,1 дня, чем во второй группе, и на 9,3 дня – чем в третьей группе.

Результаты опыта по изучению профилактической эффективности препарата «Полиоксидол» свидетельствуют о том, что его использование по приведенной схеме позволяет нормализовать антиоксидантный статус у коров в сухостойный и послеродовой периоды. При анализе результатов биохимического исследования проб крови, полученных от подопытных животных в первые сутки после родов, установлено, что в первой группе соответственно по сравнению со второй и третьей активностью каталазы была выше на 26,1 ($p \leq 0,05$) и 39,5 % ($p \leq 0,05$), активность ГПО – на 28,5 ($p \leq 0,05$) и 49,4 % ($p \leq 0,05$), уровень восстановленного глутатиона – на 4,9 ($p \leq 0,05$) и 43,3 % ($p \leq 0,05$), а концентрация малонового диальдегида – ниже на 9,43 ($p \leq 0,05$) и 50,0 % ($p \leq 0,05$).

За время наблюдения отмечались случаи наступления задержания последа, развития эндометрита и субинволюция матки, при этом патология зарегистрирована у семи контрольных животных, что составило 35 % от общего количества в группе, соответственно во второй группе – у пяти коров, или 25 %, и в первой группе у четырех коров, или 20 %. При последующем анализе установлено, что кратность осеменения в первой группе составила 2,22, во второй и третьей 2,38 и 2,58 раза соответственно, а продолжительность сервис-периода была 65,2, 67,9 и 76,5 дня соответственно.

Таким образом, установлено, что использование препаратов «Мебисел», «Антиоксидантный препарат для животных» и «Полиоксидол» по предложенным схемам 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.

2.2.7. Влияние антиоксидантных препаратов на эффективность комплексной терапии эндометритов у коров

В опыте по изучению влияния новых антиоксидантных препаратов на эффективность терапии гнойно-катарального эндометрита использовали две группы коров ярославской голштинизированной породы ($n = 10$) возрастом 4–6 лет и весом 450–500 кг с клиническими признаками заболевания. В первой группе применяли схему лечения, использующую

ся в хозяйстве, предполагающую внутримышечное введение в 1–4-е дни препарата «Амоксигард» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 20 мл, препарата «Утеротон» (ООО «Нита-Фарм», Россия) вечером на 1–3-и сутки в дозе 10 мл, препарата «Тривит» (ЗАО «Мосагроген», Россия) и препарата «АСД фракция 2» (ФКП «Армавирская биофабрика», Россия) в дозах 10 и 2 мл в 1, 3, 7 и 10-й дни лечения. Во второй группе дополнительно к стандартной терапии вводили препарат «Полиоксидол» из расчета 20 мл на животное в 1, 3, 7 и 10-й дни лечения. В третьей группе аналогично применяли антиоксидантный препарат для животных из расчета 12 мл на животное. У коров производили взятие крови до начала лечения, на 5-е и 10-е сутки лечения и через 15 суток после начала лечения для проведения гематологического и биохимического анализа. Учитывали клинические показатели, сроки выздоровления животных и показатели воспроизводства у коров.

Уровень лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов у подопытных животных перед началом лечения значительно превышали референсные значения, но к концу опыта нормализовались, и при этом статистически значимых различий между группами не наблюдалось. 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, а во второй и в третьей – 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 мин³ соответственно. Уровень восстановленного глутатиона в первой группе на начало эксперимента составлял 0,23, во второй – 0,19 и в третьей – 0,25 ммоль/л. Установлено, что за десять суток проводимого лечения в первой группе концентрация малонового диальдегида снизилась на 2,6 ($p \leq 0,05$), а во второй и третьей – на 35,9 ($p \leq 0,05$) и 32,1 % ($p \leq 0,05$) соответственно. В это время разница между значениями первой группы по сравнению со второй и третьей составляла 33,1 ($p \leq 0,05$) и 26,6 % ($p \leq 0,05$), а через 15 суток после начала лечения она равнялась 42,1 ($p \leq 0,05$) и 33,7 % ($p \leq 0,05$) соответственно. Наибольшие различия отмечены по уровню активности глутатионпероксидазы, которая на десятые сутки лечения была ниже в первой группе на 75,7 ($p \leq 0,05$), чем во второй, и на 63,7 % ($p \leq 0,05$) – чем в третьей. Уровень восстановленного глутатиона к десятым суткам лечения был ниже в первой группе на 25 ($p \leq 0,05$) и на 37,5 % ($p \leq 0,05$), чем во второй и третьей, а по истечении 15 суток от начала лечения был ниже на 44,4 ($p \leq 0,05$) и 33,4 % ($p \leq 0,05$) соответственно.

Установлено, что в первой группе исчезновение основных клинических признаков наблюдалось позже в среднем на 1,52, чем во второй, и на 0,87 суток – чем в третьей (таблица 5).

Таблица 5 – Клинические и воспроизводственные показатели при лечении эндометрита у коров ($n = 10$)

Показатель	Группа		
	1	2	3
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

В первой группе наблюдалось два рецидива эндометрита, в третьей – один, а во второй случаев повторного заболевания до плодотворного осеменения не отмечено. Инволюция матки после завершения лечения происходила в среднем на 3,4 суток быстрее во второй группе и на 2,16 суток быстрее в третьей, чем в первой. 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, а в третьей – на 7,5 суток короче, чем в первой.

По результатам эксперимента установлено, что применение препаратов «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» увеличивает эффективность патогенетической терапии и способствует повышению показателей воспроизводства молочного скота после перенесенного послеродового гнойно-катарального эндометрита.

2.2.8. Испытание эффективности антиоксидантных препаратов в комплексной профилактике и лечении мастита у коров

Изучение влияния препарата «Мebисел» на заболеваемость маститом выполняли в эксперименте на коровах черно-пестрой породы в возрасте 4–6 лет, разделенных на три группы по 40 животных. Первой группе коров вводили интрацистернально препарат «Септогель» (ООО «Нита-Фарм», Россия) однократно сразу после запуска в каждую четверть вымени в дозе 10 мл. Второй группе коров аналогично вводили септогель и внутримышечно препарат «Мebисел» трехкратно (сразу после запуска, за один месяц до родов и сразу после них) из расчета 6 мг/кг по действующему веществу. Третьей группе животных вводили препарат «Боваклокс DC Экстра» (Norbrook Laboratories Limited, Великобритания) после последней дойки перед переводом в сухостойный период, однократно, интрацистернально в дозе 5,4 г в каждую четверть вымени. Кровь для исследования получали перед использованием препаратов, через месяц после этого и после родов. Установлено, что с начала и до

конца опыта уровень диеновых конъюгатов увеличился в первой группе на 33,3, в третьей – на 25 %. Концентрация малонового диальдегида увеличилась на 20,7 и 20,2 % в первой и третьей группах. Во второй группе, наоборот, отмечали уменьшение по данным показателям на 19,2 и 24 % соответственно. Поле родов уровень ДК в первой группе был меньше, чем во второй, на 41,7 ($p \leq 0,05$) и на 40 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с третьей, а концентрация МДА – на 64,1 ($p \leq 0,05$) и 67,5 % ($p \leq 0,05$). За время опытного периода во второй группе увеличилась активность глутатионпероксидазы на 19,7, а в первой и третьей уменьшилась на 8,3 и 20,9 %. После родов этот показатель во второй группе был выше на 35,3 ($p \leq 0,05$) и 53,2 % ($p \leq 0,05$), чем в первой и третьей соответственно. В послеродовой период в первой и третьей группе маститы отмечены у трех из сорока 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.

Влияние мебисела на эффективность терапии мастита испытали в опыте на коровах черно-пестрой породы в возрасте 5–6 лет, больных катаральным маститом, разделенных на три группы по десять животных. В первой группе применялся септогель интрацистернально трехкратно с интервалом 12 часов в дозе 10 мл на каждую четверть вымени, во второй аналогично септогель с дополнительным внутримышечным введением мебисела однократно из расчета 6 мг/кг, в третьей – препарат «Мастомицин» (ООО «Нита-Фарм», Россия) интрацистернально в дозе 10 мл на четверть вымени 4 раза с интервалом 12 часов. Кровь исследовали до лечения, через одни, пять и десять суток после его начала. Лечение у животных из второй группы протекало на фоне достоверного ($p \leq 0,05$) увеличения активности ГПО и уменьшения концентрации ДК и МДА. Так, через десять суток после его начала во второй группе соответственно в сравнении с первой и третьей активность ГПО была выше ($p \leq 0,05$) на 43,2 и 56,8 %, уровень ДК был ниже ($p \leq 0,05$) на 34,7 и 26,1 %, а концентрация МДА – на 30,2 и 44,9 %. Клиническое исследование показало, что наиболее короткий срок выздоровления был во второй группе коров – в среднем $5,6 \pm 0,42$, в то время как в первой – $6,9 \pm 0,56$ ($p \leq 0,05$), а в третьей – $7,1 \pm 0,51$ ($p \leq 0,05$) суток.

Эксперименты по изучению влияния препаратов «Экстраселен», «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» на эффективность лечебно-профилактических мероприятий проводили использованием коров ярославской голштинизированной породы возрастом 4–7 лет, разделенных на четыре группы по 40 животных в каждой. Коровам из всех групп вводили в начале запуска интрацистернально препарат «Септогель» в дозе 10 мл в каждую четверть вымени. В первой группе дополнительно внутримышечно за 60 и 30 суток до родов и после них вводили экстрасе-

лен из расчета 2,5 мг на 100 кг живой массы, во второй аналогично полиоксидол из расчета 5 мл на 100 кг, в третьей – антиоксидантный препарат для животных в дозе 3 мл на 100 кг. В четвертой группе антиоксидантных средств не назначали, и они служили контролем. Применение антиоксидантных препаратов способствовало нормализации антиоксидантного статуса и динамики продуктов ПОЛ (таблица 6), при которой в крови животных, которым их применяли, возрастала активность ГПО и уменьшалась концентрация ДК и МДА. У коров из контрольной группы, наоборот, с нарастанием сроков беременности снижалась активность ГПО и увеличивался уровень ДК и МДА. В итоге анализ результатов биохимического исследования проб крови, полученных в первые сутки после родов, показал, что в контрольной группе соответственно по сравнению с первой, второй и третьей группами активность ГПО была достоверно ($p \leq 0,05$) ниже на 38,8, 36,4 и 41,4 %, а концентрация ДК – достоверно ($p \leq 0,05$) выше на 32,5, 39,5 и 44,2 % и МДА – на 31,5, 38,9 и 36,0 %.

Таблица 6 – Активность ГПО и концентрация продуктов ПОЛ в крови коров ($n = 40$)

Группа	Активность ГПО, мкМ G-SH/л · мин · 10 ³	ДК, ед. опт. пл/мг липидов	МДА, мкмоль/л
До введения препарата			
1	8,26±0,28	0,33±0,03	1,64±0,09
2	8,58±0,64	0,29±0,03	1,57±0,10
3	8,65±0,79	0,28±0,03	1,62±0,12
4	8,34±0,52	0,31±0,03	1,55±0,09
После отела			
1	10,67±0,62*	0,29±0,04*	1,37±0,09*
2	10,27±0,69*	0,26±0,03*	1,22±0,07*
3	11,15±0,80*	0,24±0,03*	1,28±0,08*
4	6,53±0,45	0,43±0,04	2,00±0,11

Примечание: * $p \leq 0,05$ – разница статистически достоверна между данной и контрольной группой.

Анализируя заболеваемость коров в послеродовой период (таблица 7), 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 на 42 % соответственно. При этом чаще встречалась субклиническая форма заболевания, выявляемая только с применением мастотестов.

Таблица 7 – Проявление различных форм маститов у коров после родов
($n = 40$)

Показатель	Группа			
	1	2	3	4
Количество заболевших животных, 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

Для установления терапевтической эффективности данных препаратов сформировали по принципу аналогов 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 на 100 кг, во второй группе – аналогично полиоксидол из расчета 5 мл на 100 кг, в третьей – антиоксидантный препарат для животных 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. По результатам исследования установлено, что уровень ДК в крови сократился к 10-м суткам проводимого лечения и был меньше в первой группе, чем в контрольной, на 32,5, во второй – на 46,5, в третьей – на 51,1 % соответственно при условии статистической достоверности различий ($p \leq 0,05$). Концентрация МДА также достоверно ($p \leq 0,05$) 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. Активность ГПО соответственно была достоверно ($p \leq 0,05$) ниже в четвертой группе по сравнению с первой – на 40,4, со второй – на 46,0 и с третьей – на 49,5 %. Применение новых препаратов положительно отразилось на течении мастита у коров (таблица 8).

Таблица 8 – Сроки лечения маститов у коров ($n = 10$)

Патология	Срок лечения, суток			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я 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

При клиническом наблюдении установлено, что симптомы мастита сохранялись дольше у коров из контрольной группы. В среднем при субклиническом мастите они проявлялись дольше в контроле, чем в первой группе, на 0,8, во второй – на 1,2, в третьей – на 1 сутки соответственно. Признаки катарального мастита быстрее исчезали в первой группе – на 0,7, во второй – на 2,1 в третьей – на 2,3 суток, чем в четвертой группе, соответственно.

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. 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

Опыт по изучению влияния новых препаратов на показатели антиоксидантного статуса и динамику продуктов перекисного окисления липидов в условиях транспортного стресса выполняли на овцах северокавказской мясошерстной породы возрастом 2–3,5 года, разделенных на четыре группы – по 15 животных в каждой. Транспортировка длительностью 5,5 часа осуществлялась автотранспортом, в закрытых полуприцепах, в летний период, в ночное время. 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 «Мebисел» 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. При анализе результатов биохимического исследования крови (таблица 9) установили, что через сутки после транспортировки уровень кортизола резко возрос ($p \leq 0,05$) во всех группах: в первой – более чем в 3, во второй – в 2, в третьей – в 2,5 и в четвертой – в 1,7 раза.

В дальнейшем регистрировали снижение его уровня, но при этом через четырнадцать суток после завершения транспортировки в первой группе значения по этому показателю достоверно ($p \leq 0,05$) превышали на 48,9 % таковые во второй, на 36,9 % – в третьей группе и более чем в 2 раза были больше, чем в четвертой группе. В большей степени положительный эффект относительно динамики данного маркера был отмечен в четвертой группе, где по завершении эксперимента его уровень был ниже, чем во второй, на 10,8 ($p \leq 0,05$), чем в третьей – на 27,7 % ($p \leq 0,05$). Через сутки после транспортировки увеличилась концентрация диеновых конъюгатов, в первой группе повышение составило 59,4 ($p \leq 0,05$), во второй – 34,0 ($p \leq 0,05$), в третьей – 21,6 ($p \leq 0,05$) и в четвертой – 9,1 % ($p \leq 0,05$) соответственно. По завершении эксперимен-

та статистически достоверная разница между группами ($p \leq 0,05$) была значительна и составляла относительно контроля во второй группе 45,1, в третьей – 54,8 и в четвертой – 59,6 % соответственно. Динамика малонового диальдегида поначалу характеризовалась небольшим изменением, но через 14 суток после транспортировки в контроле этого продукта было больше на 51,0 ($p \leq 0,05$), чем во второй группе, на 61,2 ($p \leq 0,05$), чем в третьей, и на 62,8 % ($p \leq 0,05$) – чем в четвертой. 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. Разница ($p \leq 0,05$) в конце эксперимента относительно контрольной группы составила во второй группе 46,7, в третьей – 62,2 и в четвертой – 72 % соответственно. В это же время активность каталазы была ниже в первой группе на 17,6 ($p \leq 0,05$), чем во второй, на 27,2 ($p \leq 0,05$) – чем в третьей, и на 29,6 % ($p \leq 0,05$), чем в четвертой, а уровень восстановленного глутатиона выше ($p \leq 0,05$) на 29, 38,7 и 58 % соответственно. Взвешивание животных до начала эксперимента и по его завершении показало, что в первой группе живая масса овец в среднем уменьшилась на 4,8, во второй – на 1,7, в третьей – на 2,3 и в четвертой – на 1,4 кг соответственно.

Таблица 9 – Биохимические показатели крови овец ($n = 15$)

Группа	Кортизол, нмоль/л	ДК, опт. пл/мг липидов	МДА, мкмоль/л	ГПО, мкМ G-SH/л мин · 10 ³
До транспортировки				
1	27,12±1,62	0,28±0,02	1,16±0,08	6,34±0,48
2	25,46±1,49	0,31±0,02	1,20±0,08	5,91±0,39
3	26,30±1,88	0,29±0,02	1,11±0,07	6,06±0,43
4	27,62±1,79	0,30±0,02	1,19±0,08	5,98±0,37
Через 1 сутки после транспортировки				
1	103,16±7,99	0,69±0,05	1,39±0,10	5,51±0,35
2	51,38±3,67*	0,47±0,04*	1,27±0,09	11,34±0,82*
3	70,28±5,28***	0,37±0,03*	1,24±0,09	11,95±0,90*
4	45,96±3,31*	0,33±0,02**	1,22±0,09	12,19±0,93*
Через 14 суток после транспортировки				
1	68,42±5,44	0,62±0,05	2,37±0,17	6,91±0,49
2	34,97±2,37*	0,34±0,02*	1,16±0,08*	10,14±0,66*
3	43,12±3,08***	0,28±0,02*	0,92±0,07**	11,21±0,78*
4	31,18±2,22*	0,25±0,02**	0,88±0,07**	11,89±0,87*

* 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.

Похожие результаты были получены в эксперименте, в котором использовали коров голштинской породы в период лактации в летнее время возрастом 4,5–7,5 года, разделенных на четыре группы по десять животных. В качестве стресс-фактора рассматривали транспортировку автотранспортом продолжительностью 3 часа 47 минут на расстояние 220 км в ночное время. В первой группе препаратов не вводили, она являлась контролем. Коровам из второй группы за 12 часов до транспортировки вводили препарат для коррекции стрессовых состояний для сельскохозяйственных животных из расчета 4 мл на 100 кг массы тела, в третьей – аналогично антиоксидантный препарат для животных в дозе 3 мл на 100 кг, в четвертой – аналогично комбинацию этих препаратов. Установили, что транспортировка является сильным стресс-фактором для коров. Развивающийся технологический стресс сопровождается повышением уровня кортизола. Наблюдается значительная интенсификация ПОЛ. Применение препарата для коррекции стрессовых состояний способствовало нормализации уровня кортизола в крови, что обеспечивало 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 ДК, МДА и флуорисцирующих оснований Шиффа. Установлено, что наиболее оптимальная клиническая картина крови у коров наблюдалась при комбинированном применении разработанных лекарственных форм.

Эксперимент по изучению эффективности фармакологической коррекции показателей антиоксидантного статуса и ПОЛ с применением новых препаратов в условиях технологического стресса, вызванного отбивкой, проводили с использованием баранчиков северокавказской мясошерстной породы 4,5–5,5-месячного возраста, которые были разделены на четыре группы по 15 животных. 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. В те же сроки во второй группе вводили препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных внутримышечно из расчета 1 мл на 25 кг живой массы. Аналогично в третьей группе применяли антиоксидантный препарат для животных в дозе 0,75 мл на 25 кг массы тела, а в четвертой по этой схеме использовали комбинацию данных препаратов в такой же дозировке.

При анализе результатов биохимического исследования крови (таблица 10) установлено, что в результате воздействия стресс-фактора в крови резко увеличилась концентрация продуктов ПОЛ. Разница по уровню ДК и МДА между контрольной группой и группами, в которых проводили профилактику стресса, была достоверной ($p \leq 0,05$) на протяжении всего эксперимента. Наибольшие изменения произошли относительно уровня кортизола в крови овец, который увеличился ($p \leq 0,05$) в первой группе за двое суток после отбивки в 5,5,

во второй – в 2,4, в третьей – в 3,2, в четвертой – в 1,6 раза соответственно. На 28-й день эксперимента концентрация этого гормона снизилась во всех группах, но в пределах нормы была только во второй и четвертой. Примененные препараты положительно повлияли на уровень восстановленного глутатиона в крови ягнят. Наибольшие изменения зафиксированы на 14-е сутки с момента отбивки: в контрольной группе значения были ниже ($p \leq 0,05$), чем во второй группе, на 44,4, чем в третьей – на 59,2 и по сравнению с четвертой – на 74,1 %. За двое суток, прошедших с момента отбивки, активность ГПО в первой группе уменьшилась на 36,4, а во второй, третьей и четвертой увеличилась на 19, 30,1 и 32 % соответственно. На 28-е сутки данный показатель был выше по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) во второй группе – на 32,9, в третьей – на 38,7 и в четвертой – на 73,3 %.

Таблица 10 – Уровень кортизола, активность ГПО и концентрация продуктов ПОЛ в крови ягнят ($n = 15$)

Группа	Кортизол, нмоль/л	ДК, опт. пл/мг липидов	МДА, мкмоль/л	ГПО, мкМ G-SH/л мин \cdot 10 ³
За сутки до отбивки				
1	14,48 \pm 1,08	0,27 \pm 0,02	0,88 \pm 0,06	8,26 \pm 0,61
2	15,21 \pm 1,13	0,31 \pm 0,02	0,94 \pm 0,07	7,49 \pm 0,53
3	15,03 \pm 1,02	0,29 \pm 0,02	0,86 \pm 0,06	7,93 \pm 0,65
4	17,62 \pm 1,21	0,28 \pm 0,02	0,97 \pm 0,07	8,13 \pm 0,59
Через 2 суток после отбивки				
1	79,94 \pm 5,12	0,62 \pm 0,04	1,19 \pm 0,08	5,52 \pm 0,41
2	36,71 \pm 2,81**	0,40 \pm 0,03*	1,11 \pm 0,08	9,25 \pm 0,68*
3	49,14 \pm 3,80*	0,33 \pm 0,02*	0,96 \pm 0,07	11,34 \pm 0,82*
4	31,87 \pm 2,44**	0,31 \pm 0,02***	0,92 \pm 0,07*	11,96 \pm 0,90***
Через 14 суток после отбивки				
1	83,11 \pm 5,85	0,71 \pm 0,05	1,93 \pm 0,14	7,68 \pm 0,64
2	37,43 \pm 2,73**	0,30 \pm 0,02*	1,38 \pm 0,09*	10,81 \pm 0,74*
3	47,29 \pm 3,59*	0,24 \pm 0,02***	1,21 \pm 0,09*	12,09 \pm 0,86*
4	30,21 \pm 2,26**	0,21 \pm 0,02***	1,14 \pm 0,08*	12,95 \pm 0,91*

$p \leq 0,05$ –* 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.

Через 14 суток после отбивки масса тела ягнят из первой группы уменьшилась на 3,8, во второй группе снижение веса составило 1,9, в третьей – 2,4 и в четвертой – 1,6 кг. За последующие 14 суток наблюдался прирост живой массы. Анализ результатов взвешивания животных на 28-й день после отбивки указывает на то, что с 14-х по 28-е сутки опыта среднесуточный прирост живой массы у ягнят из контрольной группы составлял 197, у животных из второй группы – 234, в третьей группе – 216 и в четвертой – 246 г соответственно.

2.2.10. Определение экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов для профилактики и лечения болезней сельскохозяйственных животных

Расчет экономической эффективности применения новых антиоксидантных препаратов производили с учетом результатов проведенных экспериментов и с использованием исходных данных по продуктивности, стоимости продукции, лечебно-профилактических средств и трудозатрат. Установлено, что экономический эффект на рубль произведенных затрат при проведении профилактики акушерско-гинекологических заболеваний у коров с использованием препарата «Мебисел» составил 6,17, антиоксидантного препарата для животных – 6,44 и препарата «Полиоксидол» – 2,73 рубля соответственно. При проведении профилактики мастита у коров данный показатель составил при использовании препаратов «Мебисел» 1,69, «Экстраселен» – 0,86, «Антиоксидантный препарат для животных» – 2,61 и «Полиоксидол» – 1,06 рубля. При проведении лечения эндометрита у коров с использованием в составе комплексных схем антиоксидантного препарата для животных экономический эффект на рубль затрат составил 2,97 и препарата «Полиоксидол» – 1,29 рубля. При проведении лечения мастита у коров с использованием в составе комплексных схем препарата «Мебисел» анализируемая величина составила 6,44, экстраселена – 1,02, антиоксидантного препарата для животных – 8,95 и препарата «Полиоксидол» – 4,83 рубля соответственно. Экономический эффект на рубль произведенных затрат при проведении профилактики технологического стресса у овец с использованием препарата «Мебисел» составил 14,5, полиоксидола – 8,59, препарата для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных – 8,35, антиоксидантно-го препарата для животных – 5,14, комбинации препаратов «Мебисел» и «Полиоксидол» – 11,61, и комбинации препаратов «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных» и «Антиоксидантный препарат для животных» – 9,07 рубля. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 антиоксидантные препараты «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 послеродовые акушерско-гинекологические заболевания и мастит у коров, нормализовать антиоксидантный статус у животных в условиях технологического стресса и способствует повышению продуктивности, а также рентабельности скотоводства и овцеводства.

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 оксидат – 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 (кагалазы – 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, субинволюции 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 раза и длительности сервис-периода на 7,5–12,2 дня.

11. Применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов «Мебисел», «Препарат для коррекции стрессовых состояний у сельскохозяйственных животных», «Полиоксидол» и «Антиоксидантный препарат для животных» профилактирует 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 целесообразным 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. 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.
2. Влияние мебисела на активность ферментов крови телят / Е. И. Лавренчук, В. А. Оробец, **И. В. Киреев** и др. // Вестник ветеринарии. – 2011. – № 4 (59). – С. 138–139.
3. Влияние мебисела 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.
4. Влияние мебисела 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.
5. 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.
6. Влияние препаратов «Мебисел» и «Эмицидин» на систему антиоксидантной защиты организма коров в послеродовой период / **И. В. Киреев**, В. А. Оробец, В. А. Беляев и др. // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 2. – С. 13–14.

7. **Киреев, И. В.** Изучение параметров острой токсичности нового антиоксидантно-го препарата для животных / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2017. – № 2. – С. 69–72.
8. **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.
9. **Киреев, И. В.** Острая токсичность нового антиоксидантного препарата «По-лиоксидол» / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Ученые записки Казанской госу-дарственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2017. – Т. 230. – № 2. – С. 89–93.
10. **Киреев, И. В.** Применение антиоксидантных и антистрессовых препаратов для профилактики технологического стресса у овец / И. В. Киреев, В. А. Оро-бец // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 4. – С. 49–53.
11. **Киреев, И. В.** Состояние системы антиоксидантной защиты коров в условиях технологического стресса / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Ветеринарная пато-логия. – 2017. – № 2 (60). – С. 39–46.
12. **Киреев, И. В.** Фармакологическая профилактика технологического стресса у овец / И. В. Киреев, В. А. Оробец // Аграрный вестник Урала. – 2018. – № 1 (168). – С. 15–18.
13. **Киреев, И. В.** Динамика иммуноглобулинов в организме КРС в условиях раз-вития окислительного стресса / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко // Ветеринария и кормление. – 2017. – № 2. – С. 42–45.
14. **Киреев, И. В.** Применение антиоксидантных препаратов в комплексной про-филактике и терапии маститов у коров / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Де-нисенко // Ветеринарный врач. – 2017. – № 6. – С. 20–26.
15. Мирошникова, А. И. Лечение клинических форм маститов у коров в после-родовой период / А. И. Мирошникова, **И. В. Киреев**, В. А. Оробец // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – № 43. – С. 203–205.
16. Применение мебисела для профилактики акушерско-гинекологических осложнений у коров в послеродовый период / **И. В. Киреев**, В. А. Оробец, В. А. Беляев, Т. С. Чернова // Вестник ветеринарии. – 2012. – Т. 63. – № 4. – С. 134–135.

Публикации в изданиях, индексируемых в Scopus

17. Динамика показателей оксидативного статуса у кроликов (*Oryctolagus Cuniculus* L.) при моделировании технологического стресса и его фарма-кологической коррекции / **И. В. Киреев**, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко, Д. А. Зинченко // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54. – № 4. – С. 767–776.

Публикации в изданиях, индексируемых в Web of Science

18. 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.
19. 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,

Патенты

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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., Вережкина 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.

*Работы, опубликованные в сборниках научных трудов,
материалах конференций и других изданиях*

26. 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.
27. 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.
28. Влияние экстрацеллюлярного перекисного окисления липидов в организме коров на последних месяцах беременности / **И. В. Киреев**, В. А. Оробец, В. С. Скрипкин и др. // Научные основы производства ветеринарных препаратов : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 40-летию института / ВНИИиТБП. – Щелково, 2009. – С. 551–555.
29. 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.
30. **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.
31. **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.
32. **Киреев, И. В.** Влияние мексисела 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.
33. **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-й научно-практической конференции. – Ставрополь : АГРУС, 2008. – С. 46–48.

34. **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.
35. **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.
36. Лавренчук, Е. И. Влияние мексисела 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. – Ставрополь : АГРУС, 2010. – С. 23–25.
37. Лавренчук, Е. И. Использование препарата мексисел 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.
38. 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.
39. 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. – Ставрополь : АГРУС, 2009. – С. 72–74.
40. Профилактика мастита у коров в сухостойный период / В. А. Беляев, В. А. Оробец, **И. В. Киреев** и др. // Инновационные процессы в АПК : сборник статей V Международной научно-практической конференции преподавателей, молодых ученых, аспирантов и студентов / РУДН. – М., 2013. – С. 140–142.
41. 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). – Воронеж : Истоки, 2010. – С. 125–128.
42. 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.

43. 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.

Монография

44. **Киреев, И. В.** Антиоксиданты в ветеринарии : монография / И. В. Киреев, В. А. Оробец. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2019. – 132 с.

Методические рекомендации

45. Внедрение экологически безопасных методов профилактики и терапии различных болезней высокопродуктивных коров : научно обоснованные рекомендации / В. А. Оробец, В. А. Беляев, **И. В. Киреев** и др. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2018. – 68 с.
46. **Киреев, И. В.** Применение антиоксидантов в профилактике и терапии заболеваний животных : методическое пособие / И. В. Киреев, В. А. Оробец, Т. С. Денисенко. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2019. – 88 с.
47. Профилактика нарушений метаболического статуса у высокопродуктивных коров молочного направления на территории Ставропольского края : методические рекомендации / **И. В. Киреев**, В. С. Скрипкин, В. А. Оробец и др. – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2017. – 64 с.

Подписано в печать 07.09.2020. Формат 60x84 $\frac{1}{16}$.
Гарнитура «Таймс». Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 2,0. Тираж 120. Заказ № 172.

Отпечатано в типографии издательско-полиграфического комплекса СтГАУ
«АГРУС», г. Ставрополь, ул. Пушкина, 15.

