

На правах рукописи

ТАРАСЕНКО АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
ПОБОЧНЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ БАЙМЕКА
У ЖИВОТНЫХ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Казань – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина»

Научный руководитель: **Герунова Людмила Карповна**
доктор ветеринарных наук, профессор

Официальные оппоненты: **Рахматуллин Эмиль Касымович**
доктор ветеринарных наук, профессор,
заместитель начальника отдела
доклинических исследований ФГБУ
«Всероссийский государственный Центр
качества и стандартизации лекарственных
средств для животных и кормов»

Кадиков Ильнур Равилевич
доктор биологических наук, заведующий
лабораторией тяжелых металлов и
синтетических ядов ФГБНУ «Федеральный
центр токсикологической, радиационной и
биологической безопасности»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская
государственная академия ветеринарной
медицины»

Защита состоится «24» декабря 2019 года в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, Республика Татарстан, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайте <http://www.казветакадемия.рф>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г., размещен на сайтах: <http://www.vak.ed.gov.ru> и <http://www.казветакадемия.рф>

Ученый секретарь
диссертационного совета

Резиля Ахметовна Асрутдинова

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Химические методы защиты растений и животных являются наиболее эффективными и экономически доступными (Г.И. Баздырев, 2000; М.Я. Тремасов, К.Х. Папуниди, В.И. Степанов, 2006; К.Х. Папуниди, 2018). Объем использования пестицидов во всем мире достигает 2 млн. тонн в год (A. De, R. Bose, A. Kumar et al., 2018). Спрос на них неуклонно растет и ежегодно на рынке появляется около 30 новых пестицидных препаратов (В.А. Захаренко, 2014; М.Х. Джафаров, Ф.И. Василевич, Г.И. Ковалев и др., 2016; В.И. Дорожкин, Л.К. Герунова, Л.Г. Пьянова и др., 2018). Широкое практическое применение в ветеринарии находят ивермектинсодержащие препараты (В.А. Марченко, Е.А. Ефремова, В.Р. Саитов, 2017; R. Laing, V. Gillan, E. Devaney, 2017; C. Ménez et al., 2019). Однако наряду с высокой эффективностью отмечены неблагоприятные последствия их интенсивного использования в растениеводстве, животноводстве, рыбоводстве и медицине (Н.М. Бессонова, Н.С. Петрусева, И.В. Мещеряков, 2012; D. Daoud, A. McCarthy, C. Dubetz et al., 2018). Из-за способности циркулировать в пищевой цепи ивермектин входит в перечень веществ, подлежащих контролю в соответствии с планом государственного ветеринарного лабораторного мониторинга ветеринарных препаратов (приказ Минсельхоза РФ № 780 от 30 мая 2003 г). Несмотря на это, сохраняется высокий риск проявления нежелательных эффектов, что обуславливает необходимость разработки методов их профилактики и фармакологической коррекции.

Степень разработанности проблемы. Ежегодно для борьбы с эндо- и эктопаразитами миллионы животных подвергаются лечебным и профилактическим обработкам (Е.Л. Микулич, В.Н. Белявский, 2017). В настоящее время накоплены многочисленные данные, подтверждающие высокую эффективность используемых противопаразитарных препаратов различных групп, в том числе ивермектинов (М.Д. Новак, С.В. Енгашев, Э.Х. Даугалиева, 2015; А.И. Ятусевич, Е.О. Ковалевская, Е.Л. Братушкина,

2016; М.Ю. Тишков, В.И. Михайлов, О.Н. Шмакова, 2019). Описаны также клинические симптомы хронической и острой интоксикации ивермектинсодержащими препаратами при внутрижелудочном введении среднесмертельных и абсолютно смертельных доз и подкожном введении минимальных токсических доз (Е.В. Семеряк, С.В. Савицкий, Л.К. Герунова, 2012; J. Qu, M. Li, F. Zhao et al., 2015). Учитывая потенциальную опасность побочных и токсических эффектов, а также отсутствие антидотных средств при отравлении, следует признать актуальность данного направления исследований.

Цель и задачи исследования. *Цель исследования* – установить побочные и токсические эффекты Баймека и разработать методы их фармакокоррекции.

Для достижения цели были определены следующие *задачи*:

1. Изучить клинические признаки и поведенческую активность лабораторных животных при острой инъекционной интоксикации Баймеком в дозе 50 мг/кг.
2. Установить морфобioхимические изменения в крови и патоморфологические изменения в органах у лабораторных животных при однократном подкожном введении Баймека в терапевтической и токсической дозах.
3. Разработать тeзиографический метод диагностики и контроля эффективности фармакокоррекции при отравлении животных Баймеком.
4. Разработать способ комбинированной фармакологической коррекции побочных и токсических эффектов Баймека на модели лабораторных животных.
5. Изучить влияние Баймека на клинический статус, морфологические и биохимические показатели крови крупного рогатого скота при профилактической противопаразитарной обработке и разработать способ фармакокоррекции выявленных побочных эффектов.

Научная новизна результатов исследования. Получены новые сведения о влиянии Баймека на поведенческую активность животных, а также установлены патоморфологические признаки острого отравления животных

Баймеком при подкожном введении в дозе 50 мг/кг, что позволяет более рационально подходить к выбору средств патогенетической терапии животных при интоксикации.

При проведении лабораторных и производственных исследований доказана эффективность применения препаратов, регулирующих сердечно-сосудистую систему, функциональное состояние почек и печени, а также моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта. У крыс, не получавших корригирующие препараты после обработки Баймеком, уровень мочевины увеличился на 80,7 %, креатинина – на 98 %. В группе животных, получавших корригирующие препараты, на 19 и 29,6 % соответственно. Установлено, что фармакокоррекция у телят после профилактической противопаразитарной обработки Баймеком способствует снижению влияния последнего на лимфоцитарный росток кроветворения. Количество лимфоцитов у таких животных увеличилось на 4,6 %, без фармакокоррекции – на 29,6 %.

Разработан тизеографический метод исследования мочи и сыворотки крови животных, что расширяет возможности диагностики острого отравления препаратами на основе ивермектина и позволяет контролировать эффективность фармакокоррекции.

На основании проведенных исследований получены 2 патента: № 2674772 «Способ профилактики отравлений у животных» и № 2681571 «Способ энтеросорбции при остром отравлении животных ивермектином».

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенные исследования позволили расширить представление о фармако- и токсикодинамике ивермектинсодержащих препаратов, установить кристаллическую картину мочи и сыворотки крови у животных при интоксикации. Изучение поведенческой активности животных при отравлении подтверждает нейротоксичность препарата. Патоморфологические изменения в органах и тканях раскрывают патогенез интоксикации и обуславливают выбор средств фармакокоррекции. Результаты исследований расширяют возможности

диагностики и фармакологической коррекции побочных и токсических эффектов препаратов на основе ивермектина.

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в СПК «Пушкинский» Омского района Омской области (акт внедрения в производство результатов научных исследований от 17.06.2019 г.) и используются в учебном процессе при проведении лекционных и практических занятий по дисциплинам «Ветеринарная фармакология. Токсикология» и «Клиническая фармакология» в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» (справка о внедрении в учебный процесс материалов научно-исследовательской работы от 14.06.2019 г.).

Методология и методы исследования. Методология научных исследований включала анализ данных литературы по теме научно-исследовательской работы, а также разработку схем проведения опытов и анализ результатов собственных исследований. В работе применяли комплексный методологический подход с использованием клинических, патолого-анатомических, гистологических, биохимических, гематологических, тизеографических методов исследования, а также методов, позволяющих оценить иммунотоксическое действие веществ на организм животных. *Объектом исследования* служили белые беспородные лабораторные крысы в возрасте 4-6 месяцев и телята черно-пестрой породы в возрасте 1,5-2 месяцев. *Предмет исследования* – побочные и токсические эффекты препарата Баймек и возможность их фармакологической коррекции.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Острая интоксикация животных Баймеком сопровождается нарушением поведенческой активности животных с чередованием периодов угнетения и возбуждения. Патогенетически значимыми признаками интоксикации являются острое расширение сердца, белково-жировая дистрофия печени, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.

2. Терапевтические дозы Баймека вызывают транзиторный лейкоцитоз с повышением уровня лимфоцитов, в сыворотке крови увеличивается содержание билирубина и повышается активность аланинаминотрансферазы.
3. Применение Рибоксина и Метопролола минимизирует кардиотоксические эффекты Баймека, корректирующее действие на морфофункциональное состояние желудочно-кишечного тракта и печени оказывают сорбенты в сочетании с Метоклопрамидом, Нуклеопептид модулирует гемопоэз. Сочетанное применение Метоклопрамида и Метопролола снижает эффективность фармакокоррекции.

Степень достоверности и апробация результатов научных исследований. Научная интерпретация полученных данных базируется на анализе результатов комплексных исследований, что подтверждает высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Приложение диссертации содержит копии документов, подтверждающих результаты исследований.

Основные материалы диссертационной работы были доложены и одобрены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы производства продуктов питания нового поколения», посвященной памяти профессора Г.П. Сапрыгина [Омск, 2017]; XI международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке» [Москва, 2017]; XIV международной научно-практической конференции «Аграрная наука – сельскому хозяйству» [Барнаул, 2019]; XIV международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы в науке и практике» [Самара, 2019]; V международном конгрессе ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии» [Санкт-Петербург, 2019]; XXIII международной научно-производственной конференции «Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее» [Белгород, 2019].

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК, в которых отражены основные результаты экспериментальных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 164 страницах компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы, основную часть, заключение, практические рекомендации, приложения. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 50 рисунками. Список литературы включает 280 источников, в том числе 140 работ отечественных авторов и 140 иностранных.

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертация является разделом научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» (ФГБОУ ВО Омский ГАУ) «Оценка эффективности и потенциальной опасности новых лекарственных средств и пестицидов», имеющей номер государственной регистрации АААА-А16-116042610027-8 от 26.04.2016 г.

Работа выполнена в период с 2016 по 2019 гг. на базе кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО Омский ГАУ. Производственный опыт на крупном рогатом скоте проведен в СПК «Пушкинский» Омского района Омской области.

В эксперименте использовали 260 белых беспородных половозрелых лабораторных крыс (самцов и самок) в возрасте 4-6 месяцев с массой тела 250-280 г и 20 телят черно-пестрой породы в возрасте 1,5-2 месяцев с массой тела 60-80 кг. Крысы содержались в стандартных условиях вивария, телята – в условиях животноводческого хозяйства согласно зоотехническим и зоогигиеническим нормативам содержания и кормления крупного рогатого

скота. Все исследования с использованием животных выполняли в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes, № 123 of 18 March 1986, Strasbourg).

Для проведения лабораторных и производственных экспериментов использовали противопаразитарный препарат Баймек® (ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир), Нуклеопептид (ООО «Экохимтех», г. Уфа), Аквадетрим® (Медана Фарма Акционерное общество, Польша), Метоклопрамид (ФГУП «Московский эндокринный завод», г. Москва), Метопролол (ООО «Озон», г. Жигулёвск), Рибоксин (ООО «ГРОТЕКС», г. Санкт-Петербург), Полисорб ВП (АО «Полисорб», г. Копейск) и модифицированный молочной кислотой углеродный энтеросорбент (ИППУ СО РАН, г. Омск).

Клинический статус лабораторных животных при острой интоксикации Баймеком оценивали путем визуального наблюдения. Через 30 минут и 48 часов после введения противопаразитарного препарата поведенческую активность крыс оценивали в классическом тесте «Открытое поле» (Физиологические, биохимические и биометрические..., 2013).

Гематологическое исследование проводили на анализаторе Sysmex-2000I (Япония), биохимическое исследование сыворотки крови животных – на анализаторе «Screen Master-Plus» фирмы «Hospitex *Diagnostics*» (Италия).

Оценку алергизирующих свойств проводили с помощью непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК) на фоне применения терапевтической дозы Баймека (Руководство по проведению доклинических..., 2012).

Для изучения гуморального иммунного ответа после воздействия Баймека на организм лабораторных животных проводили подсчет антителообразующих клеток (АОК) по методике А. J. Cunningham и А. Szenberg (1968) в модификации Н.Н. Клемпарской (1973, 1975). Состояние клеточного

иммунитета оценивали по реакции гиперчувствительности замедленного типа на фоне введения противопаразитарного препарата, а также по способности макрофагов фагоцитировать частицы коллоидной туши, выступающие в роли антигена (Руководство по проведению доклинических..., 2012).

По окончании экспериментов лабораторных животных всех групп подвергали эвтаназии с последующим патолого-анатомическим вскрытием. После некропсии осуществляли извлечение и взвешивание внутренних органов для расчета массовых коэффициентов. Фиксацию патматериала проводили в 4 %-ом нейтральном растворе формальдегида и жидкости Карнуа, срезы получали с парафиновых блоков и окрашивали гематоксилином и эозином. Аналогично окрашивали подготовленные мазки-отпечатки внутренних органов. Окрашенные препараты исследовали на микроскопе Альтами БИО (Россия). Нейтральные гликозаминогликаны (ГАГ) и гликоген выявляли ШИК-реакцией по методу Шабадаша, нуклеиновые кислоты определяли по Эйнарсону, гемосидерин – по методу Перлса.

Сравнительное тезиографическое исследование биологических жидкостей осуществляли по модифицированному варианту клиновидной дегидратации на твердой подложке (С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин, 2003).

Экономическую эффективность применения предложенной схемы фармакокоррекции при противопаразитарной обработке телят Баймеком рассчитывали в соответствии с «Методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии Министерства сельского хозяйства и продовольствия РФ от 21 февраля 1997 г., и рекомендациями И.Н. Никитина (2007).

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc, USA). При сравнении средних одной группы, полученных в разные временные промежутки, использовали параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых выборок; для сравнения межгрупповых показателей – параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Клиническая картина острого отравления лабораторных животных препаратом Баймек

Для моделирования острой интоксикации крысам вводили подкожно препарат Баймек в дозе 50 мг/кг массы тела. Клиническая картина отравления животных характеризовалась чередованием периодов угнетения и возбуждения. Периоды угнетения отличались эпизодическим тремором мышц тазовых конечностей и спины, отсутствием актов груминга, аппетита и жажды, заторможенной реакцией на внешние раздражители. Отмечали также цианотичную окраску кожи животных, сухость и взъерошенность волосяного покрова. В периоды активности животные находились в состоянии психомоторного возбуждения и гиперкинезии. Через 2 суток после интоксикации регистрировали повышенное выделение порфирина и скопление его вокруг нозовых отверстий животных.

2.2.2 Оценка поведенческой активности лабораторных животных в тесте «Открытое поле» при острой интоксикации Баймеком

Ориентировочно-двигательную активность крыс при острой интоксикации Баймеком оценивали в условиях теста «Открытое поле» через 30 минут и 48 часов после подкожного введения препарата (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели поведенческой активности крыс в тесте «Открытое поле» после интоксикации Баймеком в дозе 50 мг/кг

Поведенческий элемент	Экспериментальная группа, n=10, M±SEM	
	Контрольная группа	Опытная группа (Баймек,50 мг/кг)
	Через 30 минут после интоксикации	
Время выхода из центрального квадрата, сек	18,85±1,05	13,70±0,29**
Количество пересеченных квадратов, шт	40,79±1,65	90,20±1,06***
Количество вертикальных стоек с упором, шт	3,40±0,50	10,20±1,56**
Груминг, сек	31,38±5,31	5,30±1,47**
	Через 48 часов после интоксикации	
Время выхода из центрального квадрата, сек	17,70±2,57	5,85±0,20**
Количество пересеченных квадратов, шт	57,60±1,80	112,1±1,51***
Количество вертикальных стоек с упором, шт	5,20±0,58	9,80±0,58***
Груминг, сек	24,07±4,79	10,07±1,27*

Примечание: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 (достоверность различий относительно контрольной группы)

После интоксикации препаратом Баймек в дозе 50 мг/кг регистрировали статистически значимое повышение горизонтальной и вертикальной локомоции крыс с преобладанием скачкообразного характера движений, а также уменьшение общей продолжительности груминга животных.

2.2.3 Изменение биохимических показателей сыворотки крови у крыс при введении токсической дозы Баймека и фармакокоррекции

Для оценки токсических эффектов и эффективности их фармакокоррекции лабораторные животные были подвергнуты однократной интоксикации препаратом Баймек в дозе 50 мг/кг массы тела подкожно. Для последующей коррекции использовали Метопролол (15 мг/кг) и Рибоксин (3 мг/кг), Метоклопрамид (0,5 мг/кг) и энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой (300 мг/кг), а также сочетание всех четырех препаратов. Результаты биохимических исследований сыворотки крови крыс представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс при интоксикации Баймеком в дозе 50 мг/кг массы и фармакокоррекции

Показатель	Группа животных, n=10, M±SEM				
	Контроль	Баймек	Баймек +метопролол +рибоксин	Баймек+ метоклопрамид +сорбент	Баймек +метопролол +рибоксин +метоклопрамид +сорбент
	1	2	3	4	5
Общий белок, г/л	80,25±0,41	72,76±0,63***	64,65±0,22***	63,67±0,15***	74,56±0,29
Мочевина, ммоль/л	3,88±0,15	8,15±0,10***	3,11±0,05***	3,13±0,07***	12,34±0,61***
АсАТ, ед/л	85,92±0,48	114,01±17,23	50,57±0,53**	149,74±3,04	154,56±1,42
Креатинин, мкмоль/л	35,82±0,48	91,72±4,68***	65,79±0,60***	71,10±0,57***	67,62±0,59***

Примечание: **P<0,01, ***P<0,001 (достоверность различий – «2» относительно «1», «3-5» относительно «2»)

Установлено, что однократная интоксикация Баймеком в дозе 50 мг/кг вызывает достоверное снижение концентрации общего белка в сыворотке крови на 9,3 %, при этом возрастает концентрация мочевины (P<0,001). Также

происходит повышение уровня креатинина в сыворотке крови в 2,6 раза по сравнению с интактными крысами контрольной группы ($P<0,001$).

При фармакокоррекции препаратами Метопролол и Рибоксин содержание мочевины приближается к показателю животных контрольной группы ($P<0,001$). Снижается количество креатинина в крови на 28,3 % ($P<0,01$) и АсАТ на 55,6 % по сравнению с группой животных, не получавших препараты для фармакокоррекции ($P<0,01$). У животных, которым для фармакокоррекции были назначены Метоклопрамид и энтеросорбент, наблюдалось снижение содержания общего белка, мочевины и креатинина в сыворотке крови по сравнению с группой животных с острым отравлением.

При сочетанном применении четырех препаратов произошло резкое увеличение уровня мочевины, концентрация которой превышала аналогичный показатель в группе контроля в 3,2 раза. При этом отмечено статистически значимое снижение концентрации креатинина в сыворотке крови по сравнению с группой интоксигированных животных ($P<0,001$). Однако уровень креатинина не достиг значения аналогичного показателя в группе контроля и превышал его в 1,9 раза.

2.2.4 Патоморфологические изменения в организме крыс при введении токсической дозы Баймека и фармакокоррекции

У крыс, интоксигированных препаратом Баймек подкожно в токсической дозе 50 мг/кг массы тела, через 5 суток после интоксикации регистрировали острое расширение желудка, застойную гиперемию печени, почек, а также головного мозга. Отмечали отек легких, увеличение брыжеечных лимфатических узлов и признаки анемии. Селезенка была увеличена и кровенаполнена. Желудок заполнен уплотненными, плохо увлажненными кормовыми массами, стенка его истончена. Петли кишечника расширены газами, слепая кишка – химусом темно-болотного цвета. Слизистая оболочка на всем протяжении желудочно-кишечного тракта не имела выраженной складчатости, на ней отмечали точечные и полосчатые кровоизлияния.

Характерной особенностью патоморфологической картины интоксигированных животных являлось расширение сердца с увеличением его относительной массы, сглаживанием границ верхушки сердца («шарообразное сердце»), а также слабо выраженной поперечно-полосатой исчерченностью мышечных волокон. Отмечено статистически значимое увеличение массовых коэффициентов печени и легких (табл. 3).

Проведение фармакокоррекции Метопрололом (15 мг/кг) и Рибоксином (3 мг/кг) способствовало устранению признаков интоксикации со стороны сердечно-сосудистой системы. Размер сердца животных не был увеличен и соответствовал размеру сердца крыс контрольной группы (табл. 3). Сердце имело выраженную верхушку, поперечно-полосатый рисунок мышечных волокон был сохранен. Дистрофические изменения кардиомиоцитов выражены слабо.

Таблица 3 – Массовые коэффициенты органов лабораторных крыс при однократной обработке Баймеком в дозе 50 мг/кг и фармакокоррекции, %

Орган	Группа животных, n=10, M±SEM				
	Контроль	Баймек	Баймек+метопролол+рибоксин	Баймек+метоклопрамид+сорбент	Баймек+метопролол+рибоксин+метоклопрамид+сорбент
	1	2	3	4	5
Сердце	0,34±0,01	0,45±0,01***	0,36±0,01	0,43±0,02***	0,41±0,03*
Легкие	0,73±0,02	0,87±0,01***	0,76±0,03	0,79±0,04	0,68±0,08
Печень	3,52±0,07	4,28±0,12** *	4,40±0,12***	3,68±0,05	3,86±0,08*

Примечание: * P<0,05; *** P<0,001 (достоверность различий относительно контроля)

После применения Метоклопрамида (0,5 мг/кг) и энтеросорбента, модифицированного молочной кислотой (300 мг/кг), отмечали ряд позитивных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта. Наполненность кишечника газами не наблюдалась, признаки гниения в содержимом желудка отсутствовали, стенка ЖКТ не была истончена. Кровоизлияния в слизистой оболочке желудка и кишечника единичны.

При положительном эффекте использования в разных группах животных Метоклопрамида или Метопролола их сочетанное применение не

способствовало достижению желаемого результата и усугубляло состояние животных: при патолого-анатомическом вскрытии у крыс сохранялись как признаки моторно-эвакуаторной дисфункции ЖКТ, так и кардиотоксические проявления интоксикации.

2.2.5 Тезиографическая картина биологических жидкостей лабораторных животных как метод диагностики и контроля эффективности фармакокоррекции при остром отравлении Баймеком

Введение Баймека в дозе 50 мг/кг в организм лабораторных животных приводит к нарушению органико-минеральных взаимодействий между кристаллическими элементами биосред и изменению характера их самоорганизации, что отражается на структуропостроении тезиограмм и может служить ранним диагностическим признаком острого отравления. Одновременно тезиографическое исследование может быть использовано в качестве тест-контроля эффективности применяемой фармакокоррекции при отравлении животных Баймеком (табл. 4, рис. 1, 2).

Таблица 4 – Тезиографические параметры фаций сыворотки крови крыс

Параметр фации, балл	Группа животных, n=10, M $\pm$ SEM			
	Контроль	Баймек, 50 мг/кг, однократно	Баймек (50 мг/кг) +Метоклопрамид (0,5 мг/кг) +сорбент (300 мг/кг)	Баймек (50 мг/кг) +Метопролол (15 мг/кг) +Рибоксин (3 мг/кг)
Ячеистость	4,42 $\pm$ 0,25	3,40 $\pm$ 0,25**	4,0 $\pm$ 0,23	3,90 $\pm$ 0,20*
Равномерность распределения элементов	4,50 $\pm$ 0,25	3,70 $\pm$ 0,26***	4,50 $\pm$ 0,20	4,30 $\pm$ 0,22
Выраженность краевой зоны	2,50 $\pm$ 0,26	4,50 $\pm$ 0,22***	3,20 $\pm$ 0,26*	3,10 $\pm$ 0,21*
Степень деструкции фации	0,30 $\pm$ 0,23	1,70 $\pm$ 0,22*	0,50 $\pm$ 0,24	0,50 $\pm$ 0,25

Примечание: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 (достоверность различий относительно контроля)

Фации сыворотки крови крыс с острой интоксикацией Баймеком имеют широкую, свободную от кристаллов краевую зону. Центральная часть фации мелкоячеистая с большим количеством разломов (рис. 1, Б). Кристаллы фации массивные, вытянутой листовидной формы с зубчатым и пильчатым краем, также встречаются структуры с ромбовидным центром кристаллизации (рис. 2, Б).

**А****Б****В**

Рисунок 1 – Поверхность фазии сыворотки крови животных, ув. х40:

А – контроль; Б – интоксикация Баймеком; В – фармакокоррекция при интоксикации Баймеком

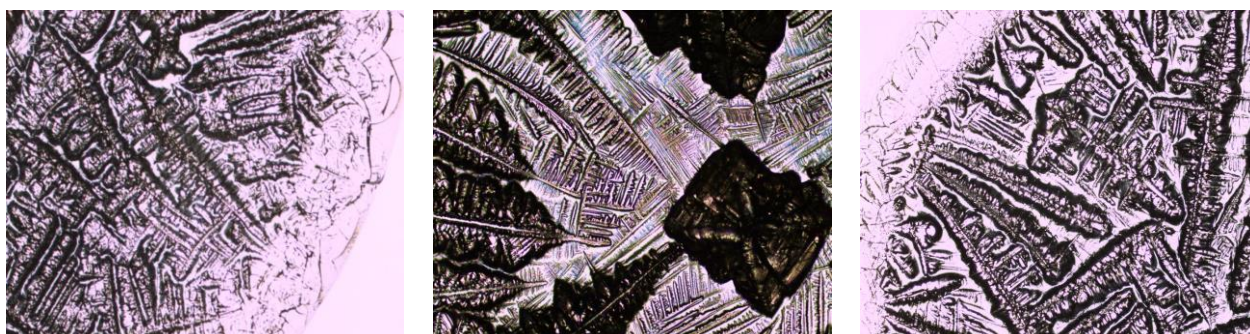
**А****Б****В**

Рисунок 2 – Кристаллические структуры сыворотки крови животных, ув. х60:

А – контроль; Б – интоксикация Баймеком; В – фармакокоррекция при интоксикации Баймеком

Поверхность фазии сыворотки крови животных, получавших препараты для фармакокоррекции (Метоклопрамид и энтеросорбент), имеет среднеячеистое строение, размер ячеек приближен к образцам контрольной группы (рис. 1, А, В). Разломы поверхности единичны или отсутствуют (табл. 4). Кристаллические структуры многочисленны и имеют сплошной рост в виде папоротниковидных лучей, близких по строению к кристаллам контрольных образцов (рис. 2, А, В).

Диагностически значимыми особенностями фаций мочи крыс, интоксигированных Баймеком, является прозрачная неокрашенная полоса на границе образцов и розеткообразный центр роста кристаллов, состоящих из 3-5

кристаллов-«лепестков». Кристаллы образцов мочи крыс с фармакокоррекцией имеют схожую конфигурацию с кристаллами контрольной группы.

Аналогичная схожесть фаций биологических жидкостей с контрольными образцами, выраженная в разной степени у отдельных животных, просматривалась и при использовании Метопролола и Рибоксина для фармакокоррекции токсических эффектов Баймека.

2.2.6 Клеточные и гуморальные иммунные реакции у крыс при воздействии Баймека и фармакокоррекции

В качестве оценочного теста для определения клеточного иммунного ответа при введении животным препарата Баймек и его фармакокоррекции использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). Крыс опытных групп сенсibilизировали однократным подкожным введением препарата Баймек в дозе 0,2 мг/кг. После чего животным третьей группы был назначен Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг массы тела в течение двух дней, животным четвертой группы – углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг массы тела в течение трех дней после введения Баймека. Разрешающую дозу животным опытных групп вводили в подушечки задних лап на 5-е сутки после сенсibilизации, через сутки осуществляли учет реакции.

У животных всех опытных групп после повторного введения разрешающей дозы Баймека регистрировали локальный воспалительный отек подушечек исследуемых лап с увеличением их в объеме. Индекс реакции в группе животных, сенсibilизированных Баймеком в терапевтической дозе без коррекции, был повышен на 9,44 % по сравнению с группой контроля ($P < 0,001$). Индекс РГЗТ у животных, получавших препараты для коррекции, не имел статистически значимых различий по сравнению с группой животных без фармакокоррекции.

Состояние клеточного иммунитета при воздействии терапевтических доз препарата Баймек на организм животных также оценивали по активности

фагоцитирующих клеток перитонеального экссудата. В качестве вводимого антигена использовали частицы туши. Оцениваемые макрофаги перитонеального экссудата получали от животных по окончании введения им исследуемых препаратов.

Статистический анализ результатов исследования показал, что однократное введение препарата Баймек в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела способствует угнетению фагоцитирующей активности клеток перитонеального экссудата. В группе животных, не получавших препараты для фармакокоррекции после введения Баймека, процентное содержание активных макрофагов по сравнению с контрольной группой снизилось на 41 % ($P < 0,001$).

Применение Нуклеопептида способствовало активизации функций макрофагов, увеличив относительное содержание фагоцитирующих клеток в перитонеальном экссудате животных на 19,7 % по сравнению с группой животных без коррекции ($P < 0,05$).

Применение модифицированного молочной кислотой энтеросорбента на содержание перитонеальных макрофагов статистически значимо не повлияло.

Оценку влияния терапевтической дозы Баймека на гуморальный иммунный ответ проводили определением числа клеток, образующих антитела с высокой гемолитической способностью (АОК), в селезенке крыс. Для данного эксперимента было сформировано 4 группы животных по 10 особей в каждой. Первая группа – контроль. Вторая группа – животные, обработанные Баймеком в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела однократно подкожно. Третья группа – животные, получавшие Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг массы тела в течение двух дней после однократной обработки Баймеком (0,2 мг/кг массы тела). Четвертая группа – животные, получавшие углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг массы тела в течение трех дней после однократной обработки Баймеком (0,2 мг/кг массы тела). Число АОК определяли на 4-е сутки после иммунизации животных эритроцитами барана (ЭБ).

В результате исследований установлено, что однократное введение Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела животным, иммунизированным ЭБ, привело к статистически значимому повышению количества АОК в селезенке в 4,4 раза по сравнению с группой контроля ($P < 0,001$).

Фармакокоррекция с использованием иммуномодулятора Нуклеопептида и энтеросорбента способствует уменьшению числа и размера зон лизиса при обработке Баймеком. Наибольшее снижение числа зон гемолиза по сравнению с группой обработанных животных без фармакокоррекции наблюдали при использовании Нуклеопептида. У данных животных количество АОК увеличилось лишь в 2 раза по сравнению с группой контроля.

2.2.7 Аллергизирующее действие препарата Баймек на организм крыс и его фармакокоррекция

Для оценки аллергизирующих свойств препарата Баймек проводили постановку реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК). Крыс опытных групп обрабатывали Баймеком в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела однократно подкожно. Для фармакокоррекции использовали Нуклеопептид (0,2 мг/кг) и углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой (300 мг/кг).

Признаки дегрануляции тучных клеток (ДТК), выраженные в разной степени у животных опытных групп, регистрировали через 4 часа после постановки реакции. В тучных клетках контрольной группы животных признаки дегрануляции отсутствовали. У животных, которым был введен препарат Баймек без последующей фармакокоррекции, наблюдали умеренную степень дегрануляции тучных клеток. Показатель ДТК у животных данной группы повысился в 2,4 раза по сравнению с группой интактных животных ($P < 0,05$).

Фармакокоррекция с использованием препарата Нуклеопептид и углеродного энтеросорбента, модифицированного молочной кислотой, не способствовала снижению аллергизирующих свойств терапевтических доз Баймека.

2.2.8 Изменение морфобioхимических показателей крови у крыс при введении терапевтической дозы препарата Баймек с последующей фармакокоррекцией

В лабораторном эксперименте крысам опытных групп однократно подкожно вводили терапевтическую дозу препарата Баймек. Для фармакокоррекции побочных эффектов препарата животным одной группы вводили Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг/сут внутримышечно, перорально задавали углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг/сут и Аквадетрим® по 2 тыс. МЕ/гол/сут.

На фоне введения Баймека в дозе 0,2 мг/кг у животных отмечается повышение количества лейкоцитов в крови по сравнению с контрольной группой: в группе без коррекции на 78 % ($P<0,001$), в группе с применением корригирующих препаратов – на 26,8 % ($P<0,01$). Аналогичное увеличение наблюдалось и в отношении содержания эритроцитов и гранулоцитов в крови животных опытных групп. Количество последних у крыс, обработанных Баймеком, достоверно превышало контрольное значение в 1,8 раза ($P<0,05$). В группе с применением препаратов для фармакокоррекции также произошло увеличение данного вида клеток, но в сравнении с аналогичным показателем контрольной группы лишь на 16,2 % ($P<0,05$) (табл. 5).

Таблица 5 – Морфобioхимические показатели крыс при введении Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Показатель	Группы животных, n=10, M±SEM		
	Контроль	Баймек	Баймек +фармакокоррекция
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$	3,62±0,26	6,44±0,49***	4,59±0,16**
Количество гранулоцитов, $\times 10^9$	1,54±0,17	2,72±0,37*	1,79±0,07*
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$	7,99±0,24	9,01±0,36*	8,35±0,12
Гематокрит, %	45,09±1,32	53,90±2,56*	45,82±1,15*
Средний объём эритроцита, фл	56,43±0,08	59,75±0,97**	54,94±0,99**
Ширина распределения эритроцитов, %	15,77±0,03	17,94±0,45**	15,81±0,28**
Количество тромбоцитов, $10^3/\mu\text{L}$	696,80±30,30	1761,20±447,05**	842,40±24,02**
Мочевина, ммоль/л	3,79±0,21	6,85±1,05***	4,91±0,53***
Креатинин, мкмоль/л	35,16±1,81	69,61±6,04***	41,89±4,78***

Примечание: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$ (достоверность различий – Баймек относительно контроля, Баймек+фармакокоррекция относительно Баймека)

У животных, не получавших препараты для фармакокоррекции, показатель гематокрита повысился на 19,5 % ($P < 0,05$), средний объем эритроцитов – на 5,9 % ($P < 0,01$) и ширина распределения эритроцитов – на 13,8 % ($P < 0,01$). Применение корректирующих препаратов после введения Баймека у животных второй опытной группы способствовало нивелированию изменений указанных показателей крови и приближало их к значениям в группе контроля. Ярко проявляются колебания значений абсолютного содержания тромбоцитов в крови животных в группе с коррекцией и без таковой.

После введения терапевтической дозы Баймека уровень мочевины в сыворотке крови крыс повысился в 1,8 раза по сравнению с аналогичным показателем в группе контрольных животных. Фармакокоррекция способствовала достоверному снижению уровня мочевины у животных до $4,91 \pm 0,53$ ммоль/л ($P < 0,001$).

Такая же тенденция была отмечена в изменении уровня креатинина в сыворотке крови животных, обработанных препаратом Баймек без назначения корректирующих препаратов, и с фармакокоррекцией.

2.2.9 Изменение морфобиохимических показателей крови у телят при проведении противопаразитарной профилактической обработки и фармакокоррекции в условиях производства

Для оценки влияния Баймека на организм телят была проведена однократная профилактическая обработка животных противопаразитарным препаратом Баймек в терапевтической дозе 0,2 мг/кг подкожно. По принципу аналогов животные были разделены поровну на 2 группы: контрольную и опытную. После обработки телятам опытной группы вводили внутримышечно Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 3 дней, перорально задавали Полисорб ВП в дозе 300 мг/кг/сут и Аквадетрим® по 2 тыс. МЕ/гол/сут в течение 7 дней. Забор крови осуществляли дважды: до обработки Баймеком и через 7 дней после проведения противопаразитарной обработки и фармакокоррекции. Результаты исследований представлены в таблице 6.

У телят контрольной группы на фоне повышения абсолютного содержания лимфоцитов и моноцитов произошло статистически значимое увеличение количества лейкоцитов в крови по сравнению с контрольными показателями до обработки. Относительное содержание лимфоцитов и моноцитов также увеличилось на 23,2 % ($P<0,05$) и 76,5 % ($P<0,001$) соответственно. Достоверно снизилось количество эритроцитов ($P<0,05$) и тромбоцитов ($P<0,01$).

Установлено статистически значимое повышение содержания общего белка в сыворотке крови на 6,4 % ($P<0,05$), аланинаминотрансферазы – на 29,6 % ($P<0,05$) и общего билирубина – в 2 раза ($P<0,05$).

Таблица 6 – Морфобioхимические показатели крови телят при введении Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Показатель	Группы животных, n=10, M $\pm$ SEM			
	Контрольная группа		Опытная группа (Баймек, 0,2 мг/кг)	
	до обработки	через 7 дней после обработки	до обработки	через 7 дней после обработки и фармакокоррекции
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$	11,22 $\pm$ 0,64	11,79 $\pm$ 0,69*	10,21 $\pm$ 0,71	10,74 $\pm$ 0,49
Количество лимфоцитов, $\times 10^9$	6,49 $\pm$ 0,42	8,41 $\pm$ 0,46**	6,27 $\pm$ 0,59	6,56 $\pm$ 0,39
Количество моноцитов, $\times 10^9$	0,18 $\pm$ 0,01	0,33 $\pm$ 0,03**	0,22 $\pm$ 0,04	0,67 $\pm$ 0,06**
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$	10,21 $\pm$ 0,32	9,38 $\pm$ 0,12*	10,56 $\pm$ 0,15	9,18 $\pm$ 0,19**
Концентрация гемоглобина, г/л	120,80 $\pm$ 1,36	127,80 $\pm$ 2,33**	119,40 $\pm$ 1,07	125,60 $\pm$ 2,58
Количество тромбоцитов, $10^3/\mu\text{L}$	544,80 $\pm$ 65,14	330,40 $\pm$ 93,33**	600,0 $\pm$ 82,39	457,80 $\pm$ 52,46*
Общий белок, г/л	68,22 $\pm$ 1,50	72,62 $\pm$ 1,18*	67,50 $\pm$ 1,55	68,58 $\pm$ 1,42
Общий билирубин, мкмоль/л	1,02 $\pm$ 0,05	2,05 $\pm$ 0,38*	1,38 $\pm$ 0,42	2,35 $\pm$ 0,76
АлАТ, ед/л	15,06 $\pm$ 1,09	19,52 $\pm$ 1,33*	13,40 $\pm$ 0,89	15,32 $\pm$ 0,85

Примечание: * $P<0,05$; ** $P<0,01$ (достоверность различий относительно показателей до обработки животных)

В группе животных, обработанных противопаразитарным препаратом с последующей фармакокоррекцией, содержание общего белка в сыворотке крови приближается к значению аналогичных показателей сыворотки крови животных до обработки. Достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы у животных опытной группы наблюдается по отношению к контрольной группе через 7 дней после обработки. На фоне применения предложенной схемы фармакокоррекции статистически значимых изменений в абсолютном и относительном содержании лимфоцитов и гранулоцитов не наблюдалось. Уровень гемоглобина у животных этой группы

также достоверно не изменился по сравнению с фоновыми показателями до обработки.

2.2.10 Экономическая эффективность комбинированной

фармакологической коррекции побочных эффектов Баймека у телят

Подсчет экономической эффективности проводили в группах телят, обработанных Баймеком с последующей фармакологической коррекцией по предложенной схеме и без фармакокоррекции.

Экономическая эффективность профилактической противопаразитарной обработки телят препаратом Баймек составила 1,28 руб. на 1 руб. затрат, при проведении фармакокоррекции экономическая эффективность профилактических мероприятий возросла до 2,14 руб. на 1 руб. затрат.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат Баймек в токсической дозе обладает не только нейротоксическим действием, но и способностью вовлекать в патологический процесс другие системы организма. При моделировании острого отравления у лабораторных животных установлены выраженный кардиотоксический эффект и нарушение моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, являющиеся патогенетически значимыми признаками интоксикации и непосредственной причиной гибели животных при увеличении дозы. Препараты Рибоксин и Метопролол оказывают кардиопротективное действие при назначении животным с ивермектиновым токсикозом, а применение прокинетики Метоклопрамида и сорбентов восстанавливает функции ЖКТ. Назначение Нуклеопептида и Аквадетрима® минимизирует иммунотоксические эффекты.

Основные результаты исследований отражены в следующих выводах:

1. Острая интоксикация животных Баймеком в дозе 50 мг/кг вызывает нарушение поведенческой активности животных, характеризующееся частой сменой периодов угнетения и возбуждения. В периоды возбуждения

преобладает скачкообразный характер движения животных и повышается их ориентировочно-двигательная активность, которая сохраняется в течение 48 часов после интоксикации.

2. Однократное введение лабораторным животным Баймека в дозе 50 мг/кг вызывает снижение содержания в сыворотке крови животных общего белка ($72,76 \pm 0,63$ г/л против $80,25 \pm 0,41$ г/л в контроле, $P < 0,001$), повышение уровня мочевины ($8,15 \pm 0,10$ ммоль/л против $3,88 \pm 0,15$ ммоль/л в контроле, $P < 0,001$) и креатинина ($91,72 \pm 4,68$ мкмоль/л против $35,82 \pm 0,48$ мкмоль/л в контроле, $P < 0,001$).

3. Патоморфологическая картина острой интоксикации препаратом Баймек характеризуется острым расширением желудка и скоплением газов в кишечнике, застойной гиперемией почек и печени, отеком легких, а также множественными точечными кровоизлияниями во внутренних органах. В печени при воздействии Баймека развивается белково-жировая дистрофия, отмечается расширение сердца, что сопровождается увеличением его относительной массы до $0,45 \pm 0,01$ % против $0,34 \pm 0,01$ % в контроле ($P < 0,001$). Применение Рибоксина в дозе 3 мг/кг и Метопролола в дозе 15 мг/кг в течение 5 дней после интоксикации способствует уменьшению проявления выраженного кардиотоксического действия Баймека и снижает относительную массу сердца до $0,36 \pm 0,01$ %.

4. Применение Метоклопрамида в дозе 0,5 мг/кг и углеродного энтеросорбента, модифицированного молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг в течение 3 дней после острой интоксикации крыс Баймеком в дозе 50 мг/кг способствует устранению атонии желудочно-кишечного тракта, минимизирует кровоизлияния в слизистую оболочку желудка и кишечника и признаки дистрофических изменений гепатоцитов. Фармакокоррекция данными препаратами снижает относительную массу печени до $3,68 \pm 0,05$ % в сравнении с $4,28 \pm 0,12$ % у интоксигированных животных ($P < 0,001$).

5. Однократное введение крысам терапевтической дозы Баймека увеличивает число АОК в селезенке на 4-е сутки исследования. Использование

Нуклеопептида или энтеросорбента, модифицированного молочной кислотой, после противопаразитарной обработки способствует уменьшению количества зон гемолиза на 53,5 и 49,5 % соответственно ($P<0,001$).

6. Введение крысам разрешающей дозы Баймека после их предварительной сенсibilизации препаратом вызывает развитие гиперчувствительности замедленного типа. Аллергизирующие свойства препарата подтверждает увеличение степени дегрануляции тучных клеток в 2,4 раза ($P<0,05$) через 4 часа после введения крысам препарата в дозе 0,2 мг/кг. Фагоцитирующая активность перитонеальных макрофагов снижается на 41 % ($P<0,001$).

7. При однократной профилактической противопаразитарной обработке препаратом Баймек установлено увеличение количества лимфоцитов в крови телят до $8,41\pm0,46\times10^9/\text{л}$ против $6,49\pm0,42\times10^9/\text{л}$ до обработки ($P<0,001$), у крыс – до $3,57\pm0,32\times10^9/\text{л}$ против $1,72\pm0,16\times10^9/\text{л}$ ($P<0,001$), повышение уровня общего белка в сыворотке крови телят до $72,62\pm1,18$ г/л против $68,22\pm1,5$ г/л до обработки ($P<0,05$), у крыс – понижение данного показателя до $70,33\pm3,26$ г/л против $80,16\pm2,25$ г/л ($P<0,001$).

8. Применение разработанных методов фармакокоррекции после обработки животных Баймеком вызывает снижение общего количества лейкоцитов, в том числе лимфоцитов и гранулоцитов в крови телят и крыс, нивелирует изменения в содержании эритроцитов и тромбоцитов, а также способствует нормализации уровня общего белка в сыворотке крови животных.

9. Тезиографические паттерны сыворотки крови интоксцированных животных характеризуются наличием крупных ромбовидных кристаллов, широкой краевой зоной, а также высокой степенью деструкции. Паттерны мочи отличаются интенсивной изрезанностью краевой зоны и неправильной многоугольной формой кристаллов, что открывает перспективы использования данного метода в диагностике отравления. Кристаллическая картина фаций биологических жидкостей интоксцированных животных после применения препаратов для фармакокоррекции приобретает сходство с контрольными образцами.

10. Экономическая эффективность противопаразитарной обработки телят препаратом Баймек с последующей фармакокоррекцией побочных эффектов составляет 2,14 руб. на 1 руб. затрат.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для коррекции побочных эффектов Баймека, используемого для противопаразитарной обработки животных, рекомендуем применение терапевтических доз Нуклеопептида и Аквадетрима на фоне энтеросорбционной терапии в течение 3 и 7 дней соответственно.

2. Для коррекции кардиотоксического эффекта Баймека рекомендуем использовать Метопролол и Рибоксин в дозах, соответствующих виду и возрасту животных. При отсутствии выраженного кардиотоксического эффекта на фоне преобладающей гипотонии желудочно-кишечного тракта целесообразно использовать Метоклопрамид в комбинации с сорбентами.

3. При отравлении животных Баймеком рекомендуем не сочетать применение Метоклопрамида и Метопролола ввиду отрицательного инотропного синергизма и усугубления моторно-эвакуаторной дисфункции ЖКТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Комплексная диагностика отравлений пестицидами в условиях эксперимента [Текст] / В. И. Дорожкин, Т. В. Герунов, В. И. Герунов, А. А. Тарасенко, В. В. Шитиков, Е. А. Чигринский // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. – № 11. – С. 42-50.
2. Тарасенко, А. А. Оценка поведенческой активности крыс при острой интоксикации инсектоакарицидами в тесте «Открытое поле» [Текст] / А. А. Тарасенко, Т. В. Герунов // Вестник Омского ГАУ. – 2019. – № 1 (33). – С. 126-133.

3. Герунова, Л. К. Сравнительная тизеографическая оценка биологических жидкостей при интоксикации животных ивермектином и фармакокоррекции в условиях эксперимента [Текст] / Л. К. Герунова, А. А. Тарасенко, Д. В. Корнейчук // Вестник КрасГАУ. – 2019. – № 6. – С. 109-113.

В других научных изданиях

4. Тарасенко, А. А. Клинические и патолого-анатомические изменения при отравлении крыс Баймеком® в условиях эксперимента [Электронный ресурс] / А. А. Тарасенко, Ю. И. Чиркова // Перспективы производства продуктов питания нового поколения : материалы Всероссийской науч.-практич. конф. с международным участием, посвященной памяти профессора Г.П. Сапрыгина (13-14 марта 2017 года). – Омск : ФГБОУ ВО Омский ГАУ, 2017. – 1 электрон, опт. диск (CD-R).
5. Тарасенко, А. А. Методология разработки эффективной фармакокоррекции отравлений у животных [Текст] / А. А. Тарасенко, В. И. Разумов // Инновационные подходы в современной науке : сборник материалов XI Международной научно-практической конференции. – М. : Интернаука, 2017. – № 11 (11). – С. 14-17.
6. Герунов, Т. В. Патоморфологические изменения в организме крыс, индуцированные препаратом «Баймек» [Текст] / Т. В. Герунов, В. И. Герунов, А. А. Тарасенко // Аграрная наука – сельскому хозяйству : сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции : в 2 кн. – Барнаул : РИО Алтайского ГАУ, 2019. – Кн. 2. – С. 275-276.
7. Тарасенко, А. А. Терапевтическая эффективность метопролола и рибоксина при острой интоксикации крыс ивермектином [Текст] / А. А. Тарасенко, Л. К. Герунова // Актуальные вопросы в науке и практике : сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции : в 3 ч. – Уфа : Дендра, 2019. – Ч. 1. – С. 18-22.
8. Тарасенко, А. А. Фармакокоррекция гемограммы телят после введения Баймека [Текст] / А. А. Тарасенко, В. В. Шитиков // Эффективные и

безопасные лекарственные средства в ветеринарии : сборник материалов V-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов. – СПб., 2019. – С. 201-204.

9. Герунова, Л. К. Авермектины: историческая справка и клиническое значение [Текст] / Л. К. Герунова, А. А. Тарасенко, Д. В. Корнейчук // Инновационные решения в аграрной науке – взгляд в будущее : материалы XXIII Международной научно-производственной конференции : в 2 т. – Майский : Изд-во ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, 2019. – Т. 2. – С. 130-132.

Патенты

10. Способ профилактики отравлений у животных [Текст] : пат. 2674772 Рос. Федерация : МПК А61К 35/74 (2015.01), А61К 31/695 (2006.01), А61Р 39/00 (2006.01) / Герунов Т. В., Герунова Л. К., Тарасенко А. А. ; заявители и патентообладатели Герунов Т. В., Герунова Л. К., Тарасенко А. А. – № 2017139061 ; заявл. 09.11.2017 ; опубл. 13.12.2018, Бюл. № 35. – 6 с.
11. Способ энтеросорбции при остром отравлении животных ивермектином [Текст] : пат. 2681571 Рос. Федерация : СПК А61D 99/00 (2018.08), А61К 33/44 (2018.08), А61Р 39/00 (2018.08) / Герунова Л. К., Герунов Т. В., Пьянова Л. Г., Тарасенко А. А., Дроздецкая М. С. ; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина». – № 2018108992 ; заявл. 13.03.2018 ; опубл. 11.03.2019, Бюл. № 8. – 6 с.