

ГРНТИ 69.25.15, 68.41.37, 68.41.39

DOI: <https://doi.org/10.62724/202530402>

Абрамов Андрей Андреевич^{*1},

Кандидат ветеринарных наук,
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
Российская Федерация, 350004, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1,
abramov1527@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5839-1281

Семеновна Марина Петровна²,

Доктор ветеринарных наук, доцент,
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
Российская Федерация, 350004, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1,
sever291@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8266-5900

Кузьминова Елена Васильевна³,

Доктор ветеринарных наук, доцент,
ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии»,
Российская Федерация, 350004, г. Краснодар, ул. 1-я Линия, 1,
niva1430@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4744-0823

Канатбаев Серик Ганиевич⁴,

Доктор биологических наук, профессор,
«Западно-Казахстанская научно-исследовательская станция» филиал ТОО «Казахский
научно-исследовательский ветеринарный институт»,
Республика Казахстан, 090005, г. Уральск, улица Гагарина, 52/1,
serik_kg@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0640-4316

Оспанов Ержан Калиолдинович⁵,

Кандидат ветеринарных наук, ассоциированный профессор,
ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт»,
Республика Казахстан, 050016, Алматы, пр. Райымбека, 223,
ergan_68@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6903-3570

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ КОРМОВЫХ ДОБАВОК ДЛЯ ИСКУССТВЕННО ВЫРАЩИВАЕМЫХ ОСЕТРОВЫХ И ЛОСОСЕВЫХ РЫБ НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Аннотация. В статье представлены результаты доклинических исследований двух новых гепатопротекторных кормовых добавок для объектов аквакультуры, разработанных учеными Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. Комбинированная кормовая добавка с гепатопротекторными свойствами и комовая добавка ГлинМакс созданы из природных компонентов отечественного производства и предназначены для нормализации работы печени особо ценных видов рыб путем внесения их в продукционные корма в условиях интенсивного рыбоводства. Острый токсикологический эксперимент проведен путем однократного внутрижелудочного введения потенциально токсических доз кормовых добавок на 88 белых лабораторных крысах. Раздражающие действие образцов исследуемых средств проводилось на 4

кроликах породы белый великан методом конъюнктивальной пробы. Данными токсикометрии, а также наблюдениями за лабораторными крысами на протяжении 14 суток в постинтоксикационном периоде острого отравления установлено, что однократное внутривенное введение исследуемых образцов гепатопротекторных кормовых добавок для ценных видов рыб не вызывает выраженных признаков интоксикации и гибели, что позволяет по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» отнести данные кормовые добавки к 4 классу опасности (вещества малоопасные). В условиях токсикологического эксперимента путем изучения глазного раздражающего действия методом конъюнктивальной пробы на кроликах установлено, что образцы комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами и кормовой добавки ГлинМакс не обладают потенциальным раздражающим действием.

Ключевые слова. Гепатопротекторы, кормовые добавки, гидробионты, аквакультура, лабораторные животные, острая токсичность, раздражающее действие.

Абрамов Андрей Андреевич¹,

Ветеринария ғылымдарының кандидаты,
Федералдық мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекемесі
«Краснодар зоотехния және ветеринария ғылыми орталығы»,
Ресей Федерациясы, 350004, Краснодар қ., 1-ші қатар к-сі, 1,
abramov1527@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5839-1281

Семенов Марина Петровна*²,

Ветеринария ғылымдарының докторы, доцент,
Федералдық мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекемесі
«Краснодар зоотехния және ветеринария ғылыми орталығы»,
Ресей Федерациясы, 350004, Краснодар қ., 1-ші қатар к-сі, 1,
sever291@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8266-5900

Кузьмина Елена Васильевна³,

Ветеринария ғылымдарының докторы, доцент,
Федералдық мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекемесі
«Краснодар зоотехния және ветеринария ғылыми орталығы»,
Ресей Федерациясы, 350004, Краснодар қ., 1-ші қатар к-сі, 1;
niva1430@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4744-0823

Канатбаев Серик Ганиевич⁴

Биология ғылымдарының докторы, профессор,
«Қазақ ғылыми-зерттеу ветеринариялық институты»
ЖШС-нің филиалы «Батыс Қазақстан ғылыми-зерттеу станциясы»,
Қазақстан Республикасы, 090005, Орал қ., Гагарин к-сі, 52/1,
serik_kg@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0640-4316

Оспанов Ержан Калиолдинович⁵

Ветеринария ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор,
«Қазақ ғылыми-зерттеу ветеринария институты» ЖШС,
Қазақстан Республикасы, 050016, Алматы қ., Райымбек д-лы, 223,
ergan_68@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6903-3570

**КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕР КЕЗЕҢІНДЕ ЖАСАНДЫ ӨСІРІЛГЕН
БЕКІРЕ ЖӘНЕ ЛОСОСЬ БАЛЫҚТАРЫНА АРНАЛҒАН ЖАҢА
ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛЫҚ ЖЕМ ҚОСПАЛАРЫНЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН
ЭКСПЕРИМЕНТТІК БАҒАЛАУ**

Аңдатпа. Мақалада Краснодар зоотехния және ветеринария ғылыми орталығының ғалымдары әзірлеген аквамәдениет объектілеріне арналған екі жаңа гепатопротекторлық жемшөп қоспаларының клиникаға дейінгі зерттеулерінің нәтижелері келтірілген. Гепатопротекторлық қасиеттері бар құрама жемшөп қоспасы және ГлинМакс кесек қоспасы отандық өндірістің табиғи компоненттерінен жасалған және қарқынды балық өсіру жағдайында оларды жемге енгізу арқылы балықтың аса құнды түрлерінің бауырының жұмысын қалыпқа келтіруге арналған. Жіті токсикологиялық эксперимент 88 ақ зертханалық егеуқұйрықтарға тамақ қоспаларының ықтимал уытты мөлшерлерін бір рет асқазан ішіне енгізу арқылы жүзеге асырылады. Зерттеу құралдарының үлгілерінің тітіркендіргіш әсері конъюнктивальдық сынама әдісімен ақ алып тұқымды 4 қоянға жүргізілді. Токсикометрия деректерімен, сондай-ақ жіті уланудың интоксикациядан кейінгі кезеңінде 14 тәулік бойы зертханалық егеуқұйрықтарды бақылаумен балықтардың бағалы түрлеріне арналған гепатопротекторлық жемшөп қоспаларының зерттелетін үлгілерін бір рет асқазан ішіне енгізу улану мен өлімнің айқын белгілерін тудырмайтыны анықталды, бұл Мемлекеттік стандарт 12.1.007-76 «Зиянды заттар. Жіктелуі және жалпы қауіпсіздік талаптары» бойынша осы жемдік қоспаларды қауіптіліктің 4-классына жатқызуға (қауіптілігі төмен заттар) мүмкіндік береді. Токсикологиялық эксперимент жағдайында қояндарға конъюнктивальдық сынаманы қолдану арқылы көздің тітіркендіргіш әсерін зерттеу арқылы гепатопротекторлық қасиеттері бар құрама жемшөп қоспасының және ГлинМакс жемшөп қоспасының үлгілерінің потенциалды тітіркендіргіш әсері жоқ екендігі анықталды.

Кілт сөздер. Гепатопротекторлар, жемшөп қоспалары, аквамәдениет, зертханалық жануарлар, жіті уыттылық, тітіркендіргіш әсер.

Abramov Andrey Andreevich*¹,

PhD in Veterinary Sciences,
FSBSI “Krasnodar Scientific Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine”,
Russian Federation, 350004, Krasnodar, 1st Liniya st. 1,
abramov1527@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5839-1281

Semenenko Marina Petrovna²,

Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor,
FSBSI “Krasnodar Scientific Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine”,
Russian Federation, 350004, Krasnodar, 1st Liniya st. 1,
sever291@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8266-5900

Kuzminova Elena Vasilievna³,

Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor,
FSBSI “Krasnodar Scientific Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine”,
Russian Federation, 350004, Krasnodar, 1st Liniya st. 1,
niva1430@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4744-0823

Kanatbayev Serik Ganievich⁴

Doctor of Biological Sciences, Professor,
“West Kazakhstan Scientific Veterinary Station” branch of “Kazakh Scientific Research
Veterinary Institute” LLP, Republic of Kazakhstan, 090005, Uralsk, 52/1, Gagarina str.,
serik_kg@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0640-4316

Ospanov Yerzhan Kalioldinovich⁵,

Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor,
LLP “Kazakh Scientific Research Veterinary Institute”,
Republic of Kazakhstan, 050016, Almaty, Raiymbek Avenue 223,
ergan_68@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6903-3570

**EXPRIMENTARY SAFETY ASSESSMENT OF NEW HEPATOPROTECTIVE FEED
ADDITIVES FOR ARTIFICIALLY CULTIVATED STURGEON AND SALMON
FISH AT THE STAGE OF PRE-CLINICAL STUDIES**

Abstract. The article presents the results of pre-clinical studies of two new hepatoprotective feed additives for aquaculture objects developed by scientists of the Krasnodar Scientific Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine. The combined feed additive with hepatoprotective properties and the feed additive GlinMax are created from natural components of domestic production and are intended to normalize the liver function of especially valuable fish species by adding them to production feeds under conditions of intensive fish farming. An acute toxicological experiment was conducted by single intragastric administration of potentially toxic doses of feed additives on 88 white laboratory rats. The irritant effect of the samples of the studied products was carried out on 4 white giant rabbits using the conjunctival test. Toxicometry data, as well as observations of laboratory rats for 14 days in the post-intoxication period of acute poisoning, showed that a single intragastric administration of the studied samples of hepatoprotective feed additives for valuable fish species does not cause pronounced signs of intoxication and death, which allows to classify these feed additives as hazard class 4 (low-hazard substances) according to GOST 12.1.007-76 “Harmful Substances. Classification and General Safety Requirements”. In the conditions of a toxicological experiment by studying the eye irritant effect using the conjunctival test on rabbits, it was determined that the samples of the combined feed additive with hepatoprotective properties and the GlinMax feed additive do not have a potential irritant effect.

Keywords. Hepatoprotectors, feed additives, aquatic organisms, aquaculture, laboratory animals, acute toxicity, irritant effect.

Введение. Рыбоводство является динамично развивающейся отраслью. В соответствии с распоряжением правительства Российской Федерации от 7 февраля 2025 г № 253-р наращивание объемов выпуска продукции по рыбоводческой отрасли позволит достичь следующих значений: объем производства продукции (рыбоводства),

включая посадочный материал: в 2026 году – 432 тыс. тонн (базовый вариант), 420 тыс. тонн (консервативный вариант); в 2030 году – 618 тыс. тонн (базовый вариант), 502 тыс. тонн (консервативный вариант) [1].

В современных условиях промышленного рыбоводства вопросы полноценного, сбалансированного кормления являются одними из главных для обеспечения высокой продуктивности и сохранности рыбы. Качество кормов должно удовлетворять потребности рыб во всех питательных веществах, необходимых для их роста и продуктивности. Большое значение при этом придается совершенствованию норм кормления рыбы, правильному балансированию питательных веществ в комбикормах с целью сокращения затрат кормов при выращивании рыбы. Особенно это важно потому, что доля кормов в структуре себестоимости продукции составляет 60–70 % и более.

При выращивании осетровых и лососевых рыб особое внимание необходимо уделять составу кормов, что даст возможность получить максимальные показатели скорости роста и выживаемости при минимальных затратах.

До сих пор нет единой эффективной системы ветеринарного обеспечения отрасли выращивания особо ценных видов рыб. А резкое подорожание и снижение объема поставок качественных полнорационных импортных кормов в последние годы привело к стихийному развитию отечественных производителей, качество продукции которых пока не достигло уровня зарубежных аналогов [2].

На всех этапах выращивания рыбы, независимо от специализации рыбоводческого хозяйства (продажа молоди, получение икры, выращивание до товарной массы, племенное выращивание), в данной отрасли качество кормов играет важную роль [3].

При интенсивных методах кормления, где практически 100 % продукции получают за счет полнорационных комбикормов, возникает ряд обменных патологий, вызванных неполноценностью или недоброкачеством компонентов ПК, нарушениями технологии выращивания, физиологически неверным режимом кормления. Наиболее уязвимой системой для пагубных воздействий такого рода является гепатобилиарная, обеспечивающая постоянство внутренней среды организма, выполняющая множество эндокринных и экзокринных функций, в том числе детоксикацию экзо- и эндотоксинов.

Гепатопротекторы – собирательный термин, который включает в себя название группы гепатозащитных средств, предназначенных для нормализации функции и метаболизма печени при ее повреждениях [4]. Не являясь этиотропными средствами, гепатопротекторы обладают патогенетической направленностью, препятствующей воздействию на печень повреждающих факторов. Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г.: «высокая абсорбция, эффект «первого прохождения» через печень, способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их, способность оказывать противовоспалительный эффект, антифибротические свойства, стимуляция регенерации печени, естественный метаболизм при патологии печени, экстенсивная энтерогепатическая циркуляция, отсутствие токсичности» [5]. Согласно этим требованиям конечной целью применения таких фармакологических средств являются уменьшение воспалительных и дистрофических изменений в печени, усиление репаративных процессов в гепатоцитах, ослабление фиброгенеза, уменьшение гистологических изменений ткани печени и как следствие – снижение риска формирования осложнения печеночных заболеваний.

При всем разнообразии гепатопротекторов, в их основе лежит устранение повреждения гепатоцитов, в результате чего восстанавливаются синтетическая и детоксикационная функции печени. Таким образом, действие большинства

гепатопротекторов основывается на коррекции отдельных систем патогенеза гепатозов (стабилизация клеточных мембран, обезвреживание токсинов и т.д.) [6].

Для профилактики и лечения различных заболеваний печени все шире используются антиоксиданты. Они замедляют или полностью ингибируют процессы свободнорадикального окисления, действуют на стадии образования свободных радикалов, их связывания и разрушения, а также утилизации продуктов окисления, из которых образуются новые радикалы. Особое внимание уделяется антиоксидантам природного происхождения [7].

Перспективным источником биологически активных соединений с антиоксидантными и антирадикальными свойствами считается применение биофлавоноидов, обладающих малой токсичностью, широтой терапевтического действия, а также возможностью длительного применения без риска возникновения побочных реакций. Опубликованы многочисленные данные по гепатозащитному действию флавоноидов.

К сожалению, на сегодняшний день, несмотря на обширный арсенал современных гепатозащитных средств, отечественных гепатопротекторов для гидробионтов, обладающих анитоксической, антиоксидантной и гепатопротекторной активностью, эффективными фармакологическими свойствами, низкой токсичностью и отсутствием побочного действия, не разработано. Перспективным направлением в этом плане может стать разработка и внедрение в практику рыбоводов эффективных фармакологических гепатопротекторных средств на основе преимущественно природных компонентов, которые позволят сохранить функции печени рыбы на физиологически нормальном уровне в течение всего периода выращивания [2].

При этом внедрение новых современных кормовых добавок в клиническую практику осуществимо лишь при условии детального изучения их специфической фармакологической активности и безопасности для животных и человека.

Обязательным условием в ходе изучения новых фармакологических средств является проведение токсикологических исследований на лабораторных животных. Изучение общетоксического действия новых препаратов и кормовых добавок позволяет решать следующие задачи:

- определить переносимые и токсические дозы;
- выявить наиболее чувствительные к изучаемому фармакологическому средству органы и системы организма, характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость повреждающих процессов;
- изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения фармакологического средства.

С учетом изложенного выше обзора, для снижения патологических процессов в печени независимо от их генеза и клинических проявлений, возникает необходимость разработки средств фармакопрофилактики и фармакотерапии гепатопатий у осетровых и лососевых рыб, выращиваемых на объектах аквакультуры, и изучения их основных токсикометрических характеристик. Целью данной статьи является представление доклинических исследований двух новых российских кормовых добавок для гидробионтов, разработанных в Краснодарском научном центре по зоотехнии и ветеринарии.

Материалы и методы исследования. Объекты исследования:

Комбинированная кормовая добавка с гепатопротекторными свойствами (КД 1) – комплексное средство, представляющее собой однородный сыпучий порошок от светло-желтого до серо-желтого цвета, без выраженного запаха. Не гигроскопичен. С водой

образует суспензию. Основной упор при выборе компонентов был направлен на природные соединения, содержащие в своем составе высокую концентрацию естественных флавоноидов и других гепатотропных веществ преимущественно природного происхождения.

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

Для оценки общетоксических свойств разработанных кормовых добавок был проведен эксперимент по определению острой токсичности: на лабораторных животных (классическая модель – белые крысы).

Представленный эксперимент был проведен в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под общей редакцией проф. Р.У. Хабриева (2005), «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (часть первая) под редакцией А.Н. Миронова (2012), Правилами проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения (Приказ Минсельхоза РФ от 14 марта 2025 г. №153 «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения»), ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» [8].

Опыт на лабораторных крысах проводился в виварии Краснодарского НИВИ. Для проведения эксперимента было сформировано 11 групп белых лабораторных крыс (диапазон масс животных – 225–237 г) – по 5 опытных групп на каждую из кормовых добавок и 1 общая контрольная группа (n=8, по 4 самки и 4 самца). Самцы и самки каждой группы содержались в отдельных клетках.

Исследуемые образцы кормовых добавок вводились крысам однократно в виде 30 % водной суспензии при помощи атравматичного пищеводного зонда непосредственно в желудок (рисунок 1–2). В эксперименте использовались следующие диапазоны доз, г/кг: для комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами (КД 1): 7,6–5,6–4,1–3,2–1,7; для кормовой добавки ГлинМакс (КД 2): 8,5–6,0–4,5–3,0–1,5. Перед внутрижелудочным введением животные выдерживались на голодной диете 12 часов. Крысам контрольной группы вводилась дистиллированная вода в объеме 5,0 мл на животное (таблица 1). Перед проведением зондирования каждая крыса, участвующая в эксперименте, подвергалась кратковременной ингаляционной анестезии с применением изофлурана – препарата для ингаляционного наркоза, который вызывает быстрое наступление общей анестезии и быстрый, без побочных эффектов, выход из нее.



Рисунок 1 – Введение образца комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами (КД 1) в желудок лабораторной крысы 1 опытной группы



Рисунок 2 – Введение образца кормовой добавки ГлинМакс (КД 2) в желудок лабораторной крысы 1 опытной группы

Таблица 1 – Схема проведения эксперимента на лабораторных крысах

Группа	Доза, г/кг	Путь введения	Ср. объем введения, мл/жив.	Кратность, всего/за 24 ч.	Количество животных в группе		Период наблюдения, дней
					самцов	самок	
Контроль	<i>Aqua Destillata</i>	в/ж	5,0	1	4	4	14
Кормовая добавка с гепатопротекторными свойствами (КД 1)							
1 опытная	7,6	в/ж	5,0	1	4	4	14
2 опытная	5,6	в/ж	4,0	1	4	4	14
3 опытная	4,1	в/ж	3,5	1	4	4	14
4 опытная	3,2	в/ж	3,0	1	4	4	14
5 опытная	1,7	в/ж	1,8	1	4	4	14
Кормовая добавка ГлинМакс (КД 2)							
1 опытная	8,5	в/ж	5,0	1	4	4	14
2 опытная	6,0	в/ж	4,0	1	4	4	14
3 опытная	4,5	в/ж	3,5	1	4	4	14
4 опытная	3,0	в/ж	3,0	1	4	4	14
5 опытная	1,5	в/ж	1,8	1	4	4	14

Общая продолжительность мониторинга за живыми объектами при исследовании острой токсичности кормовых добавок составила 14 суток. Учет и регистрация параметров жизнедеятельности осуществлялись ежедневно и индивидуально по каждой особи, участвующей в эксперименте [8].

При этом оценка состояния крыс в течение первых суток проводилась в виде непрерывного наблюдения. Далее осуществлялась регулярная визуальная клиническая оценка общего состояния животных: особенности поведения, потребление корма и воды,

двигательная активность, реакция на внешние раздражители, характер дыхания, состояние шерстного покрова, проявление симптомов интоксикации, возможная гибель.

Учет массы тела крыс проводился индивидуально до начала исследования, в день дачи кормовых добавок и каждые последующие 7 дней экспериментального периода (3 взвешивания).

В следующем доклиническом эксперименте изучение раздражающего действия образцов исследуемых кормовых добавок проводилось методом конъюнктивальной пробы, выполнение которой необходимо для определения потенциальной возможности субстанции оказывать раздражающий эффект на ткани глаза, как универсальной модели многослойного внешнего защитного барьера организма. За 24 часа до начала испытания визуально проверялись оба глаза каждого кролика на предмет обнаружения отклонений от нормы (патологии выявлены не были).

Для постановки пробы четырем подопытным кроликам в верхний отдел конъюнктивального мешка глаза закапывалось по 0,1 мл образцов кормовых добавок (двум кроликам – КД 1, двум кроликам – КД 2; в виде 20 % суспензии, приготовленной на 1 % водной взвеси крахмала). Во второй (контрольный) глаз вводилось по 0,1 мл дистиллированной воды. После инстилляции веки соединяли и держали в таком положении в течение 1 секунды (рисунок 3).



Рисунок 3 – Закапывание кроликам 0,1 мл 30 % суспензии образцов исследуемых кормовых добавок (КД1 – справа, КД 2 – слева) в верхний отдел конъюнктивального мешка глаза

Глаза всех кроликов осматривали в двух контрольных точках: через 30 минут и 24 часа после воздействия. При офтальмологическом обследовании учитывалось общее состояние слизистой оболочки глаза и век, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, секрецию слезы по следующей шкале в баллах (таблица 2):

Таблица 2 – Оценка реакции при офтальмологическом обследовании

Реакция	Оценка в баллах
1. Роговица Степень помутнения (площадь поражения)	
Отсутствие	0

Генерализованное или диффузное помутнение, детали радужной оболочки хорошо различимы	1*
Легко различимое полупрозрачное помутнение, детали радужной оболочки замутнены	2*
Опалесцирующее помутнение, детали радужной оболочки не различимы, размер зрачка определить невозможно	3*
Помутнение светонепроницаемо, радужная оболочка не видна	4*
Площадь пораженной роговицы	
Одна четверть (или менее)	0
Более одной четверти, но меньше половины	1
Более половины, но меньше трех четвертей	2
Более трех четвертей и площадь всего глаза	3
2.Радужная оболочка	
Нормальная	0
Складчатость выше нормы, заметное набухание, сосуды инъецированы (один или все указанные симптомы), радужная оболочка реагирует на свет (реакция положительная)	1*
Реакция на свет отсутствует, увеличение кровоизлияний (один или все симптомы)	2*
3.Конъюнктив	
Краснота (относится к конъюнктиве век и глазного яблока, исключая роговицу и радужную оболочку)	
Нормальные сосуды	0
Сосуды заметно инъецированы (выше нормы)	1
Более выраженная диффузная краснота, отдельные сосуды плохо различимы	2*
Диффузная резко выраженная краснота	3*
Хемоз (отек конъюнктивы)	
Отсутствие отека	0
Слегка заметный отек (включая мигательную перепонку)	1
Выраженный отек с частичным выворотом века	2*
Отек с половинным закрытием века	3*
Отек с закрытием века от половинного до полного	4*
Выделения	
Отсутствие выделений	0
Незначительные выделения, отличающиеся от нормальных (не учитывать наличие выделений во внутреннем углу глаза, наблюдаемое и у контрольных животных)	1
Выделения на веках и шерсти вокруг глаз	2
Выделения на веках, шерсти вокруг глаз и значительной площади мордочки	3 *
*Положительный результат	

Результаты обследования каждого животного суммировались, делились на количество контрольных точек, после чего выносилось заключение о степени и характере поражения глаз при действии на него изучаемых средств (таблица 3).

Таблица 3 – Классификация по выраженности раздражающих свойств изучаемых средств на глаза

Выраженность раздражающего действия	Средний суммарный балл
Резко выраженное	более 11
Выраженное	7 – 10

Умеренное	4 – 6
Слабое	1 – 3
Отсутствие	0

Результаты и их обсуждения. На основании проведенных исследований при однократном внутривенном введении образцов кормовых добавок КД 1 и КД 2 установлено отсутствие гибели опытных крыс в течение всего периода наблюдений.

При пероральном введении образцов кормовых добавок у всех крыс опытных и контрольной групп в течение первых 5–25 минут после введения наблюдалось угнетенное состояние, предположительно связанное с выходом из кратковременной анестезии и внутривенным одновременным введением предельного для крыс данной массы объема жидкости. По истечении указанного времени физиологическое состояние всех крыс контрольной и опытных групп восстановилось, соответствуя видовым и возрастным нормам для данного вида животных.

В группах опытных крыс, получавших наибольшие дозы исследуемых образцов (1 и 2 опытные группы по каждой кормовой добавке), разведенные соответственно в большем объеме дистиллированной воды (4–5 мл на животное) и у животных контрольной группы (5 мл на животное) эффект кратковременного ухудшения общего состояния продолжался до 15–25 минут, тогда как в 4–5 опытных группах, где применялся наименьший объем разведенных исследуемых образцов (3,0–1,8 мл на животное) эффект сохранялся в течение 5–10 минут, что подтверждает верность сделанных выводов о природе наблюдаемого явления.

Спустя 30 минут после введения образцов комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами и кормовой добавки ГлинМакс состояние крыс всех опытных групп не отличалось от контрольных аналогов. Грызуны активно умывались, чистили шерсть, адекватно реагировали на внешние раздражители. Дефекация и консистенция кала были в норме, мочеиспускание частое (в течение 1–2,5 часов после введения образцов кормовых добавок). Аппетит полностью нормализовался спустя 1,5–2 часа после манипуляций по введению исследуемых образцов. Патологических изменений в состоянии кожи, шерсти, видимых слизистых оболочек установлено не было.

При дальнейшем наблюдении за лабораторными крысами (ежедневно в течение 14 дней) никаких существенных различий в клиническом состоянии опытных и контрольных особей зафиксировано не было, их состояние соответствовало видовой и возрастной норме.

Измерение масс тела опытных и контрольных крыс, в контрольных точках эксперимента (перед введением, на 7 и 14 сутки опыта) выявило увеличение прироста массы тела в опытных группах в сравнении с контролем. Так средняя разница с контролем по опытным группам крыс составила: в группах с КД 1 – 6,8 %, с КД 2 – 4,1 % (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика массы тела лабораторных крыс в эксперименте по определению острой пероральной токсичности комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами и кормовой добавки ГлинМакс

Группы	1 день опыта	7 день опыта	14 день опыта	Прирост массы тела, %
Пероральное введение образца (M±m; n=8)				
Контрольная	228,4±2,91	230,6±2,73	233,4±2,45	2,19
КД 1				

Опытная 1	230,1±2,58	232,6±2,31	235,2±2,83	2,22
Опытная 2	228,1±2,96	230,19±3,11	233,6±2,52	2,41
Опытная 3	229,7±3,23	232,2±3,49	235,4±3,13	2,48
Опытная 4	232,5±2,87	234,8±3,17	237,7±2,65	2,24
Опытная 5	230,5±2,86	233,8±3,12	235,9±3,35	2,34
КД 2				
Опытная 1	232,8±3,33	234,5±2,91	238,0±3,27	2,23
Опытная 2	230,4±4,76	233,1±3,64	235,7±3,37	2,30
Опытная 3	233,5±2,53	235,8±2,39	238,9±2,93	2,31
Опытная 4	229,9±3,29	233,5±2,96	235,2±3,07	2,31
Опытная 5	231,7±4,66	234,5±4,42	236,9±4,11	2,24

Объективных признаков интоксикации входе 14 дневного периода наблюдений не было установлено ни у одного из подопытных живых объектов. LD₁₀₀ и LD₅₀ не были определены, так как падеж не был зафиксирован ни в одной из опытных групп.

Следующим этапом доклинических исследований новых гепатопротекторных кормовых добавок явилось определение их потенциального раздражающего действия на слизистые оболочки путем проведения конъюнктивальной пробы на кроликах.

Сразу после закапывания образца комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами (КД 1) у животных фиксировалось частое моргание, кролики терли лапой глаз (в течение первых 5–10 секунд), что, вероятно, связано с попаданием мелких нерастворимых частиц суспензии на слизистую глаза.

При визуальном осмотре через 30 минут наблюдалось незначительное покраснение конъюнктивы и роговицы глаза (помутнение роговицы отсутствовало), вызванное механической травматизацией слизистых нерастворимыми частицами кормовой добавки. В следующей контрольной точке – через 24 часа изменений раздражающего характера (зуда, сужения зрачка, гиперемии слизистой, сосудистой реакции, изъязвлений конъюнктивы, рубцовых изменений век, помутнения роговицы) выявлено не было (рисунок 4).



Рисунок 4 – Незначительная гиперемия конъюнктивы и роговицы глаза опытного кролика через 30 минут после закапывания КД 1 (слева);

Отсутствие видимых изменений слизистой оболочки и роговицы глаза опытного кролика через 24 часа после закапывания образца КД 1 (справа)

Сразу после закапывания кормовой добавки ГлинМакс (КД 2) у животных фиксировали только частое моргания в течение 3–5 секунд.

При визуальном осмотре через 30 минут и 24 часа изменений раздражающего характера (зуда, сужения зрачка, гиперемии слизистой, сосудистой реакции, изъязвлений конъюнктивы, рубцовых изменений век, помутнения роговицы) выявлено не было (рисунок 5).



Рисунок 5 – Отсутствие видимых изменений слизистой оболочки и роговицы глаза опытного кролика через 30 минут (слева) и через 24 часа (справа) после закапывания образца кормовой добавки ГлинМакс

Средний суммарный балл влияния исследуемого образца комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами (КД 1) на слизистые оболочки глаз у обоих кроликов по двум контрольным точкам составил 0,5 балла, кормовой добавки ГлинМакс (КД 2) – 0 баллов, что согласно классификатору по выраженности раздражающих свойств изучаемых средств на глаза соответствует значению отсутствия раздражающего действия у исследуемых средств.

Таким образом, в ходе проведения конъюнктивальной пробы установлено, что образцы исследуемых гепатопротекторных кормовых добавок не оказывают раздражающего действия при воздействии на слизистые оболочки глаза и век, сосудов склеры и роговицы.

Заключение. Проведенными экспериментальными исследованиями острой токсичности установлено, что однократное внутрижелудочное введение половозрелым здоровым нелинейным крысам возможных токсических доз исследуемых образцов комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами (КД 1) и кормовой добавки ГлинМакс (КД 2) не вызывает гибели теплокровных животных, а также не оказывает выраженного токсического действия на клиническое состояние и динамику массы их тела. В связи с этим для данных кормовых добавок абсолютная LD_{100} и средняя LD_{50} летальные дозы не установлены.

Данными токсикометрии, а также наблюдениями за лабораторными крысами на протяжении 14 суток в постинтоксикационном периоде острого отравления установлено, что однократное внутрижелудочное введение исследуемых образцов гепатопротекторных кормовых добавок для ценных видов рыб не вызывает выраженных признаков интоксикации и гибели, что позволяет по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные

вещества. Классификация и общие требования безопасности» отнести данные кормовые добавки к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

В условиях токсикологического эксперимента путем изучения глазного раздражающего действия методом конъюнктивной пробы на кроликах установлено, что образцы комбинированной кормовой добавки с гепатопротекторными свойствами и кормовой добавки ГлинМакс не обладают потенциальным раздражающим действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Рубан, Г.И. О состоянии осетровых в России [Текст] / Г. И. Рубан, Р. П. Ходоревская, В. Н. Кошелев // Астраханский вестник экологического образования. – № 1 (31). – 2015. – С. 42-50.
- 2 Абрамов, А.А. Рыбоводно-биологические показатели молоди осетровых рыб при применении профилактических кормов с гепатопротекторными свойствами [Текст] / А. А. Абрамов, М. П. Семенов, Е. А. Максим и др. // Ветеринария Кубани. – 2023. – № 3. – С. 54–56. – DOI 10.33861/2071-8020-2023-3-54-56.
- 3 Остренко, К.С. Использование сорбционной кормовой добавки в кормлении молоди рыб [Текст] / К. С. Остренко, Н.А. Юрина, Е.В. Чернышов, А.Н. Овчарова // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2020. – № 3. – С. 98–105. – DOI 10.25687/1996-6733.prodanimbio.2020.3.98-105.
- 4 Мараховский, Ю.Х. Клиническая оценка потенциальных возможностей и ограничений гепатопротекторов [Текст] / Ю.Х. Мараховский // Рецепт. – 2005. – Т.39. – № 1. – С. 42-50.
- 5 Оковитый, С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов [Текст] / С.В. Оковитый // Журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. – 2002. – № 3. – С. 28-38.
- 6 Бурков, П.В. Изучение влияния модифицированных цитотоксинов «Геприм для кур» на морфологические характеристики печени [Текст] / П.В. Бурков, П.Н. Щербаков, Н.П. Щербаков // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2014. – № 12 (122) – С. 108-113.
- 7 Сергеева, Е. О. Влияние флавоноидов на механизмы развития окислительного стресса при токсических поражениях печени: Дис. ... канд. фарм. наук [Текст]. Пятигорск, 2007. – 202 с.
- 8 Пархоменко, С. А. Параметры острой токсичности препарата, предназначенного для применения в аквакультуре [Текст] / С. А. Пархоменко, А. А. Абрамов, Е. В. Кузьминова // Ветеринария Северного Кавказа. – 2025. – № 10. – С. 289-301. – DOI 10.24412/cl-37120-2025-10-289-301.

REFERENCES

- 1 Ruban, G.I. O sostoyanii osetrovyyh v Rossii [On the state of sturgeon in Russia] / G. I. Ruban, R. P. Hodorevskaya, V. N. Koshelev // Astrahanskij vestnik ekologicheskogo obrazovaniya. – № 1 (31). – (2015). 42-50 s. – (In Rus).
- 2 Abramov, A.A. Rybovodno-biologicheskie pokazateli molodi osetrovyyh ryb pri primenenii profilakticheskikh kormov s gepatoprotekturnymi svojstvami [Fish-breeding and biological parameters of young sturgeon fishes when using prophylactic feeds with hepatoprotective properties] / A. A. Abramov, M. P. Semenenko, E. A. Maksim i dr. // Veterinariya Kubani. – (2023). – № 3. – 54—56 s. – DOI 10.33861/2071-8020-2023-3-54-56 – (In Rus).
- 3 Ostrenko, K.S. Ispol'zovanie sorbcionnoj kormovoj dobavki v kormlenii molodi ryb [Use of sorption feed additive in feeding young fish] / K. S. Ostrenko, N.A. Yurina, E.V. Chernyshov,

-
- A.N. Ovcharova // Problemy biologii produktivnyh zivotnyh. – (2020). – № 3. – 98–105 s. – DOI 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.3.98-105 – (In Rus).
- 4 Marahovskij, YU.H. Klinicheskaya ocenka potencial'nyh vozmozhnostej i ogranichenij gepatoprotektorov [Clinical evaluation of the potential and limitations of hepatoprotectors] / YU.H. Marahovskij // Recept. – 2005. – T.39. – № 1. – 42-50 s. – (In Rus).
- 5 Okovityj, S.V. Klinicheskaya farmakologiya gepatoprotektorov [Clinical pharmacology of hepatoprotectors] / S.V. Okovityj // ZHurnal po klinicheskoj farmakologii i racional'noj farmakoterapii. – (2002). – № 3. – 28-38 s. – (In Rus).
- 6 Burkov, P.V. Izuchenie vliyaniya modificirovannyh citotoksinov «Geprim dlya kur» na morfologicheskie harakteristiki pecheni [Study of the influence of modified cytotoxins "Geprim for chickens" on the morphological characteristics of the liver] / P.V. Burkov, P.N. Shcherbakov, N.P. Shcherbakov // Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. – (2014). – № 12 (122) – 108-113 s. (In Rus).
- 7 Sergeeva, E. O. Vliyanie flavonoidov na mekhanizmy razvitiya okislitel'nogo stressa pri toksicheskikh porazheniyah pecheni: Dis. ... kand. farm. nauk [The influence of flavonoids on the mechanisms of oxidative stress development in toxic liver damage]. Pyatigorsk, (2007). – 202 s. – (In Rus).
- 8 Parhomenko, S. A. Parametry ostroj toksichnosti preparata, prednaznachennogo dlya primeneniya v akvakul'ture [Acute toxicity parameters of the drug intended for use in aquaculture] / S. A. Parhomenko, A. A. Abramov, E. V. Kuz'minova // Veterinariya Severnogo Kavkaza. – (2025). – № 10. – S. 289-301. – DOI 10.24412/cl-37120-2025-10-289-301s. – (In Rus).