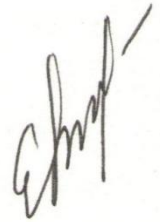


На правах рукописи



ЛОЩИНИНА ЕВГЕНИЯ ВИКТОРОВНА

**ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТА «ГЕПАСЕЙФ» ПРИ ГЕПАТИТАХ ЖИВОТНЫХ**

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Саратов 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования
«Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»

- Научный руководитель:** доктор ветеринарных наук
Волков Алексей Анатольевич
- Официальные оппоненты:** **Никулин Иван Алексеевич**
доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный аграрный университет
им. Императора Петра I», профессор кафедры
«Терапии и фармакологии»
- Ермаков Алексей Михайлович**
доктор биологических наук, профессор ГНУ «Северо-
Кавказский зональный научно-исследовательский
ветеринарный институт РАСХН», лаборатория общей
патологии и лучевой диагностики, главный научный
сотрудник.
- Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный
университет имени В.Я. Горина»

Защита диссертации состоится «27» ноября 2015 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.061.01 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова» по адресу: г. Саратов, ул. Соколова, д.335, учебный комплекс № 3, диссертационный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» и на сайте sgau.ru

Отзывы направлять ученому секретарю диссертационного совета по адресу: 410012, г. Саратов, Театральная площадь, 1. E-mail: vetdust@mail.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Егунова Алла Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последнее время особое внимание в ветеринарной медицине уделяется проблеме роста заболеваний гепатобилиарной системы животных. Как показывает статистика, патологии печени занимают до 25% от всех незаразных болезней. (Уша Б.В., Концевова А.А., Беляков И.М., 2012)

Печень является центральным органом метаболизма, кроме того, печень активно участвует в пищеварении, дезинтоксикации токсических веществ, поступающих из ЖКТ, а также попадающих в организм извне, поддержании гомеостаза и т.д. Поэтому нарушение её функциональной активности ведёт к значительным нарушениям жизнедеятельности всего организма (Ажунова Т.А., 1998).

К сожалению, в арсенале практикующего ветеринарного врача недостаточно представлен спектр эффективных, доступных по цене и при этом удобных в применении гепатопротекторных препаратов. Все это делает весьма актуальным поиск эффективных средств или их комбинаций, позволяющих осуществлять эффективную терапию патологий печени.

Флавоноиды, выделяемые из лекарственного растения расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) (L. Gaerth), относятся к наиболее перспективным препаратам, отвечающим требованиям современной гепатологии. (Loguercio С., Festi D., 2011) Являясь сильными антиоксидантами, они способны инактивировать свободные радикалы, блокировать рецепторы и транспортные системы на клеточной мембране, которые обеспечивают перенос токсических веществ в клетку, блокировать липооксигеназы и циклооксигеназы, тем самым оказывая противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиканцерогенное действие. (Kren V., Walterova D., 2005).

Степень ее разработанности. Современная фармацевтика предлагает широкий спектр лекарственных препаратов как медицинских, так и ветеринарных, изготавливаемых на основе экстракта плодов расторопши пятнистой, таких как, Силибинин, Карсил, Гепатовет, Легалон, Гепадестал, Флавобион и другие. (Староверов С.А., Волков А.А., Козлов С.В., 2012). Основными действующими веществами этих препаратов являются флавоноиды – силибин А и В, изосилибин А и В, изосиликристиин, силикристиин и силидианин. Однако флавоноиды обладают слабой растворимостью, как в гидрофильных, так и в липофильных растворителях. Поэтому все названные выше препараты выпускаются в форме суспензий и таблеток для орального введения, что значительно снижает биодоступность лекарственного вещества, усложняет дачу препарата больным животным, и соответственно снижает терапевтическую эффективность. Одним из методов повышения биодоступности лекарственных веществ является применение полимерных матриц (мицелл) (Матвеев А. В., Коняева Е. И., 2011).

В этой связи фирмой ООО «НВЦ Агроветзащита» разработана инъекционная форма препарата «Гепасейф», имеющая в своем составе экстракт плодов расторопши пятнистой в мицеллярной форме, витамин Е, растворитель и соразтворитель на водной основе. Таким образом, оригинальный инъекционный гепатопротекторный препарат «Гепасейф», созданный на основе полимерной матрицы (мицелл), позволяющей значительно повысить биодоступность изомерных биофлавоноидных соединений расторопши пятнистой и снизить побочные явления, является решением актуальной для современной ветеринарии проблемы разработки эффективных и доступных по цене гепатопротекторных

препаратов. Это определяет предмет наших исследований, поскольку на момент начала исследований по разработке препарата «Гепасейф», его доклиническая и клиническая часть не были изучены. Работа выполнялась в рамках договора НИОКР 20/12В от 10.05.2012.

Цель и задачи. Целью работы являлась оценка безопасности и эффективности применения препарата «Гепасейф» при гепатитах животных.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- обосновать безопасность применения препарата «Гепасейф» по результатам доклинического исследования;
- дать оценку гепатопротекторной активности препарата «Гепасейф»;
- изучить терапевтическую эффективность препарата «Гепасейф» при лечении собак и кошек больных гепатитами;
- изучить терапевтическую эффективность препарата «Гепасейф» при лечении поросят с токсической дистрофией печени;
- обосновать экономическую эффективность и целесообразность применения препарата «Гепасейф» в свиноводстве.

Объект исследований. Собаки и кошки с воспалительными заболеваниями печени. Больные токсической гепатодистрофией поросята. Лабораторные животные (белые мыши, белые крысы, кролики, морские свинки). Препарат «Гепасейф».

Предмет исследования. Состояние гомеостаза организма животных. Фармако-токсикологические свойства препарата «Гепасейф». Кровь лабораторных животных, поросят, собак и кошек.

Научная новизна. Впервые:

- установлены параметры острой и хронической токсичности препарата «Гепасейф» в эксперименте на лабораторных животных, изучены переносимость и фармакокинетические параметры препарата «Гепасейф»;
- определено гепатопротекторное действие нового препарата «Гепасейф»;
- установлена терапевтическая эффективность препарата «Гепасейф» при лечении гепатитов у мелких домашних животных;
- установлена терапевтическая и экономическая эффективность препарата «Гепасейф» при лечении поросят с токсической дистрофией печени.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложен новый инъекционный лекарственный препарат «Гепасейф», синтезированный на основе изомерных биофлавоноидных соединений расторопши пятнистой, обладающий выраженными гепатопротекторными свойствами. Экспериментально доказана безопасность и эффективность применения, обоснована схема назначения препарата при лечении заболеваний печени у поросят и мелких домашних животных.

В работе, в эксперименте на лабораторных животных, установлены параметры острой и хронической токсичности препарата «Гепасейф», а также получены сведения о его переносимости и фармакокинетике, которые свидетельствуют о том, что данный препарат обладает высокой биодоступностью и относится к препаратам 4-го класса опасности. Установлено, что препарат «Гепасейф» относится к умеренно кумулятивным соединениям (3 класс опасности), не обладает сенсibiliзирующим действием, не вызывает угнетения Т- и В-клеточного звена иммунитета и не обладает эмбриотоксическим действием.

Определено гепатопротекторное действие нового препарата «Гепасейф».

Установлена терапевтическая эффективность применения препарата «Гепасейф» при лечении токсической дистрофии печени у поросят и гепатитов у мелких домашних животных, что позволяет рекомендовать его применение практической ветеринарной службе в свиноводстве и клинической практике лечения собак и кошек. Определена экономическая эффективность и целесообразность применения препарата «Гепасейф» при лечении поросят с токсической дистрофией печени начального периода дорастивания. Наиболее целесообразной дозой препарата при лечении заболеваний печени является дозировка 0,1 мл/кг массы животного. Эффективность препарата «Гепасейф» при лечении поросят с токсической дистрофией печени, острого гепатита собак и хронического гепатита кошек составляет 100%.

В работе получены материалы, которые используются:

- специалистами ветеринарных клиник различных организационно - правовых форм собственности при лечении заболеваний печени у собак, кошек;
- в учебном процессе ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ имени Н.И. Вавилова» при изучении дисциплин: клиническая диагностика, внутренние незаразные болезни, фармакология, на курсах повышения квалификации и переподготовки ветеринарных специалистов;
- в научной и исследовательской работе организаций биологического и ветеринарного профиля, а также при написании учебных пособий, методических рекомендаций и монографий.

Методология и методы исследования. Методика исследований основана на применении современного сертифицированного оборудования. Экспериментальные и клинические исследования выполнены с использованием методики планирования экспериментов путем формирования (по принципу аналогов) подопытных и контрольных групп поросят больных токсической дистрофией печени, собак и кошек с воспалительными заболеваниями печени. При обработке экспериментальных и клинических данных были использованы методы математической статистики с применением современных технических средств.

Положения, выносимые на защиту:

- фармако – токсикологическая характеристика препарата «Гепасейф»;
- гепатопротекторное действие препарата «Гепасейф»;
- терапевтическая эффективность препарата «Гепасейф» при лечении собак и кошек больных гепатитами;
- терапевтическая и экономическая эффективность препарата «Гепасейф» при лечении поросят с токсической дистрофией печени;

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения, заключение и практические предложения, сформулированные в диссертации, отвечают целям и задачам работы, а клинические, диагностические и экспериментальные исследования проведены на сертифицированном современном оборудовании. Достоверность полученных результатов проанализирована и подтверждается статистической обработкой данных.

Результаты диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на ежегодных научно - практических конференциях профессорско - преподавательского состава, научных сотрудников и аспирантов ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» (Саратов, 2012 - 2014), Международной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию СГАУ им. Н.И Вавилова (Саратов, 13-14 марта 2013), Congress «Animal hygiene, health and welfare as corner stones of sustainable animal

production» (China, 2013), на II этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Министерства сельского хозяйства Российской Федерации по Центральному федеральному округу в ФГБОУ ВО «Казанская ветеринарная академия им. Н. Э. Баумана» (Казань, 2014); на III этапе Всероссийского конкурса на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Министерства сельского хозяйства Российской Федерации в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская академия ветеринарной медицины» (Санкт-Петербург, 2014).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, которые отражают основное содержание диссертации. Общий объем составляет 4,65 п.л., из которых 4,0 п.л. принадлежат лично соискателю. В том числе, 3 статьи в рецензируемых научных журналах, включённых в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 2 статьи в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 157 листах машинописного текста и включает: введение, обзор научной литературы, собственные исследования, включающие разделы: материалы и методы, результаты собственных исследований, их обсуждение, заключение, производственные рекомендации, список литературы, список сокращений и 9 приложений. Список литературы содержит 161 источник, в том числе 67 иностранных. Работа содержит 49 таблиц, 9 иллюстраций.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена на кафедре «Болезни животных и ветеринарно-санитарной экспертизы» факультета «Ветеринарной медицины и биотехнологии» ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ им. Н.И. Вавилова», в клинике для животных «Doctor-Vet» г. Саратов, а также в учебно – опытном хозяйстве «Муммовское» Аткарского района Саратовской области в период 2011 – 2014 гг.

Экспериментальная часть диссертационной работы делилась на три этапа.

На первом этапе изучали фармако - токсикологические свойства препарата «Гепасейф» на лабораторных животных.

На втором этапе изучали фармакокинетику, а также гепатопротекторные свойства препарата «Гепасейф».

На третьем этапе определяли терапевтическую эффективность гепатопротекторного препарата «Гепасейф» при лечении поросят больных токсической дистрофией печени, хроническом гепатите кошек и острым бабезиозном гепатите собак.

Инъекционная форма препарата «Гепасейф», имеет в своем составе экстракт плодов расторопши пятнистой в мицеллярной форме (силимарин 12 мг/мл), витамин Е (2 мг/мл), растворитель и соразтворитель на водной основе. «Гепасейф» – это лекарственное средство для комплексного лечения и профилактики патологий печени и желчевыводящих путей, обладает детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным и антифиброзирующим свойствами.

Методика работы была комплексной и включала статистические, клинические, микробиологические, гематологические, биохимические и морфологические исследования. Для гематологических исследований применяли ветеринарный автоматический гематологический анализатор крови НаемаScreenvet, биохимические показатели сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе ВА-88А Mindray, при помощи наборов реагентов ООО «HOSPITEX DIAGNOSTICS». При этом определяли концентрацию общего белка,

альбуминов, глюкозы, щелочной фосфатазы, активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (АлАТ и АсАТ).

Оценку токсичности препарата «Гепасейф» осуществляли в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Под ред. Р.У. Хабриева, 2005). Расчет ЛД₅₀ проводили по методу Кербера (Беленький М.А., 1983). Эмбриотоксическое и тератогенное действие препарата изучали по методике А.П. Шицковой с соавт. (1977). Определение алергизирующих и сенсibiliзирующих свойств препарата «Гепасейф» проводили согласно методическим рекомендациям Фармакологического государственного комитета по оценке алергизирующих свойств фармакологических средств № 98/300 (Под ред. А.Г. Рудакова и В.П. Фисенко, 1998). Методические особенности отдельных экспериментов описаны в ходе изложения собственных исследований.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

В главе Результаты собственных исследований рассматриваются вопросы доклинического исследования и изучения терапевтической эффективности препарата «Гепасейф» в ветеринарной практике.

В разделе Доклинические исследования препарата «Гепасейф»:

При изучении острой токсичности препарата «Гепасейф» было испытано 5 доз: 8,0, 10,0, 12,5, 16,5, 33,5 г/кг массы тела животных. Каждая доза вводилась 6 животным (белым мышам) внутрибрюшинно. Данные смертельного эффекта использовались для определения смертельных параметров - ЛД₁₆, ЛД₅₀ и ЛД₈₄. В результате показатель ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении составила 15,8 + 1,7 г/кг (190,0 мг/кг по д.в.) массы тела. Полученный результат свидетельствует о том, что данный препарат относится к 4-ому классу слабо токсичных соединений (ГОСТ 12.1.007-76).

В ходе изучения хронической токсичности препарата «Гепасейф» опыты проводили на 18 белых нелинейных мышах-самцах с исходной массой 18-20 г. Все животные были разделены на 3 группы, по 6 животных в каждой. Животным 1 опытной группы внутримышечно ежедневно в течение 1 месяца вводили «Гепасейф» в дозе 10 мг/кг по действующему веществу или 0,8 мл/кг (концентрация действующего вещества в препарате составляла 12 мг/мл), что соответствовало 1/10 ЛД₅₀; 2 группы — 1 мг/кг по действующему веществу или 0,4 мл/кг (концентрация действующего вещества в препарате составляла 2,4 мг/мл), что соответствовало 1/100 от ЛД₅₀. Животным контрольной группы, при тех же условиях содержания и кормления, вводили равный объем раствора вспомогательных веществ, входящих в состав препарата без активного вещества из расчета 0,8 мл/кг препарата без действующего вещества. Результаты исследований показали, что в течение опыта внешних признаков интоксикации у животных не отмечалось. Анализ биохимических показателей крови животных разных групп при длительном введении препарата «Гепасейф» не выявил статистически значимых отличий от таковых параметров у животных контрольной группы. Эти данные косвенно свидетельствуют об отсутствии нарушений в функциональном состоянии почек и печени. При патоморфологическом исследовании внутренних органов мышей, получавших препарат «Гепасейф», не отмечали каких-либо изменений.

Изучение кумулятивных свойств препарата «Гепасейф» проводили согласно методическим указаниям, на беспородных крысах. Препарат вводился в желудок белых крыс в постоянной дозе, составляющей 1/10 от ЛД₅₀ (1,85 г/кг), с постоянной корректировкой дозы в зависимости от массы тела животных. Длительность эксперимента 14 дней. В результате коэффициент составил – 2,01, что согласно классификации Ю.С. Кагана, относит препарат «Гепасейф» к умеренно кумулятивным соединениям (3 класс опасности).

Так же в рамках проведения доклинического исследования препарата «Гепасейф» изучали его *аллергизирующее действие, иммунотоксичность и эмбриотоксичность*. По итогам проведения доклинического исследования было установлено, что препарат «Гепасейф» не обладает сенсibiliзирующим действием, не вызывает угнетения Т- и В- клеточного звена иммунитета и не обладает эмбриотоксическим действием.

Изучение переносимости препарата «Гепасейф» собаками и кошками при однократном и повторном введении в терапевтических и повышенных дозах. Исследование проводили на 12 собаках, разных пород и пола, в возрасте от 4 до 6 месяцев и массой от 5 до 10 кг, находившихся в одинаковых условиях содержания и получавших промышленный рацион. Препарат вводили собакам внутримышечно в область бедра в следующих дозах: 1 группа – в пятикратной терапевтической дозе 0,5 мл/кг, 2 группа – в трехкратной терапевтической дозе 0,3 мл/кг, 3 группа – в терапевтической дозе 0,1 мл/кг, 4 группа – контрольная – вводили физиологический раствор в дозе 0,1 мл/кг. Введение осуществляли 1 раз в день в течение 14 дней. На протяжении 14 дней при ежедневном осмотре животных всех групп никаких клинических изменений в поведении после введения препарата не наблюдалось, также не было замечено изменений общего состояния, двигательной активности и изменения аппетита. Состояние верхних дыхательных путей и органов грудной клетки удовлетворительно. Количество дыхательных движений 25-41 в минуту. Слизистая ротовой полости бледно-розовой окраски, у некоторых собак пигментирована, влажная. При осмотре конечностей - ушибов, ран, отечности не обнаружено.

Колебания значений всех исследуемых показателей крови у животных, как контрольной, так и опытных групп соответствовали физиологической норме и практически не отличались от фоновых. По результатам общеклинических и лабораторных исследований можно судить о том, что введение препарата опытным животным на протяжении 14 дней в 5 раз превосходящей терапевтическую дозу при изучении переносимости препарата достоверно не повлияло на функциональное состояние органов и систем организма собак.

Аналогичные исследования проводили на 12 беспородных кошках, подобранных по принципу аналогов. Результаты физиологических и лабораторных исследований показали, что препарат «Гепасейф» в терапевтической дозе, а также в 3 и 5 раз увеличенной терапевтической дозе, введенной в течение 14 дней, не оказывает отрицательного влияния на клиническое состояние кошек, гематологические и биохимические показатели крови.

Изучение фармакокинетических параметров препарата «Гепасейф» проводили на 12 беспородных кошках и 12 беспородных собаках. Препарат исследовали в сравнении с препаратом «Карсил» (содержащим силимарин). Перед исследованием животных делили на две группы - первой группе (6 голов) внутримышечно вводили препарат «Гепасейф» в дозе 20 мг/кг массы, второй

группе (6 голов) орально давался препарат «Карсил» в дозе 20 мг/кг массы. Кровь для исследования бралась через 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 24, 48 часов после введения препаратов. При проведении фармакокинетических исследований на кошках было установлено, что инъекционный препарат «Гепасейф» по сравнению с препаратом «Карсил» при однократном применении более интенсивно распределяется в крови ($C_{max} = 0,126$ мг/мл). Так же установлено, что действующее вещество (силимарин) препарата «Гепасейф» более длительное время находится в крови ($T_{1/2} = 2$ ч.), а максимальное время нахождения в крови при дозе 20 мг/кг составило 48 часов.

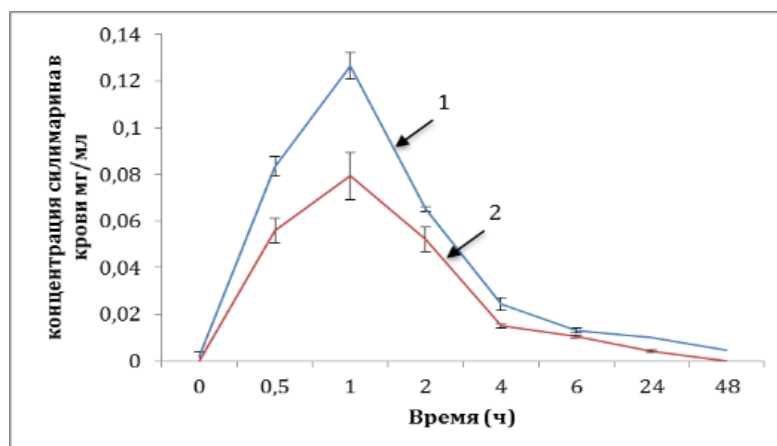


Рисунок 1. Динамика изменения силимарина в сыворотке крови кошек при внутримышечном (1) и оральном (2) введении.

Данные, полученные при исследовании на собаках показали, что инъекционный препарат «Гепасейф» при внутримышечном применении интенсивно всасывается в кровь из места инъекции ($C_{max} = 0,7$ мг/мл) и длительное время находится в крови ($T_{1/2} = 2$ ч). Максимальное время нахождения в крови при дозе 200 мг/кг - в течение 48 часов.

Сравнивая полученные данные по фармакокинетике препаратов на основе силимарина при оральном и внутримышечном применении на исследованных видах животных, следует отметить, что при введении препарата «Гепасейф» по сравнению с препаратом «Карсил» наблюдалась более высокая концентрация активного вещества в сыворотке (до 1,4 раза), а также увеличение периода полувыведения в два раза, что является результатом высокой биологической доступности исследуемой лекарственной формы. Кроме того данные результаты свидетельствуют о возможности снижения дозировки и кратности введения лекарственного вещества. Данные фармакокинетические параметры силимарина в сыворотке крови собак разработанного инъекционного препарата обусловлены также и специфическим распределением коллоидных растворов лекарственных веществ во внутренних органах.

В разделе **Определение гепатопротекторной активности препарата «Гепасейф»** проводили сравнение с лекарственным средством, содержащим силимарин в оральной форме, выпускаемым фармацевтической промышленностью - «Карсил». Для этого по методу аналогов было сформировано 3 группы животных (самцы белых мышей) по 10 голов в каждой. Животные всех групп получали препарат парацетамол, обладающий гепатотоксическим действием. Парацетамол вводили мышам самцам 1 раз в день в дозе 500 мг/кг массы тела в течение 5 дней, до наступления клинических симптомов интоксикации.

С 6 дня эксперимента животным опытных групп в течение 14 дней вводили гепатопротекторные препараты. Животные первой группы (контроль) гепатопротекторных препаратов не получали. Животным второй группы внутримышечно вводили препарат «Гепасейф» из расчета 5 мг/кг массы тела (по действующему веществу). Животным третьей группы вводили гепатопротекторный препарат «Карсил» рег ос из расчета 5 мг/кг массы тела (по действующему веществу). На всем протяжении опыта за животными вели клинические наблюдения, регистрировали гибель мышей. Животных выводили из опыта на 19-й день путем декапитации, осуществляли забор крови, при вскрытии извлекали внутренние органы для взвешивания и последующего патоморфологического исследования. Кусочки тканей и органов немедленно помещали в фиксирующий раствор: 10%-ый водный нейтральный раствор формалина. Из материала, фиксированного 10%-ным водным раствором нейтрального формалина, на замораживающем микротоме модели 2515 (Reichert Wien) готовили гистологические срезы толщиной 15 мкм. Для обзорных целей гистологические срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха и эозином. Проводили общий и биохимический анализ крови.

В результате проведенных исследований установлена 100% эффективность препарата «Гепасейф» в суточной дозе 5 мг/кг при лечении парацетамольного токсического гепатита. У животных второй опытной группы на 4 день после введения препарата наблюдалось улучшение общего состояния, повышение аппетита. На 7 день общие физиологические показатели приближались до уровня нормы. Выздоровление наступало через $10 \pm 0,2$ дней. Побочные действия препарата на организм животных не отмечались. У животных 3 опытной группы, получающих препарат «Карсил» выздоровление наступало только на 14 день после начала лечения, 2 животных пало. В контрольной группе до конца эксперимента регистрировали гибель 7 животных.

На основании проведенных гистологических исследований было установлено, что патоморфологические изменения в печени животных из контрольной группы, не получавших гепатопротекторных препаратов, характеризуются диффузной зернистой дистрофией, нарушением балочной структуры и тинкториальных свойств (рисунок 2,3).

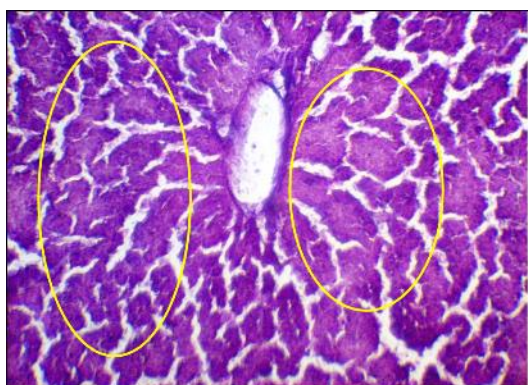


Рисунок 2. Печень животного 1 группы. Диффузная зернистая дистрофия, нарушение балочной структуры и тинкториальных свойств. ГЭ x 150

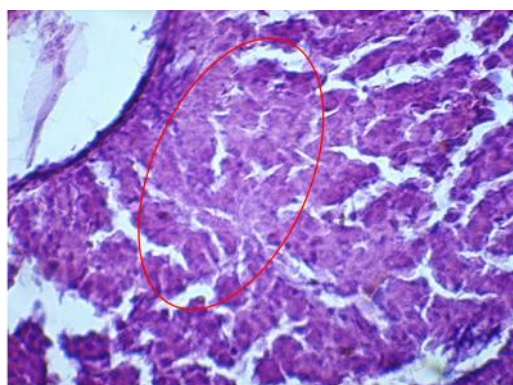


Рисунок 3. Печень животного 1 группы. Зернистая дистрофия периваскулярно локализованных гепатоцитов. ГЭ x 300

Изменения в печени животных из 2-ой опытной группы, получавших в течение 14 дней препарат «Гепасейф», сопровождались незначительным количественным превышением содержания эритроцитов в крупных и мелких кровеносных сосудах, при этом структура ткани хорошо выражена, балочная структура и тинкториальные свойства сохранены (рисунок 4).

Патоморфологические изменения в печени животных из 3-ей опытной группы, получавших в течение 14 дней препарат «Карсил», характеризуются умеренно выраженной гиперемией кровеносных сосудов, незначительным нарушением балочной структуры ткани, ослаблением тинкториальных свойств и наличием очагов зернистой дистрофии периваскулярной локализации (рисунок 5).

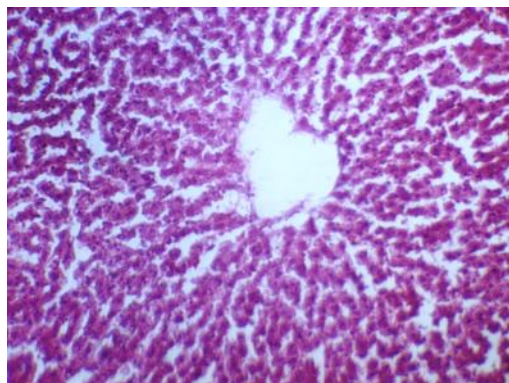


Рисунок 4. Печень животного 2 группы. Структура ткани хорошо выражена, балочная структура и тинкториальные свойства выражены. ГЭ x 150

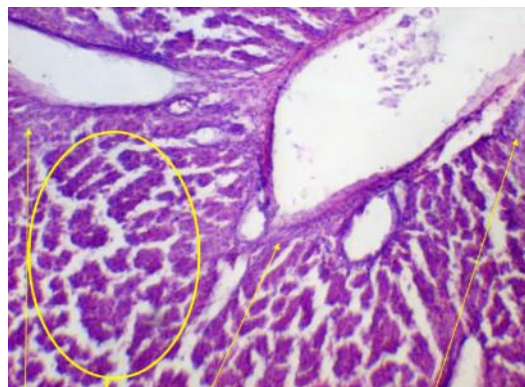


Рисунок 5. Печень животного 3 группы. Балочная структура и тинкториальные свойства ткани органа ослаблены, очаги зернистой дистрофии периваскулярной локализации. ГЭ x 150

В результате введения парацетамола 1 раз в день в дозе 500 мг/кг массы тела в течение 5 дней у мышей развивается повреждение печени, сопровождающееся повышением активности индикаторных ферментов и дистрофическими изменениями печеночной ткани с нарушением балочной структуры и тинкториальных свойств. Максимальный гепатопротекторный эффект отмечен при использовании в течение 14 дней препарата «Гепасейф» (из расчета 5 мг/кг массы тела), оказывающего четко выраженный эффект снижения структурных нарушений печени. Наименее значимые результаты гепатопротекторного действия получены на фоне введения препарата «Карсил», достаточно слабо влияющего на процессы поражения печени, вызванные развитием токсического гепатита.

В разделе **Клинические исследования препарата «Гепасейф»** представлены результаты собственных испытаний терапевтической эффективности препарата в клинической практике свиноводства и терапии гепатитов кошек и собак.

Терапевтическая эффективность гепатопротекторного препарата «Гепасейф» при лечении хронического гепатита кошек. Исследование препарата «Гепасейф» проводили на кошках, поступающих в клинику с признаками поражения печени в период с осени 2013 года по весну 2014 года. Все животные были подвергнуты комплексному обследованию, которое включало в себя общеклиническое, лабораторное, ультразвуковое и рентгенографическое исследование брюшной полости. Кроме того, исключали инфекционные и инвазионные заболевания.

У животных наблюдали снижение аппетита или анорексию, частые или периодические позывы к рвоте, иктеричность слизистых оболочек, в ряде случаев выпадение волосяного покрова, расчесы в области корня хвоста и холки, дегидратацию.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволило установить повышение эхогенности паренхимы печени и изменение её структуры. Сосудистый рисунок слабо выражен. Печеночные вены расширены до 8-12 мм. У некоторых животных визуализировалось уменьшение размеров печени, расширение желчных протоков.

При проведении гематологических и биохимических исследований у животных так же были выявлены признаки патологии печени, характерные для хронического гепатита. При рентгенографическом исследовании брюшной полости наблюдали выраженное повышение оптической плотности ткани печени, у 7 животных отмечали уменьшение печени в размерах. На основании проведённых исследований был поставлен диагноз: хронический гепатит в стадии обострения.

Животных делили на две группы, опытную и контрольную, по 10 кошек. Животным обеих групп была назначена следующая комплексная терапия: «Глюкоза» 5 % по 50,0 мл в/в, капельно, 1 раз в день, 5 дней; «Цианокобаламин» по 500 мкг в/м, 1 раз в 2 дня, 6 инъекций; «Преднизолон» по 0,3 мл в/м, 2 раза в день, 3 дня, затем по 0,1 мл в/м, 2 раза в день, 3 дня; «Эссенциале форте Н» по 1,5 мл в/в 1 раз в день 5 дней, по ½ капсулы 2 раза в день 10 дней; «Дротаверин» 0,5 мл в/м, 2 раз в день, 5 дней; низкобелковая диета.

Кроме того животным опытной группы был назначен препарат «Гепасейф» по 0,5 мл в/м, 1 раз в день, 10 дней; а животным контрольной группы был назначен препарат сравнения «Гепатовет» по 2 мл, орально, 2 раза в день, 15 дней.

При проведении лечения в контрольной группе выраженное улучшение состояния у семи животных наступало через 8 дней, у двух животных - через 10 и 11 дней. Одно животное пало.

В опытной группе, при проведении лечения препаратом «Гепасейф» видимое улучшение клинического состояния у пяти животных наблюдалось уже через 5 дней, у трех животных - через 6, у двух животных - через 7 дней. Животные проявляли активность, у них наблюдалось восстановление аппетита, рвота регистрировалась лишь в единичных случаях. При ультразвуковом исследовании на 15 день у животных опытной группы была выявлена положительная динамика: снижение эхогенности паренхимы печени и уменьшение диаметра печеночных вен.

Кроме того, наблюдали нормализацию гематологических и биохимических показателей крови, в частности – повышенное количество лейкоцитов с показателями $23,6 \pm 2,98 \times 10^9/L$ вошло в пределы нормы – $13,33 \pm 2,98 \times 10^9/L$, количество эритроцитов возросло с $3,22 \pm 0,46 \times 10^{12}/L$ до $6,56 \pm 0,43 \times 10^{12}/L$. В процессе лечения отметили снижение показателей АлАТ и АсАТ, что свидетельствует об уменьшении интоксикации. Снижение количества общего билирубина произошло в результате нормализации пигментного обмена в печени в опытной группе, по сравнению с группой контроля. Динамика гематологических и биохимических показателей крови приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика гематологических и биохимических показателей крови при лечении хронического гепатита кошек

Показатель	Ед. изм.	Опыт		Контроль		Норма
		до лечения	после	до лечения	после	

			лечения		лечения	
Лейкоциты	x10 ⁹ /L	23,60±2,98	13,33±3,78*	21,23±1,36	17,67±3,02	5,5-19
Эритроциты	x10 ¹² /L	3,22±0,43	6,56±0,46*	3,00±0,53	4,78±0,30	5-10
Гемоглобин	g/L	124,67±5,13	137,33±3,79	145,67±3,51	119,00±8,2	80-150
Гематокрит	%	27,17±1,72	34,70±1,55	23,93±4,48	29,57±0,65	30-45
СОЭ	мм/ч	11,7±1,24	4,3±0,52	12,6±1,34	4,8±0,79*	1,5-3
Общий белок	г/л	52,7±1,0	56,0±5,77	53,0±1,2	62,5±7,20	57-80
Альбумин	г/л	23,9±1,3	24,9±0,92	24,7± 1,1	25,4±1,31	24-38
Глюкоза	Мм/л	5,9±0,9	5,0±1,00	5,8±1,2	5,3±1,25	3,4-6,9
Билирубин общий	Мкм/л	43,2±8,6	13,8±2,05*	38,0±6,0	19,3±2,08*	1,2-7,9
АлАТ	Е/л	408,2±17,2	214,0±15,87*	430,3±16,3	396,0±79,0	8,3-53
АсАТ	Е/л	93,2±8,7	105,2±9,93	89,7±6,4	83,3±5,13	9,2-40
Щелочная фосфатаза	Е/л	77,0±2,7	81,0±4,06	78,7±1,5	75,3±1,25	12-65
γ-ГТФ	Е/л	12,4±1,08	6,7±1,03*	13,1±1,06	4,7±0,29*	1,8-12
Холестерин	Мм/л	2,61±0,16	2,09±0,023	2,23±0,32	2,59±0,54	1,8-4,2

Примечание: *P≤0,05 относительно контроля

Анализируя результаты проведенных исследований, можно констатировать следующее: препарат «Гепасейф» показал большую терапевтическую эффективность по сравнению с препаратом сравнения «Гепатовет», о чем свидетельствуют результаты клинических наблюдений, ультразвукового исследования, а так же динамика гематологических и биохимических показателей крови. Эффективность проводимых терапевтических мероприятий представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Эффективность проводимых терапевтических мероприятий

Группа	Количество животных	Количество выживших животных	Летальность, %	Терапевтический эффект, %
Контроль	10	9	10	90
Опыт	10	10	0	100

Как видно из данных, приведенных в таблице, эффективность проводимых терапевтических мероприятий в опытной группе составила 100%, а в контрольной 90%.

Терапевтическая эффективность гепатопротекторного препарата «Гепасейф» при лечении острого гепатита у собак. Исследование препарата «Гепасейф» проводилось на 20 собаках с диагнозом острый вторичный (постбабезиозный) гепатит (возбудитель *Babesia canis*). Исследуемые животные подбирались в течение весенне-осеннего периода 2013-2014 годов.

У животных наблюдали признаки поражения печени. Все животные были подвергнуты комплексному обследованию, которое включало в себя общеклиническое, лабораторное, ультразвуковое и рентгенографическое исследование брюшной полости. У животных наблюдали: угнетение, отказ от корма, повышение температуры тела, желтушность слизистых оболочек, рвоту, понос, мочу темно-бурого цвета, у некоторых собак регистрировали признаки нарушения координации движений.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволило установить следующие признаки: увеличение размеров печени, закругление ее краев, капсула гиперэхогенная, паренхима пониженной эхогенности, структура неоднородная. У 7 животных наблюдали «пеструю» эхоструктуру печени – чередование участков

слабой и высокой экзогенности, увеличение селезенки и расширение селезеночной и портальной вены. При рентгенографическом исследовании брюшной полости наблюдали гепатомегалию, подчёркнутую дольчатость и повышение рентгенологической плотности ткани печени. У 12 животных наблюдали спленомегалию.

При проведении гематологических и биохимических исследований у животных так же были выявлены признаки патологии печени, характерные для острого гепатита. На основании проведённых исследований был поставлен диагноз: острый вторичный (постбабезиозный) гепатит. Животных делили на две группы, опытную и контрольную по 10 собак в каждой. Животным обеих групп была назначена следующая комплексная терапия: «Пиро-стоп» п/к, однократно; «Эссенциале форте Н» в/в, 1 раз в день, 5 дней; «Рибоксин» в/в, 1 раз в день, 5 дней; «Глюкоза» 40 % в/в, 1 раз в день, 5 дней; «Аскорбиновая кислота» в/в, 1 раз в день, 5 дней; «Метилурацил» внутрь, 2 раза в день, 14 дней.

Дозировка препаратов рассчитывалась индивидуально, по весу собаки. Кроме того, животным опытной группы в качестве гепатопротектора был назначен препарат «Гепасейф» 0,1 мл/кг, в/м, 1 раз в день, 7 дней; а животным контрольной группы был назначен препарат сравнения «Гепатовет» по 0,2 мл/кг, орально, 2 раза в день, 15 дней.

При проведении лечения в контрольной группе выраженное улучшение состояния у шести животных наступало через 5 дней, у двух животных через 6 и 7 дней. Два животных пало.

В опытной группе, при проведении лечения препаратом «Гепасейф» видимое улучшение клинического состояния у трёх животных наблюдалось уже через 3 дня, у четырёх животных – через 5 дней, ещё у трёх животных – через 6 дней лечения. У собак наблюдали нормализацию температуры тела, восстановление аппетита, животные становились более активными, восстанавливалась координация движений.

При ультразвуковом исследовании на 10 день у животных опытной группы была выявлена положительная динамика – уменьшение размеров печени, паренхима умеренной экзогенности, структура мелкозернистая, уменьшение диаметра печеночных вен.

Кроме того, наблюдали нормализацию гематологических и биохимических показателей крови, в частности – до лечения у собак отмечено сниженное число эритроцитов, лейкоцитоз со сдвигом ядра влево и моноцитозом. В процессе проведенной терапии была отмечена постепенная нормализация гематологических показателей крови у обеих групп. Но в опытной группе нормализация гематологических показателей крови наступает раньше, уже к 7-му дню лечения. Так же в процессе лечения отметили значительное снижение показателей АлАТ и АсАТ, восстановление значений γ -ГТФ, снижение количества общего билирубина.

Динамика гематологических и биохимических показателей крови при лечении острого гепатита собак приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика гематологических и биохимических показателей крови при лечении острого гепатита собак

Показатель	Ед. изм.	Опыт		Контроль		Норма
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лейкоциты	x10 ⁹ /L	22,2±3,2	14,00±2,8*	21,77±1,9	16,23±0,9*	6-17
Эритроциты	x10 ¹² /L	2,95±0,29	6,07±0,75*	3,13±0,40	5,24±0,54*	5,5-8,5
Гемоглобин	g/L	102,67±8,5	134,00±11,1	108,67±12,22	122,67±11,37	120-180

Гематокрит	%	24,50±4,43	41,53±3,16	23,37±0,55	34,90±1,87	37-55
СОЭ	мм/ч	12,4±1,78	3,6±0,56*	13,2±1,34	4,8±0,78*	1,5-3
Общий белок	г/л	53,0±1,2	62,5±7,20	51,3±3,1	50,5±0,52	55-75
Альбумин	г/л	24,7±1,1	25,4±1,31	24,1±2,0	23,0±1,83	26-40
Глюкоза	Мм/л	5,8±1,2	5,3±1,25	5,3±0,9	5,5±1,09	3,4-6
Билирубин общий	Мкм/л	38,0±6,0	19,3±2,08*	42,3±3,8	37,7±4,04	0,9-10,6
АлАТ	Е/л	438,7±13,8	141,3±3,79*	479,7±76,7	240,3±34,27*	8,2-57
АсАТ	Е/л	89,7±6,4	83,3±5,13	86,7±9,6	120,7±11,50*	8,9-49
Щелочная фосфатаза	Е/л	78,7±1,5	86,3±2,52	65,0±25,1	77,7±2,31	10,6-101
γ-ГТФ	Е/л	14,1±1,09	6,3±1,02	12,3±1,31	8,3±1,12	1-9,7
Холестерин	Мм/л	5,67±0,98	5,17±1,08	4,28±0,76	5,2±0,86	3-6,6

Примечание: *P≤0,05 относительно контроля

Анализируя результаты проведённых исследований, можно заключить, что препарат «Гепасейф» при лечении собак показал большую терапевтическую эффективность по сравнению с препаратом сравнения «Гепатовет», о чем свидетельствуют результаты клинических наблюдений, ультразвукового исследования, а так же динамика гематологических и биохимических показателей крови. Эффективность проводимых терапевтических мероприятий представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Эффективность проводимых терапевтических мероприятий

Группа	Количество животных	Количество выживших животных	Летальность, %	Терапевтический эффект %
Контроль	10	8	20	80
Опыт	10	10	0	100

Необходимо так же отметить, отсутствие летальных исходов, сокращение длительности проводимой терапии в опытной группе по сравнению с контрольной, а так же более надежный и удобный способ введения препарата «Гепасейф», вводимого внутримышечно, 1 раз в сутки, в отличие от препарата «Гепатовет», который в виде суспензии задаётся животным внутрь, перорально, 2 раза в сутки.

Терапевтическая эффективность гепатопротекторного препарата «Гепасейф» при лечении токсической дистрофии печени у поросят. Исследование проводили на поросятах, больных токсической дистрофией печени в возрасте 35-40 дней. Препаратом сравнения назначали «Катозал», который обладает гепатопротекторными свойствами и широко используется при данной патологии в свиноводстве. Было сформировано 3 группы по 10 поросят в каждой. В 2 группах находились животные, больные токсической дистрофией печени, в 3 группе – клинически здоровые поросята. Схема проведенного исследования приведена в таблице 5.

Таблица 5 – Схема опыта

Группа	Препарат	Доза, мл	Кратность	Путь введения	Примечание
1	«Гепасейф»	1,0	1 р/д	в/м	7 дней
2	«Катозал»	2,5	1 р/д	в/м	7 дней
3	Контроль	Клинически здоровы, лечение не проводилось.			

Клинически заболевание проявлялось общим угнетением, нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта, мышечной слабостью, судорогами.

Так же наблюдалась рвота, анорексия, в некоторых случаях акроцианоз. Больные животные отставали в росте и развитии от здоровых поросят данного возраста. При проведении общего анализа крови у больных поросят регистрировали высокий уровень концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, лейкоцитов и замедление скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Это свидетельствует о сгущении крови, вследствие развития диарейного синдрома. Вышеуказанные данные подтверждала и лейкограмма крови экспериментальных животных. У больных животных наблюдалась нейтрофилия с простым регенеративным сдвигом ядра влево, моноцитоз и лимфоцитоз.

По результатам биохимического исследования крови опытных групп животных наблюдалась гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, гипербилирубинемия и гипергликемия, увеличение активности АсАТ и АлАТ. Полученные данные указывают на повышенную реакцию паренхимы печени больных поросят, на интоксикацию и поражение гепатоцитов.

После проведённой терапии у поросят 1 группы концентрация гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов снижались и к 7 суткам достигали значения референтных величин, также наблюдалось повышение СОЭ с $1,7 \pm 0,24$ мм/ч до $3,4 \pm 0,12$ мм/ч. Динамика гематологических и биохимических показателей крови представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Динамика гематологических и биохимических показателей крови поросят больных токсической дистрофией печени

Показатель	Ед. изм.	1 группа		2 группа		Контроль
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лейкоциты	х10 ⁹ /L	18,92±1,28	10,61±1,07*	18,98±1,26	14,52±1,06	15,4±1,28
Эритроциты	х10 ¹² /L	6,71±0,112	5,84±0,12	7,03±0,114	5,68±0,11	5,38±1,38
Гемоглобин	g/L	109,5±0,52	92,5±2,61	107,6±2,45	104,8±1,98	110±3,12
Гематокрит	%	48±1,1	37±0,9	47±0,8	42±1,2	38±0,9
СОЭ	мм/ч	1,7±0,24	3,4±0,12*	1,6±0,11	2,8±0,09*	0,3±0,12
Общий белок	г/л	78±1,67	76±1,45	81±1,81	77±1,34	76±1,89
Альбумин	г/л	24,76±1,23	35,56±1,09*	24,78±1,12	27,1±1,54	32±1,23
Глюкоза	Мм/л	6,02±0,36	3,5±0,21*	5,74±0,76	3,8±0,03*	4,7±0,98
Билирубин общий	Мкм/л	13,17±0,59	6,75±0,15*	12,94±0,45	11,76±0,38	8,2±0,67
АлАТ	Е/л	76±1,67	51±1,42*	78±1,45	69±1,37	34±1,29
АсАТ	Е/л	84±1,69	74±1,98	81±1,93	78±2,09	38±1,58
Щелочная фосфатаза	Е/л	128±2,44	112±2,12	132±2,98	118±2,67	112±2,87
Холестерин	Мм/л	4,61±0,16	2,09±0,023	4,23±0,32	3,59±0,54	2,8±0,1

Примечание: * $P \leq 0,05$ относительно контроля

Анализ показателей крови поросят второй группы так же выявил признаки нормализации процессов, но в меньшей степени, по отношению к первой опытной группе. У всех подвергшихся лечению животных наблюдался умеренный лимфоцитоз, что является характерной особенностью для данного возраста поросят и технологии их выращивания.

Значительные изменения были выявлены при биохимическом исследовании крови. Так, у поросят 1 группы на 7 сутки лечения повышение концентрации

альбуминов составило 41,7%, а у поросят 2 группы всего 9,7%. Также наблюдалось снижение концентрации холестерина у поросят 1 группы с $4,61 \pm 0,16$ ммоль/л до $2,09 \pm 0,023$ ммоль/л. У поросят, которым в качестве лечения применяли «Катозал», концентрация холестерина снижалась не так интенсивно, и к 7 суткам составила $3,59 \pm 0,54$ ммоль/л. В процессе лечения у всех животных опытных групп наблюдалась тенденция снижения концентрации глюкозы в сыворотке крови: у поросят, которым применяли препарат «Гепасейф», с $6,02 \pm 0,36$ ммоль/л до $3,5 \pm 0,21$ ммоль/л, у животных, которым применяли «Катозал» с $5,74 \pm 0,76$ ммоль/л до $3,8 \pm 0,03$ ммоль/л. Высокие гепатопротекторные свойства препарата «Гепасейф» приводили к нормализации пигментного обмена в печени. В результате концентрация общего билирубина в 1 группе снижалась с $13,17 \pm 0,59$ мкмоль/л до $6,75 \pm 0,15$ мкмоль/л. При этом указанный показатель у животных 2 группы под воздействием лечения практически не изменялся, что говорит о недостаточной терапевтической эффективности препарата «Катозал» при данной патологии. Также в процессе лечения было установлено снижение интенсивности цитолиза и ускорение репаративных процессов у поросят 1 группы по сравнению с поросятами 2 группы. Так, уровень АсАТ в 1 группе снижался на 32,3 %, АлАТ – на 11,5 %, что свидетельствует о снижении уровня интоксикации и восстановлении функций печени. У животных 2 группы данные показатели на протяжении лечения практически не отличались от таковых до лечения.

В результате проведенных клинических испытаний, можно сделать вывод, что препарат «Гепасейф» показал более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с препаратом «Катозал». Индивидуальный учет продолжительности болезни у поросят подтвердил, что при терапии препаратом «Гепасейф» общее клиническое состояние у 3 больных животных нормализовалось в течение 5, а у 7 поросят – в течение 6 суток с момента начала терапии. В группе животных, получавших препарат «Катозал», клинические симптомы болезни исчезали только к 8-9 суткам. Двое животных пали.

Вышеприведенные данные подтверждали и терапевтическая эффективность способов лечения (таблица 7).

Таблица 7 – Эффективность проводимых терапевтических мероприятий

Группа	Количество животных	Количество выживших животных	Летальность %	Терапевтический эффект %
1	10	10	0	100
2	10	8	20	80

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно прийти к заключению, что препарат «Гепасейф» обладает высокими детоксикационными, гепатопротекторными свойствами и является эффективным средством патогенетической терапии при лечении поросят, больных токсической гепатодистрофией.

Экономическая эффективность применения препарата «Гепасейф» при лечении поросят больных токсической дистрофией печени. Расчёт экономической эффективности применения препарата «Гепасейф» при лечении поросят больных токсической дистрофией печени в начальный период дорастивания показал, что проведенные лечебные мероприятия являются экономически выгодными, а

экономическая эффективность ветеринарных мероприятий составила 9,2 рубля на 1 руб. затрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Препарат «Гепасейф», имеющий в своем составе экстракт плодов расторопши пятнистой в мицеллярной форме (силимарин 12 мг/мл), витамин Е (2 мг/мл), растворитель и соразтворитель на водной основе, представляет собой эффективный гепатопротекторный препарат, обладающий детоксикационным, регенерирующим и антифиброзирующим свойствами.

2. По результатам определения острой и хронической токсичности препарат «Гепасейф» относится к IV классу опасности – малоопасные вещества (ГОСТ 12.1.007-76), не обладает алергизирующим и местно раздражающим действием. При изучении фармакокинетических параметров препарата «Гепасейф» установлено, что инъекционный препарат «Гепасейф» при внутримышечном применении интенсивно всасывается в кровь из места инъекции ($C_{max} = 0,7$ мг/мл) и длительное время находится в крови ($T_{1/2} = 2$ ч). Максимальное время нахождения в крови при дозе 200 мг/кг – в течение 48 часов.

3. В эксперименте по моделированию токсического гепатита на лабораторных животных, сопровождавшегося повышением активности индикаторных ферментов и дистрофическими изменениями печеночной ткани с нарушением балочной структуры и тинкториальных свойств, установлено, что максимальный гепатопротекторный эффект отмечен при использовании в течение 14 дней препарата «Гепасейф» из расчета 5 мг/кг массы тела животного, оказывающий четко выраженный эффект снижения структурных нарушений печени. Наименее значимые результаты гепатопротекторного действия получены на фоне применения препарата сравнения «Карсил», достаточно слабо влияющего на процессы поражения печени, вызванные развитием токсического гепатита.

4. Препарат «Гепасейф» показал 100% терапевтическую эффективность при лечении хронического гепатита в стадии обострения у кошек, при этом видимое улучшение клинического состояния у 50% животных наблюдалось уже через 5 дней, отмечалась быстрая нормализация гематологических и биохимических показателей крови, в частности снижение количества лейкоцитов с $23,6 \pm 2,98$ до $13,33 \pm 2,98 \times 10^9/L$, увеличение количества эритроцитов с $3,22 \pm 0,46$ до $6,56 \pm 0,43 \times 10^{12}/L$. Так же отметили восстановление показателей АлАТ и АсАТ, снижение количества общего билирубина.

5. Препарат «Гепасейф» показал 100% терапевтическую эффективность при лечении острого гепатита у собак. При проведении лечения, данный препарат назначался курсом на 7 дней, хотя видимое улучшение клинического состояния у 40% животных наблюдалось уже через 2 дня, а у 60% - через 4 дня. В процессе проведенной терапии была отмечена постепенная нормализация показателей крови уже к 7 дню лечения. Так же в процессе лечения отметили значительное снижение показателей АлАТ и АсАТ, восстановление значений γ -ГТФ, снижение количества общего билирубина.

6. Препарат «Гепасейф» обладает высокими детоксикационными, гепатопротекторными свойствами и является эффективным средством патогенетической терапии при лечении поросят, больных токсической гепатодистрофией: снижает продолжительность течения токсической дистрофии печени в среднем до 3 суток, повышает уровень альбуминов с $24,76 \pm 1,23$ до

35,56±1,09 г/л, снижает концентрацию холестерина с 4,61±0,16 до 2,09±0,023 Мкм/л, приводит к нормализации пигментного обмена (снижает концентрацию общего билирубина с 13,17±0,59 до 6,75±0,15 Мкм/л), а так же обеспечивает снижение интенсивности цитолиза и ускорение репаративных процессов.

7. Экономическая эффективность от применения препарата «Гепасейф» при лечении поросят больных токсической дистрофией печени в дозе 1,0 мл, внутримышечно, 1 раз в день в течение 7 дней составила 9,2 рубля на 1 руб. затрат.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОИЗВОДСТВУ

1. Для лечения поросят, начального этапа дорастивания, больных токсической дистрофией печени, рекомендуется применять препарат «Гепасейф» в дозе 1,0 мл, внутримышечно, 1 раз в день, 7 дней.

2. Для лечения кошек больных хроническим гепатитом и собак больных острым бабезиозным гепатитом рекомендуется применять препарат «Гепасейф» в дозе 0,1 мл/кг массы животного, внутримышечно, 1 раз в день, в течение 7 и 10 дней соответственно.

3. Научные положения и практические рекомендации, вытекающие из материалов диссертационной работы, рекомендуем использовать в учебном процессе по дисциплинам физиологии, фармакологии, клинической диагностики и внутренним незаразным болезням.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТРАЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ

1. Башкирова, Е.В. Конструирование инъекционной формы на основе силимарина и изучение ее биодинамических и токсикологических свойств / Е.В. Башкирова, В.В. Великанов, А.А. Волков и др. // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2013. - №8. – С. 4-6.

2. Башкирова, Е.В. Изучение фармакодинамических параметров лекарственной формы на основе флаволигнанов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaerth) / Е.В. Башкирова, А.А. Волков, Я.Б. Древко и др. // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н.И. Вавилова. – 2014. - №2. С. 6-10.

3. Башкирова, Е.В. Изучение переносимости гепатопротекторного препарата «Гепасейф» / Е.В. Башкирова, А.А. Волков, С.В. Енгатев // Современные проблемы науки и образования. – 2015. - № 1. – С. 57.

Публикации в журналах, сборниках научных трудов и материалах конференций

4. Башкирова, Е.В. Изучение терапевтического действия инъекционной формы препарата «Гепасейф» / Е.В. Башкирова, В.В. Великанов, А.А. Волков и др. // Современные проблемы ветеринарии, зоотехнии и биотехнологии: междунар. научно-практ. конф./ Под ред. А.В. Молчанова, А.А. Волкова. - ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», 2013, С. 19-22.

5. Башкирова, Е.В. Изучение острой и хронической токсичности гепатопротективного препарата «Гепасейф» созданного на основе изомерных биофлавоноидных соединений / Е.В. Башкирова, В.В. Великанов, А.А. Волков и др. // Современные проблемы ветеринарии, зоотехнии и биотехнологии: междунар.

научно-практ. конф./ Под ред. А.В. Молчанова, А.А. Волкова. - ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», 2013, С. 22-25.

6. Башкирова, Е.В. Некоторые аспекты доклинических исследований инъекционной формы препарата на основе изомерных биофлавоноидных соединений / Е.В. Башкирова, А.А. Волков, С.Н. Путина и др.// Ветеринарная медицина XXI века. Инновации, обмен опытом и перспективы развития: матер. междунар. научно-практ. конф. / Под ред. А.А. Волкова. - ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ», 2012, С. 29-33.

7. Башкирова, Е.В. Терапевтическая активность препарата «Гепасейф» при лечении хронического гепатита у кошек / Е.В. Башкирова // "Международный научно-исследовательский журнал" Research Journal of International Studies, ISSN 2227-6017. – 2014. - №1(20). – С. 64-66.

8. Bashkirova, E.V. Chronic toxicity study of injection drug for the treatment and prevention of liver disease in animals / E.V. Bashkirova, A.A. Volkov, Putina S.N. et al // XVIth ISAH 2013 Congress «Animal hygiene, health and welfare as corner stones of sustainable animal production», China, may 5-9. – 2013, P. 227.

9. Bashkirova, E.V. Designing of injectable dosage form for the treatment and prevention of liver disease in animals / E.V. Bashkirova, A.A. Volkov, Putina S.N. et al // XVIth ISAH 2013 Congress «Animal hygiene, health and welfare as corner stones of sustainable animal production», China, may 5-9. – 2013, P. 226.