ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени П.А. СТОЛЫПИНА»

На правах рукописи

ТАРАСЕНКО АННА АЛЕКСАНДРОВНА

КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОБОЧНЫХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ БАЙМЕКА У ЖИВОТНЫХ

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук,
профессор Л.К. ГЕРУНОВА

ОМСК – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ……..	5
1.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……	10
1.1.	Применение пестицидных препаратов и спектр их биологического действия……	10
1.1.1.	Общая характеристика ивермектина и его препаративных форм.....	12
1.1.2.	Противопаразитарная активность ивермектина……..	16
1.2.	Побочные и токсические эффекты ивермектина……..	17
1.3.	Особенности механизма действия и проницаемость ГЭБ как основные факторы в проявлении нежелательных эффектов.....	21
1.4.	Методы детоксикационной терапии при отравлении животных ивермектином……..……...	25
1.4.1.	Механизм детоксикации организма животных с применением энтеросорбентов……...	25
1.4.2.	Применение липидных инфузий при передозировке ивермектина……..	28
1.5.	Использование иммуностимулирующих средств для коррекции нежелательных эффектов пестицидных препаратов……	29
2.	ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ……...	33
2.1.	Материал и методы исследования……..	33
2.2.	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ...…….	43
2.2.1.	Токсическое действие ивермектинсодержащего препарата Баймек на организм лабораторных животных…….....	43
2.2.1.1.	Клиническая картина острого отравления лабораторных животных препаратом Баймек ……..….	43

2.2.1.2. Оценка поведенческой активности лабораторных животных в тесте «Открытое поле» при острой интоксикации Баймеком…….. 48
2.2.2. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у крыс при введении токсической дозы Баймека и фармакокоррекции……..... 52
2.2.3. Патоморфологические изменения в организме крыс при введении токсической дозы Баймека и фармакокоррекции… 56
2.2.4. Тезиографическая картина биологических жидкостей лабораторных животных как метод диагностики и контроля эффективности фармакокоррекции при остром отравлении Баймеком…..... 68
2.2.5. Побочные эффекты Баймека и их фармакокоррекция у крыс…….. 77
2.2.5.1. Клеточные и гуморальные иммунные реакции у крыс при воздействии Баймека и фармакокоррекции…..... 77
2.2.5.2. Аллергизирующее действие препарата Баймек на организм крыс и его фармакокоррекция……..…….. 86
2.2.5.3. Изменение гематологических и биохимических показателей у крыс при введении терапевтической дозы препарата Баймек с последующей фармакокоррекцией..... 88
2.2.6. Побочные эффекты Баймека и их фармакокоррекция у телят…….. 97
2.2.6.1. Изменение гематологических показателей у телят при проведении противопаразитарной профилактической обработки и фармакокоррекции в условиях производства….. 97
2.2.6.2. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у телят при проведении противопаразитарной профилактической обработки и фармакокоррекции...……... 102

2.2.7. Экономическая эффективность комбинированной фармакологической коррекции побочных эффектов Баймека у телят……..…….. 107
3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ…… 110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. 125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ... 126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..... 127
ПРИЛОЖЕНИЯ…… 157
ПРИЛОЖЕНИЕ А
Патент на изобретение «Способ профилактики отравлений у животных»..... 158
ПРИЛОЖЕНИЕ Б
Патент на изобретение «Способ энтеросорбции при остром отравлении животных ивермектином»…….. 159
ПРИЛОЖЕНИЕ В
Акт о проведении исследования……..... 160
ПРИЛОЖЕНИЕ Г
Акт внедрения в производство научно-исследовательской работы ……..... 161
ПРИЛОЖЕНИЕ Д
Справка о внедрении в учебный процесс материалов научно-исследовательской работы……...…... 164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Химические методы защиты растений и животных являются наиболее эффективными и экономически доступными [6; 122; 82]. Объем использования пестицидов во всем мире достигает 2 млн. тонн в год [260]. Спрос на них неуклонно растет и ежегодно на рынке появляется около 30 новых пестицидных препаратов [39; 90; 126]. Широкое практическое применение в ветеринарии находят ивермектинсодержащие препараты [64; 212; 265]. Однако наряду с высокой эффективностью отмечены неблагоприятные последствия их интенсивного использования в растениеводстве, животноводстве, рыбоводстве и медицине [9; 262]. 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 обусловливает 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 [68]. В настоящее время накоплены многочисленные данные, подтверждающие высокую эффективность используемых противопаразитарных препаратов различных групп, в том числе ивермектинов [77; 139; 120]. Описаны также клинические симптомы хронической и острой интоксикации ивермектинсодержащими препаратами при внутрижелудочном введении среднесмертельных и абсолютно смертельных доз и подкожном введении минимальных токсических доз [106; 143]. 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 морфобиохимические изменения в крови и патоморфологические изменения в органах у лабораторных животных при однократном подкожном введении Баймека в терапевтической и токсической дозах.
3. Разработать тезиографический 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 тезиографический 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» (Приложение А) и № 2681571 «Способ энтеросорбции при остром отравлении животных ивермектином» (Приложение Б).

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 обусловливают 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 (Приложение В, 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» (Приложение Д).

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, тезиографических 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, корригирующее 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.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Применение пестицидных препаратов и спектр их биологического действия

В условиях научно-технического прогресса и стремительной интенсификации всех сфер деятельности человека особое внимание уделяется проблеме широкого распространения методов химической промышленности в технологии получении сельскохозяйственной продукции. Причиной глобализации применения пестицидных препаратов, используемых для борьбы с сельскохозяйственными вредителями и зоопаразитозами животных, является их экономическая эффективность [6; 23]. По данным A. De с соавторами, использование пестицидов во всем мире составляет 2 млн тонн в год [260].

Спрос на новые пестицидные продукты увеличивается с каждым годом, что приводит к интенсивному развитию мировых рынков по производству и продаже этих средств [126]. Постоянно ведется поиск новых высокоэффективных и безопасных в применении пестицидов [27; 36; 90]. Поэтому современный рынок пестицидов, применяемых для борьбы с экзо- и эндопаразитозами животных, отличается большим ценовым и видовым разнообразием представленных препаратов [26]. Перспектива расширения уже имеющегося ассортимента увеличивается с развитием новых научных направлений, в том числе метаболической инженерии, комбинаторного биосинтеза, био- и нанотехнологий [39; 171].

Классифицируют пестициды по принадлежности к определенному классу химических веществ и в зависимости от цели и направления их использования, что имеет большое значение при выборе и осуществлении наиболее рациональных профилактических и лечебных мероприятий. В растениеводстве и ветеринарии широко распространены различные препаративные формы биопестицидных препаратов. Они отличаются низкими нормами расхода, невысоким уровнем токсичности и высокой эффективностью. Зачастую для

увеличения спектра их биологического действия предпочитают комбинированное использование пестицидов разных групп с разными механизмами действия [34].

Основная доля пестицидов приходится на инсектоакарицидные и гербицидные препараты, что объясняется их повсеместным использованием в сельском и лесном хозяйствах, ветеринарии [190; 11].

По данным ряда авторов, широкое практическое применение в различных отраслях промышленного животноводства находят отечественные и зарубежные лекарственные препараты из семейства макроциклических лактонов [129; 64; 265]. Они используются в ветеринарии как препараты выбора при арахно-энтомозах и нематодозах с лечебной и профилактической целью [18; 131]. Наиболее часто используются как антигельминтные средства в овцеводческих и коневодческих хозяйствах Великобритании [150; 256] и в животноводстве США [221]. Многочисленные исследования доказывают, что макроциклические лактоны – препараты выбора, эффективные при часто встречающихся паразитозах (диктиокаулезе, элафостронгилезе, варестронгилезе) в оленеводческих и мараловодческих фермах [147; 118; 135; 9]. Кроме того, макроциклические лактоны широко представлены и среди препаратов для борьбы с энто- и эктопаразитами у мелких домашних животных [212].

Большая группа антипаразитарных средств, относящихся к макроциклическим соединениям, – авермектин [156] и ряд его производных: эприномектин, дорамектин, селамектин и другие [225]. Последние отличаются от истинных авермектинов более широким спектром активности [250; 146; 266]. Дополнительные производные объединены в группу мильбемицинов. Они имеют сходную, но не одинаковую активность с авермектинами, из-за отличий в строении сахарных групп на макроциклических кольцах [242]. Все авермектинсодержащие препараты обладают высокой нематоцидной, инсектицидной и акарицидной активностью [178].

1.1.1. Общая характеристика ивермектина и его препаративных форм

На территории Российской Федерации в Государственном реестре лекарственных средств для ветеринарного применения зарегистрировано 109 препаратов для продуктивных животных, относящихся к группам инсектоакарицидных, антигельминтных, противопротозойных, в том числе противококцидийных, препаратов.

Значительная часть препаратов, предназначенных для лечения и профилактики экто- и эндопаразитозов у животных, преимущественно представлена авермектином и его химическим производным ивермектином. Благодаря широкому спектру действия и удобству препаративных форм, ивермектины являются одной из основных групп противопаразитарных средств [185; 217; 164]. Ивермектин считается самым продаваемым паразитицидом, сумма его продаж примерно за последние 20 лет составила более 1 млрд. долларов США [166].

Современные ивермектинсодержащие препараты представлены растворами для инъекций, жевательными таблетками, пастами, а также кормовыми премиксами. В таблице 1 представлены монопаразитициды на основе ивермектина и его комбинации, разрешенные к применению на территории России.

Ивермектин – основной представитель класса авермектинов, синтезируемых грибами *Streptomyces avermitilis* [149; 273; 58]. В основе его структурной формулы лежит 16-членное лактонное кольцо или гетероцикл [36]. Однако ивермектин представляет собой химически модифицированный дериват авермектина с насыщенной связью на участке C22-C23, гидрированный катализатором Уилкинсона [198]. Он состоит из двух наиболее активных вариантов авермектина: B_{1a} и B_{1b} 5-О-диметил-22,23-дигидроавермектинов [152; 154; 212] (рис. 1).

Оригинальный производитель ивермектина Merck&Co (США) характеризует соединение как смесь, состоящую из 80% гомолога B_{1a} и 20% гомолога B_{1b} [155].

Такое сочетание обеспечивает ивермектину не только нематоцидный и инсектоакарицидный, но и моллюскицидный эффект [200].

Таблица 1 – Противопаразитарные препараты для сельскохозяйственных животных на основе ивермектина, зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств для ветеринарного применения

Производитель	**Торговое наименование препарата**	**Действующее вещество**
1	**2**	**3**
ООО "АВЗ С-П", 141305, Московская обл., г. Сергиев Посад, ул. Центральная, д. 1	АЛЕЗАН®	празиквантел, ивермектин
	Иверсан	Ивермектин
Общество с ограниченной ответственностью "НВЦ Агроветзащита С-П.", 141305, Российская Федерация, Московская обл., Сергиево-Посадский район, г. Сергиев Посад, Центральная ул., д. 1	Монизен	празиквантел, ивермектин
ООО "Апиценна", 143985, Московская обл., г. Балашиха, Полтевское ш., влад. 4	Неомектин 1 %	ивермектин
	Празивер®	празиквантел, ивермектин
ФГБУ "ВНИИЗЖ", 600901, Владимирская обл., г. Владимир, мкр. Юрьевец	Баймек®	ивермектин
ООО "ТОРГОВЫЙ ДОМ "БИАГРО", 600014, Российская Федерация, Владимирская обл., г. Владимир, Лакина ул., д. 4Б	Бивермектин	ивермектин
ООО "Ветбиохим", Российская Федерация, 123098, г. Москва, Гамалеи ул., д. 16	Дермацин инъекционный	ивермектин
	Новомек	ивермектин
ООО "Ветбиохим", Российская Федерация, г. Москва, 3-й Сыромятнический пер., д. 3/9, строение 2	Новомек плюс	клозантел, ивермектин
ЗАО "Мосагроген", 142000, Московская область, г. Домодедово, Кутузовский проезд, д. 10-77	Ивермаг®	ивермектин
ООО "НИТА-ФАРМ", 410010, г. Саратов, ул. им. Осипова В.И., д. 1	Ивермек®	ивермектин, витамин Е
ООО "ФАРМБИОМЕДСЕРВИС", 117261, г. Москва, ул. Вавилова, д. 68, к. 3	Иверсект ®	ивермектин
ИУП "ВИК - здоровье животных", Республика Беларусь, 210040, г. Витебск, ул. 1-я Журжевская, д. 29	Ивертин	ивермектин
	Сантомектин®	клозантел, ивермектин
"Alfasan International B.V.", Kuipersweg 9 - 3449 JA Woerder, Нидерланды	Альфамек	ивермектин

Продолжение таблицы 1

1	2	3
"Industrial Veterinaria, S.A. "INVESA", C/Esmeralda, 19, 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona, Испания	Ганамектин	ивермектин
"MerialSaudeAnimaleLtda", Fazenda Sao Francisco, Paulinia, Sao Paulo, Бразилия	Эквалан	ивермектин
	Эквалан Дуо	ивермектин, празиквантел
"Norbrook Laboratories Limited", Station Works, Camlough Road, Newry, Co Down, BT35 6JP, Nothern Ireland, Великобритания	Клозамектин Пур-Он	ивермектин, клозантел
	Норомектин	ивермектин

Примечание: данные для составления таблицы взяты с Государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения

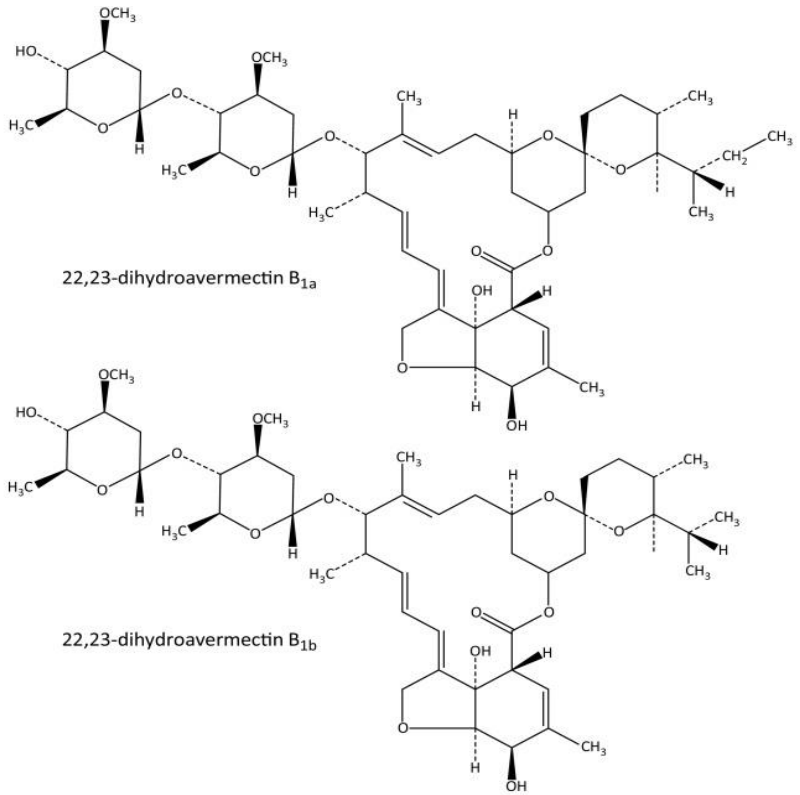


Рисунок 1 – Структурная формула B_{1a}- и B_{1b}-ивермектина [212]

По внешнему виду ивермектин представляет собой кристаллы белого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях. Ивермектин обладает высокой липофильностью, поэтому может легко накапливаться в жировой ткани,

а также печени и почках обрабатываемых животных. Скорость всасывания высокая. Максимальная концентрация в плазме крови, по разным данным, достигается через 4-5,2 часа после применения ивермектина per os [199; 235].

Биотрансформация ивермектина происходит в микросомальной монооксигеназной системе печени с участием фермента цитохрома P450 (3A4) с образованием четырех основных метаболитов: 24-гидрокси-H_2B_{1a}, 3"-O-десметил-H_2B_{1a}, 3"-O-десметил-H_2B_{1b} и 24-гидрокси-H_2B_{1b}.

Уровень связывания ивермектина с белками плазмы крови достаточно высок и составляет в среднем 93,2 %. Основными белками связывания являются сывороточные альбумины [210], что следует учитывать при применении препаратов на основе ивермектина у больных и ослабленных животных, в крови которых наблюдается гипоальбуминемия.

Период полувыведения ивермектина от 12 до 25 часов, что зависит от препаративной формы и вида животного: у собак он составляет 1,8 сут, у овец – 2,7 сут, у крупного рогатого скота – 2,8 сут [183; 263]. Как и все авермектины, он выводится из организма с фекалиями (до 77 %), мочой (1 %) и молоком [101; 263]. Однако, некоторые авторы в своих исследованиях ни ивермектин, ни его метаболиты в моче не обнаруживали [211; 195]. Ивермектин легко сорбируется частицами почвы, донными отложениями, остатками корма и фекалиями. M. Davies с соавторами определили, что период полураспада ивермектина в окружающей среде составляет более 100 дней [180].

Ивермектин относится к препаратам с нейротропным действием, точкой приложения которого являются мембранные каналы нервных клеток. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, ивермектин относится к чрезвычайно опасным веществам (I класс опасности), а ивермектинсодержащие препараты классифицируются как умеренно опасные (III класс опасности). ЛД50 для крыс и мышей при однократном пероральном введении составляет 10-30 мг/кг в масляном растворе, 220 мг/кг при растворении в воде [213]. Согласно другим данным ЛД50 ивермектина для крыс составляет 98 мг/кг [26]. При нанесении на кожу ЛД50 > 2000 мг/кг для кроликов [66].

1.1.2. Противопаразитарная активность ивермектина

Ивермектин и его препаративные формы впервые появились на ветеринарном рынке с 1981 года. Это первый ветеринарный эндектоцид, обладающий биоцидным действием в отношении как эндо-, так и эктопаразитов, а также синантропных насекомых [235]. В качестве инсектоакарицида ивермектин эффективен в борьбе с псороптоидными [109], саркоптоидными [44], а также гамазовыми клещами [114], власо- и пухоедами, блохами, вшами [124], кровососками [2], возбудителями оводовых болезней [67] и другими членистоногими. С точки зрения антигельминтной активности ивермектин эффективен против круглых гельминтов на разных стадиях развития и поэтому относится к нематоцидным средствам [108; 80].

По данным И.А. Архипова, применение ивермектина телятам в дозе 0,2 мг/кг обеспечивает 98,3%-ю эффективность против диктиокаул [4]. 100%-я эффективность при назначении ивермектина наблюдается при стронгилятозе крупного рогатого скота [139] и псороптозе кроликов [65]. М.Ю. Тишков с соавторами при изучении эффективности противопаразитарных обработок, проводимых на маралофермах Алтайского края, установили, что применение инъекционной формы ивермектина обеспечивает 100%-ю экстенсэффективность при нематодирозе и 92,1%-ю – при элафостронгилезе маралов [120]. Высокая противопаразитарная активность препарата подтверждена исследованиями и других авторов [100; 138; 77; 64].

Препараты ивермектина применяют не только с лечебной целью, но и для проведения профилактических дегельминтизаций у сельскохозяйственных животных 2 раза в год: перед постановкой на стойловое содержание и перед выгоном на пастбище.

В настоящее время пероральная форма ивермектина разрешена к применению у человека во Франции, Японии, Нидерландах, США и Австралии [263]. Наиболее часто встречаются сведения о назначении ивермектинсодержащих препаратов для

лечения онхоцеркоза [261; 179], лимфатического филяриоза [188], стронгилоидоза [275] и саркоптоза [223; 174]. Для лечения чесотки ивермектин применяется в Австралии и в странах Европы, для применения в США он запрещен [182]. Данных об официально разрешенных препаратах ивермектина, применяемых в качестве скабицидных средств в России, в литературе не встречается [79].

В борьбе с тропическими болезнями (онхоцеркозом, лаозом и малярией) в странах Африки ивермектин является весьма распространенным препаратом, высокая эффективность которого была неоднократно доказана [241; 240; 157].

1.2. Побочные и токсические эффекты ивермектина

Учитывая колоссальный ущерб, наносимый паразитозами, миллионы животных ежегодно подвергаются лечебно-профилактическим обработкам [41; 75; 68]. Все пестициды (в том числе из группы авермектина), несмотря на высокие требования, предъявляемые к ним, рассматриваются как потенциально опасные из-за способности накапливаться в воде, почве, тканях растений и животных [268; 145]. Исследователи отмечают неблагоприятные последствия их применения не только на экологическое состояние окружающей среды, но и на здоровье человека и животных [99]. Например, в работах по изучению распространения ивермектина в объектах окружающей среды D. Daoud с соавторами указывают на высокую токсичность ивермектина для американского краба [262]. В проведенных исследованиях было установлено, что токсин попадает в организм краба в результате применения кормовых гранул ивермектина для борьбы с эктопаразитами (преимущественно *Lepeophtheirus salmonis*) лососевых рыб. Накапливаясь в донных отложениях и остатках корма, ивермектин становится причиной хронической и острой интоксикации крабов, что проявляется в нарушении цикла линьки, отставании молодняка в росте, а также приводит к их высокой смертности.

Из-за способности распространяться в окружающей среде и циркулировать в пищевой цепи, ивермектин в России включен в перечень веществ, подлежащих контролю в соответствии с приказом Минсельхоза РФ о внедрении плана государственного ветеринарного лабораторного мониторинга ветеринарных препаратов № 780 от 30 мая 2003 года.

Повсеместное использование средств на основе ивермектина приводит к высокому риску возникновения нежелательных эффектов их применения. Описаны клинические симптомы хронической и острой интоксикации ивермектином у многих домашних и сельскохозяйственных животных.

Выраженные клинические симптомы отравления проявляются у животных при введении следующих доз ивермектина: 4-8 мг/кг для крупного рогатого скота, 2 мг/кг для лошадей, 30 мг/кг для свиней [247]. У крыс доза 0,5 мг/кг вызывает неврологические симптомы (дискоординацию движений, мышечный тремор, судороги) [85]. Превышение терапевтической дозы ивермектина у свиней приводит к атаксии, животные стараются лечь на бок, отмечается дрожание, летаргия [277].

Известно, что ивермектин вызывает тератогенные, эмбриотоксические и фетотоксические эффекты [106]. Доза 50 мг/кг, введенная беременным самкам крыс, приводит к недоразвитию костной ткани эмбрионов и снижению количества жизнеспособных детенышей в помёте [104]. У беременных самок также регистрируют кровоизлияния в полость матки, пиометры и эндометриты.

Индивидуальной чувствительностью к макроциклическим лактонам, в том числе ивермектину, отличаются кошки [216]. Они могут подвергнуться острой интоксикации как при оральном, так и при парентеральных путях введения ивермектина. Повышенная чувствительность к ивермектину связана со слабой детоксицирующей активностью организма кошек вследствие низкой способности к образованию глюкуронидов [186; 252]. По данным D.T. Lewis и соавторов доза 0,3 мг/кг, введенная котенку, приводит к общей слабости, появлению дрожи, развитию генерализованной атаксии [214]. Клиническая картина отравления кошек ивермектином включает: повышенную саливацию и слезотечение,

выпячивание третьего века, отсутствие глазодвигательного рефлекса, лихорадку, тахипноэ (42 вдоха/мин) и тахикардию (128 ударов/мин) [214]. Парадоксальным клиническим признаком является чрезмерное возбуждение животных [264]. Встречаются случаи летального исхода у кошек при превышении рекомендуемых дозировок в 16 раз [272].

Ивермектин токсичен для земноводных и пресмыкающихся уже в дозах 0,1-0,4 мг/кг. Случай развития пареза у черепахи зарегистрирован при введении ивермектина в дозе 0,025 мг/кг. Особенно чувствительны к ивермектину змеи.

У экспериментальных животных при остром отравлении данной группой препаратов (особенно часто при пероральном поступлении токсина в организм) отмечают признаки нейротоксического поражения, такие как тремор, атаксию, снижение двигательной активности, гиперсаливацию [196]. Подобные проявления интоксикации отмечали и другие исследователи [143]. В своих работах J. Qu с соавторами отмечают также состояние комы, регистрируемое при передозировке ивермектином [143].

Данные литературы свидетельствуют о том, что ивермектин способен оказывать не только токсическое действие при введении высоких доз, но и вызывать развитие побочных эффектов при использовании его в терапевтических дозах [5].

Наиболее часто встречаются данные о появлении побочных эффектов у лошадей и других парнокопытных животных, которым ивермектин назначается перорально при гельминтозах. Назначение 1,87 % ивермектиновой пасты в дозе 200 мкг/кг вызывает у некоторых лошадей угнетение, атаксию, парез передних и задних конечностей, опущение губ и мышечные фасцикуляции. Зрачковый рефлекс при этом ослаблен или отсутствует [258]. Побочное действие ивермектина у лошадей также проявляется кожными реакциями по типу пробы «Мазотти». У таких животных отмечают лихорадку, кожную сыпь, суставные и мышечные боли, периферические отеки, лимфадениты и лимфангиты [126].

Другими проявлениями у лошадей являются аномалии сетчатки глаза и двусторонняя слепота [191; 257]. Также отмечены случаи возникновения шоковой реакции в ответ на введение препаратов из группы авермектинов [126].

Аналогичные данные получены при применении ивермектина у цыплят [209]. После введения ивермектина в дозе 5 мг/кг у цыплят через 4 часа развивалась диарея. При введении более высоких доз от 7,5-15 мг/кг авторы отмечают мидриаз, брадипноэ, атаксию, кому и смерть.

Внимания заслуживает и воздействие ивермектиновых препаратов на организм человека. Наибольшую опасность в этом отношении представляют хронические интоксикации, так как отсутствие специфических признаков отравления затрудняет их дифференциальную диагностику. В литературе неоднократно встречается описание клинической картины острого ивермектинового токсикоза у человека. K. Chung, C.C. Yang и M.L. Wu изучали случаи отравления ивермектином среди людей [141]. В результате проведения ретроспективного исследования за 5 лет было установлено 7 случаев отравления людей ивермектином и абамектином. Доза 15,4-114 мг/кг ивермектина при приёме внутрь вызывала явления дыхательной недостаточности, гипотензию и неврологические расстройства. Был также зафиксирован случай комы. О возникновении комы на фоне применения ивермектина также свидетельствуют данные M. Boussinesq с соавторами, которые характеризуют ее как проявление пост-ивермектиновых энцефалопатий [160]. Такие нарушения проявляются у людей в течение 5 дней после назначения ивермектина на фоне лечения лоаоза, паразитарной болезни-эндемика Западной и Центральной Африки. Интерес представляет тот факт, что экстрапирамидальные расстройства после принятия ивермектина наблюдались и у тех, чей диагноз на лоаоз не был подтвержден лабораторными исследованиями. В ранее проведенных исследованиях отмечались также случаи недержания мочи у пациентов, зараженных *Lao lao*, как одно из проявлений токсичности ивермектина [177].

Наиболее частыми побочными эффектами ивермектина были зуд (25,3 %), головная боль (13,9 %), тремор (0,9 %) и головокружение (2,8-7,5 %) [158]. В 2017

году описан случай индуцирования ивермектином синдрома Стивенса-Джонсона [201]. Другие аллергические реакции в виде эритематозных бляшек, папулезных высыпаний и дерматита также встречаются крайне редко [232]. Подобные проявления разрешались вскоре после отмены ивермектина, но при повторном приеме препарата регистрировались вновь.

Установлено влияние ивермектина на систему свертывания крови. У 2 пациентов из 28, принимавших ивермектин в дозе 150 мг/кг на фоне заражения онхоцеркозом, отмечались гематомные отеки через месяц приема препарата. Анализ показал изменения в концентрации протромбина и тромбопластина в крови, что указывает на антагонистический эффект ивермектина в отношении витаминК-зависимых факторов свертывания крови [243; 187]. Другие авторы отмечали кровоизлияния в конъюнктиве и сетчатке глаза [234].

В 2006 году впервые была зарегистрирована длительная дисфункция печени с последующим развитием гепатита как один из нежелательных эффектов ивермектина [184].

1.3. Особенности механизма действия и проницаемость ГЭБ как основные факторы в проявлении нежелательных эффектов

Проявление токсичности и развитие побочных реакций при использовании ивермектина обусловлены механизмом его действия и сродством с рядом ионотропных рецепторов.

Большинство авторов указывает на способность ивермектина возбуждать рецепторы, чувствительные к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) [204; 269; 181]. Это ведет к активному высвобождению медиатора торможения ГАМК в синаптическую щель и связыванию его с комплексом рецептора ГАМК-хлорного канала А типа [251]. В результате повышения проницаемости мембран для ионов

хлора и понижения потенциала возбуждения блокируется передача нервного импульса между мембранами клеток нервной и мышечной тканей, происходит атонический паралич, а затем гибель паразитов [19; 145].

Согласно имеющимся данным, биомишенями действия ивермектина также являются глутамат-чувствительные хлорные каналы (GluCl) и глицин-активируемые рецепторы центральной нервной системы [276; 144; 168]. Эффект ивермектина на глициновые рецепторы аналогичен его взаимодействию с тормозными ГАМК-рецепторами [26]. У членистоногих и круглых червей рецепторы ГАМК являются основным видом тормозных рецепторов. Именно поэтому ивермектин обладает выраженной инсектоакарицидной и нематоцидной активностью, но неэффективен в отношении цестод и трематод, у которых гамма-аминомасляная кислота не является нейромедиатором.

П. Талкотт считает, что ГАМК-ергические хлор-ионные рецепторы животных и человека не подвержены влиянию ивермектина из-за разницы в строении хлорного канала у позвоночных и беспозвоночных животных [116]. Это препятствует длительному связыванию молекул ивермектина с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты и проявлению побочных эффектов.

На ГАМК-рецепторы, расположенные в центральной нервной системе (ЦНС), ивермектин не оказывает влияния благодаря наличию гематоэнцефалического барьера, поэтому не вызывает токсических эффектов у млекопитающих [45; 168; 205]. Однако N.J. Snowden с соавторами описывают влияние ивермектина на усиление высвобождения и связывания гамма-аминомасляной кислоты в хлоридных каналах нервной системы и у позвоночных [161].

На ацетилхолиновые рецепторы в нервной системе млекопитающих ивермектин влияния не оказывает [220; 10].

Спорным является вопрос о воздействии ивермектина на глутаматные хлорные каналы и их наличии у разных представителей фауны. М.Х. Джафаров и др. отмечают, что данные рецепторы относятся к группе Cys-петлевых рецепторов, обнаруживаются у гельминтов и членистоногих и отсутствуют у млекопитающих [90]. Они более высокочувствительны к ивермектину (особенно в больших

концентрациях), нежели рецепторы ГАМК [245]. Однако, данные других авторов [230] указывают на то, что глициновые, ГАМК-, никотиновые и серотониновые рецепторы позвоночных также объединяются в семейство Cys-рецепторов из-за сходного строения, а значит не исключается наличие подобных глутаматергических структур у позвоночных. При этом, несмотря на сродство глутаматных рецепторов с ГАМК, первые из них являются компонентом одной из возбуждающих нейромедиаторных систем [255], поэтому изменение в них величины тока ионов хлора и натрия при воздействии ивермектина сравнимо с действием глутамата и приводит к возбуждению нервной активности [227]. T.E. Horsberg и другие авторы, наоборот, доказывают преобладание подавляющего действия ивермектина на передачу нервных импульсов через глутаматные рецепторы, в результате чего происходит явление гиперполяризации клеточных мембран и нервно-мышечный паралич [193; 270; 170]. Были описаны и совокупные неврологические проявления воздействия ивермектина на нервную систему животных: в первые 12 часов чувство угнетения и апатии сменялись растерянностью, возбуждением, а затем наступала кома [160].

Известно, что ивермектин также является агонистом гистамин-управляемых хлорных каналов [197].

Несмотря на многочисленные сведения о безопасности ивермектина [176], встречаются данные о прохождении его через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) животных и человека и вызванных вследствие этого нарушениях [141; 279]. При этом после применения ивермектина развиваются признаки (в частности тремор), указывающие на возбуждающее действие на ЦНС, а затем, по мере высвобождения гамма-аминомасляной кислоты и накопления ее эффектов, происходит прогрессирование признаков атаксии и депрессии (тормозящее действие) [148].

Барьерная функция ГЭБ обеспечивается благодаря гену множественной лекарственной устойчивости ABCB1D (прежнее название MDR1), который кодирует расположение специфического гликопротеина P-gp преимущественно на мембранах клеток печени, почек, спинного и головного мозга, а также

эндотелиальных клетках кишечника [228; 62; 208]. P-gp белок является трансмембранным и выполняет роль транспортной АТФ-азы, обеспечивая детоксикацию и выведение как эндогенных метаболитов, так и ксенобиотиков из организма [42]. При нарушении или полной блокировке гена ABCB1D в экспериментальных условиях у лабораторных мышей было установлено, что ивермектин способен проникать в центральную нервную систему [231]. Уровень его в тканях мозга таких животных в 90 раз выше, чем у контрольных животных [173]. Нарушение в кодировании барьерного гликопротеина P-gp может происходить спонтанно и на фоне инфекционных, паразитарных и других заболеваний. Так, высокие концентрации ивермектина в тканях головного мозга через 14 дней после последнего приема препарата были зафиксированы D.J. Van Westerloo с соавторами при описании клинического случая применения ивермектина пациенту с суперинфекцией, что привело к летальному исходу [239].

В ветеринарной медицине известны породы собак с мутацией аллеля в гене ABCB1D, в результате чего прекращается синтез P-гликопротеина [222; 274]. Нарушение было названо АТФ-связывающим полиморфизмом. К таким породам собак относятся колли, шелти, питбули, бордер-колли, бородатые колли, бобтейлы, австралийские овчарки и другие пастушьи породы [192]. Признак мутации может передаваться и собакам смешанных пород. Они высокочувствительны к нейротоксическому действию ивермектина, который способен накапливаться в тканях организма [194]. При длительном применении ивермектинсодержащих препаратов у собак данных пород наблюдаются первые признаки нейротоксичности: мидриаз, вялость, повышение частоты сердечных сокращений, отсутствие аппетита и постепенно усиливающийся тремор. Затем появляется слюнотечение, рвота, судороги, неспособность стоять и дезориентация [159; 202]. Также на введение препарата отмечают развитие реакции идиосинкразии. 46 % всех отравлений собак пород колли и австралийская овчарка приходятся на ивермектиновые токсикозы [216]. Клинические признаки отравления собак с нарушением гена ABCB1D появляются уже при введении им

ивермектина в дозе 0,08 мг/кг [224]. ЛД50 составляет 0,12 мг/кг, в то время как для собак без мутации аналогичная доза ивермектина – 80 мг/кг [156].

Токсические эффекты ивермектина были описаны у собак других пород с неподтверждённой мутацией гена ABCB1D [224]. В литературе встречаются данные о возможном проявлении подобных мутаций и у кошек [225].

1.4. Методы детоксикационной терапии при отравлении животных ивермектином

1.4.1. Механизм детоксикации организма животных с применением энтеросорбентов

Несмотря на острые и хронические интоксикации животных препаратами из группы авермектинов, специфической антидотной терапии при таких отравлениях не разработано. Изучение материалов отечественной и зарубежной литературы показало, что при оказании помощи животным с интоксикацией ивермектинсодержащими препаратами необходимо придерживаться общих принципов детоксикационной терапии [60].

Важной составляющей комплексных детоксикационных мероприятий является энтеросорбционная терапия, эффективность которой доказана при отравлениях различной этиологии, в том числе при пестицидных токсикозах [37]. Применение энтеросорбентов показано и для фармакокоррекции побочных эффектов используемых в ветеринарной медицине противопаразитарных препаратов [25; 91]. Доказано, что биопестициды способны ингибировать фермент глутатион S-трансферазу (GST), участвующий в конъюгационном пути метаболизма, что приводит к нарушению естественной детоксикации ксенобиотиков [271].

Энтеросорбция относится к патогенетической терапии и представляет собой метод энтеральной детоксикации с применением сорбентов различной природы [14]. Она является неинвазивным эфферентным методом и поэтому достаточно

удобна для применения у животных в условиях как ветеринарных клиник, так и животноводческих комплексов.

Процесс энтеросорбции основан на связывании и элиминации из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) эндогенных и экзогенных соединений, а также надмолекулярных структур и клеток [61; 40]. Благодаря энтеросорбции концентрация токсических веществ в крови резко снижается [94; 117].

Кроме прямого механизма детоксикации, современные сорбенты обладают и опосредованным действием на функциональное состояние организма [130; 78]. Важным свойством сорбционных материалов является способность к разрушению уже образовавшихся комплексов «белок-токсическое вещество», что дает возможность прервать рециркуляцию токсина в организме и инициирование им патологических процессов в клетках и тканях.

Опосредованный клинический эффект также заключается в нормализации микробиоценоза кишечника и поддержании постоянства его внутренней среды [125]. Это стимулирует метаболическую активность энтероцитов, являющихся важным звеном в системе естественной детоксикации организма животных и человека [76; 126]. Другие авторы отмечают, что сорбенты оказывают стабилизирующее действие на мембраны эпителиальных клеток кишечника, за счет чего повышается барьерная функция пищеварительного тракта [29].

Дистантное влияние энтеросорбентов, по мнению исследователей, также заключается в антиоксидантном [278] и иммуномодулирующем эффекте [74; 7]. Так, например, по данным Н.А. Белякова с соавторами, вокруг частиц сорбента в подслизистом слое кишечника формируются образования лимфоидной ткани, похожие на пейеровы бляшки [8]. Роль таких структур заключается в выполнении как детоксикационной, так и иммунной функций [137]. На стимуляцию иммунных сил организма при использовании энтеросорбентов в своей работе указывают Т.В. Савостиной и И.А. Лыкасовой [96]. Молекулы сорбента способны присоединять токсины средних и малых размеров, тем самым снижая нагрузку на иммунокомпетентные клетки и сохранять способность организма к иммунологической реактивности и естественной детоксикации.

На фоне энтеросорбционной терапии происходит уменьшение системного воспалительного ответа [21].

Отдельные исследователи [15] отмечают определенную роль энтеросорбентов на основе кремния в механизмах гепатопротекции. Их применение предотвращает снижение ферментативной активности в тканях печени в условиях интоксикации. При корригирующем действии сорбента СУМС-1 и СИАЛ, применяемых при холестазе, выраженные дистрофические изменения печени не наблюдаются [16]. В птицеводческих хозяйствах неблагоприятных регионов СУМС-1 рекомендуют вводить в рацион цыплят, начиная с 3-х недельного возраста для предотвращения накопления тяжелых металлов в мясе птицы [89].

В России широкое распространение получили энтеросорбенты на основе углерода, лигнина, хитина, кремнийсодержащие, окисные, а также бентониты, шунгиты и цеолиты, относящиеся к минеральным энтеросорбентам [71; 89; 87].

Непрерывное совершенствование методов энтеросорбции ведет к поиску новых форм сорбентов. Перспективное направление в современной детоксикационной терапии – это создание селективных энтеросорбентов с дополнительными фармакологическими эффектами путем их химических модификаций и комбинаций с активными компонентами и лекарственными средствами [88; 111].

В качестве модификаторов активно используются ферменты и полиферментные комплексы, аминокислоты, рентгенконтрастные вещества, клеточные структуры, биополимеры, органические и неорганические кислоты [81; 103; 123]. Преимуществом таких сорбентов является высокая биологическая активность (противомикробная, противовирусная, антиоксидантная и др.) и пролонгированность действия за счет постепенного высвобождения определенного модификатора [86].

1.4.2. Применение липидных инфузий при передозировке ивермектина

Относительно новым методом в терапии токсикозов животных является применение липидных инфузий [267; 206; 189]. Этот метод прост в исполнении, отличается высокой эффективностью и относительно низкой стоимостью [246]. Внутривенное введение липидов действует как челнок: временно изолируя препарат, они ускоряют движение токсина от восприимчивых органов к печени и почкам, которые способны выводить ксенобиотики из организма. A.L. Fernandez с соавторами характеризуют липидные растворы как стерильные эмульсии масла в воде, липидный компонент которых состоит из нейтральных длинноцепочечных триглицеридов или смеси триглицеридов со средней длиной цепи [267]. Возможность их использования при интоксикациях зависит от коэффициента распределения эмульсии [169].

Липидные эмульсии оказывают прямое влияние на клетки миокарда, вызывая положительный инотропный эффект и улучшая работу сердца [246].

Клинические случаи, описанные в работе N. Bates с соавторами, свидетельствуют о высокой эффективности внутривенной липидотерапии у собак с ивермектиновым токсикозом [215]. Так, сука лабрадора поступила в клинику с рвотой, гиперсаливацией, атаксией, тремором и слепотой. Из анамнеза следовало, что животному перорально был введен препарат ивермектина в дозе 2,5 мг/кг. Липидно-эмульсионная терапия была назначена через 22 часа после отравления в дозе 0,125 мл/кг/мин в течение 60 минут. Через 9 часов после инфузии тремор, подергивания, избыточное слюноотделение и признаки атаксии не наблюдались, зрение полностью восстановилось через сутки.

Профилактика отравлений животных ивермектином заключается в строгом дозировании назначаемых препаратов с учетом индивидуальной чувствительности, а также видовых и породных особенностей животных [231; 26]. Немаловажная роль в выборе и назначении препарата отводится возрастным различиям. При назначении ивермектинсодержащих препаратов молодняку

следует учитывать, что у животных до одного года повышена проницаемость ГЭБ по сравнению с взрослыми животными.

После проведения лечебных и профилактических противопаразитарных обработок животные должны находиться под наблюдением ветеринарного специалиста. Владельцам домашних животных рекомендуют следить за реакцией питомца в течение 2-3 часов после применения любых препаративных форм ивермектинсодержащих препаратов: проявление любых нежелательных эффектов у животного является сигналом для отмены препарата.

Разработка и освоение эффективных методов специфической терапии токсикозов животных с применением биоактивных препаратов, способных повышать резистентность организма и активизировать механизмы его естественной детоксикации, является важным направлением в совершенствовании детоксикационных мероприятий [83].

1.5. Использование иммуностимулирующих средств для коррекции нежелательных эффектов пестицидных препаратов

При ивермектиновых токсикозах рекомендовано применение средств симптоматической терапии, выбор которых зависит от степени тяжести состояния животного и клинической картины отравления. Выбор лечебных мероприятий также основывается на длительности воздействия токсина на организм, его дозы и пути проникновения. Так, G. Muhammad с соавторами указывают на назначение неостигмина метилсульфата в дозе 150 мкг/кг/сут и 5 % раствора декстрозы (не более 100 мл на 1 внутривенное введение) коту с признаками отравления ивермектином [272]. Состояние животного стабилизировалось через пять дней после начала терапии. О возможности применения ингибиторов холинэстеразы свидетельствуют данные и других авторов, однако они указывают на их низкую эффективность при ивермектиновых токсикозах [203; 264].

Элементом комплексной терапии пестицидных токсикозов животных также является применение иммуностимулирующих средств. Критериями выбора последних являются их способность активизировать разные звенья иммунной системы и обеспечивать повышение естественной резистентности организма, тем самым ослабляя повреждающее воздействие на него токсикантов.

Иммунокоррекция представляет собой применение лекарственных средств, оказывающих направленное (позитивное или негативное) модулирующее влияние на иммунную систему животных и человека. Применение иммуноактивных средств при интоксикациях является обоснованным, так как иммунная система вовлечена в патогенез множества патологий инфекционной и неинфекционной природы. Важное преимущество таких средств при включении их в схемы лечения интоксикаций заключается в антиоксидантных и детоксицирующих свойствах [20], так как иммунная и монооксигеназная системы функционально взаимосвязаны [49]. Обязательным условием эффективности применения иммунокорригирующих препаратов является устранение дальнейшего воздействия токсиканта на организм.

В настоящее время ассортимент препаратов с иммуномодулирующей активностью достаточно широк и включает разработки отечественных и иностранных производителей. Наиболее часто используются в ветеринарной практике такие иммуномодуляторы как Иммунофан, Азоксивет, Фоспренил, Лигфол, Ронколейкин и другие [128; 24].

Установлено, что в регуляции иммунного ответа принимает участие витамин D, который также может рассматриваться как иммуномодулятор [280; 33]. Биологическое действие витамина проявляется благодаря наличию специфических рецепторов во многих органах и тканях-мишенях организма [52; 134]. Доказано наличие D-чувствительных рецепторов на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, незрелых лимфоцитах тимуса [229]. Опосредованно, через рецепторы, активные формы витамина D (1,25-диоксивитамина D) вызывают ряд биологических эффектов, оказывающих благотворное влияние на организм [113]. Кроме достаточно изученного влияния на фосфорно-кальциевый

обмен и формирование костной ткани, витамин D участвует в ренин-ангиотензиновой регуляции, процессах фибринолиза и формировании скелетной мускулатуры [233]. Воздействие витамина D на иммунную систему заключается в активизации неспецифических механизмов защиты (макрофагов) и адаптивного иммунитета [63]. Такое оптимизирующее влияние осуществляется посредством участия в пролиферации и дифференцировке иммунокомпетентных клеток организма, в том числе он модулирует пролиферацию Т-хелперных лимфоцитов, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки и стимулирует продукцию интерферона и Th2-ассоциированных цитокинов [207; 1].

Активная форма витамина D синтезируется посредством изофермента цитохрома P450 и локализованного в клетках иммунной системы энзима CYP27B1 [244], что указывает на рациональность использования витамина D при отравлениях ксенобиотиками, сопряженных с индукцией цитохрома P450 и иммунного ответа [50].

F.S. Hosseini Omshi с соавторами, учитывая влияние многих ксенобиотиков на запуск процессов окислительного стресса у животных, рекомендуют применение жиро- и водорастворимых витаминов после проведения противопаразитарных обработок у животных [175]. В проведенных ими исследованиях самцы лабораторных крыс получали витамины А (8000 МЕ/кг) и С (1,25 мг/кг) в течение 3 недель после перорального введения ивермектина в дозе 400 мкг/кг. Было установлено, что витамины-антиоксиданты способствуют снижению ивермектин-индуцированной токсичности у экспериментальных животных. При этом подобные исследования по моноприменению каждого витамина по отдельности не показали высокой эффективности [142].

Распространение пестицидов и повсеместное использование их в разных отраслях сельского хозяйства, в том числе в животноводстве, неизбежно приводит к случаям острой и хронической интоксикации животных. В качестве инсектоакарицидных и антигельминтных средств как в гуманитарной, так и в ветеринарной медицине широко применяются препараты на основе

макроциклических лактонов, в частности ивермектина. В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные сведения о побочных и токсических эффектах данных препаратов, проявляющихся в основном неврологическими расстройствами. Особенно подвержены отравлению ивермектинсодержащими препаратами кошки, лошади и пастушьи породы собак. Чувствительными к воздействию ивермектина являются иммунная, сердечно-сосудистая система животных, а также желудочно-кишечный тракт. Данные о механизме действия ивермектина достаточно противоречивы: встречаются сведения как о возбуждающем, так и угнетающем действии на центральную нервную систему животных. Понимание его механизма взаимодействия с рецепторами позвоночных животных ограничено малым объемом сведений. При ивермектиновых токсикозах ввиду отсутствия антидотов многие исследователи указывают на необходимость применения средств детоксикационной, симптоматической и патогенетической терапии. Однако многогранность и потенциальная опасность нежелательного действия требуют дальнейшего поиска и разработки новых методов фармакокоррекции побочных и токсических эффектов ивермектинсодержащих препаратов. На основании этого были определены вышеизложенные цель и задачи исследования.

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

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. Крыс содержали в стандартных условиях вивария (температура 18-20^0 С, световой режим 12 часов, естественная вентиляция воздуха) на полнорационной зерновой смеси со свободным доступом к воде и корму [98]. Введение лабораторных животных в эксперимент осуществляли после предварительного карантинного содержания в течение 10 дней с целью клинического наблюдения и исключения инфекционных и иных заболеваний. Телята содержались в условиях животноводческого хозяйства согласно зоотехническим и зоогигиеническим нормативам содержания и кормления крупного рогатого скота. До проведения исследования телята не подвергались лечебно-профилактическим обработкам (в том числе противопаразитарным) и были клинически здоровы.

Для проведения лабораторных и производственных экспериментов были использованы:

- препарат Баймек®, организация-производитель ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир (Россия). Баймек® относится к противопаразитарным препаратам из группы макроциклических лактонов, используемым для лечения и профилактики паразитарных болезней у крупного рогатого скота, овец, оленей и свиней. Препарат представляет собой раствор для подкожных инъекций, содержащий в 1 мл в качестве действующего вещества 10 мг ивермектина, а также глицеролформаль и пропиленгликоль как вспомогательные вещества. По степени воздействия на организм животных относится к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества).
- Нуклеопептид (ООО «Экохимтех», г. Уфа), представляющий собой раствор низкомолекулярных биологически активных пептидов (1 мг/мл), полученных путем автолиза тканей селезёнки крупного рогатого скота. Вспомогательных веществ за исключением воды для инъекций препарат не включает. Рекомендуется для активизации клеточного и гуморального иммунитета с целью стимуляции роста и развития животных.
- водный раствор витамина $Д_3$ с торговым названием Аквадетрим® (Медана Фарма Акционерное общество, Польша). В 1 мл препарата содержится колекальциферол 15000 МЕ и вспомогательные вещества (макрогола глицерилрицинолеат, сахароза, натрия гидрофосфата додекагидрат, лимонная кислота моногидрат, ароматизатор анисовый, бензиловый спирт, вода очищенная). Одним из важных фармакологических свойств препарата является его участие в регуляции деления лимфоцитов Т-хелперов и дифференцировке В-лимфоцитов, что послужило основным критерием выбора препарата.
- Метоклопрамид (ФГУП «Московский эндокринный завод», г. Москва) относится к центральным блокаторам дофаминовых и серотониновых рецепторов. В 1 мл раствора содержится 5 мг метоклопрамида гидрохлорида моногидрата в качестве действующего вещества. Препарат оказывает

регулирующее действие на двигательную активность желудочно-кишечного тракта.

- Метопролол (ООО «Озон», г. Жигулёвск) – кардиоселективный β1-адреноблокатор, форма выпуска таблетки по 25 мг. Одна таблетка содержит метопролола тартрата 25 мг.
- Рибоксин (ООО «ГРОТЕКС», г. Санкт-Петербург), относящийся к группе метаболических средств. В инструкции по применению указано, что препарат оказывает антигипоксическое и антиаритмическое действие, повышает энергетический баланс миокарда. Активное вещество – рибоксин (инозин) 20 мг/мл, к вспомогательным веществам относятся метенамин, раствор натрия гидроксида 1М, вода для инъекций.
- энтеросорбент Полисорб ВП (ветеринарный пероральный), производитель АО «Полисорб» (Россия, г. Копейск). Это мелкодисперсный полимерный диоксид кремния в форме легкого порошка (диаметр частиц 0,09 мм) белого цвета, не растворимый в воде, без запаха и вкуса. В терапевтических дозах препарат не нарушает усвоение микронутриентов, электролитов и глюкозы. Сорбент не всасывается в кишечнике, не проникает и не накапливается во внутренних органах.
- модифицированный молочной кислотой углеродный энтеросорбент (ИППУ СО РАН, Россия, г. Омск), характеризующийся мезопористой структурой, высокой химической чистотой и биосовместимостью. По внешнему виду это блестящие сферические гранулы (d=0,1-1,0 мм) черного цвета, без запаха и вкуса, практически не растворимые в воде. Сорбент содержит олигомер молочной кислоты в количестве 25-30 мас. %, что обеспечивает его бифункциональность: исходные сорбционные свойства в сочетании с антимикробным и антимикотическим действием модификатора. В желудочно-кишечном тракте препарат хорошо сорбирует и выводит из организма токсины эндо- и экзогенной природы, в том числе пестициды.

Экспериментальные исследования включали в себя следующие серии опытов:

1. Изучение клинической картины, биохимических изменений в сыворотке крови и патоморфологических изменений в органах у лабораторных животных при однократном подкожном введении Баймека в дозе 50 мг/кг.
2. Испытание средств патогенетической терапии при острой инъекционной интоксикации крыс Баймеком.
3. Изучение иммунотоксического действия Баймека в условиях профилактической обработки крыс в дозе 0,2 мг/кг с последующей иммунокоррекцией.
4. Фармакокоррекция побочных эффектов Баймека на модели лабораторных животных и при профилактической обработке телят в условиях производства.

Схемы опытов представлены на рисунках 2, 3.

Клинический статус лабораторных животных при острой интоксикации Баймеком оценивали путем визуального наблюдения за двигательной активностью и поведением животных, их внешним видом, состоянием кожного и волосяного покрова, по наличию и продолжительности груминга, реакции на внешние раздражители, наличию/отсутствию аппетита и жажды, частоте дыхательных движений, а также наличию актов дефекации и мочеиспускания.

Ориентировочно-исследовательское поведение крыс оценивали по результатам проведения классического теста «Открытое поле» [127]. Согласно методике для тестирования использовали белую непрозрачную камеру («поле») размером 1 $м^2$ с высотой бортов 40 см. Дно камеры было расчерчено на 25 равных квадратов. На пересечении линий располагались круглые отверстия («норки») диаметром 3 см. Камера была установлена под лампой искусственного освещения (100 Вт), расположенной на высоте 1 м от пола. Естественное и дополнительное искусственное освещение в помещении, где проводилось тестирование, отсутствовало. Перед проведением исследования крыс поочередно помещали в центр камеры под затемненный колпак, который через 1-2 минуты снимали и осуществляли количественный учет поведенческих паттернов у животных. Регистрацию проводили с помощью записывающей цифровой камеры Panasonic

WX970 (Малайзия) для исключения внешних звуковых, тактильных и иных раздражителей, а также исключения присутствия наблюдателя рядом с тестируемым животным. Пол камеры протирали после тестирования каждого животного.

Общая выборка	**n=40**				
Группа животных	**Контроль** **n=10**	**Баймек** **n=10**	**Баймек+ рибоксин+ метопролол** **n=10**	**Баймек+ метоклопрамид +сорбент** **n=10**	**Баймек+рибоксин +метоклопрамид +метопролол+сорбент** **n=10**
	0,9 %-ный NaCl в аналогичном объеме, подкожно	**Введение Баймека в дозе 50 мг/кг массы тела, однократно подкожно**			
	Через 30 минут и 2 суток после введения Баймека		**Рибоксин в/м, доза – 3 мг/кг в течение 5 дней 1 р/день**	**Метоклопрамид в/м, доза – 0,5 мг/кг в течение 3 дней 1 р/день**	**Рибоксин в/м, доза – 3 мг/кг в течение 5 дней 1 р/день**
	Тест «Открытое поле»		**Метопролол per os, доза – 15 мг/кг в течение 5 дней 1 р/день**	**Модифицированный сорбент, per os, доза – 300 мг/кг/сут в течение 5 дней**	**Метоклопрамид в/м, доза – 0,5 мг/кг в течение 3 дней 1 р/день**
	Через 5 суток после введения Баймека				**Метопролол per os, доза – 15 мг/кг в течение 5 дней 1 р/день**
	Тезиографическое исследование				**Модифицированный сорбент, per os, доза – 300 мг/кг/сут в течение 5 дней**
	Через 5 суток после введения Баймека: n=40: забор крови и проведение гематологических и биохимических исследований n=40: взятие материала и проведение патоморфологических исследований				
Статистическая обработка полученных данных					

Рисунок 2 – Схема эксперимента по определению токсических эффектов Баймека у лабораторных животных и их фармакокоррекции

<table>
<tr><td>Общая выборка</td><td colspan="3">
n=30</td><td colspan="2">
n=20</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Группа животных</td><td>Контроль

n=10</td><td>Баймек

n=10</td><td>Баймек+ фармакокоррекция

n=10</td><td>Баймек

n=10</td><td>Баймек+ фармакокоррекция

n=10</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2">n=20: забор крови и определение фоновых гематологических и биохимических показателей</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td></td><td>0,9 %-ный NaCl в аналогичном объеме, подкожно</td><td colspan="4">Введение Баймека в дозе 0,2 мг/кг массы тела, однократно подкожно</td></tr>
<tr><td rowspan="4"></td><td rowspan="3">–</td><td rowspan="3">–</td><td>Нуклеопептид в/м, доза – 0,2 мг/кг/сут в течение 3 дней</td><td rowspan="4">–</td><td>Нуклеопептид в/м, доза – 0,2 мг/кг/сут в течение 3 дней</td></tr>
<tr><td>Углеродный сорбент, модифицированный молочной кислотой, per os, доза – 300 мг/кг/сут в течение 7 дней</td><td>Полисорб ВП методом выпаивания с водой, доза – 300 мг/кг/сут в течение 7 дней</td></tr>
<tr><td>Аквадетрим® per os, доза – 2 тыс. МЕ/гол/сут в течение 7 дней</td><td rowspan="2">Аквадетрим® per os, доза – 2 тыс. МЕ/гол/сут в течение 7 дней</td></tr>
<tr><td colspan="3">Оценка клеточного и гуморального иммуного ответа животных</td></tr>
<tr><td colspan="5">Через 7 суток после введения Баймека
⇩</td></tr>
<tr><td colspan="6">n=50: забор крови и определение гематологических и биохимических показателей</td></tr>
<tr><td colspan="6">Статистическая обработка полученных данных</td></tr>
</table>

Рисунок 3 – Схема эксперимента по оценке биохимических и гематологических показателей при введении терапевтической дозы Баймека и их фармакокоррекции

Для оценки кристаллообразующих свойств биологических жидкостей использовали сравнительное тезиографическое исследование. Подготовку микропрепаратов для тезиографии осуществляли по методу клиновидной дегидратации на твердой подложке в модификации С.Н. Шатохиной и В.Н. Шабалина [133]. Для этого на обезжиренное горизонтально расположенное предметное стекло наносили по капле биологической жидкости и 10 % раствора натрия хлорида в качестве базисного вещества для инициации кристаллообразования. Высушивание проводили в течение суток при комнатной температуре вдали от прямых солнечных лучей и при минимальной подвижности воздуха. Полученные дегидратированные капли диаметром 5-7 мм представляли собой фации (образцы) с микрокристаллическим налётом. Тезиографическую оценку образцов проводили с помощью микроскопа Альтами БИО (Россия) не позднее, чем через 24 часа после их полного высыхания.

Исследования крови проведены в Бюджетном учреждении Омской области «Омская областная ветеринарная лаборатория». Гематологическое исследование проводили на анализаторе Sysmex-2000I (Япония), биохимическое исследование сыворотки крови животных – на анализаторе «Screen Master-Plus» фирмы «Hospitex Diagnostics» (Италия) с определением следующих показателей: аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), билирубина (общего), креатинина, щелочной фосфатазы, общего белка, альбуминов, глобулинов и их соотношения.

Оценку аллергизирующих свойств проводили с помощью непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК) на фоне применения Баймека. Постановку реакции осуществляли согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Экссудат с тучными клетками получали от животных контрольной группы. Для этого интактных крыс подвергали эвтаназии кровопусканием, затем внутрибрюшинно вводили 5-10 мл 0,9 %-ного стерильного раствора натрия хлорида (25°С). Через 60-90 с вскрывали брюшную полость и собирали экссудат (тучные клетки) пипеткой в пробирку, стенки которой предварительно были обработаны гепарином. Для приготовления

цитологических препаратов на обезжиренные предметные стекла, окрашенные 0,3 % спиртовым раствором нейтрального красного, наносили 0,03 мл взвеси тучных клеток, добавляли 0,03 мл сыворотки крови животного, получавшего препарат, и 0,03 мл препарата Баймек (потенциальный аллерген). Каплю накрывали покровным стеклом, герметизировали вазелином и инкубировали в термостате в течение 15 мин при температуре 37°С. Оценку результатов проводили микроскопированием сразу, через 2 и 4 часа после инкубирования. Количество дегранулированных клеток выражали в процентах на 100 тучных клеток.

Для изучения гуморального иммунного ответа после воздействия Баймека на организм лабораторных животных проводили подсчет антителообразующих клеток (АОК) по методике A. J. Cunningham и A. Szenberg [167] в модификации Н.Н. Клемпарской [47; 48]. Для этого готовили суспензию из эритроцитов барана (ЭБ), трижды отмытых в стерильном физиологическом растворе, которую вводили внутрибрюшинно по 2×10^7 в объеме 0,5 мл на крысу. После этого крыс подвергали эвтаназии, извлекали селезенку и готовили клеточный гомогенат при помощи гомогенизатора. Суспендирование проводили на холоде с добавлением 3 мл раствора Хенкса и последующим фильтрованием через однослойные капроновые фильтры. Подготовленные таким образом спленоциты вносили в пробирки по 0,2 мл и добавляли эритроциты барана (70-80 млрд/мл). На горизонтальное предметное стекло помещали каплю готовой смеси и покрывали покровным стеклом, края которого герметизировали вазелином. Подготовленные препараты инкубировали в термостате в течение 2 часов при температуре 37° С. В результате синтеза плазматическими клетками антител в присутствии комплемента происходит лизис эритроцитов с образованием зон гемолиза в виде светлых крупных пятен или бляшек, которые подсчитывали в 10 полях зрения микроскопа.

Состояние клеточного иммунитета оценивали по реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) на фоне введения

противопаразитарного препарата, а также по способности макрофагов фагоцитировать антигенные клетки.

Для определения РГЗТ использовали метод, основанный на изменении объема конечностей лабораторных крыс [95]. Лабораторных животных предварительно сенсибилизировали путем однократного введения противопаразитарного препарата в терапевтической дозе, место и способ введения определяли согласно инструкции. Разрешающую дозу вводили на 5-е сутки в области предплюсны тазовой конечности (исследуемая лапа), в предплюсну колатеральной конечности вводили 0,9 %-ный стерильный раствор натрия хлорида в аналогичном объеме (контрольная лапа). Уровень специфической воспалительной реакции оценивали через сутки после введения разрешающей дозы по разнице в длине окружности подушечек исследуемой и контрольной лап.

Индекс реакции (ИР) для каждого животного определяли по формуле (1):

$$ИР = \frac{(Lu - Lк)}{Lк} \times 100\%, \quad (1)$$

где Lu – длина окружности исследуемой лапы, мм;

$Lк$ – длина окружности контрольной лапы, мм.

Оценку фагоцитарной активности макрофагов проводили согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). В качестве вводимого антигена использовали частицы туши. Оцениваемые макрофаги перитонеального экссудата получали от животных по окончании введения им исследуемых препаратов. Для этого животным внутрибрюшинно вводили 2 мл коллоидной туши в виде 0,05 % суспензии. Через 10 минут брюшную полость промывали стерильным физиологическим раствором в объеме 5 мл. После ресуспендирования в физиологическом растворе собранного экссудата подсчитывали процентное содержание в нем перитонеальных макрофагов с частицами коллоидной туши.

По окончании экспериментов проводили патоморфологическое исследование внутренних органов и тканей животных. Для этого животных контрольных и

опытных групп подвергали эвтаназии с последующим патолого-анатомическим вскрытием.

После некропсии осуществляли извлечение и взвешивание внутренних органов на электронных весах с точностью до 0,001 г. При взвешивании избегали пересыхания органов, парные органы взвешивали вместе. Расчёт массовых коэффициентов (МК) проводили по формуле (2):

$$МК = \frac{m_{органа}}{m_{тела}} \times 100\%, \qquad (2)$$

где $m_{органа}$ – масса отдельного органа животного, г;

$m_{тела}$ – масса тела животного, г.

Фиксацию кусочков органов и тканей проводили в 4 %-ом нейтральном растворе формальдегида и жидкости Карнуа с последующей заливкой в парафин. Срезы с парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином. Дополнительно на предметных стёклах готовили мазки-отпечатки внутренних органов, которые фиксировали и окрашивали теми же красителями. Микроскопию гистологических препаратов и мазков-отпечатков проводили 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.

Все исследования с использованием животных (в том числе проведение эвтаназии) 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).

Экономическую эффективность применения предложенной схемы фармакокоррекции при профилактической противопаразитарной обработке телят

препаратом Баймек расчитывали в соответствии с «Методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии Министерства сельского хозяйства и продовольствия Российской Федерации от 21 февраля 1997 г., и рекомендациями И.Н. Никитина [73].

Статистическую обработку цифровых данных, полученных в результате экспериментальных исследований, проводили с использованием программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc, USA). Определяли среднее арифметическое значение M (Mean) и стандартную ошибку среднего SEM (Standard Error of Mean). 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. Токсическое действие ивермектинсодержащего препарата Баймек на организм лабораторных животных

2.2.1.1. Клиническая картина острого отравления лабораторных животных препаратом Баймек

Экспериментальное исследование проведено на 20 беспородных половозрелых белых крысах (самцах и самках) с массой тела 250-280 г согласно дизайну исследования (рис. 2). Все животные содержались раздельно в стандартных условиях вивария на одинаковом рационе кормления. Из крыс были сформированы 2 группы животных по 10 особей в каждой (опытная и контрольная группы). Перед началом эксперимента животные были клинически

здоровы. Для моделирования острой интоксикации животным опытной группы вводили препарат Баймек в дозе 50 мг/кг массы тела. Введение осуществляли согласно инструкции однократно подкожно в несколько точек (из-за большого объема вводимого препарата относительно веса животных) в область плеча и предплечья. Животным контрольной группы аналогично вводили физиологический раствор в объеме, эквивалентном дозе Баймека. Наблюдение за животными двух групп осуществляли в течение 14 дней.

В контрольной группе животных признаков, указывающих на изменение клинического статуса, не отмечали на протяжении всего периода наблюдения. Акты аутогруминга (самоподдержания гигиены) и аллогруминга (взаимной чистки) регистрировали у крыс уже в первые минуты после введения физиологического раствора. Животные оставались активными, регулярно потребляли корм и пили воду. На умеренные внешние раздражители (негромкий звук, легкие прикосновения к волосяному покрову, хвосту) реагировали с исследовательской заинтересованностью, вставая на задние лапы; более сильные раздражители приводили к секундным замираниям животных. Дефекация и мочеиспускание были сохранены.

После введения препарата крысы опытной группы совершали активные акты груминга морды и верхней части туловища, стараясь вылизывать места инъекций. Также наблюдалась взаимная чистка у особей одной группы. Интерес к корму животные не проявляли. Количество фекальных болюсов незначительно превышало данный параметр в группе контрольных животных. Изменения в клинической картине у крыс опытной группы стали проявляться через 15-20 минут после интоксикации и характеризовались снижением двигательной активности с развитием непродолжительных актов замирания животных, сменившихся резким угнетением животных. Через полчаса после интоксикации крысы сидели неподвижно преимущественно с закрытыми глазами, группами по несколько особей, забившись в угол клетки. Наблюдался эпизодический тремор мышц тазовых конечностей и спины. Дыхание животных было учащенное, аритмичное, изредка с глубокими единичными вздохами. Животные не совершали

актов груминга, волосяной покров их был сухим, без глянца, неплотно прилегающим к телу (рис. 4), эти особенности сохранялись у животных опытной группы на протяжении всего периода наблюдения до окончания эксперимента.

Угнетенное состояние животных регистрировали в течение 10-15 минут. У животных отсутствовали диурез и дефекация. Реакция животных на постукивания по клетке, хлопки, громкий голос, а также прикосновения к волосяному покрову, ушам, хвосту отсутствовала. Состояние животных в этот период напоминало ступор.

Рисунок 4 – Взъерошенность волосяного покрова у крысы при остром отравлении Баймеком

Период угнетения животных вскоре сменился на более длительный период возбуждения. Животные стали активно перемещаться по клетке, совершая множественные, но непродолжительные (урывками) акты груминга. Дыхание оставалось учащенным. Регистрировали покраснение ушных раковин, подушечек лап и кожных покровов. В этот период животные периодически подходили к кормушкам, но корм не поедали. Дефекация восстановилась.

Спустя 20-25 минут у животных вновь появились признаки торможения нервной системы: крысы стали малоподвижны, прижимались к полу клетки,

прикрывали глаза. В данный промежуток времени в отличие от предыдущего периода угнетения рефлекторная реакция животных на звуковые и тактильные раздражители отмечалась, но была заторможена. Регистрировали также цианотичную окраску кожи животных, что указывало на развитие гипоксии (рис. 5).

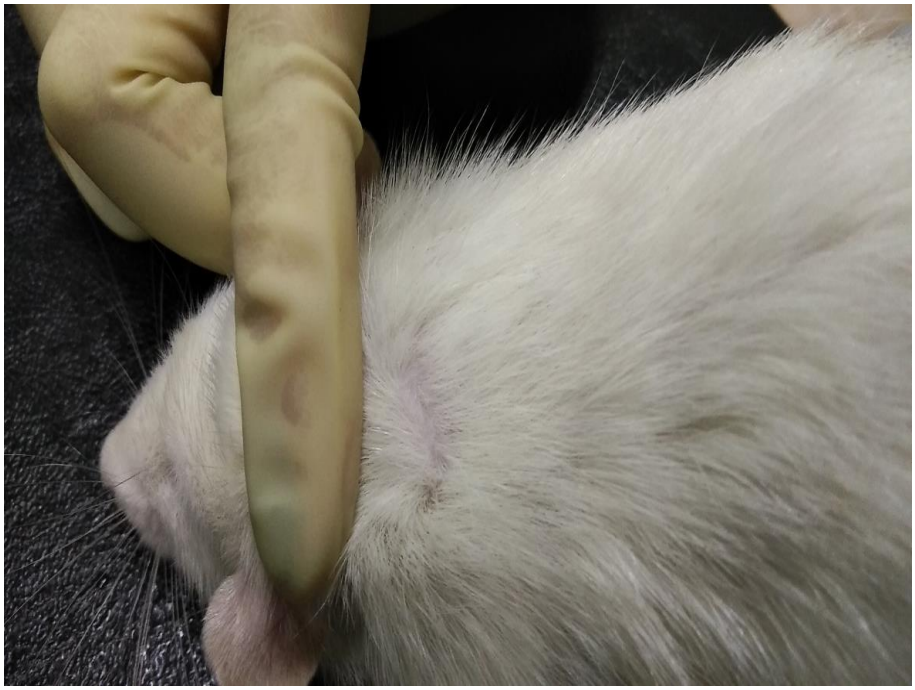


Рисунок 5 – Цианоз кожи у крысы при остром отравлении Баймеком

Эпизоды чрезмерного возбуждения у животных опытной группы чередовались с периодами угнетения на протяжении часа после начала эксперимента. Последующий час отличался большим количеством актов гигиенической чистки, включающих почесывания, умывания, отряхивания и вылизывание волосяного покрова.

Диурез, отсутствовавший у крыс опытной группы сразу после интоксикации, восстановился через 30-40 минут.

На 2-е и 3-и сутки после интоксикации преобладало угнетенное состояние животных опытной группы. При приближении наблюдателя к клеткам, в которых содержались животные опытной группы, а также кормлении и иных манипуляциях, крысы проявляли слабое любопытство к происходящему. К

свежим порциям корма животные подходили не сразу, а только после обнюхивания его на расстоянии от кормушек.

Ярким признаком воздействия острой интоксикации на крыс как стрессового фактора явилось повышенное выделение порфирина и скопление его вокруг носовых отверстий животных на 2-е сутки наблюдения (рис. 6).

Интенсивному выделению секрета из порфириновых (Гардеровых) желез предшествовало воздействие стресс-факторов на животных: контактные манипуляции при введении препарата, в частности фиксация крыс, испуг и болевая реакция при инъекции.

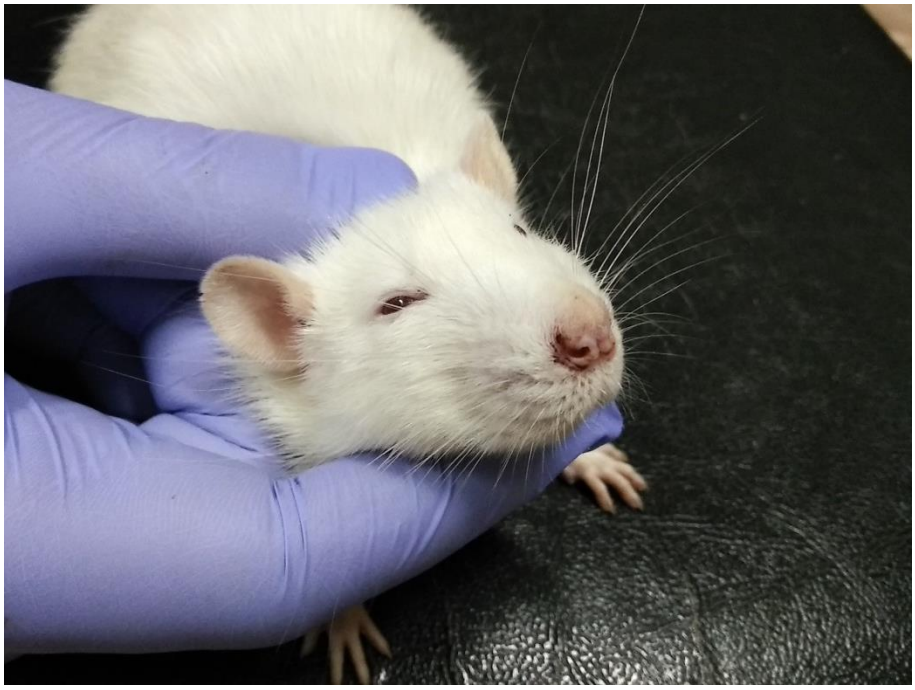


Рисунок 6 – Обильные порфириновые выделения вокруг носа у крысы при остром отравлении Баймеком

На 4-е сутки у животных опытной группы отмечали уплотнение и потемнение каловых болюсов, а также уменьшение их количества в 2 раза по сравнению с данным показателем в группе контрольных животных. Сократился и объем съеденного корма в 1,5 раза по сравнению с группой контроля. Потребление воды не изменилось.

К концу опытного периода видимых различий в клиническом состоянии и поведенческой активности крыс контрольной и опытной групп не наблюдалось. Однако потребление корма в опытной группе оставалось сниженным.

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

Тест «Открытое поле» является «общеповеденческим» и основан на помещении животного в условия смоделированной незнакомой обстановки для изучения особенностей поведения. Изменение поведенческой активности крыс в «Открытом поле» позволяет оценить подверженность клеток и тканей центральной нервной системы животных к воздействию стресс-факторов, в том числе таких, как действие нейротоксикантов.

Экспериментальное исследование выполнено на 20 беспородных половозрелых белых крысах (самцах и самках) с массой тела 250±20 г, разделенных поровну на 2 группы: опытную и контрольную. Животным опытной группы вводили Баймек в дозе 50 мг/кг массы тела. Инъекцию осуществляли однократно подкожно. Животные контрольной группы являлись интактными. Тестирование каждого животного в «Открытом поле» проводили дважды: через 30 минут и 48 часов после интоксикации. Животных контрольной группы тестировали параллельно с животными опытной группы. Каждое животное находилось в камере 5 минут, в течение этого времени регистрировали поведенческие элементы, которые объединяли в функциональные категории.

Ориентировочно-двигательную активность оценивали по следующим показателям:

- времени выхода из центрального квадрата;
- количеству пересеченных квадратов (горизонтальной двигательной активности);

- количеству свободных (без упора) и пристеночных (с упором) стоек (вертикальной двигательной активности).

Об исследовательской составляющей поведения крыс судили по числу обследований отверстий (специфическому «норковому» рефлексу). Реактивность животных характеризовали по элиминационной (частоте актов дефекаций и уринаций) и смещенной активности. К последней относили время замирания животных, количество и продолжительность актов всех видов груминга (в том числе почесывания и отряхивания).

При тестировании животных в условиях «Открытого поля» через 30 минут после введения Баймека наблюдали стимулирующее влияние на двигательную активность у крыс опытной группы. Повышение горизонтальной двигательной активности выражалось в статистически значимом увеличении количества пересеченных квадратов (табл. 2).

Введение препарата способствовало усилению горизонтальной локомоции крыс при первом тестировании более чем в 2 раза по сравнению с животными контрольной группы ($P<0,001$). Установлено, что у крыс опытной группы преобладало круговое движение по периметру камеры, центральные квадраты животные пересекали редко. Кроме этого было отмечено изменение качественной структуры движений у интоксицированных животных, что не наблюдалось в группе контроля. Крысы передвигались скачкообразными движениями, что указывает на психомоторное возбуждение и состояние гиперкинезии.

На чрезмерную активность животных через 30 минут после введения Баймека указывает и достоверное сокращение времени выхода из центрального квадрата на 5,15 сек по сравнению с животными контрольной группы ($P<0,01$).

После введения Баймека в дозе 50 мг/кг у крыс при первом тестировании регистрировали увеличение вертикальной двигательной активности. Количество вертикальных стоек с упором на стенку камеры было увеличено в 3 раза по сравнению с контрольными значениями ($P<0,01$).

Таблица 2 − Показатели поведенческой активности крыс в тесте «Открытое поле» через 30 минут после интоксикации Баймеком в дозе 50 мг/кг

Категория	Поведенческий элемент		Экспериментальная группа, n=10, M±SEM	
			Контрольная группа	Опытная группа (интоксикация Баймеком)
			Через 30 минут после интоксикации	
ОДА	Время выхода из центрального квадрата, сек		18,85±1,05	13,70±0,29 P = 0,0016
	Количество пересеченных квадратов, шт		40,79±1,65	90,20±1,06 P <0,0001
	Количество вертикальных стоек	без упора, шт	2,20±0,66	1,60±0,50 P = 0,4937
		с упором, шт	3,40±0,50	10,20±1,56 P = 0,0033
ИА	Норковый рефлекс, шт		1,65±0,50	4,35±0,58 P = 0,0099
ЭА	Дефекация (количество фекальных болюсов), шт		1,60±0,50	0,80±0,37 P = 0,2415
	Уринация (количество мочеиспусканий), шт		0,40±0,24	0,80±0,20 P = 0,2415
СА	Фризинг (замирание), сек		7,46±1,59	11,15±2,64 P = 0,2653
	Груминг	кратковременный, шт	2,60±0,50	3,60±0,24 P = 0,1151
		длительный, шт	2,60±0,50	0,40±0,24 P = 0,0046
	Суммарное количество актов груминга, шт		5,20±0,20	4,0±0,44 P = 0,0399
	Груминг, сек		31,38±5,31	5,30±1,47 P = 0,0015

Примечание: использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок, P – уровень значимости по отношению к контрольной группе; ОДА – ориентировочно-двигательная активность, ИА – исследовательская активность, ЭА – элиминационная активность, СА – смещенная активность

Через 30 минут после отравления отмечалось повышение исследовательской активности. Количество обследованных «норок» увеличивается в 2,6 раза по сравнению с интактными животными (P<0,01).

На изменение поведенческой активности под действием препарата Баймек у животных опытной группы указывает уменьшение актов груминга и его общей продолжительности. Животные опытной группы совершали в основном непродолжительный груминг, на который и приходится большая часть времени. В группе интактных животных количественное соотношение актов

кратковременного и длительного груминга 1:1. Уменьшение проявления длительного груминга у животных опытной группы свидетельствует о снижении тревожности. В количественных показателях актов уринации, дефекации и продолжительности замираний у животных опытной группы через 30 минут после интоксикации статистически значимых изменений не установлено.

При повторном тестировании через 48 часов после введения Баймека у животных сохранялось обострение ориентировочно-двигательной активности (табл. 3).

Таблица 3 − Показатели поведенческой активности крыс в тесте «Открытое поле» через 48 часов после интоксикации Баймеком в дозе 50 мг/кг

Категория	Поведенческий элемент		Экспериментальная группа, n=10, M±SEM	
			Контрольная группа	Опытная группа (интоксикация Баймеком)
			Через 48 часов после интоксикации	
ОДА	Время выхода из центрального квадрата, сек		17,70±2,57	5,85±0,20 P = 0,0018
	Количество пересеченных квадратов, шт		57,60±1,80	112,1±1,51 P <0,0001
	Количество вертикальных стоек	без упора, шт	3,40±1,32	1,0±0,44 P = 0,1248
		с упором, шт	5,20±0,58	9,80±0,58 P = 0,0005
ИА	Норковый рефлекс, шт		1,60±0,50	0,60±0,24 P = 0,1151
ЭА	Дефекация (количество фекальных болюсов), шт		4,40±1,07	0,80±0,37 P = 0,0134
	Уринация (количество мочеиспусканий), шт		0,4±0,24	0,40±0,24 P = 1,0010
СА	Фризинг (замирание), сек		6,20±1,52	1,0±0,43 P = 0,0111
	Груминг	кратковременный, шт	2,4±0,24	3,6±0,24 P = 0,0085
		длительный, шт	2,20±0,66	0,80±0,37 P = 0,1033
	Суммарное количество актов груминга, шт		4,60±0,67	4,40±0,50 P = 0,8196
	Груминг, сек		24,07±4,79	10,07±1,27 P = 0,0227

Примечание: использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок, P – уровень значимости по отношению к контрольной группе; ОДА – ориентировочно-двигательная активность, ИА – исследовательская активность, ЭА – элиминационная активность, СА – смещенная активность

Количество пересеченных квадратов остается достоверно увеличенным почти в 2 раза (P<0,001) по сравнению с аналогичным показателем у животных контрольной группы. Время выхода интоксицированных животных из центрального квадрата составляет всего 5,85±0,20 сек против 17,70±2,57 сек у животных контрольной группы (P<0,01).

Основное количество вертикальных стоек через 48 часов после интоксикации, как и при первом тестировании животных, приходится на подъем с упором, их количество также превосходит данный показатель в группе контроля в 1,9 раза (P<0,001).

Показатель исследовательской активности крыс («норки») через 48 часов после интоксикации не имел достоверных различий с показателями группы контроля. Время замирания животных опытной группы достоверно снизилось на 5,2 сек по сравнению с контрольными животными (P<0,05).

Количество мочеиспусканий и суммарное количество актов груминга были сопоставимы с соответствующими показателями животных контрольной группы. Однако общая продолжительность гигиенических умываний различного вида у крыс через 48 часов после интоксикации остается достоверно сниженной по сравнению с данным показателем в группе контроля на 14 сек (P<0,05), что свидетельствует о понижении уровня тревожности животных.

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

Наряду с клинической картиной при интоксикации животных немаловажную роль играет биохимический анализ сыворотки крови, результаты которого необходимо учитывать при проведении диагностических исследований животных, а также с целью оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Для изучения изменений биохимических показателей сыворотки крови у крыс по принципу аналогов были сформированы 5 групп животных по 10 особей в каждой (одна контрольная и четыре опытные). Первая группа – контроль (интактные животные). Животным 2-5 групп вводили препарат Баймек подкожно однократно в дозе 50 мг/кг по действующему веществу. После интоксикации животным третьей группы в течение 5 дней вводили Рибоксин в дозе 3 мг/кг/сут внутримышечно и Метопролол в дозе 15 мг/кг/сут перорально; животным четвертой группы были назначены углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, в течение 5 дней в дозе 300 мг/кг массы тела, задаваемый перорально в виде хлебных болюсов, и Метоклопрамид в течение 3 дней внутримышечно в дозе 0,5 мг/кг/сут. Животные пятой группы получали препараты для фармакокоррекции, назначенные животным как третьей, так и четвертой групп в аналогичных дозах.

Забор крови осуществляли на 5 сутки после введения препарата Баймек.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови лабораторных животных представлены в таблице 4.

При проведении биохимического анализа установлено, что однократная интоксикация Баймеком в дозе 50 мг/кг массы тела вызывает достоверное снижение концентрации общего белка в сыворотке крови на 9,3 % ($P<0,001$). Это происходит за счет снижения уровня отдельных белковых фракций крови, преимущественно альбуминов, концентрация которых снизилась по сравнению с группой контроля на 13,9 % ($P<0,001$). При этом достоверных изменений в альбумин-глобулиновом соотношении не установлено.

Существенно возрастает концентрация мочевины с 3,88±0,15 ммоль/л в сыворотке крови животных контрольной группы до 8,15±0,10 ммоль/л в группе животных, интоксицированных Баймеком ($P<0,001$).

После однократного введения препарата Баймек у животных второй группы произошло резкое повышение уровня креатинина в сыворотке крови в 2,6 раза по сравнению с интактными крысами контрольной группы ($P<0,001$). Изменение

концентрации данного показателя может свидетельствовать о снижении функциональной активности почек и печени у интоксицированных животных.

В ферментативной активности сыворотки крови у животных второй группы статистически значимых изменений не установлено.

Таблица 4 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс при интоксикации Баймеком в дозе 50 мг/кг массы и фармакокоррекции

Показатель	Группа животных, n=10, M±SEM				
	Контрольная группа	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***
Альбумины, г/л	36,37±0,49	31,30±0,92***	29,56±0,19	24,33±0,29***	40,32±0,61***
Глобулины, г/л	43,88±0,55	41,46±0,85*	35,09±0,32***	39,34±0,29*	34,24±0,68***
Альбумин-глобулиновый коэффициент	0,83±0,02	0,76±0,04	0,84±0,01*	0,62±0,01**	1,18±0,04***
АсАТ, ед/л	85,92±0,48	114,01±17,23	50,57±0,53**	149,74±3,04	154,56±1,42
АлАТ, ед/л	62,98±0,47	74,13±5,51	72,69±0,58	42,24±1,38***	86,90±1,53
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<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 (достоверность различий – «2» относительно «1», «3-5» относительно «2»)

При фармакокоррекции препаратами Метопролол и Рибоксин у животных третьей группы содержание мочевины приближается к показателю животных контрольной группы (P<0,001). Снижается количество креатинина в крови на 28,3 % по сравнению с аналогичным показателем в группе интоксицированных животных, не получавших препараты для фармакокоррекции (P<0,01). Однако концентрация общего белка, а также отдельных белковых фракций у животных третьей группы остается ниже, чем у крыс контрольной группы. При этом альбумин-глобулиновый коэффициент приближался к значению аналогичного показателя в контроле.

Применение Метопролола и Рибоксина повлияло на содержание аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови животных третьей группы, ее концентрация достоверно снизилась на 55,6 % по сравнению с группой животных, не получавших препараты для фармакокоррекции (P<0,01).

У животных четвертой группы, которым для фармакокоррекции токсических эффектов Баймека были назначены Метоклопрамид и углеродный модифицированный энтеросорбент, также наблюдалось снижение содержания общего белка в сыворотке крови животных. Количество глобулинов по сравнению с интоксицированными животными снижено на 5,1 % (P<0,05). Приближено к значениям контрольной группы содержание мочевины, её уровень снизился в 2,6 раза по сравнению с данным показателем у интоксицированных животных (P<0,001). Применение корригирующих препаратов в четвертой группе способствовало достоверному снижению содержания креатинина на 22,5 % (P<0,001) и аланинаминотрансферазы на 43 % (P<0,001) по сравнению с группой животных с острым отравлением, не получавших препараты для фармакокоррекции.

У животных пятой группы на фоне сочетанного применения четырех препаратов (Метопролол, Рибоксин, Метоклопрамид, углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой) для фармакокоррекции произошло резкое увеличение уровня мочевины в сыворотке крови до 12,34±0,61 ммоль/л, что в 1,5 раза превышает аналогичный показатель в группе интоксицированных

животных без фармакокоррекции и в 3,2 раза – в группе контроля (P<0,001). Также достоверно изменилось соотношение белковых фракций в сыворотке крови крыс за счет значительного снижения глобулинов, уровень которых составил 34,24±0,68 г/л против 43,88±0,55 г/л в контроле (P<0,001). При этом установлено, что содержание альбуминов у животных пятой группы оставалось самым высоким среди всех групп животных, их уровень достоверно повысился по сравнению с животными, которым не применяли корригирующие препараты, на 28,8 % (P<0,001). Произошло достоверное снижение концентрации креатинина в сыворотке крови животных пятой группы до 67,62±0,59 мкмоль/л против 91,72±4,68 мкмоль/л у интоксицированных животных (P<0,001). Однако уровень креатинина не снизился до значения аналогичного показателя в группе контроля и превышал его в 1,9 раза.

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

Изучение патоморфологических изменений в органах и тканях животных при введении препарата Баймек проводили согласно дизайну опыта, представленному на рисунке 2. В экспериментальной работе использовали 50 беспородных половозрелых белых крыс с массой тела 250-270 г, разделенных по принципу аналогов на 5 групп по 10 особей в каждой (одна контрольная и четыре опытные). Контрольная группа состояла из интактных животных, не подвергавшихся никаким манипуляциям. Животных опытных групп однократно подкожно обрабатывали ивермектинсодержащим препаратом Баймек в токсической дозе 50 мг/кг массы тела животных.

После обработки Баймеком животным 3-й, 4-й и 5-й опытных групп были назначены корригирующие препараты по следующей схеме:

– животным 3 группы – Рибоксин внутримышечно в дозе 3 мг/кг/сут и Метопролол перорально в дозе 15 мг/кг/сут в течение 5 дней;

– животным 4 группы – Метоклопрамид внутримышечно в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 3 дней и углеродный сорбент, модифицированный молочной кислотой, перорально с хлебными болюсами в дозе 300 мг/кг 2 раза в день в течение 3 дней;

– животным 5 группы – препараты, применяемые в 3-й и 4-й группах, в аналогичные дозах.

Животные второй группы препаратов для фармакокоррекции не получали.

Через 5 суток после введения Баймека животных всех групп подвергали эвтаназии и патолого-анатомическому исследованию с расчетом массовых коэффициентов органов животных контрольной и опытных групп.

У животных контрольной группы через 5 суток после начала эксперимента видимых изменений в макроскопической картине вскрытия не установлено. Гистологических изменений также не выявлено: микроструктура органов и тканей животных этой группы соответствовала их видовым и возрастным особенностям.

У животных второй группы, интоксицированных препаратом Баймек 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, верхушка сердца была сглажена. Отмечали отек легких и признаки анемии. Во внутренних органах интоксицированных крыс встречались множественные точечные кровоизлияния.

Мягкая мозговая оболочка головного мозга гиперемирована. При гистологическом исследовании тканей мозга выявлены участки с признаками отека. В цитоплазме и ядрах нейроцитов снижено содержание нуклеиновых кислот.

Печень крыс, интоксицированных препаратом Баймек, окрашена в темный вишневый цвет, однако на поверхности органа также встречаются участки глинистого цвета, что придает органу пёстрый рисунок. С поверхности разреза печени обильно стекает кровь. При микроскопическом исследовании центральные

вены печеночных долек кровенаполнены. Капилляры значительной части долек также переполнены кровью, в таких участках клетки печени чаще оказываются сдавлены. Набухание гепатоцитов, а также вакуолизация и зернистость их цитоплазмы в отдельных участках органа указывают на развитие белково-жировой дистрофии печени (рис. 7).

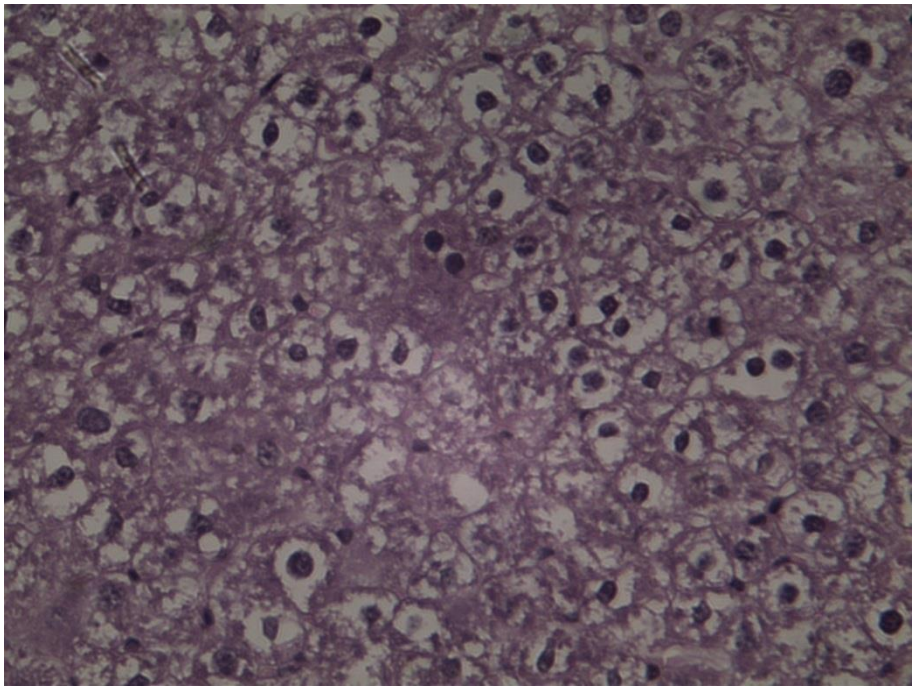


Рисунок 7 – Крупные и мелкие вакуоли в цитоплазме гепатоцитов крыс. Кариопикноз гепатоцитов при однократном введении Баймека в дозе 50 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×600

В дольках с дистрофическими изменениями наблюдается сдавленность межбалочных синусоидных капилляров и низкое содержание гликогена в гепатоцитах. Вокруг кровеносных сосудов отмечается наличие зерен гемосидерина, встречающихся в незначительном количестве и под капсулой печени.

При микроскопии мазков-отпечатков печени крыс при остром отравлении Баймеком клетки округлой формы, имеющие выраженные крупные ядра с мелкозернистым конденсированным хроматином. Некоторые гепатоциты имеют ядра в состоянии пикноза или лизиса (рис. 8).

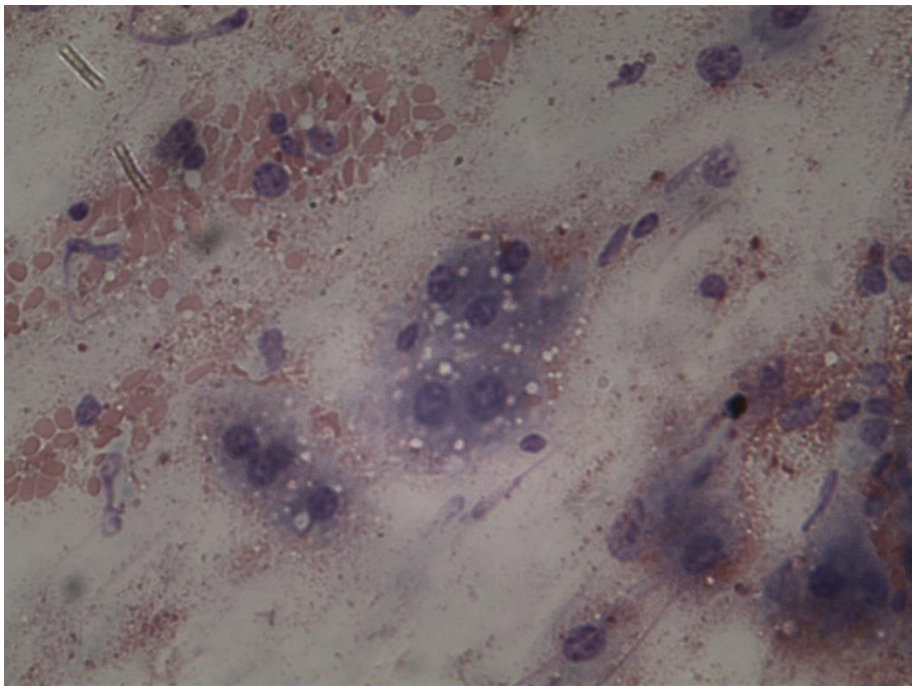


Рисунок 8 – Вакуолизация гепатоцитов крыс при однократном введении Баймека в дозе 50 мг/кг. Мазок-отпечаток печени крысы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×600

Почки крыс второй группы имеют гладкую поверхность темно-вишневого цвета. Под капсулой органа отмечаются точечные кровоизлияния. На разрезе хорошо прослеживается граница между корковым и мозговым веществами почек.

При гистологическом исследовании установлена гиперемия сосудистых клубочков, а также крупных и мелких вен почек. В полости капсулы некоторых клубочков отмечали нахождение однородной неокрашенной массы, а в просвете извитых канальцев – массы розового цвета с вкраплениями цитоплазмы фрагментированных клеток.

Эпителий извитых канальцев почек набухший и рыхлый, часто встречаются эпителиальные клетки с разрушенными оболочками, признаками зернистой дистрофии, а также полностью и частично некротизированные эпителиоциты извитых канальцев (рис. 9). Острая интоксикация Баймеком вызывала уменьшение размеров клеточных ядер в проксимальном отделе нефрона, при этом наблюдался и кариопикноз нефроцитов.

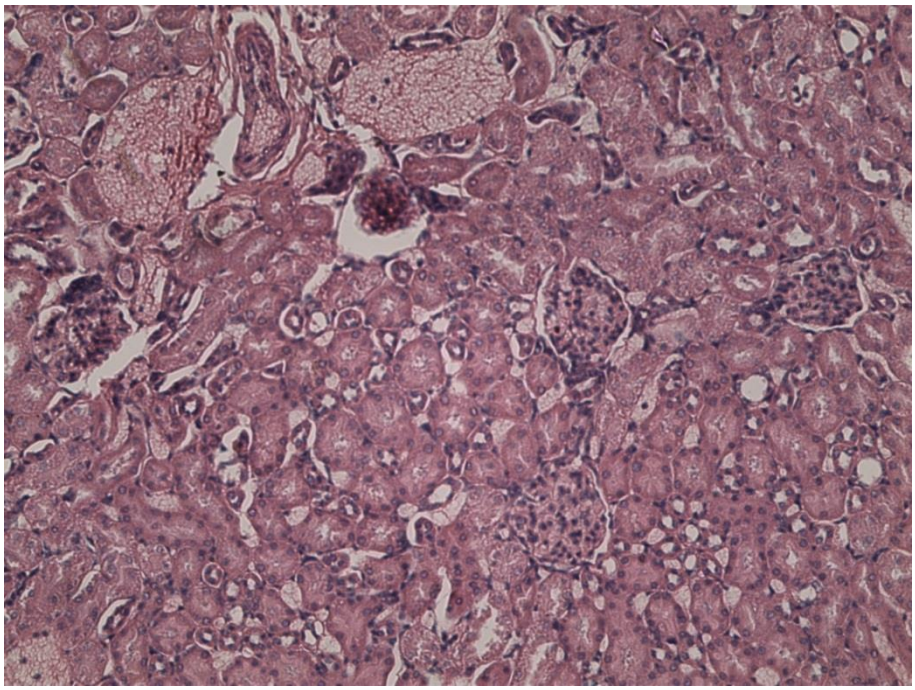


Рисунок 9 – Гиперемия почек и зернистая дистрофия эпителиальных клеток почечных канальцев крыс при однократном введении Баймека в дозе 50 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×300

При исследовании надпочечников установлены кровенаполнение и расширение капилляров в тканях органа. Отдельные клетки клубочковой зоны надпочечников имеют пикнотизированные или частично лизированные ядра. Эндокриноциты пучковой зоны вакуолизированы (рис. 10).

Гистологическая картина надпочечников также отличается зернистостью цитоплазмы эндокриноцитов и, как следствие, неравномерностью ее окраски. Такие клетки также содержат большое количество включений в виде жировых капель. Адреналоциты мозгового вещества надпочечников имеют светлоокрашенную цитоплазму и округлые набухшие ядра.

При введении животным Баймека в дозе 50 мг/кг массы тела селезенка визуально увеличена, имеет насыщенный вишневый цвет и мягкую консистенцию. Края ее закруглены. Соскоб с поверхности разреза органа умеренный. Сосуды красной и белой пульпы селезенки кровенаполнены.

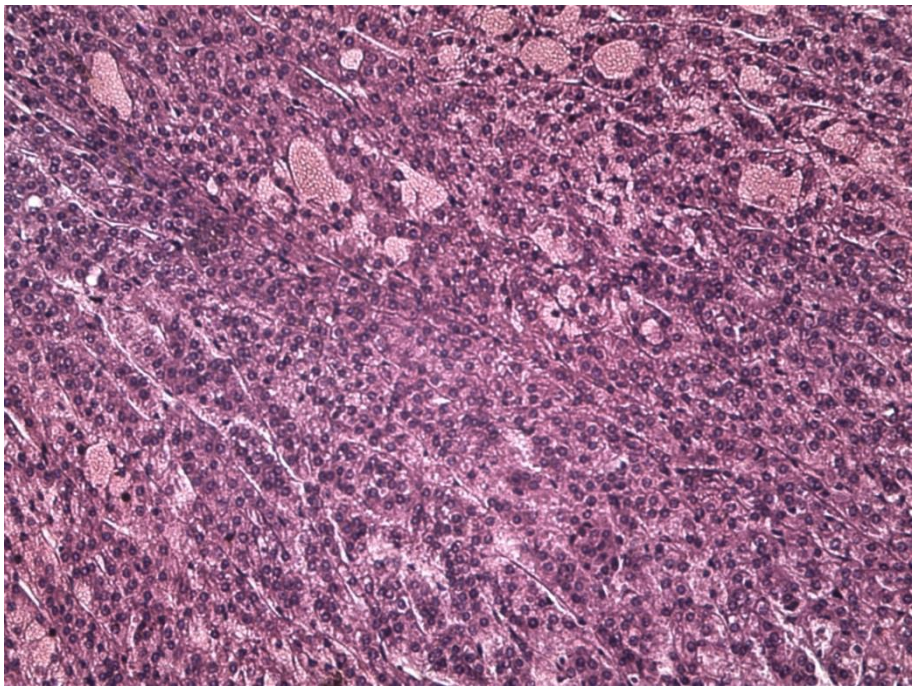


Рисунок 10 – Гиперемия надпочечников и вакуолизация эндокриноцитов пучковой зоны у крысы при однократном введении Баймека в дозе 50 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×300

Сердце крыс, не получавших препараты для фармакокоррекции после интоксикации, расширено и увеличено в размере, в полостях желудочков находятся кровяные сгустки. Верхушка сердца закруглена, что придает органу шарообразную форму. Также установлено, что введение токсической дозы препарата Баймек приводит к скоплению в перикардиальной полости прозрачной жидкости со светло-соломенным оттенком.

При микроскопическом исследовании сердечной мышцы отмечали кровенаполнение коронарных сосудов. В тканях миокарда установлено набухание, реже нарушение целостности отдельных мышечных волокон. Поперечно-полосатая исчерченность мышечного слоя сердца выражена слабо (рис. 11). На поверхности эндокарда со стороны желудочков отмечали скопление базофильно окрашенной массы рыхлой структуры.

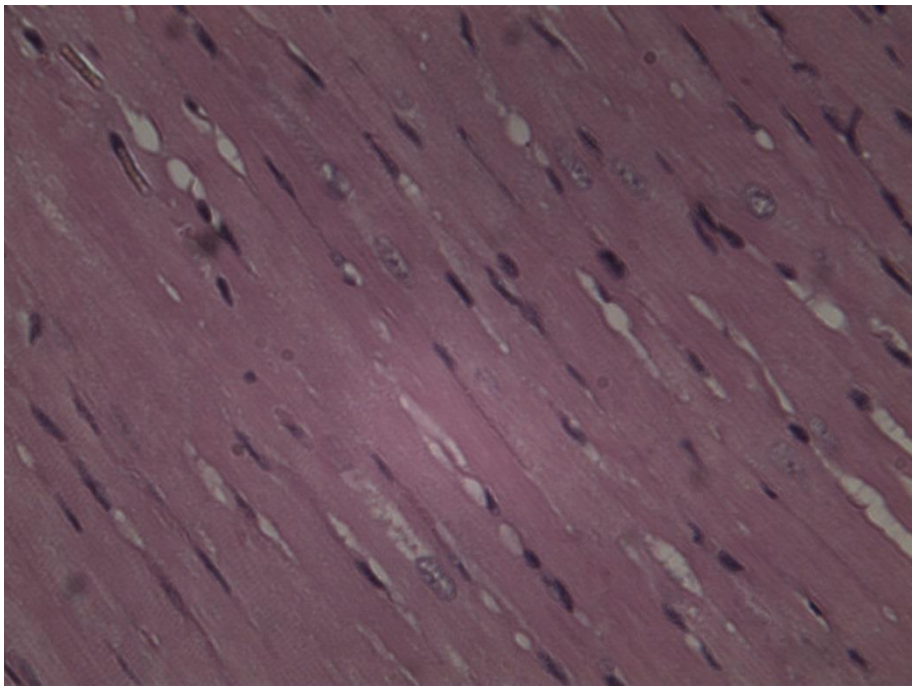


Рисунок 11 – Дистрофия миокарда у крыс при однократном введении Баймека в дозе 50 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×300

Легкие крыс второй группы неоднородны, чередование темно-красных и светло-серых участков придает им пятнистую окраску. Консистенция легких тестоватая. Соединительная ткань, окружающая кровеносные сосуды и бронхи, а также слизистая оболочка последних в состоянии отека. Слизь на поверхности бронхов содержит слущенные эпителиальные клетки и дает реакцию на кислые ГАГ. Расширены и кровенаполнены сосуды, расположенные преимущественно в межальвеолярных перегородках и междольковой ткани. В прослойках соединительной ткани выявляются в большом количестве тучные клетки, а также клетки крови: эритроциты, лимфоциты и др. Стенки части альвеол истончены, встречаются участки легких, целостность альвеол в которых нарушена.

Желудок интоксицированных животных заполнен уплотненными, плохо увлажненными кормовыми массами, вследствие чего объем желудка резко увеличен, а стенка его истончена. При осмотре содержимого желудка установлено, что основная масса имеет цвет хлебного мякиша, однако встречаются участки от темно-серого до черного цвета с гнилостным запахом. Петли кишечника расширены газами, слепая кишка – химусом темно-болотного цвета. У большинства крыс в толстом кишечнике отсутствуют сформированные

каловые массы. Слизистая оболочка на всем протяжении желудочно-кишечного тракта не имеет выраженной складчатости, на ней отмечаются точечные, реже полосчатые кровоизлияния.

При гистологическом исследовании в слизистой оболочке желудка видны немногочисленные участки с кровоизлияниями, а на поверхности оболочки – обильное скопление слизи, в которой встречается большое количество клеток десквамированного эпителия. Слой слизи дает интенсивную окраску на кислые и сульфатированные ГАГ. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки также набухшая, содержит вязкую полупрозрачную субстанцию. На поверхности ворсинок эпителия кишечника находится большое количество кислых и сульфатированных ГАГ и десквамированных клеток, обнаруживаются очаги с разрушением бокаловидных энтероцитов. Кровеносные сосуды подслизистой основы желудка и кишечника кровенаполнены.

Лимфатические узлы брыжейки отечны и несколько увеличены по сравнению с контрольной группой. При гистологическом исследовании отмечали их гиперемию и отек. Корковое вещество лимфатических узлов хорошо различимо, содержит сформированные лимфатические фолликулы, в мазках-отпечатках которых определялись в основном мононуклеарные клетки (рис. 12).

Относительная масса отдельных внутренних органов у животных, интоксицированных препаратом Баймек в дозе 50 мг/кг массы тела, увеличилась по сравнению с органами животных контрольной группы (табл. 5). Так, у крыс второй группы массовый коэффициент сердца достоверно повысился на 32,4 % по сравнению с контролем ($P<0,001$). Также увеличилась относительная масса легких у интоксицированных животных до 0,87±0,01 % по сравнению с 0,73±0,02 % в контрольной группе животных ($P<0,001$). Тенденция к увеличению прослеживается и при сравнении массовых коэффициентов печени и головного мозга. Относительная масса этих органов увеличилась на 21,6 % ($P<0,001$) и 12,3 % ($P<0,05$) соответственно по отношению к аналогичным значениям в контрольной группе животных. Увеличение относительной массы других внутренних органов не являлось статистически значимым.

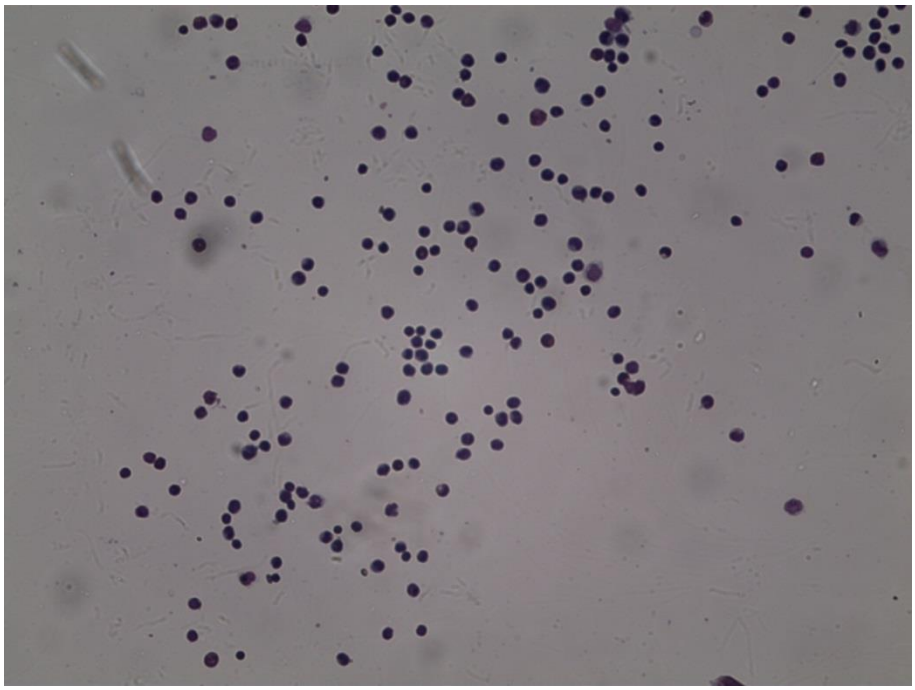


Рисунок 12 – Мононуклеары в мазке-отпечатке брыжеечного лимфоузла крысы при однократном введении Баймека в дозе 50 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×300

При патолого-анатомическом исследовании животных третьей группы было установлено, что применение Метопролола и Рибоксина для фармакокоррекции токсических эффектов Баймека у крыс данной группы способствовало устранению признаков интоксикации животных со стороны сердечно-сосудистой системы. Размер сердца животных этой группы не увеличен и соответствует размеру сердца крыс контрольной группы. Это подтверждается и значениями массовых коэффициентов. Относительная масса сердца животных второй опытной группы не имеет статистически значимых различий с массой сердца животных контрольной группы. При этом по сравнению с интоксицированными животными относительная масса сердца крыс, получавших Метопролол и Рибоксин, достоверно снизилась на 20 % ($P<0,01$).

У крыс третьей группы по сравнению с интоксицированными животными сердце не расширено и имеет выраженную верхушку. Поперечно-полосатый рисунок волокон миокарда сохранен, однако встречаются единичные небольшие участки набухших мышечных волокон со слабо выраженной исчерченностью.

Таблица 5 – Массовые коэффициенты органов лабораторных крыс при однократной обработке Баймеком в дозе 50 мг/кг и фармакокоррекции, %

Орган	Группа животных, n=10, M±SEM									
	Контрольная группа		Баймек		Баймек+метопролол +рибоксин		Баймек+метоклопрамид + сорбент		Баймек+метопролол +рибоксин+метоклопрамид + сорбент	
	Масса органа, г	МК, %	Масса органа, г	МК, %	Масса органа, г	МК, %	Масса органа, г	МК, %	Масса органа, г	МК, %
Масса тела	253,8±3,89	100	262,2±3,65	100	256,0±6,72	100	250,75±7,67	100	271,4±3,74	100
Сердце	0,87±0,03	0,34±0,01	1,11±0,06	0,45±0,01 P = 0,0005	0,86±0,03	0,36±0,01 P = 0,1184 P_1= 0,0017	1,05±0,05	0,43±0,02 P = 0,0003 P_1= 0,4095	1,12±0,08	0,41±0,03 P = 0,0362 P_1=0,5684
Легкие	1,87±0,06	0,73±0,02	2,19±0,10	0,87±0,01 P = 0,0001	1,93±0,02	0,76±0,03 P = 0,4022 P_1= 0,0029	1,99±0,08	0,79±0,04 P = 0,1707 P_1= 0,1311	1,85±0,19	0,68±0,08 P = 0,5574 P_1= 0,0381
Тимус	0,34±0,03	0,13±0,01	0,44±0,02	0,16±0,01 P = 0,0958	0,44±0,03	0,17±0,01 P = 0,0428 P_1= 0,4797	0,41±0,03	0,16±0,01 P = 0,1237 P_1= 0,9375	0,36±0,04	0,13±0,02 P = 0,9190 P_1= 0,1431
Печень	9,0±0,58	3,52±0,07	11,48±0,43	4,28±0,12 P = 0,0005	11,25±0,15	4,40±0,12 P = 0,0002 P_1= 0,4693	9,21±0,19	3,68±0,05 P = 0,1132 P_1= 0,0015	10,67±0,08	3,86±0,08 P = 0,0136 P_1= 0,0179
Селезенка	0,95±0,14	0,37±0,05	0,99±0,07	0,36±0,02 P = 0,8840	0,97±0,09	0,38±0,03 P = 0,8631 P_1= 0,6550	0,95±0,11	0,36±0,03 P = 0,8456 P_1= 0,9314	0,95±0,07	0,35±0,02 P = 0,7404 P_1= 0,7546
Почки	1,57±0,07	0,62±0,03	2,21±0,17	0,74±0,04 P = 0,1776	1,97±0,07	0,77±0,04 P = 0,0120 P_1= 0,7593	1,57±0,08	0,63±0,02 P = 0,8117 P_1= 0,1939	2,09±0,18	0,77±0,06 P = 0,0465 P_1= 0,8034
Головной мозг	1,66±0,14	0,65±0,02	1,96±0,03	0,73±0,01 P = 0,0114	1,94±0,11	0,76±0,03 P = 0,0118 P_1= 0,3504	1,79±0,08	0,72±0,04 P = 0,1640 P_1= 0,7891	1,88±0,05	0,70±0,02 P = 0,1704 P_1= 0,1885

Примечание: использован t-критерий для независимых переменных, P – уровень значимости по отношению к контрольной группе, P_1 – уровень значимости по отношению к группе животных, обработанных Баймеком; МК – массовый коэффициент

Применение Рибоксина и Метопролола для фармакокоррекции токсических эффектов Баймека также позволило сохранить структуру мышечных волокон. Дистрофические изменения в миокарде выражены слабо.

Дистрофические изменения и сосудистые расстройства в других внутренних органах и тканях у животных третьей группы соответствовали патолого-анатомической и гистологической картине животных, которым на фоне введения токсической дозы Баймека не назначались препараты фармакокоррекции. Относительные массы печени и головного мозга этих животных также были достоверно увеличены по сравнению со значениями животных контрольной группы (табл. 5).

В четвертой группе животных, которым после острого отравления препаратом Баймек были назначены углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, и Метоклопрамид, отмечали ряд позитивных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Желудок крыс, получавших препараты для фармакокоррекции, был умеренно заполнен пищевой кашицей, имеющей однородную мягкую консистенцию и хлебно-злаковый запах. Признаки гниения в содержимом желудка отсутствовали.

Химус тонкого кишечника, а также слепой кишки вязкий, окрашен от темно-соломенного до жёлчного цвета. В дистальном отделе толстого кишечника находятся сформированные фекальные болюсы. Наполненность кишечника газами не наблюдается. Сразу после секции брюшной полости можно наблюдать перистальтические движения кишечника.

Стенка желудка и кишечника не истончена. При гистологическом исследовании отмечено, что слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта складчатая, покрыта слизью, в ней обнаруживаются единичные точечные кровоизлияния. Разрушения бокаловидных клеток кишечника единичны. Кровеносные сосуды подслизистого слоя кровенаполнены.

Печень животных четвертой группы не увеличена, имеет неравномерное окрашивание. Внутридольковые капилляры расширены. При гистологическом исследовании цитоплазма значительного количества клеток паренхимы зернистая,

такие гепатоциты приобретают более округлые очертания. Величина ядер гепатоцитов значительно варьировала. В клетках, находящихся в состоянии дистрофии, содержание гликогена было уменьшено.

Почки крыс красно-коричневого цвета, не увеличены. Капсула органа легко отделима. При гистологическом исследовании отмечено, что увеличилась высота клеток эпителия и наружного диаметра извитых канальцев нефрона.

Сердце крыс оставалось увеличенным в объеме, верхушка была сглажена. В мышечной ткани выявлялись участки с набухшими мышечными волокнами и слабо выраженной исчерченностью.

Лимфатические фолликулы брыжеечных лимфатических узлов характеризуются светлыми центрами, в которых преимущественно находятся ретикулярные клетки, макрофаги, а также лимфоциты.

Дистрофические изменения в тканях головного мозга и внутренних органов крыс, таких как селезенка, надпочечники, тимус носили менее выраженный характер, чем у животных, в группе которых не проводили фармакологическую коррекцию токсических эффектов после однократного введения препарата Баймек. Расстройства кровообращения в той или иной степени наблюдали во всех внутренних органах.

Массовый коэффициент сердца у животных четвертой группы был достоверно увеличен на 26,5 % по сравнению с контрольной группой ($P<0,001$). Относительная масса других органов и головного мозга не имела статистически значимых различий с массой аналогичных органов в группе контроля. При этом массовый коэффициент печени достоверно снизился с 4,28±0,12 % в группе интоксицированных животных без фармакокоррекции до 3,68±0,05 % при применении Метоклопрамида и энтеросорбента, модифицированного молочной кислотой, на фоне интоксикации ($P<0,01$).

У животных пятой группы, получавших одновременно четыре препарата (Метопролол, Рибоксин, Метоклопрамид, углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой) для фармакокоррекции токсических эффектов Баймека, сохранялись признаки интоксикации как со стороны

желудочно-кишечного тракта, так и сердечно-сосудистой системы. Сердце животных данной группы расширено и увеличено в размере, верхушка сердца закруглена. При микроскопическом исследовании установлены набухание и слабо выраженная поперечно-полосатая исчерченность мышечных волокон. Желудок заполнен сухими кормовыми массами, кишечник расширен газами. Отмечали также множественные точечные кровоизлияния в подкожной клетчатке и во внутренних органах. Массовые коэффициенты внутренних органов увеличены по сравнению с показателями животных контрольной группы (табл. 5). В целом патолого-анатомические изменения в органах и тканях животных пятой группы соответствуют картине вскрытия интоксицированных животных, не получавших препараты для фармакокоррекции.

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

Одним из способов прижизненной диагностики отравлений у животных является сравнительное тезиографическое исследование. Метод является мультипараметрическим, основанным на изучении процессов комплексного структурирования органических и минеральных веществ при переходе биологических сред организма из жидкой фазы в твердую. Кристаллогенез отдельных биожидкостей имеет свои специфические закономерности. Поэтому изменения морфологических особенностей кристаллических структур при переходе жидкого биоматериала из раствора в кристаллы могут служить ранним диагностическим признаком патологического процесса той или иной этиологии, в том числе донозологических форм токсического генеза. Одновременно тезиографическое исследование может быть использовано в качестве тест-

контроля эффективности применяемой фармакокоррекции при отравлении животных.

Для проведения экспериментального исследования из белых беспородных половозрелых лабораторных крыс по принципу аналогов были сформированы одна контрольная и три опытных группы по 10 особей в каждой. Для моделирования острой интоксикации животным опытных групп был введен ивермектинсодержащий препарат Баймек в дозе 50 мг/кг массы тела животных. Затравку осуществляли однократно подкожно. Крысам контрольной группы однократно подкожно вводили изотонический стерильный раствор натрия хлорида в аналогичном Баймеку объеме. После обработки противопаразитарным препаратом животным второй опытной группы были назначены Метоклопрамид в дозе 0,5 мг/кг/сут и углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг/сут в течение 3 и 5 дней соответственно. Животные третьей опытной группы получали Метопролол перорально в дозе 15 мг/кг/сут и Рибоксин внутримышечно в дозе 3 мг/кг/сут в течение 5 дней.

Объектом исследования служили моча и сыворотка крови лабораторных животных. Забор биоматериала на исследование у животных контрольной и опытных групп проводили через 5 дней после интоксикации. Препараты для проведения тезиографического исследования готовили методом дегидратации с использованием 10%-го раствора натрия хлорида (базисный кристаллообразователь). Для контроля кристаллообразующих свойств раствора натрия хлорида готовили дополнительную (контрольную) пробу без добавления биологических жидкостей. Для оценки структуропостроения тезиограмм были выбраны следующие параметры: ячеистость поверхности фации, равномерность распределения элементов, разделение фации на зоны и интенсивность выражения краевой зоны, а также степень деструкции фации. Перечисленные выше параметры микропрепаратов оценивали по балльной шкале от 0 до 5 при увеличении ×40; структуру, вид и характер роста кристаллов – при увеличении ×60.

Контрольная проба кристаллообразующего соединения представляет собою фацию белого цвета со скоплением крупных и мелких монокристаллов поваренной соли, которые хорошо визуализируются на поверхности образца невооруженным глазом. Они прозрачные, имеют правильную прямоугольную и четырехгранную форму. При микроскопии на поверхности таких кристаллов различаются две глубокие диагонально пересекающиеся риски (рис. 13). Кристаллические структуры иного строения в фации отсутствуют.

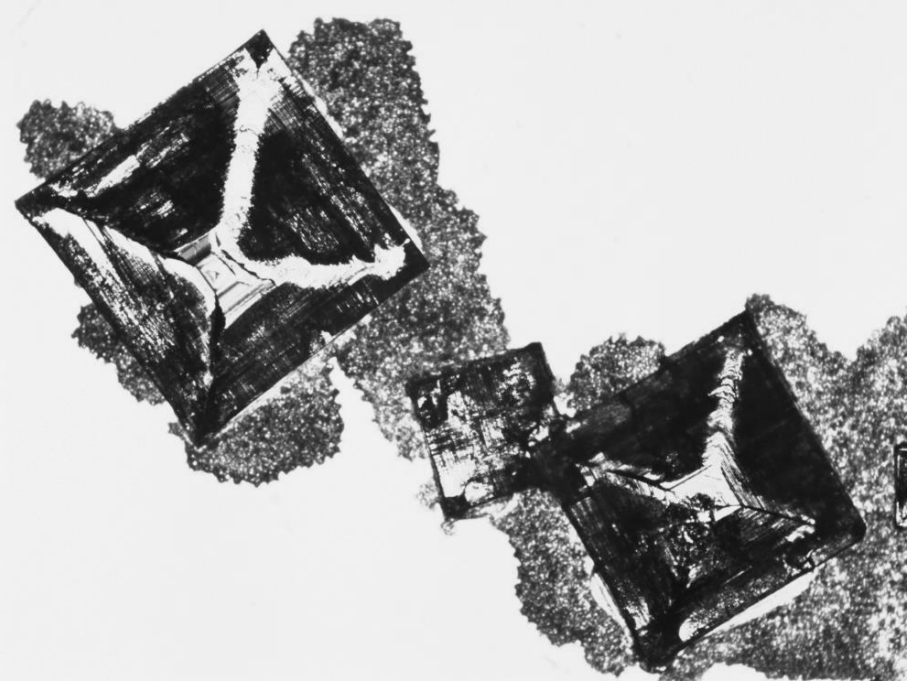


Рисунок 13 – Кристаллы 10%-го раствора натрия хлорида в контрольной пробе. Ув. х60.

В контрольной пробе кристаллы обрамляют края фации, образуя «пустое» пространство в центре препарата. Оно представлено некристаллическим налётом, однако встречаются и единичные кристаллы натрия хлорида (1-2 кристалла на фацию).

При визуальной оценке образцов-кристаллизатов сыворотки крови животных установлено, что поверхность препаратов контрольной группы тусклая, имеет желтоватый оттенок. Толщина фаций одинаковая по всей площади. При микроскопии образцов прослеживается однородная ячеистая структура с перпендикулярными и радиально расходящимися от центра лучами,

образующими рисунок сосудов древесины (рис. 14). Дробление фаций на ячейки не носит деструктивного характера и является самостоятельным диагностическим признаком, характерным для сыворотки крови.

Заметно разделение поверхности фации на центральную, промежуточную и периферическую (краевую) зоны. Промежуточная зона имеет бледно-молочный цвет и представляет собой валик, состоящий преимущественно из аморфного вещества. В периферической зоне в центре большинства ячеек просматриваются крупные одиночные образования правильной округлой формы, которые в промежуточной зоне становятся преимущественно вытянутыми по размеру ячеек, чем и обусловливают строение этой зоны.

Кристаллические структуры образцов контрольной группы характеризуются крупным размером и разветвленным папоротникообразным строением по типу «угнетённого» дендрита (рис. 15).

Рисунок 14 – Поверхность фации сыворотки крови животных контрольной группы, ув. х40

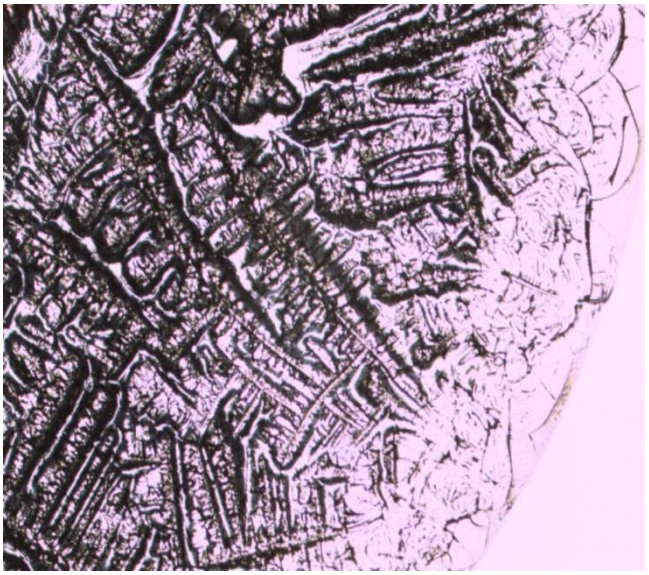


Рисунок 15 – Кристаллические структуры сыворотки крови животных контрольной группы, ув. х60

Кристаллы расположены линейно, точки их роста приходятся на 2 зоны: в центральной зоне направление роста кристаллов идет от центра к периферии, в краевой зоне рост направлен в противоположную сторону. Такой тип образования кристаллов зачастую характерен для молекул солей.

Наибольшей концентрацией кристаллов отличается центральная зона, в которой практически отсутствуют некристаллические образования и аморфное вещество.

Образцы-кристаллизаты сыворотки крови животных с острой интоксикацией препаратом Баймек имеют неоднородную зернистую поверхность соломенного цвета с опалесцирующим эффектом. Толщина высушенных капель неодинакова за счет значительного пикообразного возвышения центральной части образцов.

В отличие от образцов контрольной группы в фациях сыворотки крови интоксицированных животных при микроскопии визуализируется только краевая зона. Она широкая, однородная, кремового цвета, свободна от кристаллов. Эта особенность структурообразования фации указывает на преобладание в сыворотке крови животных фракций небелковой природы. Центральная часть капли имеет невыраженное сетчатое строение с мелкими многоугольными ячейками схожей формы. В образцах присутствуют разломы, являющиеся признаками деструкции, что практически не встречается в контрольных фациях (рис. 16). Линии разломов также хорошо различимы без микроскопии. Феномен деструкции характерен для кристаллогенеза биологических жидкостей, в которых нарушены особенности органико-минеральных взаимодействий между компонентами. Подобные нарушения могут проявляться при биохимических сдвигах вследствие воздействия токсических веществ на организм.

Различия между образцами контрольной и первой опытной группы прослеживаются и в структуре кристаллов (рис. 15, 17). В сыворотке крови животных, интоксицированных ивермектинсодержащим препаратом, кристаллические структуры массивные, имеют папоротникоподобный тип роста, как и кристаллы сыворотки крови контрольных животных. Однако за счет утолщения и слияния дендритных ответвлений принимают более вытянутую листовидную форму с зубчатым, а отдельные кристаллы с пильчатым краем. Помимо кристаллов описанного строения в центральной части фации встречаются кристаллические структуры крупных размеров с ромбовидным центром кристаллизации (рис. 17).

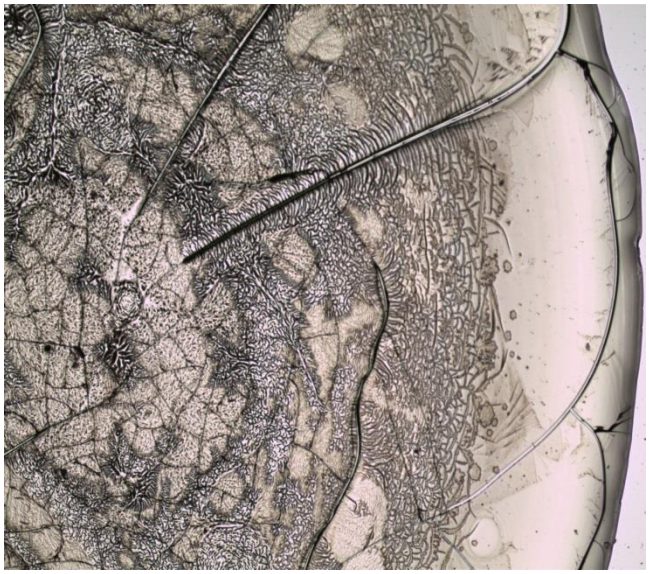


Рисунок 16 – Поверхность фации сыворотки крови животных при интоксикации препаратом Баймек, ув. х40

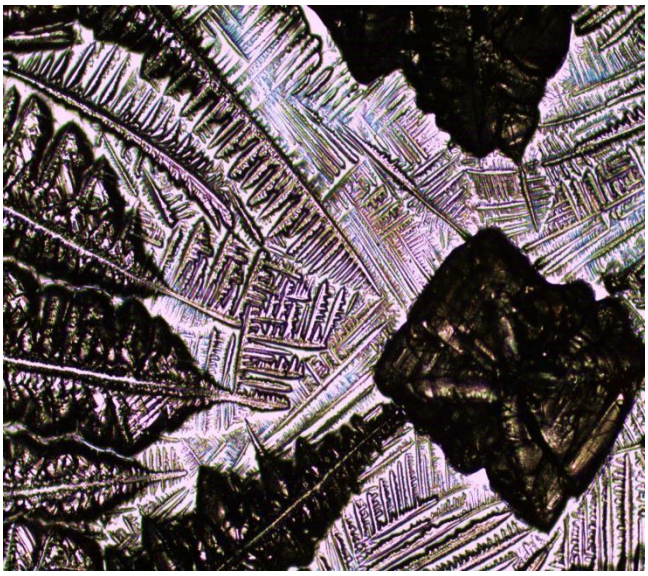


Рисунок 17 – Кристаллические структуры сыворотки крови животных при интоксикации препаратом Баймек, ув. х60

Поверхность фаций сыворотки крови животных, получавших препараты для фармакокоррекции, имеет среднеячеистое строение, размер ячеек приближен к образцам контрольной группы (рис. 14, 18). Разломы поверхности единичны или отсутствуют (табл. 6). Кристаллические структуры многочисленны и имеют сплошной рост в виде дендритно ветвящихся папоротниковидных лучей, близких по строению к кристаллам контрольных образцов (рис. 15, 19).

Рисунок 18 – Поверхность фации сыворотки крови животных при интоксикации препаратом Баймек и фармакокоррекции, ув. х40

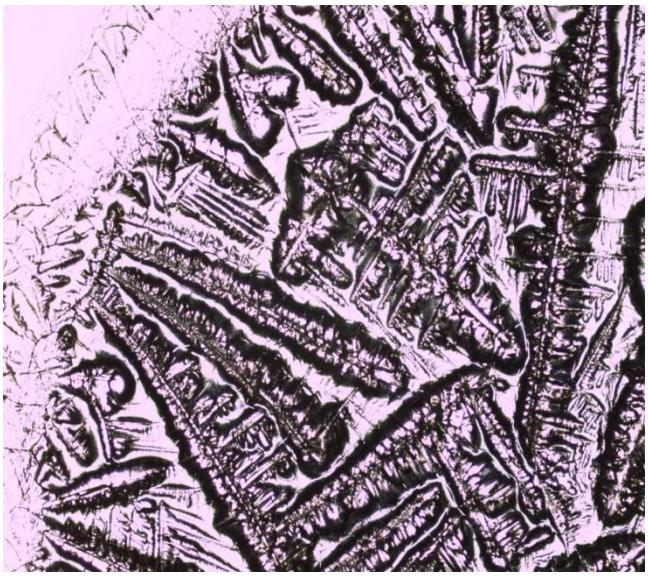


Рисунок 19 – Кристаллические структуры сыворотки крови животных при интоксикации препаратом Баймек и фармакокоррекции, ув. х60

Результаты статистического анализа параметров тезиографического исследования сыворотки крови представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Тезиографические параметры образцов-кристаллизатов сыворотки крови животных контрольной и опытных групп

Параметр образцов-кристаллизатов, балл	Группа животных, n=10, M±SEM			
	Контрольная группа	Баймек	Баймек+ метоклопрамид +сорбент	Баймек+ метопролол +рибоксин
Ячеистость (Я)	4,42±0,25	3,40±0,25**	4,0±0,23	3,90±0,20*
Равномерность распределения элементов (Р)	4,50±0,25	3,70±0,26***	4,50±0,20	4,30±0,22
Выраженность краевой зоны (КЗ)	2,50±0,26	4,50±0,22***	3,20±0,26*	3,10±0,21*
Степень деструкции фации (СДФ)	0,30±0,23	1,70±0,22*	0,50±0,24	0,50±0,25

Примечание: использован t-критерий для независимых выборок,
* P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 (достоверность различий относительно контрольной группы)

Данные таблицы указывают на изменение основных параметров кристаллогенеза сыворотки крови при воздействии Баймека на организм животных в дозе 50 мг/кг массы тела. При отравлении Баймеком достоверно снижается проявление ячеистости фаций и равномерность распределения элементов в них. Интоксикация препаратом также сопровождается увеличением ширины краевой зоны на фоне резкой деструкции фации. Применение препаратов для коррекции приближает параметры второй опытной группы к контрольным значениям. Лишь один из четырех тезиографических параметров, а именно краевая зона, имеет большую степень выраженности, чем в контрольной группе (P<0,05).

Образцы мочи животных контрольной и опытных групп при визуальной оценке имеют ровную текстуру, поверхность их окрашена в интенсивно-желтый цвет, ячеистость и деление на зоны в фациях отсутствуют.

Статистически значимых изменений в тезиографических параметрах образцов-кристаллизатов мочи у животных контрольной и опытных групп не установлено. Такие параметры как ячеистость, выраженность краевой зоны и степень деструкции в фациях отсутствуют. Диагностическую значимость при изучении образцов мочи интоксицированных животных приобретают форма, размер, характер роста и расположение кристаллов в фации.

Микроскопия при увеличении ×40 показала равномерный рост кристаллов по всей площади образцов. Установлена также изрезанность краев фаций. Однако интенсивность кристаллообразования, равно как и краевая изрезанность, наиболее выражены в образцах первой опытной группы (рис. 20, 22).

При микроскопической оценке фаций мочи животных контрольной группы вокруг границы образцов отчетливо видна прозрачная неокрашенная полоса, представляющая собой водную составляющую биоматериала (рис. 20), которая наиболее сильно подвержена дегидратации. В образцах опытной группы такая особенность отсутствует, что может указывать на повышенную плотность мочи животных при интоксикации.

Кристаллические структуры мочи контрольной группы носят в основном поликристаллический характер. Они тонкие, вытянутые, с многочисленными короткими ответвлениями, рост которых происходит под прямым углом относительно главной оси кристалла. Подобные формы поликристаллических структур характеризуются как кристаллы хвощевидной формы. Специфической особенностью фаций контрольных образцов является наличие крупных лепестковых кристаллов неправильной формы, растущих от периферии к центру фации. Сгруппированы такие кристаллы строго по краю в один ряд, обрамляя микропрепараты (рис. 21).

Основная кристаллическая масса в образцах мочи животных с острой интоксикацией представлена однородными мелкими кристаллами трудноразличимой формы. Встречаются крупные кристаллы неправильной формы, располагающиеся преимущественно в отдаленных от центра частях фации. Они отличаются от кристаллов контрольной группы розеткообразным

центром кристаллов, из которого происходит рост 3-5 кристаллов-«лепестков». Отмечается незначительное количество кристаллов четырехугольной формы (рис. 23).

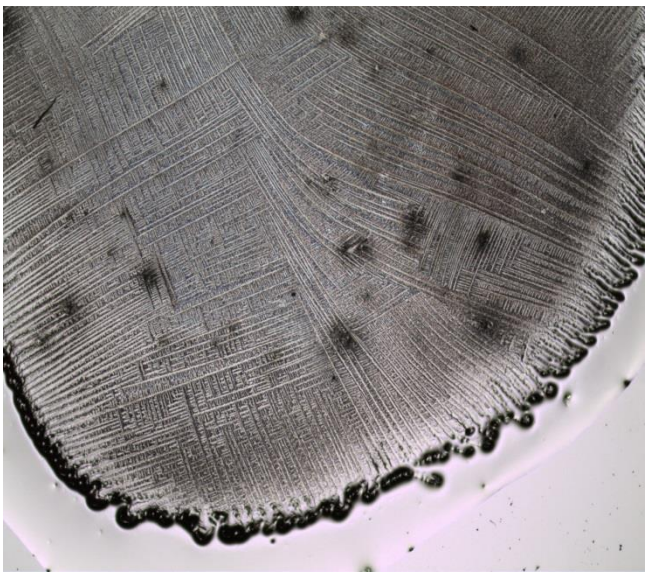


Рисунок 20 – Поверхность фации мочи животных контрольной группы, ув. х40

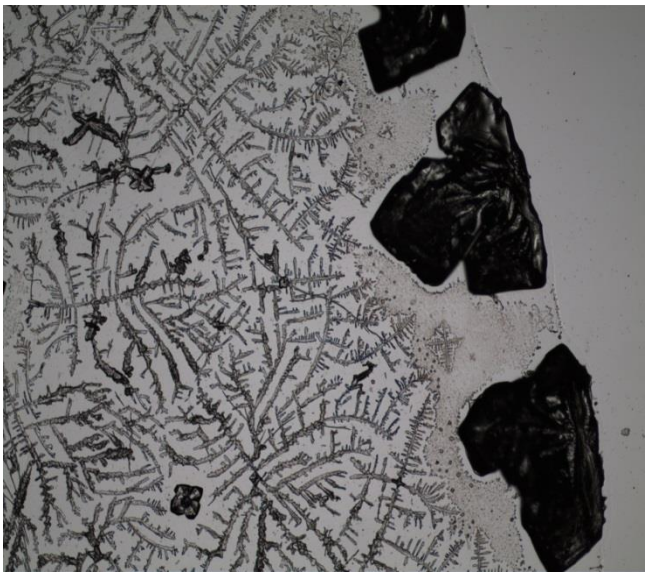


Рисунок 21 – Кристаллические структуры мочи животных контрольной группы, ув. х60

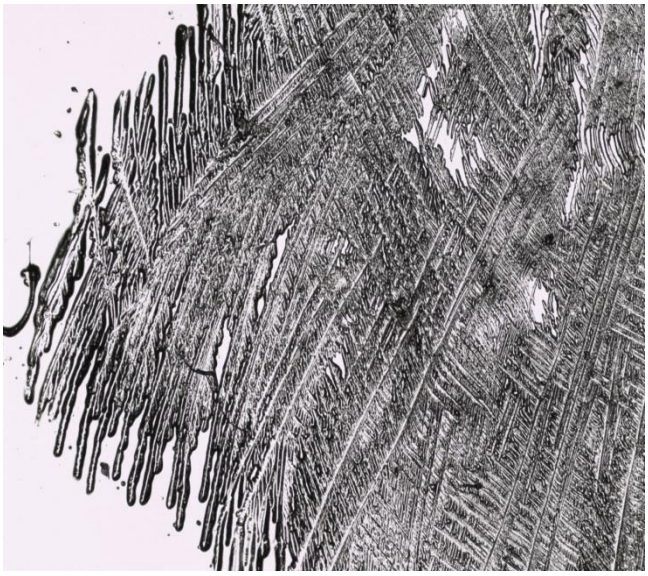


Рисунок 22 – Поверхность фации мочи животных при интоксикации препаратом Баймек, ув. х40

Рисунок 23 – Кристаллические структуры мочи животных при интоксикации препаратом Баймек, ув. х60

Структура поверхности фаций мочи животных, получавших препараты для коррекции, имеет сходство с образцами интактных животных. В указанных

группах сопостовимы краевая изрезанность и интенсивность исчерченности фации (рис. 20, 24). Кристаллы образцов мочи крыс с фармакокоррекцией также имеют схожую конфигурацию с кристаллами контрольной группы. (рис. 21, 25).

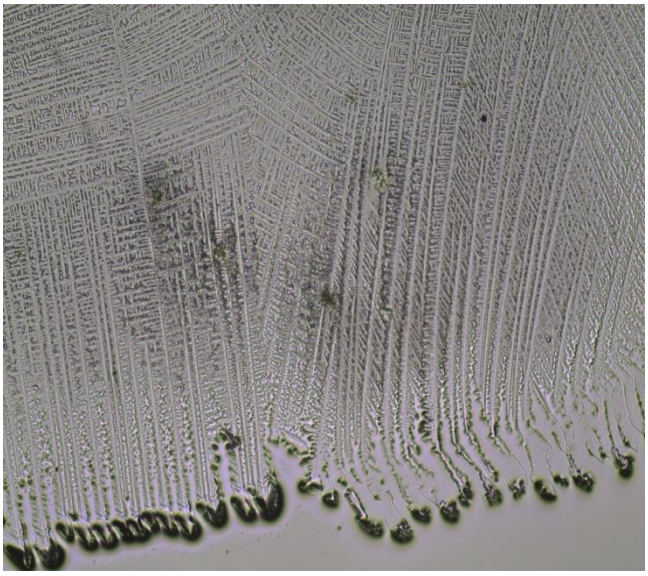


Рисунок 24 – Поверхность фации мочи животных при интоксикации препаратом Баймек и фармакокоррекции, ув. х40

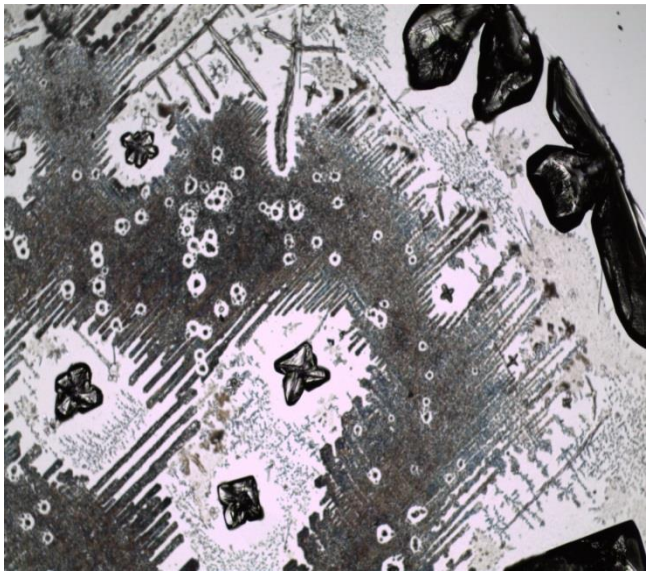


Рисунок 25 – Кристаллические структуры мочи животных при интоксикации препаратом Баймек и фармакокоррекции, ув. х60

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 (табл. 6).

2.2.5. Побочные эффекты Баймека и их фармакокоррекция у крыс

2.2.5.1. Клеточные и гуморальные иммунные реакции у крыс при воздействии Баймека и фармакокоррекции

Процессы иммунной защиты организма животных, активизируемые при попадании в него чужеродного агента с антигенными свойствами, складываются

из факторов клеточного и гуморального звеньев. Гуморальный ответ возможен благодаря образованию в организме антител белковой природы к каждому виду антигенов, в формировании клеточного иммунитета участвуют клетки-эффекторы.

Оценку гуморального иммунитета у лабораторных крыс проводили с определением числа клеток, образующих антитела с высокой гемолитической способностью, в селезенке животных при профилактической обработке их Баймеком. Тест позволяет оценить вероятность повреждения иммунной системы животных при использовании препаратов различных фармакологических групп и возможность их фармакокоррекции. Количество прямых антителообразующих клеток (АОК) определяли по сферическим зонам лизиса (бляшек) вокруг них. Для инициации образования АОК использовали иммунизацию эритроцитами барана, выступающими в роли антигена.

Эксперимент проводили на белых беспородных половозрелых крысах (самцах и самках). Все животные были разделены на 4 группы 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). Иммунизацию животных опытных групп эритроцитами барана проводили согласно методике в день профилактической обработки Баймеком с перерывом в 1 час. Животным контрольной группы иммунизацию антигеном заменяли введением физиологического раствора натрия хлорида аналогично иммунизации животных опытных групп в те же сроки и в том же объеме. Число АОК определяли на 4-е сутки после иммунизации животных.

В результате исследований установлено, что в селезенке животных контрольной группы зоны лизиса единичные и мелкие (рис. 26).

Введение Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела иммунизированным животным второй группы привело к достоверному повышению количества бляшек лизиса в исследуемых образцах. Однако размер зон лизиса незначительно крупнее бляшек контрольной группы (рис. 27).

Рисунок 26 – Зоны лизиса в образцах контрольной группы

Рисунок 27 – Зоны лизиса на 4 сутки после введения Баймека иммунизированным животным

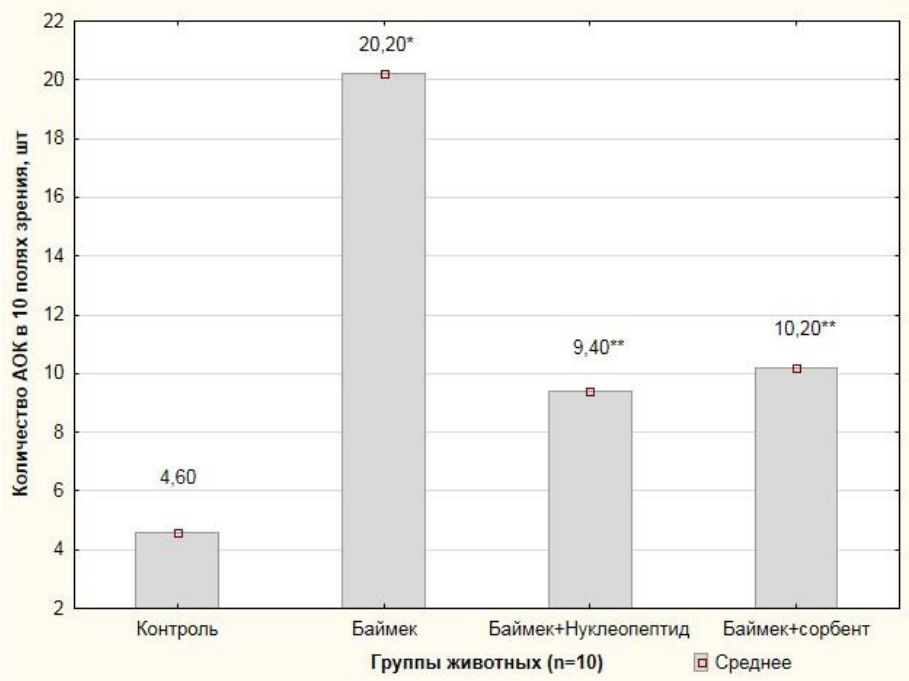
Фармакокоррекция с использованием иммуномодулятора Нуклеопептида и энтеросорбента, модифицированного молочной кислотой, способствует уменьшению числа и размера зон лизиса при обработке Баймеком как в третьей, так и в четвертой группах (рис. 28, 29).

Статистический анализ полученных результатов также свидетельствует о том, что однократная обработка животных терапевтической дозой Баймека приводит к достоверному увеличению количества антителообразующих клеток в селезенке (рис. 30).

Наибольшее снижение числа зон гемолиза по сравнению с группой обработанных животных наблюдали при фармакокоррекции Нуклеопептидом.

Рисунок 28 – Зоны лизиса на 4 сутки после введения Баймека и коррекции Нуклеопептидом

Рисунок 29 – Зоны лизиса на 4 сутки после введения Баймека и коррекции энтеросорбентом



Примечание: * P <0,001 – уровень значимости по отношению к группе контроля,
** P <0,001 – уровень значимости по отношению к группе Баймека

Рисунок 30 – Оценка иммунотоксического действия Баймека в тесте АОК при введении терапевтической дозы 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Иммунотоксическое действие Баймека на клеточное звено иммунитета оценивали по величине воспалительной реакции у животных в ответ на введение препарата. Баймек выступает в роли антигена, способного вызвать иммунное воспаление при введении его разрешающей дозы ранее сенсибилизированным животным. Иммунными клетками, определяющими реакцию, являются Т-киллеры и макрофаги. В качестве оценочного теста использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа.

Исследование проведено на 40 белых беспородных половозрелых крысах, из которых было сформировано 4 группы животных: одна контрольная и три опытных. В каждой группе – по 10 особей. Животных опытных групп сенсибилизировали однократным подкожным введением препарата Баймек в дозе 0,2 мг/кг, после чего животные третьей и четвертой групп получали корригирующие препараты. Животным третьей группы был назначен Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг массы тела в течение двух дней после введения Баймека, животным четвертой группы – углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг массы тела в течение трех дней после сенсибилизации. Разрешающую дозу животным опытных групп вводили в подушечки задних лап на 5-е сутки после сенсибилизации крыс: в правую (исследуемую лапу) – препарат Баймек, в левую (контрольную лапу) – 0,9 %-ный стерильный раствор натрия хлорида. Животным контрольной группы физиологический раствор натрия хлорида вводили в подушечки лап обеих тазовых конечностей. Учет реакции осуществляли через сутки после введения разрешающей дозы.

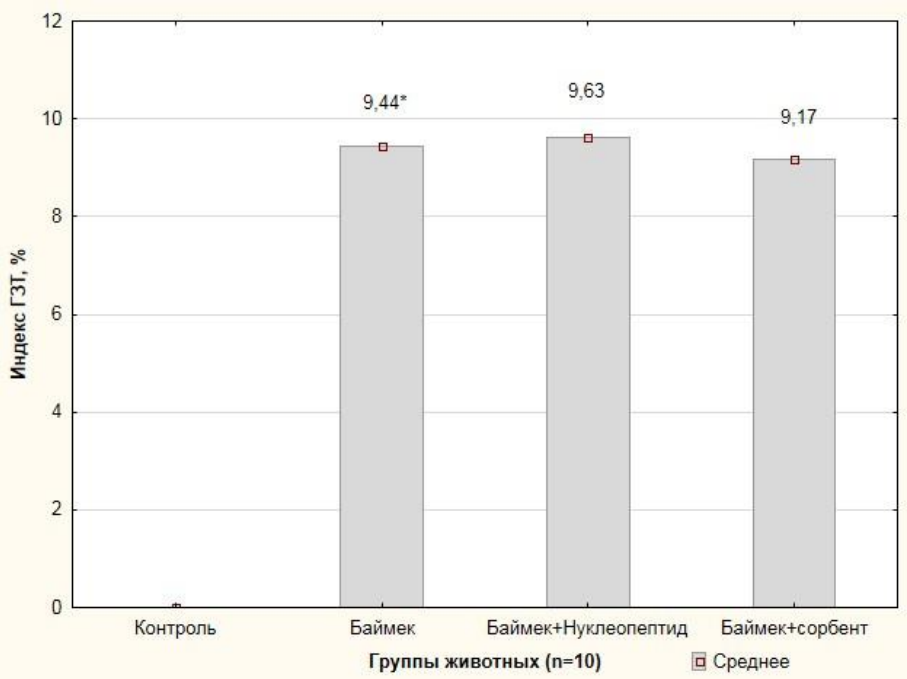
Через 24 часа на лапках тазовых конечностей у крыс контрольной группы воспалительной реакции не наблюдали (рис. 31). У данных животных индекс реакции гиперчувствительности был принят за 0 % (отсутствие реакции).

В группе животных, сенсибилизированных Баймеком в терапевтической дозе, введение разрешающей дозы препарата вызывало локальный воспалительный отек подушечек исследуемых лап (рис. 32). Вследствие отека подушечка увеличилась в объеме. Индекс реакции в данной группе достоверно повышен на

9,44 % по сравнению с группой контроля (P<0,001), что свидетельствует о положительной РГЗТ (рис. 33).

Рисунок 31 – Отсутствие воспалительной реакции у крыс контрольной группы

Рисунок 32 – Воспалительная реакция при введении Баймека (И – исследуемая лапа, К – контрольная лапа)



Примечание: * P <0,001 – уровень значимости по отношению к группе контроля

Рисунок 33 – Индексы реакции гиперчувствительности замедленного типа при введении Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Воспалительную реакцию регистрировали и у животных, которым вводили корригирующие препараты Нуклеопептид и углеродный модифицированный энтеросорбент (рис. 34, 35).

Рисунок 34 – Воспалительная реакция при введении Баймека на фоне фармакокоррекции Нуклеопептидом (И – исследуемая лапа, К – контрольная лапа)

Рисунок 35 – Воспалительная реакция при введении Баймека на фоне фармакокоррекции энтеросорбентом (И – исследуемая лапа, К – контрольная лапа)

Индекс реакции ГЗТ в этих группах не имел статистически значимых различий по сравнению с группой животных без фармакокоррекции (рис. 33).

Состояние клеточного иммунитета при воздействии терапевтических доз препарата Баймек на организм животных также оценивали по активности фагоцитирующих клеток перитонеального экссудата.

В экспериментальной работе использовали 40 белых беспородных половозрелых крыс с массой тела 250-280 г. Для проведения исследования было сформировано 4 группы животных по 10 особей: 1 – интактные животные (контроль); 2 – животные, обработанные Баймеком в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела однократно подкожно; 3 – животные, обработанные Баймеком в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела, с последующей коррекцией Нуклеопептидом в дозе 0,2 мг/кг массы тела в течение двух дней

после обработки; 4 – животные, обработанные Баймеком в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела, с последующей коррекцией углеродным энтеросорбентом, модифицированным молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг массы тела в течение трех дней после обработки.

Через 24 часа после окончания введения препаратов от животных всех групп получали экссудат с фагоцитирующими клетками путем промывания брюшной полости крыс изотоническим раствором натрия хлорида в объеме 5 мл. Предварительно за 10 минут до промывания животным внутрибрюшинно вводили по 2 мл коллоидной туши. Частицы вводимой туши выступали в качестве антигена. В полученном перитонеальном экссудате подсчитывали процент фагоцитирующих макрофагов.

На рисунке 36 представлены фагоцитирующие клетки перитонеального экссудата контрольной группы животных с частицами коллоидной туши. Способность фагоцитов к захвату туши сохранена. При изучении макрофагов, полученных от животных после введения Баймека, отмечали лишь единичные клетки с частицами туши (рис. 37).

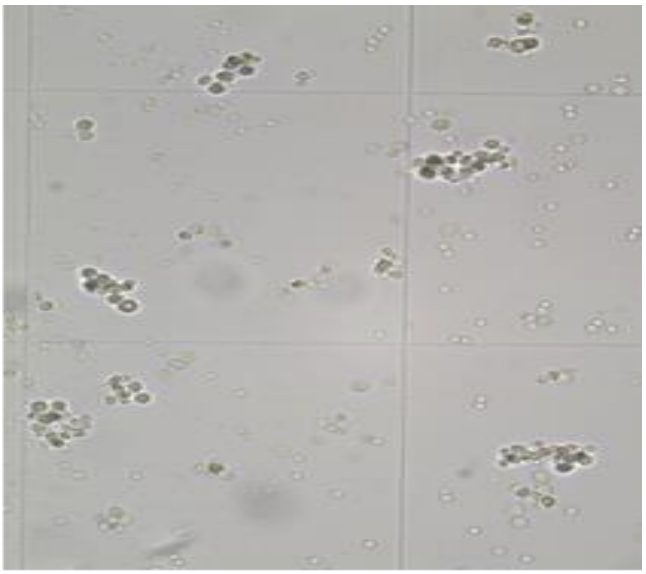


Рисунок 36 – Макрофаги с частицами туши в перитонеальном экссудате контрольной группы животных

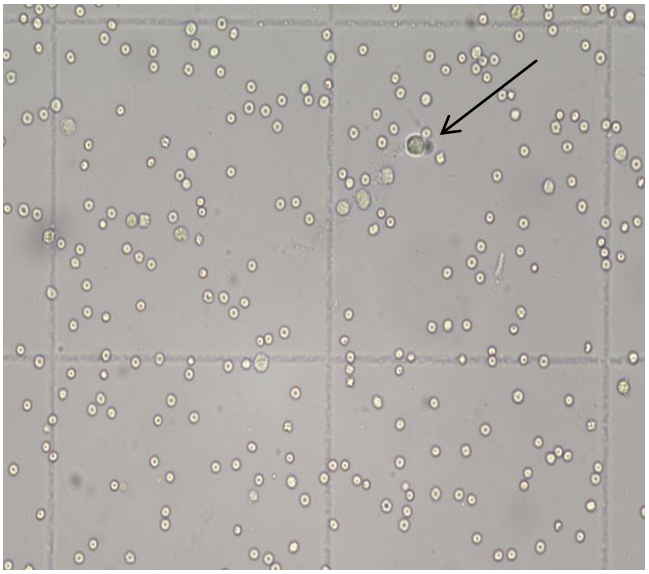
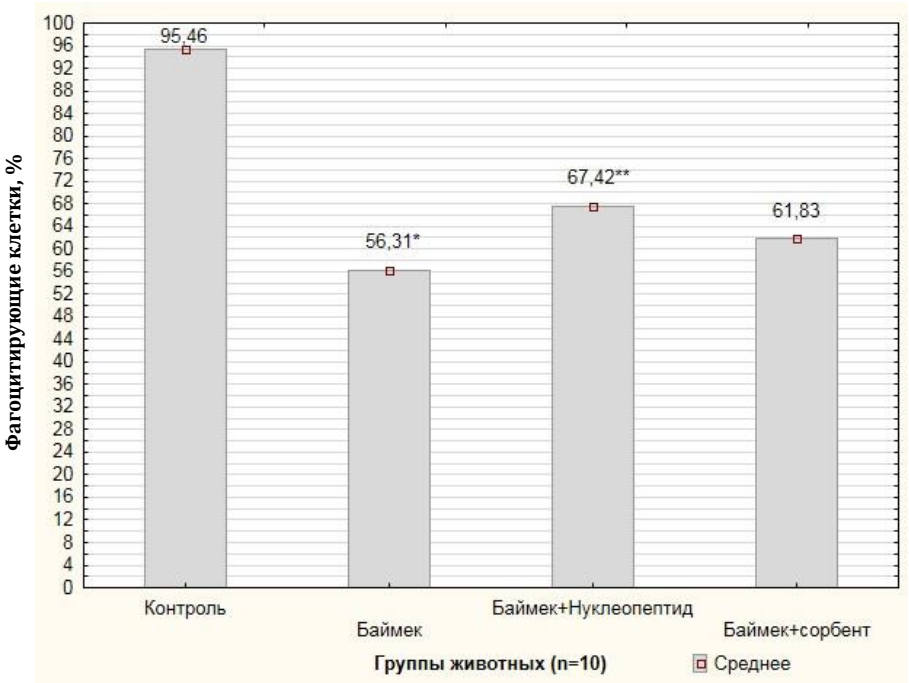


Рисунок 37 – Макрофаги без признаков фагоцитоза после однократного введения Баймека (стрелкой отмечен единичный в поле зрения макрофаг с частицами туши)

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. Так, во второй группе процентное содержание активных макрофагов по сравнению с контрольной группой снизилось на 41 % (P<0,001) (рис. 38).



Примечание: * P <0,001 – уровень значимости по отношению к группе контроля,
** P <0,05 – уровень значимости по отношению к группе Баймека

Рисунок 38 – Оценка активности фагоцитирующих клеток перитонеального экссудата при однократном введении Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Применение Нуклеопептида способствовало активизации функций макрофагов, увеличив относительное содержание фагоцитирующих клеток в перитонеальном экссудате животных третьей группы 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.

2.2.5.2. Аллергизирующее действие препарата Баймек на организм крыс и его фармакокоррекция

Экспериментальные исследования проводили на 40 белых беспородных половозрелых крысах с массой тела 250±20 г. Животные были разделены поровну на следующие группы: контрольная группа – интактные животные; 1-я опытная группа – животные, обработанные препаратом Баймек; 2-я опытная группа – животные, получавшие Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг массы тела в течение двух дней после однократной обработки Баймеком; 3-я опытная группа – животные, получавшие углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, в дозе 300 мг/кг массы тела в течение трех дней после однократной обработки Баймеком. Крыс опытных групп обрабатывали Баймеком в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела однократно подкожно. Углеродный энтеросорбент, модифицированный молочной кислотой, задавали в форме хлебных болюсов.

Для оценки аллергизирующих свойств препарата Баймек проводили постановку реакции дегрануляции тучных клеток, основанную на способности базофилов к дегрануляции под воздействием комплекса «антиген-антитело», осаждающегося на их поверхности. Экссудат с тучными клетками получали от контрольных животных. Забор крови для проведения реакции осуществляли у всех животных четырех групп.

На рисунке 39 представлены тучные клетки контрольной группы животных. Признаки дегрануляции в них отсутствуют. В цитологических препаратах, изготовленных с добавлением сыворотки крови животных опытных групп, через 15 минут нахождения в термостате признаков дегрануляции также не обнаруживали.

Признаки ДТК (дегрануляции тучных клеток), выраженные в разной степени у животных опытных групп, регистрировали через 4 часа после постановки реакции. У животных, которым был введен препарат Баймек без последующей

фармакокоррекции, наблюдали умеренную степень дегрануляции тучных клеток (рис. 40).

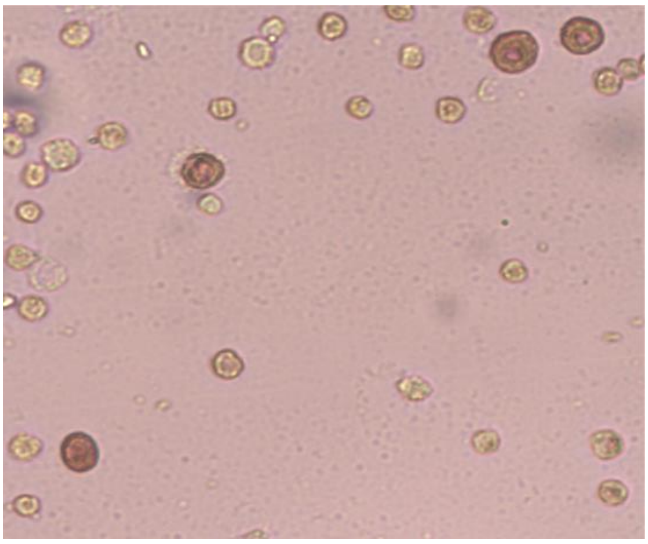


Рисунок 39 – Тучные клетки контрольной группы животных без признаков дегрануляции

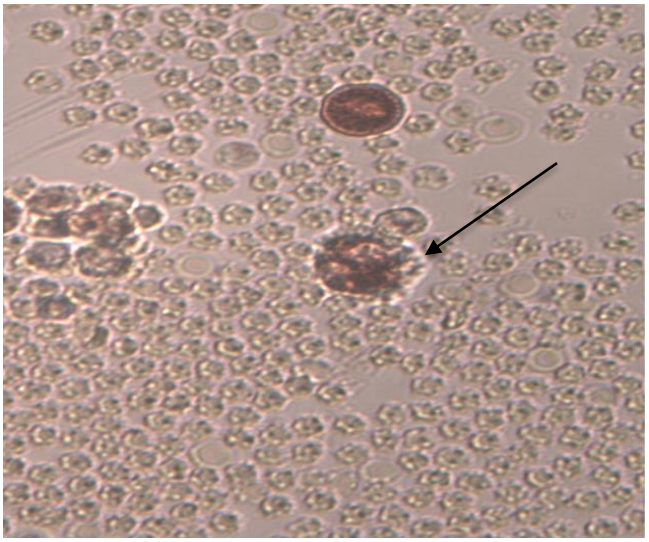
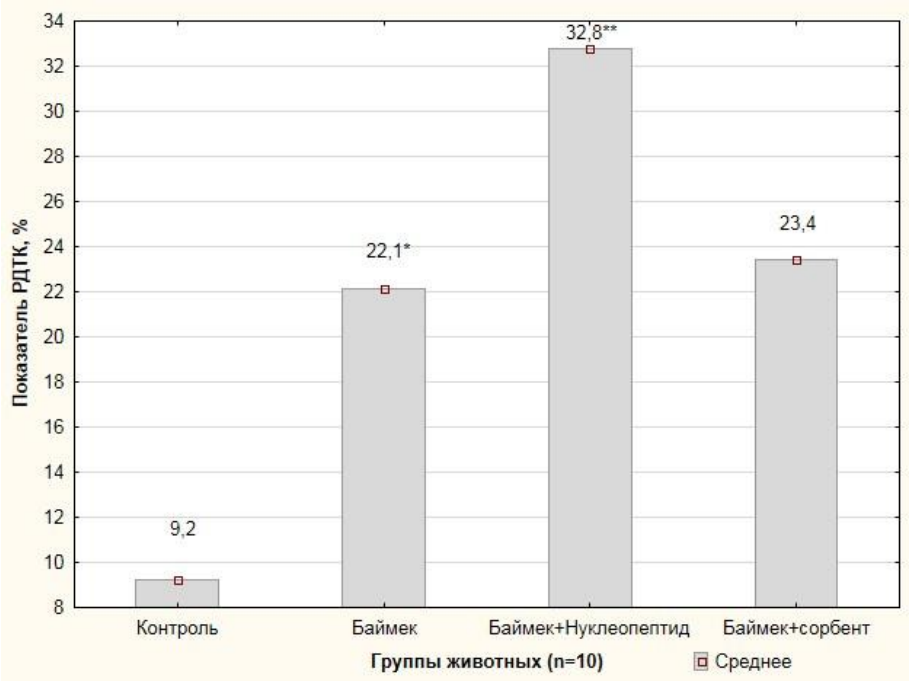


Рисунок 40 – Тучные клетки после однократного введения препарата Баймек (стрелкой отмечена тучная клетка с умеренной степенью дегрануляции)

О наличии аллергизирующих свойств у препарата Баймек свидетельствует и повышение процентного содержания тучных клеток с дегрануляцией в цитологических препаратах через 4 часа после инкубации в термостате (рис. 41).

Под действием Баймека статистически достоверно повышается показатель дегрануляции тучных клеток по сравнению с группой контроля в 2,4 раза ($P<0,05$).

Фармакокоррекция с использованием препарата низкомолекулярных биологически активных пептидов и углеродного энтеросорбента, модифицированного молочной кислотой, не способствовала снижению аллергизирующих свойств терапевтических доз препарата Баймек. Напротив, среднее значение показателя реакции дегрануляции тучных клеток при применении Нуклеопептида превысило таковое в группе животных без фармакокоррекции в 1,5 раза ($P<0,05$).



Примечание: * P <0,05 – уровень значимости по отношению к группе контроля,
** P <0,05 – уровень значимости по отношению к группе Баймека

Рисунок 41 – Показатели дегрануляции тучных клеток при введении препарата Баймек в дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Значение дегрануляции тучных клеток в группе животных с фармакокоррекцией углеродным сорбентом не имело статистически значимых различий по сравнению с показателем РДТК в группе животных, интоксицированных Баймеком.

2.2.5.3. Изменение гематологических и биохимических показателей у крыс при введении терапевтической дозы препарата Баймек с последующей фармакокоррекцией

Изучение побочных эффектов при введении терапевтической дозы Баймека и возможности их фармакокоррекции проводили в двух сериях опытов на модели

лабораторных крыс и в условиях производства на телятах согласно дизайну исследования (рис. 3).

В лабораторном эксперименте использовали белых беспородных половозрелых крыс с массой тела 260-270 г. По принципу аналогов животные были разделены на 3 группы: одну контрольную и две опытные, по 10 особей в каждой группе. Крысам опытных групп был введен препарат Баймек в дозе 0,2 мг/кг массы тела, что, согласно инструкции, соответствует терапевтической дозе препарата для проведения профилактических обработок. Животные 1-й опытной группы препараты для фармакокоррекции не получали. После обработки противопаразитарным препаратом животным второй опытной 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. Дачу энтеросорбента осуществляли в хлебных болюсах. Фармакокоррекцию начинали в день профилактической обработки Баймеком, Нуклеопетид вводили в течение 3 суток после обработки, углеродный энтеросорбент и Аквадетрим® – в течение 7 суток после обработки.

Забор крови для проведения гематологического и биохимического исследований осуществляли у животных всех групп на 7 сутки после начала опыта.

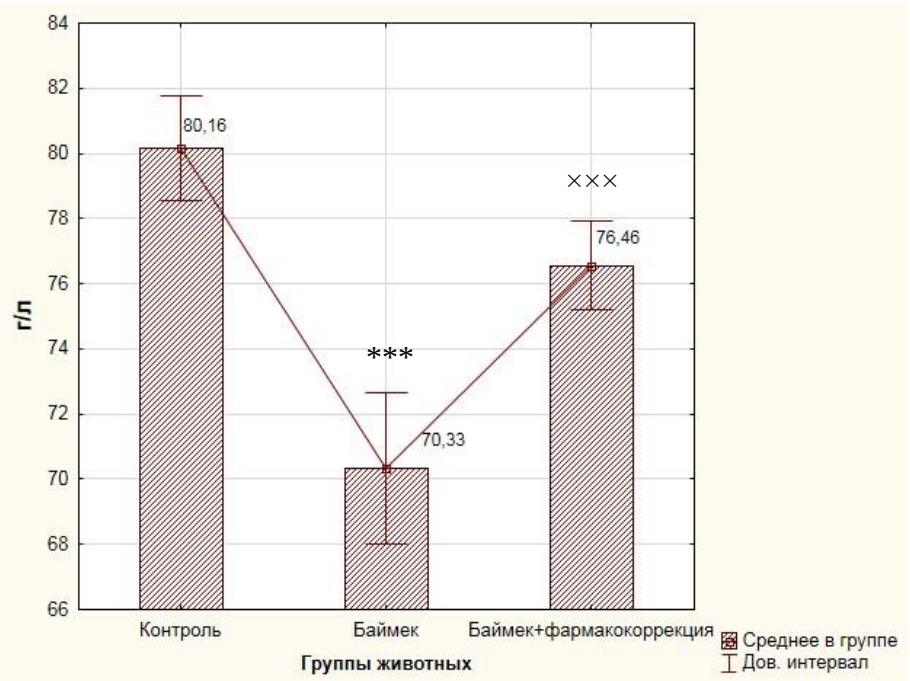
После введения Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела изменений в клинической картине у крыс не отмечали.

Патоморфологические изменения также не установлены. Микроструктура органов и тканей животных этих групп соответствовала их видовым и возрастным особенностям. Относительная масса внутренних органов у животных опытных групп не имела достоверных различий по сравнению с контролем.

Для оценки побочных эффектов препарата и возможности их эффективной фармакокоррекции использовали результаты гематологических и биохимических исследований. Показатели животных опытных групп сравнивали с аналогичными

показателями интактных животных. Результаты биохимических исследований представлены на рисунках 42-48.

Через 7 суток после однократного введения терапевтической дозы препарата Баймек произошло достоверное снижение содержания общего белка в сыворотке крови животных опытных групп по сравнению с контрольным значением 80,16±2,25 г/л. В первой опытной группе животных, обработанных только Баймеком, содержание общего белка составляло 70,33±3,26 г/л (P<0,001), в то время как в группе с применением препаратов для фармакокоррекции содержание белка было выше и составляло 76,46±1,51 г/л (P<0,001) (рис. 42).

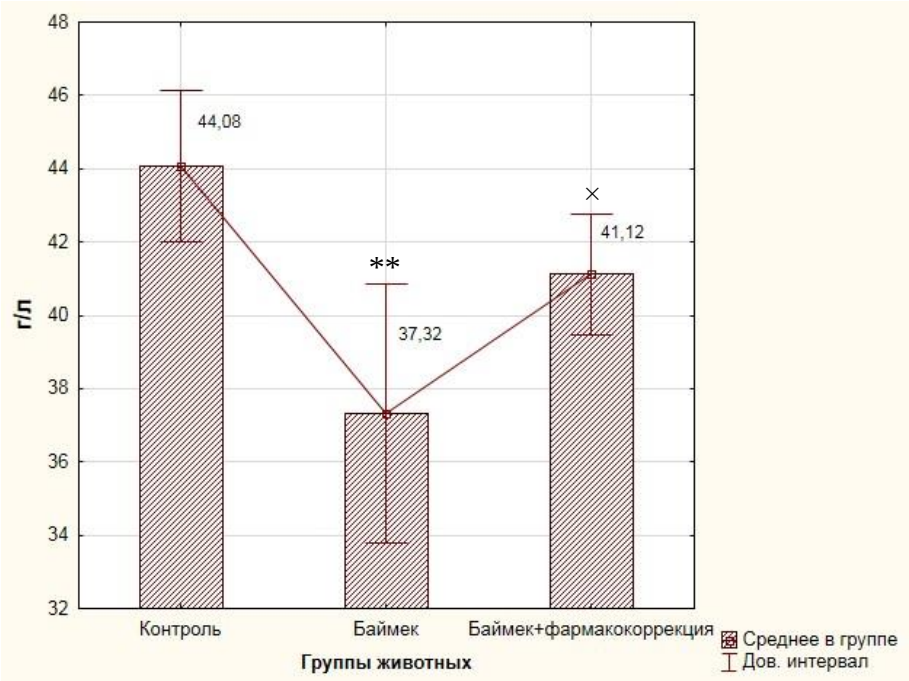


Примечание: *** P<0,001 по отношению к группе контроля;
××× P<0,001 по отношению к группе Баймек

Рисунок 42 – Содержание общего белка в сыворотке крови крыс после однократной обработки препаратом Баймек в терапевтической дозе и фармакокоррекции, n=10

Снижение уровня общего белка у животных опытных групп произошло на фоне снижения концентрации отдельных белковых фракций сыворотки крови. Так, у животных первой опытной группы уровень глобулинов уменьшился

на 15,3 % по сравнению с показателем аналогичной белковой фракции у животных контрольной группы (P<0,01). В группе животных, получавших корригирующие препараты, этот показатель по сравнению с контрольной группой уменьшился лишь на 6,7 % (P<0,05) (рис. 43).

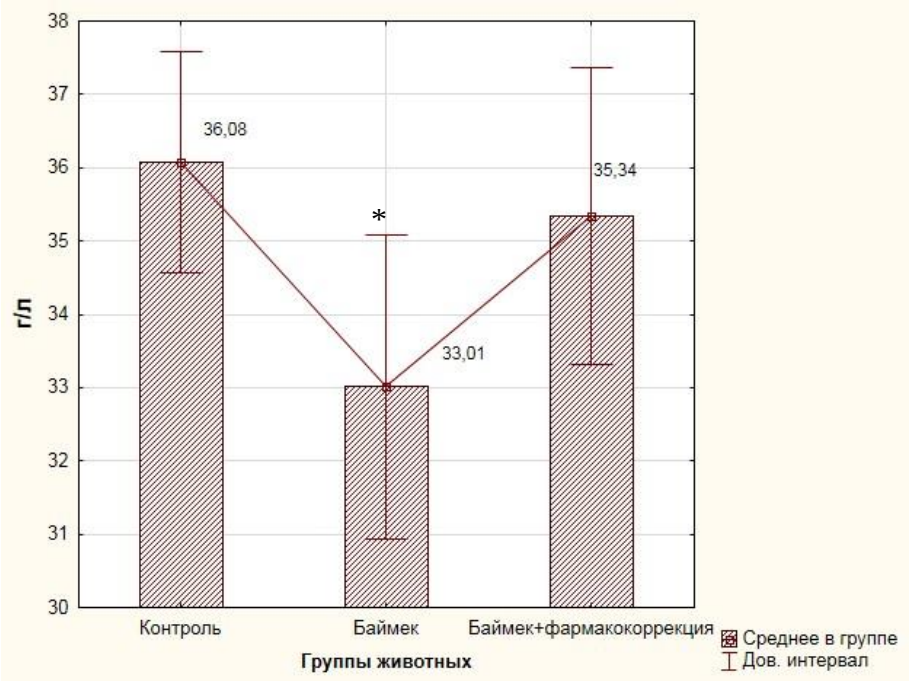


Примечание: ** P<0,01 по отношению к группе контроля;
× P<0,05 по отношению к группе Баймек

Рисунок 43 – Уровень глобулинов в сыворотке крови крыс после однократной обработки препаратом Баймек в терапевтической дозе и фармакокоррекции, n=10

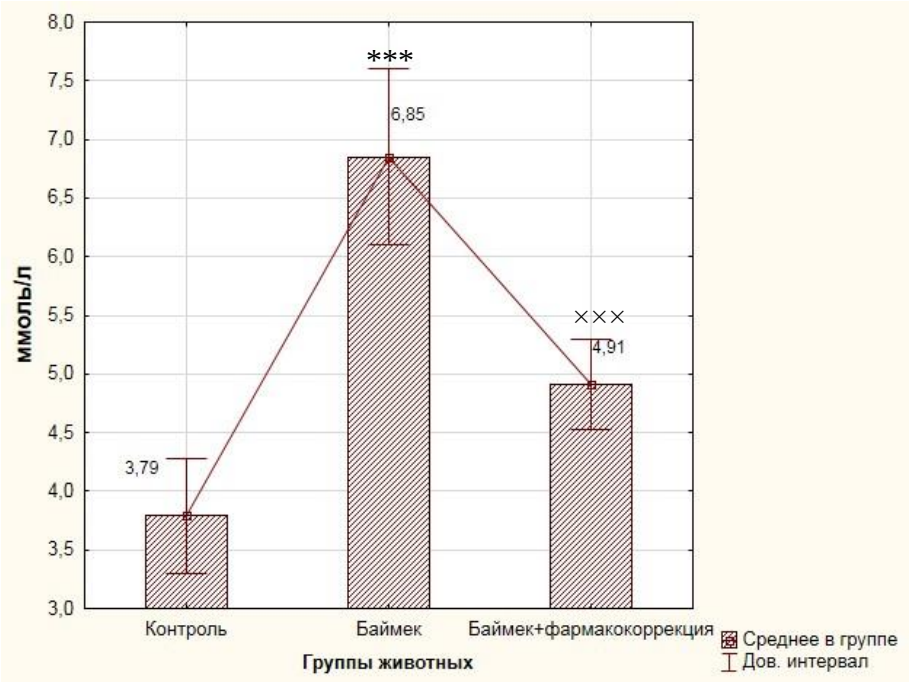
Аналогично изменился уровень альбуминовой фракции в крови и составил в группе контроля 36,08±2,11 г/л, в группе животных, обработанных Баймеком, – 33,01±2,90 г/л, в группе с фармакокоррекцией на фоне применения противопаразитарного препарата – 35,34±2,83 г/л (P<0,05) (рис. 44).

Через 7 дней после введения Баймека уровень мочевины в сыворотке крови животных первой опытной группы повысился в 1,8 раза по сравнению с аналогичным показателем в группе контрольных животных и составил 6,85±1,05 ммоль/л (P<0,001) (рис. 45).



Примечание: * P<0,05 по отношению к группе контроля

Рисунок 44 – Уровень альбуминов в сыворотке крови крыс после однократной обработки препаратом Баймек в терапевтической дозе и фармакокоррекции, n=10



Примечание: *** P<0,001 по отношению к группе контроля;
××× P<0,001 по отношению к группе Баймек

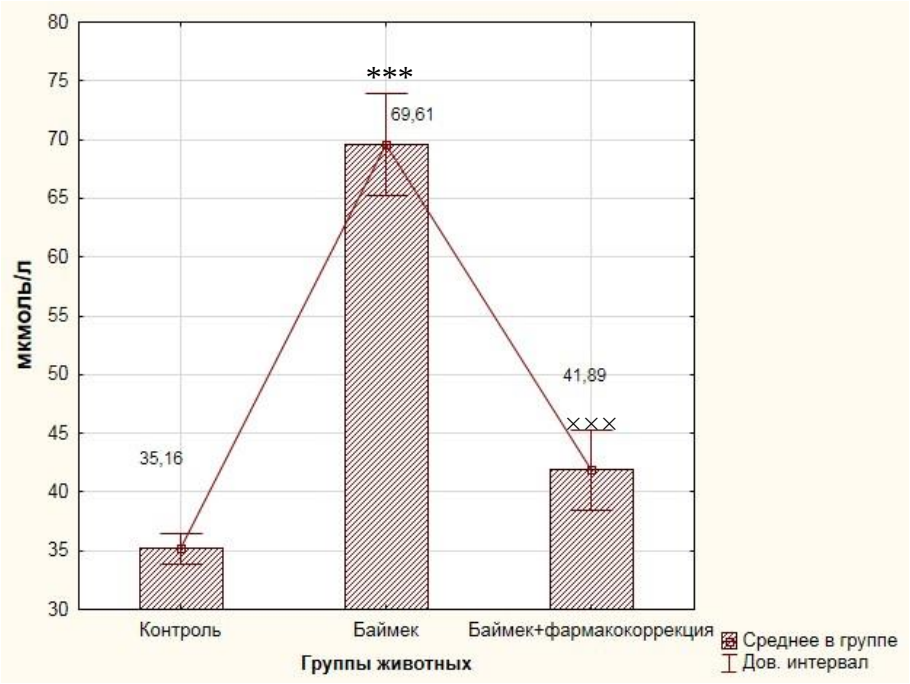
Рисунок 45 – Содержание мочевины в сыворотке крови крыс после однократной обработки препаратом Баймек в терапевтической дозе и фармакокоррекции, n=10

Фармакокоррекция иммуномодулятором, препаратом витамина Д и углеродным модифицированным сорбентом по предложенной схеме способствовала достоверному снижению уровня мочевины у животных второй опытной группы до 4,91±0,53 ммоль/л (P<0,001).

Такая же тенденция была отмечена в изменении уровня креатинина в сыворотке крови животных, обработанных ивермектинсодержащим препаратом без назначения корригирующих препаратов, и с фармакокоррекцией (рис. 46).

Введение терапевтической дозы препарата животным первой опытной группы вызвало повышение уровня креатинина до 69,61±6,04 мкмоль/л по сравнению с показателем в группе контрольных животных 35,16±1,81 мкмоль/л (P<0,001).

Применение корригирующих препаратов у животных второй опытной группы нивелировало указанное повышение уровня креатинина. Его содержание снизилось по сравнению с группой обработанных животных и составило 41,89±4,78 мкмоль/л, что приближалось к значению показателя в контрольной группе (P<0,001).



Примечание: *** P<0,001 по отношению к группе контроля;
××× P<0,001 по отношению к группе Баймек

Рисунок 46 – Содержание креатинина в сыворотке крови крыс после однократной обработки препаратом Баймек в терапевтической дозе и фармакокоррекции, n=10

По результатам проведенных биохимических исследований статистически значимых изменений в содержании аланин- и аспартатаминотрансфераз в сыворотке крови животных опытных групп не установлено (рис. 47, 48).

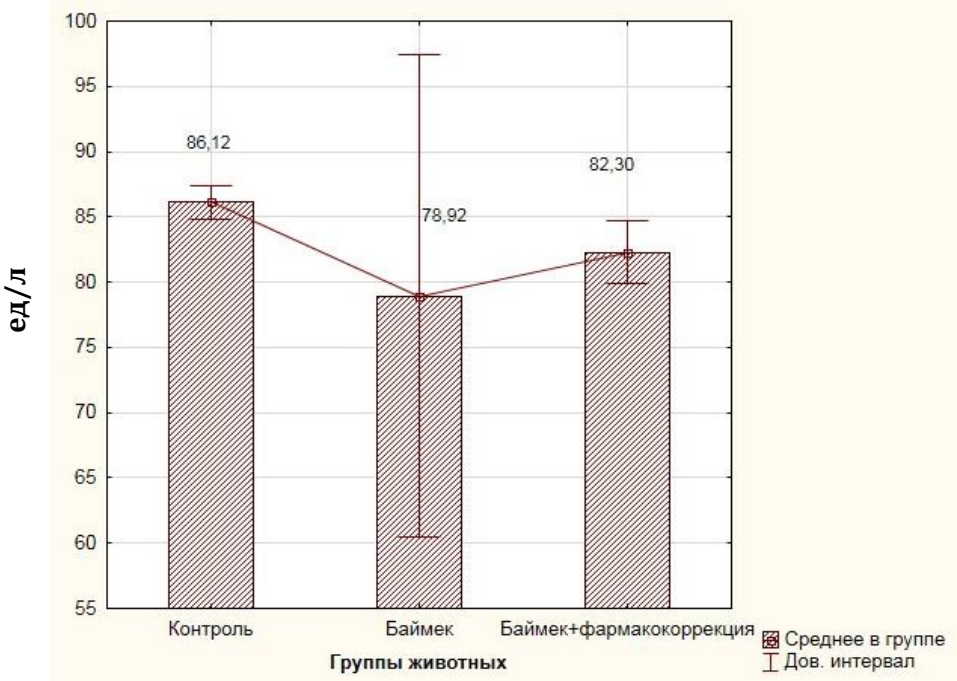


Рисунок 47 – Содержание АсАТ в сыворотке крови крыс после однократной обработки препаратом Баймек в терапевтической дозе и фармакокоррекции, n=10

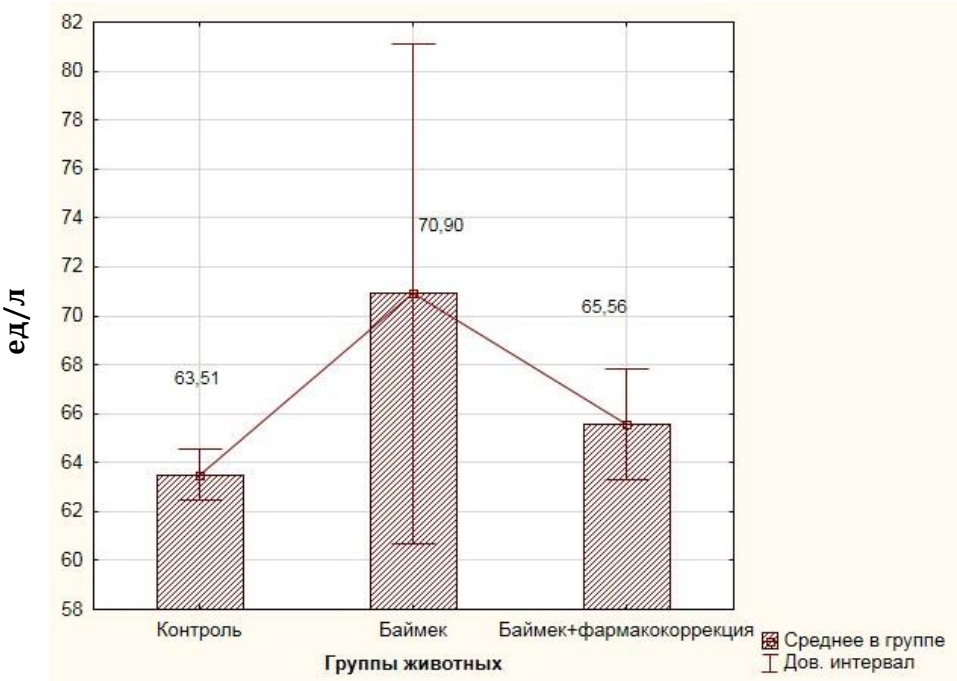


Рисунок 48 – Содержание АлАТ в сыворотке крови крыс после однократной обработки препаратом Баймек в терапевтической дозе и фармакокоррекции, n=10

При проведении гематологических исследований в показателях животных опытных групп также отмечены достоверные различия, отраженные в таблице 7.

Таблица 7 − Гематологические 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 лимфоцитов, $\times 10^9$	1,72±0,16	3,57±0,32***	2,43±0,18*
Количество моноцитов, $\times 10^9$	0,22±0,04	0,26±0,02	0,26±0,02
Количество гранулоцитов, $\times 10^9$	1,54±0,17	2,72±0,37*	1,79±0,07*
Относительное содержание лимфоцитов, %	51,64±1,28	53,84±4,01	55,06±2,17
Относительное содержание моноцитов, %	6,21±1,03	4,21±0,65	5,64±0,42
Относительное содержание гранулоцитов, %	42,14±1,86	41,96±4,13	39,30±2,49
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$	7,99±0,24	9,01±0,36*	8,35±0,12
Концентрация гемоглобина, г/л	136,0±0,70	122,80±11,34	145,20±0,73
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**
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	17,04±0,52	13,74±1,58	17,34±0,26
Ширина распределения эритроцитов, %	15,77±0,03	17,94±0,45**	15,81±0,28**
Количество тромбоцитов, 10^3/uL	696,80±30,30	1761,20±447,05**	842,40±24,02**
Средний объем тромбоцитов, фл	5,72±0,11	5,92±0,11	5,90±0,05
Ширина распределения тромбоцитов, %	16,26±0,05	16,54±0,18	16,66±0,07
Тромбокрит, %	0,39±0,02	0,59±0,01***	0,49±0,02**

Примечание: использован t-критерий для независимых переменных * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Определение достоверности различий проводили между группами: Баймек и контроль, Баймек+фармакокоррекция и Баймек

Как следует из таблицы, на 7-е сутки после введения противопаразитарного препарата Баймек у животных опытных групп 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). Отмеченное увеличение числа белых клеток крови происходит преимущественно за счет повышения количества лимфоцитов, данный показатель у животных первой опытной группы достоверно превысил аналогичный показатель в группе контроля в 2 раза (P<0,001), а у животных второй опытной группы – в 1,4 раза (P<0,05).

Аналогичное увеличение наблюдалось и в отношении абсолютного содержания гранулоцитов в крови животных опытных групп. Их количество у крыс, однократно 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).

Достоверных различий в показателях лейкограммы у животных опытных групп относительно контроля не отмечали.

Результаты исследований также указывают на увеличение у животных первой опытной группы, не получавших препараты для фармакокоррекции, гематокрита на 19,5 % (P<0,05), среднего объема эритроцитов на 5,9 % (P<0,01) и ширины распределения эритроцитов на 13,8 % (P<0,01). Применение корригирующих препаратов после введения Баймека у животных второй опытной группы способствовало нивелированию изменений указанных показателей крови и приближало их к значениям в группе контроля. Так, показатель гематокрита во второй опытной группе снизился по сравнению с аналогичным показателем в группе животных, обработанных Баймеком, на 15 % (P<0,05), средний объем эритроцитов – на 8 % (P<0,01), а ширина распределения эритроцитов – на 11,9 % (P<0,01).

При этом статистически значимых изменений в содержании гемоглобина у животных опытных групп не наблюдается.

Ярко проявляются колебания значений абсолютного содержания тромбоцитов в крови животных в группе с коррекцией и без таковой. Так, в группе без

применения фармакокоррекции количество тромбоцитов увеличилось по сравнению с группой контроля в 2,5 раза (P<0,01). В то же время в группе с применением корригирующих препаратов этот показатель разнился с аналогичным показателем в контрольной группе лишь на 20,9 %. Фармакокоррекция способствовала снижению абсолютного количества тромбоцитов в крови животных второй опытной группы в 2 раза по сравнению с группой животных без коррекции (P<0,01). Закономерно увеличился показатель тромбокрита у животных опытных групп. Тромбокрит у животных первой и второй опытных групп увеличился на 51,3 % (P<0,001) и 25,6 % (P<0,01) соответственно по сравнению с животными контрольной группы.

При описанных изменениях в содержании тромбоцитов статистически значимых различий в отношении среднего объема этих клеток, а также их относительной ширины распределения по объему у животных опытных групп не установлено.

2.2.6. Побочные эффекты Баймека и их фармакокоррекция у телят

2.2.6.1. Изменение гематологических показателей у телят при проведении противопаразитарной профилактической обработки и фармакокоррекции в условиях производства

Противопаразитарные мероприятия, проводимые в условиях промышленного животноводства, являются стресс-фактором для животных и способны оказывать влияние на изменение постоянства внутренней среды организма. Противопаразитарные препараты могут изменять как количественные (соотношение клеток крови), так и качественные показатели крови (форму, размеры и цитохимический состав клеток). Изменения гематологических показателей дают представление не только о транспортной и гомеостатической

функциях крови, но также помогают оценить состояние иммунного ответа на попадание в организм животных различных ксенобиотиков.

Для оценки влияния противопаразитарного препарата Баймек на организм телят был проведен производственный эксперимент в условиях сельскохозяйственного производственного кооператива «Пушкинский» Омского района Омской области. Исследования проведены на 20 клинически здоровых телятах черно-пестрой породы в возрасте 1,5-2 месяцев с массой тела 60-80 кг. По принципу аналогов животные были разделены поровну на 2 группы: контрольную и опытную. Животных обеих групп подвергали однократной противопаразитарной обработке Баймеком. Согласно инструкции препарат вводили подкожно в область предплечья в терапевтической дозе 0,2 мг/кг массы тела животных. После профилактической обработки Баймеком животным опытной группы вводили внутримышечно Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 3 дней, перорально задавали Полисорб ВП (методом выпаивания) в дозе 300 мг/кг/сут и Аквадетрим® (на корень языка) по 2 тыс. МЕ/гол/сут в течение 7 дней. Применение корригирующих препаратов в опытной группе начинали в день проведения профилактической обработки.

После обработки Баймеком изменений в состоянии животных не отмечали. Температура, пульс и дыхание оставались в пределах нормы. Аппетит и жажда сохранялись. Использование корригирующих препаратов по предложенной схеме также не оказало влияния на клинический статус животных второй группы.

Оценочным критерием эффективности фармакокоррекции были выбраны результаты лабораторных исследований. Для проведения гематологических исследований забор крови у телят осуществляли дважды: до обработки Баймеком (определение фоновых показателей) и через 7 дней после проведения противопаразитарной обработки и фармакокоррекции.

Результаты исследований показали, что фоновые показатели гемограммы испытуемых животных находились в пределах физиологических колебаний. При проведении гематологического анализа через 7 суток после введения противопаразитарного препарата у телят контрольной группы, не получавших

препараты для фармакокоррекции, наблюдались следующие изменения в картине крови (табл. 8).

Таблица 8 − Гематологические показатели телят при введении Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Показатель	Группы животных, n=10, M±SEM			
	Контрольная группа		Опытная группа	
	до обработки	через 7 дней после обработки	до обработки	через 7 дней после обработки и фармако-коррекции
1	2	3	4	5
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$	11,22±0,64	11,79±0,69 P=0,0280	10,21±0,71	10,74±0,49 P_1=0,6139 P_2=0,2529
Количество лимфоцитов, $\times 10^9$	6,49±0,42	8,41±0,46 P=0,0035	6,27±0,59	6,56±0,39 P_1=0,6175 P_2=0,0157
Количество моноцитов, $\times 10^9$	0,18±0,01	0,33±0,03 P=0,0013	0,22±0,04	0,67±0,06 P_1=0,0060 P_2=0,0006
Количество гранулоцитов, $\times 10^9$	4,56±0,54	3,03±0,26 P=0,0199	3,71±0,27	3,50±0,21 P_1=0,6390 P_2=0,1944
Относительное содержание лимфоцитов, %	58,04±3,32	71,50±1,21 P=0,0106	61,12±2,32	61,04±1,90 P_1=0,9650 P_2=0,0017
Относительное содержание моноцитов, %	1,62±0,11	2,86±0,12 P=0,0001	2,20±0,26	6,30±0,29 P_1=0,0016 P_2<0,0001
Относительное содержание гранулоцитов, %	40,34±3,26	25,64±1,09 P=0,0076	36,68±2,48	32,66±1,79 P_1=0,0979 P_2=0,0101
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$	10,21±0,32	9,38±0,12 P=0,0181	10,56±0,15	9,18±0,19 P_1=0,0028 P_2=0,4060
Концентрация гемоглобина, г/л	120,80±1,36	127,80±2,33 P=0,0078	119,40±1,07	125,60±2,58 P_1=0,1068 P_2=0,5447
Гематокрит, %	29,58±0,42	34,68±0,68 P=0,0081	30,34±0,55	31,99±0,75 P_1=0,1538 P_2=0,0294
Средний объём эритроцита, фл	29,04±0,72	37,02±1,17 P=0,0011	28,74±0,46	34,86±0,64 P_1=0,0009 P_2=0,1455
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	11,88±0,35	13,62±0,15 P=0,0028	11,34±0,14	13,66±0,13 P_1=0,0007 P_2=0,8445

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5
Ширина распределения эритроцитов, %	25,74±0,62	28,98±0,74 P=0,0004	26,78±0,43	29,36±0,78 P_1=0,0777 P_2=0,7327
Количество тромбоцитов, 10^3/uL	544,80±65,14	330,40±93,33 P=0,0057	600,0±82,39	457,80±52,46 P_1=0,0229 P_2=0,2682
Средний объем тромбоцитов, фл	5,28±0,12	5,28±0,18 P=1,0001	5,14±0,06	5,66±0,17 P1=0,0273 P2=0,1594
Ширина распределения тромбоцитов, %	32,26±0,36	32,10±0,50 P=0,8571	31,62±0,08	32,08±0,53 P_1=0,4296 P_2=0,9787
Тромбокрит, %	0,28±0,03	0,34±0,02 P=0,0753	0,30±0,03	0,32±0,04 P_1=0,3072 P_2=0,5906

Примечание: использован t-критерий для зависимых переменных: P – уровень значимости по отношению к контрольной группе до противопаразитарной обработки, P_1 – уровень значимости по отношению к опытной группе до противопаразитарной обработки; использован t-критерий для независимых выборок, P_2 – уровень значимости по отношению к контрольной группе через 7 дней после противопаразитарной обработки

У телят на фоне достоверного повышения абсолютного содержания лимфоцитов (с 6,49±0,42×10^9/л до 8,41±0,46×10^9/л) и моноцитов (с 0,18±0,01×10^9/л до 0,33±0,03×10^9/л) произошло и статистически значимое увеличение количества лейкоцитов в крови до 11,79±0,69×10^9/л по сравнению с фоновым показателем 11,22±0,69×10^9/л (P<0,05). Относительное содержание лимфоцитов и моноцитов после обработки животных препаратом Баймек также увеличилось на 23,2 % (P<0,05) и 76,5 % (P<0,001) соответственно по сравнению с контрольными показателями до обработки. Однако количество гранулоцитов на 7-е сутки после обработки уменьшилось с 4,56±0,54×10^9/л до 3,03±0,26×10^9/л (P<0,05).

Было отмечено угнетающее влияние Баймека на процессы эритропоэза у животных первой группы. Так, достоверное снижение количества красных клеток крови до 9,38±0,12×10^{12}/л по сравнению с 10,21±0,32×10^{12}/л (P<0,05) до обработки свидетельствует об угнетении эритроидного ростка кроветворения. Снижение эритроцитов в крови и сопряженная с ним гипоксемия, как правило, приводят к кислородному голоданию клеток и тканей организма. Однако в гемограмме через

7 сут после обработки регистрировали статистически значимое повышение уровня дыхательного пигмента крови на 5,8 % в сравнении с показателем до обработки (P<0,01). Повышение степени насыщения эритроцитов гемоглобином компенсирует низкое содержание этих клеток в крови. На фоне уменьшения числа эритроцитов при повышении концентрации гемоглобина закономерно увеличивается значение цветового показателя крови с 11,88±0,35 фл до 13,62±0,15 фл (P<0,01).

У животных первой группы отмечено также снижение содержания тромбоцитов по сравнению с фоновыми показателями, их количество через 7 дней после обработки уменьшилось на 39,4 % (P<0,01).

У животных второй группы на фоне применения предложенной схемы фармакокоррекции после профилактической обработки Баймеком, напротив, 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. Тенденция к снижению количества эритроцитов у животных второй опытной группы сохранилась: их содержание через 7 суток после обработки уменьшилось с $10,56±0,15×10^{12}$/л до $9,18±0,19×10^{12}$/л (P<0,01).

При сравнении независимых выборок (показателей первой и второй групп через 7 сут после обработки Баймеком) для более полной оценки эффективности применяемой фармакокоррекции установлено, что изменения некоторых показателей были статистически значимы. Отмечено уменьшение абсолютного содержания лимфоцитов с $8,41±0,46×10^{9}$/л в группе без применения корригирующих средств до $6,56±0,39×10^{9}$/л при фармакокоррекции (P<0,05). На 14,6 % достоверно снизилось относительное содержание этих клеток в крови телят второй группы (P<0,01). Повысилось содержание моноцитов ($0,67±0,06×10^{9}$/л) в группе животных, получавших препараты для коррекции, тогда как в группе обработанных животных этот показатель значительно ниже и равен $0,33±0,03×10^{9}$/л (P<0,001). Также статистически значимо увеличилось процентное содержание гранулоцитов до 32,66±1,79 % по сравнению

с 25,64±1,09 % (P<0,05) в группе животных, подвергавшихся обработке Баймеком без коррекции.

2.2.6.2. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у телят при проведении противопаразитарной профилактической обработки и фармакокоррекции

Биохимический анализ является одним из широко распространенных методов лабораторной диагностики у животных. Любые изменения биохимических показателей сыворотки крови имеют важное клиническое и диагностическое значение. Они помогают оценить функциональное состояние внутренних органов и систем организма, а также установить особенности протекания обменных и ферментативных процессов. Действующие вещества многих препаратов, применяемых у животных, в той или иной степени способны к резорбции, а также связыванию с белками крови, а значит, оказывают влияние на метаболические процессы организма.

Экспериментальное исследование по оценке биохимических показателей сыворотки крови телят при проведении профилактической обработки Баймеком и фармакокоррекции проводили параллельно определению гематологических показателей по аналогичной схеме (рис. 2). Телята были разделены на две группы по 10 голов в каждой. Все животные были обработаны противопаразитарным препаратом Баймек в дозе 0,2 мг/кг массы тела однократно. После введения Баймека животным второй группы вводили внутримышечно Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг/сут, перорально задавали Полисорб ВП (методом выпаивания) в дозе 300 мг/кг/сут и Аквадетрим® (на корень языка) по 2 тыс. МЕ/гол/сут. Фармакокоррекцию начинали в день профилактической обработки Баймеком, Нуклеопетид вводили в течение 3 суток после обработки, Полисорб ВП и Аквадетрим® – в течение 7 суток после обработки.

Забор крови для получения сыворотки и проведения биохимического исследования осуществляли до введения Баймека (фоновые показатели) и на 7 сутки после обработки и фармакокоррекции. Данные, полученные в результате проведения биохимического исследования сыворотки крови животных двух групп, отражены в таблице 9.

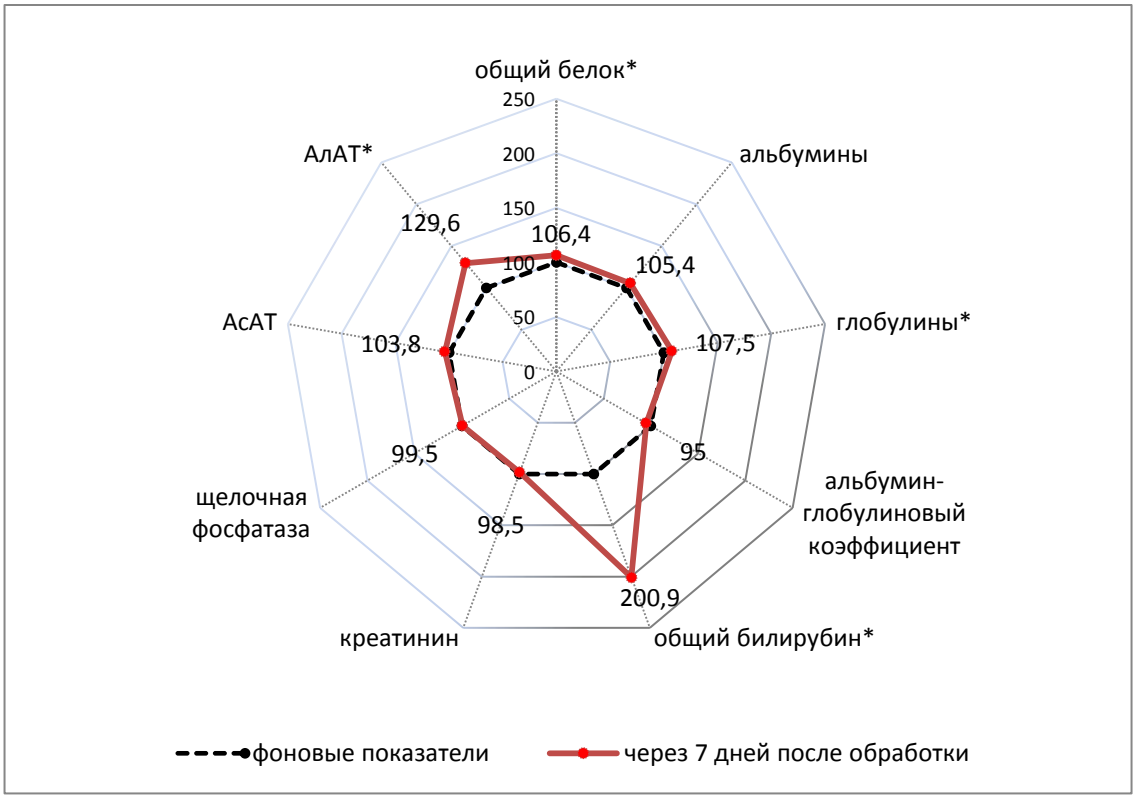
Таблица 9 − Биохимические показатели сыворотки крови телят при введении Баймека в терапевтической дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции

Показатель	Группы животных, n=10, M±SEM			
	Контрольная группа		Опытная группа	
	до обработки	через 7 дней после обработки	до обработки	через 7 дней после обработки и фармакокоррекции
Общий белок, г/л	68,22±1,50	72,62±1,18 P =0,0175	67,50±1,55	68,58±1,42 P_1=0,3261 P_2=0,0493
Альбумины, г/л	30,16±1,03	31,80±1,03 P =0,3718	32,16±0,73	32,40±1,19 P_1=0,7540 P_2=0,7141
Глобулины, г/л	38,38±1,66	41,26±1,67 P =0,0206	35,40±1,35	36,44±1,22 P_1=0,5070 P_2=0,0478
Альбумин-глобулиновый коэффициент	0,80±0,04	0,76±0,06 P =0,4766	0,92±0,05	0,92±0,05 P_1=1,0000 P_2=0,0727
Общий билирубин, мкмоль/л	1,02±0,05	2,05±0,38 P =0,0479	1,38±0,42	2,35±0,76 P_1=0,2632 P_2=0,0455
Креатинин, мкмоль/л	102,76±5,31	101,2±5,94 P =0,8621	91,36±3,39	96,38±2,47 P_1=0,2602 P_2=0,4754
Щелочная фосфатаза, ед/л	866,2±87,84	861,66±83,53 P =0,9586	1010,0±109,87	1031,42±99,69 P_1=0,8273 P_2=0,2281
АсАТ, ед/л	65,74±7,07	68,26±4,53 P=0,6035	68,08±6,61	66,46±4,82 P_1=0,7537 P_2=0,7925
АлАТ, ед/л	15,06±1,09	19,52±1,33 P =0,0489	13,40±0,89	15,32±0,85 P_1=0,0829 P_2=0,0291

Примечание: использован t-критерий для зависимых переменных, P – уровень значимости по отношению к контрольной группе до противопаразитарной обработки, P_1 – уровень значимости по отношению к опытной группе до противопаразитарной обработки; t-критерий для независимых выборок, P_2 – уровень значимости по отношению к контрольной группе через 7 дней после противопаразитарной обработки

Количественный анализ вариаций относительных значений биохимических показателей у животных двух групп представлен на рисунках 49, 50, где окружность отображает фоновые показатели (100 %), а ломаная кривая – значения параметров через 7 дней после обработки.

Через 7 суток после профилактической обработки Баймеком у животных контрольной группы установлено достоверное повышение содержания общего белка в сыворотке крови на 6,4 % (P<0,05) главным образом за счет увеличения количества глобулинов (табл. 9, рис. 49).



Примечание: * уровень значимости P<0,05 по отношению к фоновым показателям

Рисунок 49 – Биохимические показатели сыворотки крови телят контрольной группы через 7 дней после профилактической обработки препаратом Баймек в дозе 0,2 мг/кг, %

Содержание в сыворотке крови телят аланинаминотрансферазы также повысилось по сравнению с фоновыми значениями до обработки препаратом на 29,6 % (P<0,05).

Уровень общего билирубина у животных контрольной группы после обработки Баймеком повысился в 2 раза: 2,05±0,38 мкмоль/л против 1,02±0,05 мкмоль/л до введения препарата (P<0,05).

Статистически значимых изменений в уровне аспартатаминотрансферазы, а также щелочной фосфатазы в сыворотке крови у животных контрольной группы на 7 сутки после обработки не установлено.

В группе животных, обработанных противопаразитарным препаратом с последующей фармакокоррекцией, содержание общего белка в сыворотке крови, равно как и уровень альбуминов и глобулинов, приближается к значению аналогичных показателей сыворотки крови животных до обработки (рис. 50).

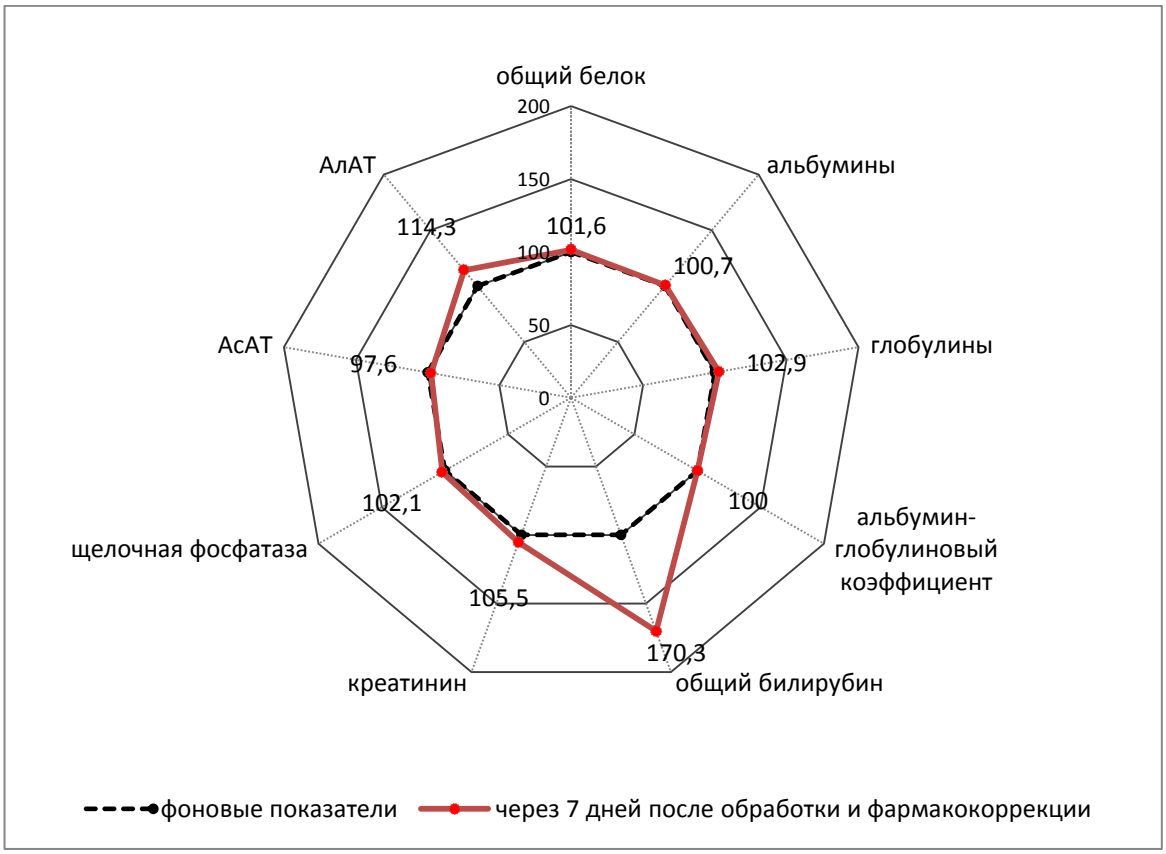


Рисунок 50 – Биохимические показатели сыворотки крови телят опытной группы через 7 дней после профилактической обработки препаратом Баймек в дозе 0,2 мг/кг и фармакокоррекции, %

Содержание общего белка в сыворотке крови животных с фармакокоррекций через 7 дней после обработки достоверно ниже значения данного показателя у животных контрольной группы через такой же промежуток времени после обработки.

Аналогичная закономерность отмечается и в изменении уровня глобулинов: увеличение их содержания через 7 дней после обработки у животных опытной группы незначительно по сравнению с фоновыми показателями этой же группы. Однако их уровень достоверно ниже уровня глобулинов в сыворотке крови животных без фармакокоррекции на 11,7 % (P<0,05).

При использовании корригирующих препаратов у телят опытной группы в течение 7 дней после противопаразитарной обработки увеличение количества общего билирубина в сыворотке крови животных составило 70,3 % по сравнению с фоновыми показателями этой группы, в то время как у животных контрольной группы этот показатель через 7 дней достоверно увеличивался в 2 раза (P<0,05).

Достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы у животных опытной группы наблюдается по отношению к контрольной группе через 7 дней после противопаразитарной обработки (рис. 49, 50). В группе животных с фармакокоррекцией уровень АлАТ вырос на 14,3 % по сравнению с фоновыми значениями, однако её содержание в сыворотке крови опытных животных ниже аналогичного показателя у животных контрольной группы (P<0,05) (табл. 9).

Показатели креатинина, щелочной фосфатазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови животных опытной группы по сравнению с фоновыми показателями и аналогичными показателями у животных контрольной группы через 7 дней после обработки не имели статистически значимых различий.

2.2.7. Экономическая эффективность комбинированной фармакологической коррекции побочных эффектов Баймека у телят

Для характеристики экономической эффективности проведенной фармакологической коррекции побочных эффектов Баймека у телят использовали следующие показатели:

– фактический и предотвращенный экономический ущерб;

– экономический эффект, полученный в результате проведения ветеринарных мероприятий;

– экономический эффект в расчете на 1 руб. затрат.

Подсчет экономической эффективности в группе телят, обработанных Баймеком с последующей фармакокоррекцией по предложенной схеме:

1. Экономический ущерб фактический (У) от снижения продуктивности животных вследствие их профилактической противопаразитарной обработки Баймеком с последующей фармакокоррекцией (3):

$$У = (В_з – В_б) \times М_о \times Т \times Ц, \qquad (3)$$

где $В$ – среднесуточная продуктивность (прирост живой массы) обработанных животных с фармакокоррекцией ($В_з$) и без таковой ($В_б$) в расчете на 1 голову, кг;

$М_о$ – количество обработанных животных, голов;

$Т$ – средняя продолжительность наблюдения за изменением продуктивности животных, дней;

$Ц$ – средняя цена реализации 1 кг живой массы, руб.

У = (0,71 – 0,66) × 10 × 30 × 115 = 1725 руб.

2. Экономический ущерб, предотвращенный ($П_у$) в результате проведения профилактической противопаразитарной обработки препаратом Баймек с последующей фармакокоррекцией (4):

$$П_у = М_о \times К_з \times К_п \times Ц – У, \quad (4)$$

где $М_о$ – количество обработанных животных, голов;

$К_з$ – коэффициент возможной заболеваемости животных;

$К_п$ – удельная величина потерь основной продукции в расчете на одно животное;

$Ц$ – средняя цена реализации 1 кг живой массы, руб.;

$У$ – фактический экономический ущерб, руб.

$П_у = 10 \times 2{,}06 \times 1{,}6 \times 115 – 1725 = 2065{,}4$ руб.

3. Затраты на ветеринарные мероприятия ($З_в$) (5):

$$З_в = М_з + О_т , \quad (5)$$

где $М_з$ – материальные затраты, руб.;

$О_т$ – затраты на оплату труда, руб.

Для составляющей $О_т$ учитывали среднемесячную заработную плату ветеринарных специалистов (с учетом налоговых отчислений и сборов) в пересчете на единицу времени (мин), затраченную на выполнение определенного вида мероприятий. Материальные затраты ($М_з$) включали расходы на препараты и расходные материалы.

$З_в = 511{,}7 + 146{,}4 = 658{,}1$ руб.

4. Экономический эффект ($Э_в$), полученный в результате проведения ветеринарных мероприятий с использованием комбинированной фармакологической коррекции (6):

$$Э_в = П_у – З_в , \quad (6)$$

где $П_у$ – предотвращенный экономический ущерб, руб.;

$З_в$ – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.

$Э_в = 2065{,}4 – 658{,}1 = 1407{,}3$ руб.

5. Экономическая эффективность ($Э_э$) в расчете на 1 рубль затрат (7):

$$Э_э = Э_в \div З_в , \quad (7)$$

где $Э_в$ – экономический эффект, руб.;

$З_в$ – затраты на ветеринарные мероприятия, руб.

$Э_э$ = 1407,3 ÷ 658,1 = 2,14 руб.

Подсчет экономической эффективности в группе телят, обработанных Баймеком без последующей фармакологической коррекцией:

1. Экономический ущерб фактический (У) от снижения продуктивности животных вследствие их профилактической противопаразитарной обработки Баймеком без последующей фармакокоррекции:

У = (0,78 – 0,66) × 10 × 30 × 115 = 4140 руб.

2. Экономический ущерб, предотвращенный ($П_у$) в результате проведения профилактической обработки препаратом Баймек без последующей фармакокоррекцией:

$П_у$ = 10 × 2,06 × 1,91 × 115 – 4140 = 384,79 руб.

3. Затраты на ветеринарные мероприятия ($З_в$):

$З_в$ = 61,7 + 107,4 = 169,1 руб.

4. Экономический эффект ($Э_в$), полученный в результате проведения профилактической противопаразитарной обработки без фармакологической коррекции:

$Э_в$ = 384,79 – 169,1 = 215,69 руб.

5. Экономическая эффективность ($Э_э$) в расчете на 1 рубль затрат:

$Э_э$ = 215,69÷ 163,9 =1,28 руб.

Таким образом, 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

Интенсивное развитие современного сельского хозяйства невозможно представить без использования химических средств защиты растений и животных [84; 136; 126]. Объем мирового рынка одних лишь инсектицидов ежегодно исчисляется десятками миллионов долларов США [254].

Ивермектин как один из первых и самых распространенных и эффективных эндектоцидов находит широкое практическое применение в различных отраслях животноводства [265]. Для борьбы с экто- и эндопаразитозами животных ивермектинсодержащие средства используют в скотоводческих [139], овцеводческих и коневодческих хозяйствах [256], олене- и маралофермах [120], рыбоводческих хозяйствах [262], а также в ветеринарных клиниках для мелких домашних животных [212]. По данным М.А. Левченко с соавторами, на долю препаратов, содержащих авермектин и его производные (без учёта комбинированных препаратов), приходится 4,3 % от всех инсектоакарицидов [57]. В Австралии и некоторых странах Европы и Африки ивермектин разрешен для применения у людей [179; 263].

Несмотря на высокую эффективность препаратов данной группы, ивермектин (а также его метаболиты) как и большинство пестицидов способен активно накапливаться в окружающей среде, являясь для ее объектов потенциально опасным экотоксикантом [66; 107]. Свободно встраиваясь и циркулируя по трофическим цепям, ивермектин нередко становится причиной патологических изменений в органах и тканях животных и человека [136]. Главными мишенями такого воздействия являются иммунная и пищеварительная системы [140; 112]. На фоне применения ивермектиновых препаратов зарегистрированы кожные аллергические реакции, аномалии сетчатки глаз, слепота, лимфангиты и лимфадениты и другие нежелательные эффекты [257; 232]. Доказана способность ивермектина проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая у животных развитие неврологических симптомов [161; 85; 279]. Из-за отсутствия антидотов

терапия отравлений ивермектинсодержащими препаратами сводится к применению симптоматических и патогенетических средств. В связи с этим разработка эффективных методов фармакокоррекции нежелательных эффектов противопаразитарных препаратов является актуальной задачей в ветеринарии.

Проведенные нами исследования подтверждают имеющиеся данные о характере воздействия ивермектина на организм лабораторных животных. В экспериментах по оценке влияния токсической дозы ивермектинсодержащего препарата Баймек на организм белых крыс было установлено, что в патогенезе отравления одну из основных ролей играет нейротоксическое действие ивермектина, характерное для многих классов пестицидных препаратов [121; 110]. Большинство исследователей указывает, что влияние ивермектина на центральную нервную систему проявляется угнетением активности животных [196; 258]. Однако в нашем исследовании клиническая картина отравления животных характеризовалась чередованием периодов угнетения и возбуждения. Периоды угнетения отличались эпизодическим тремором мышц тазовых конечностей, отсутствием актов груминга, аппетита и жажды, заторможенной реакцией на внешние раздражители. В периоды активности животные находились в состоянии психомоторного возбуждения и гиперкинезии, передвигались хаотично скачкообразными движениями. Такие неврологические проявления интоксикации объясняются воздействием ивермектина на ГАМК-эргические рецепторы, расположенные в ЦНС животных [181], главным образом в синапсах головного мозга [226]. Являясь агонистом названных рецепторов, ивермектин способствует высвобождению большого количества гамма-аминомасляной кислоты – важнейшего нейромедиатора, вызывающего торможение в центральной нервной системе животных [251]. В литературе описаны случаи комы, вызванной введением ивермектина [160; 143].

В проявлении клинических признаков нейротоксичности ивермектина у позвоночных животных не исключена роль и другого нейромедиатора торможения – глицина, осуществляющего торможение преимущественно в синапсах продолговатого и спинного мозга [162; 226]. На сродство ивермектина с

глицин-зависимыми рецепторами указывают работы Y. Zhang с соавторами [144; 168]. Высвобождение глицина при введении ивермектина возможно также благодаря совместному нахождению его с медиатором гамма-аминомасляной кислотой в одном синаптическом окончании и перенос их общим неселективным нейротранспортером VIAAT [248]. Такой подход, в свою очередь, опровергает «теорию Дейла», основанную на принципе «один синапс – один тип медиатора». В частности, описаны варианты совместной локализации ацетилхолина и глутамата [219], глицина и ГАМК [165], глутамата и ГАМК [249; 253] и др. Одновременное высвобождение последней пары медиаторов, возможно, играет ключевую роль в проявлении активности животных при интоксикации Баймеком (в том числе повышение показателей ориентировочно-двигательной и исследовательской активности в тесте «Открытое поле»), так как глутамат считается представителем возбуждающей медиаторной системы у позвоночных [227; 255].

В развитии наблюдаемой клинической картины острой интоксикации ивермектинсодержащим препаратом Баймек интересен тот факт, что избыточный выброс глицина, провоцируемый ивермектином (период угнетения), приводит к высвобождению в гиппокампе и спинном мозге крыс глутамата (период возбуждения). Сам же глутамат, являясь в организме животных и человека предшественником глицина, биотрансформируется и вновь переводит состояние организма в фазу угнетения [151].

Высвободившийся при введении ивермектина глицин может служить причиной появления у крыс обильных порфириновых выделений. В исследованиях с меченым медиатором было доказано, что глицин является структурным материалом для синтеза в организме фосфолипидов, глутатиона, пуриновых оснований и порфиринов [72].

При рассмотрении влияния на организм препаратов, относящихся к пестицидам, учитывается их подразделение на вещества с низкой и высокой эффективностью связывания с рецепторными структурами [259]. Это также может являться причиной проявления как признаков угнетения, так и признаков

возбуждения животных. Эффекты возбуждения преобладают при низкой активности связывания, эффекты угнетения – при высокой. В случае с ивермектином может происходить смена эффектов при накоплении метаболитов в организме животных, обладающих активностью связывания, отличной от исходного вещества.

Токсическое действие, оказываемое Баймеком на внутренние органы лабораторных животных, отличается политропным характером. Наиболее характерными патолого-анатомическими признаками являются застойная гиперемия почек и печени, отек легких, белково-жировая дистрофия печени и расширение сердца. Гипотония желудка и кишечника, их переполненность содержимым с признаками гниения, метеоризм с острым расширением желудка и слепой кишки, наблюдаемые при патолого-анатомическом вскрытии, являются проявлением адренергического синдрома при отравлении данной группой препаратов. Подобная патоморфологическая картина наблюдается и при отравлении другими препаративными формами ивермектина [105]. Клиническим признаком развития гипотонии желудочно-кишечного тракта у животных является уплотнение фекальных болюсов и уменьшение их количества, наблюдаемое у крыс на 4-е сутки после интоксикации. Для устранения описанного синдрома в нашем исследовании был использован препарат Метоклопрамид в сочетании с углеродным энтеросорбентом. Кроме антиэметического эффекта Метоклопрамид обладает выраженным прокинетическим действием, заключающимся в стимуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта. Ускоряя опорожнение желудка и транзит пищевого кома в кишечнике, препарат способствует усилению пищеварения и предотвращает развитие гнилостных процессов в ЖКТ. Тем самым предупреждается развитие метеоризма и эндогенной интоксикации, наблюдаемых у интоксицированных животных. Другим положительным фармакологическим эффектом Метоклопрамида является устранение проявления дискинезии желчного пузыря. У крыс, ввиду анатомического отсутствия последнего,

применение Метоклопрамида обеспечивает процесс непрерывного поступления желчи в кишечник.

Внимания заслуживает развитие сердечной недостаточности у животных, проявляющейся расширением сердца с увеличением его относительной массы, сглаживанием границ верхушки сердца («шарообразное сердце»), а также слабо сохраненной поперечно-полосатой исчерченностью волокон миокарда. Клинически это проявляется тахикардией, учащенным дыханием и цианотичностью кожных покровов животных ввиду развития кислородного голодания клеток и тканей организма. Применение Метопролола и Рибоксина способствует снижению энергетических затрат и потребности клеток миокарда в кислороде, активизируя в них обменные процессы, что позволяет скорректировать указанные изменения. Действующее вещество рибоксина инозин является предшественником аденозинтрифосфата (АТФ) в организме, он способен стимулировать синтез нуклеотидов и участвовать в обмене глюкозы, благодаря чему в условиях дефицита АТФ на фоне развивающейся при интоксикации гипоксии способен активизировать обменные и окислительно-восстановительные процессы, стабилизируя энергетический баланс в миокарде.

Следствием наблюдаемых нами физиологических перестроек со стороны сердечно-сосудистой системы, очевидно, является нарушение токсикантом проницаемости плазматических мембран клеток и выход из них активного внутриклеточного фермента аспартатаминотрансферазы [110]. Его уровень в сыворотке крови интоксицированных животных повышался до 114,01±17,23 ед/л. Однократное введение лабораторным животным терапевтической дозы Баймека, напротив, вызывало снижение содержания АсАТ в сыворотке крови крыс (до 78,92±17,23 ед/л). В данном случае действующее вещество препарата – ивермектин, по-видимому, выступает ингибитором активности фермента, что следует учитывать при проведении профилактических обработок.

У крыс на фоне острого отравления Баймеком отмечается повышение концентрации мочевины на 110 %, креатинина – в 2,6 раза и снижение концентрации общего белка на 9,3 %. Анализируя полученные результаты

биохимического исследования сыворотки крови, нельзя исключать потенциальную способность ивермектина (как и многих других лекарственных препаратов) вызывать поражения печени как главного органа, обеспечивающего процессы биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков в организме [3]. Снижение уровня общего белка в сыворотке крови животных, как правило, является показателем нарушения протеин-синтетической функции печени [22; 92].

Являясь производным продуктом катаболизма креатина в организме, креатинин должен свободно фильтроваться почечными клубочками. Изменения уровня креатинина может указывать на недостаточность почечной функции. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови животных зачастую регистрируют при поражениях нервной системы и таких поражениях почек как замедленная почечная перфузия и нарушение функционирования нефронов, а также при нарушениях антитоксической функции печени, когда происходит интенсивный распад клеточных структур [127].

При положительном эффекте использования в разных группах животных Метоклопрамида или Метопролола в качестве средств патогенетической терапии для коррекции токсических эффектов Баймека их сочетанное применение не способствовало достижению желаемого результата и даже усугубляло состояние животных: у крыс сохранялись как признаки моторно-эвакуаторной дисфункции ЖКТ, так и кардиотоксические проявления интоксикации. Причина этого, возможно, заключается в механизмах действия препаратов. Метоклопрамид относится к группе неселективных блокаторов серотониновых и D2-подобных дофаминовых рецепторов. Метопролол, в свою очередь, блокирует β1-адренергические рецепторы, расположенные преимущественно в сердце, что приводит к проявлению отрицательного инотропного, хронотропного и дромотропного эффектов. Взаимодействие как одного, так и другого препарата с соответствующими ему рецепторами приводит к угнетению высвобождения дофамина и норадреналина (адреналина) соответственно. Концентрация дофамина, являющегося предшественником норадреналина и адреналина,

непосредственно коррелирует с интенсивностью биосинтеза остальных катехоламинов, поэтому при снижении его уровня закономерно снижается и уровень норадреналина. Непрямое влияние дофамина на адренергические рецепторы заключается в его способности стимулировать высвобождение норадреналина из везикул пресинаптической мембраны. Таким образом, при одновременном применении Метоклопрамида и Метопролола блокируются два вида взаимосвязанных рецепторов, что выражается взаимоусилением их отрицательного инотропного действия и приводит к ослаблению сердечного выброса, критическому снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления, а также к развитию других нежелательных эффектов. По этой же причине не следует применять Метопролол с клонидином, такое сочетание может вызвать значительное снижения артериального давления и брадикардию [55]. В литературе также встречаются данные о проаритмогенном эффекте и развитии кардиоваскулярных осложнений на фоне применения прокинетиков в сочетании с лекарственными средствами иных групп [163].

После однократного введения крысам терапевтической дозы Баймека клинические признаки интоксикации у животных отсутствовали, при патоморфологическом исследовании макро- и микроскопических изменений в органах и тканях не установлено. Несмотря на отсутствие клинических и патолого-анатомических признаков, данные проведенного гематологического и биохимического анализа сыворотки крови свидетельствуют о физиологических перестройках в организме животных, которым вводили препарат, спровоцированных однократным введением терапевтической дозы. Увеличение количества лейкоцитов в крови за счет увеличения лимфоцитов и гранулоцитов является следствием антигенной стимуляции, поскольку иммунная система вовлекается в патологический процесс при любом химическом стрессе, таким стресс-фактором в данном случае является введение Баймека в организм животных [23].

Однократная профилактическая обработка телят с использованием препарата Баймек также не вызывает клинических признаков интоксикации, но

сопровождается изменением лейко-, эритро- и тромбоцитопоэза. На фоне противопаразитарной обработки у животных произошло достоверное снижение количества тромбоцитов, а в лейкоцитарном звене крови – гранулоцитов. Как правило, гранулоцитопения ведет к снижению функциональной активности лейкоцитов, происходит угнетение неспецифической устойчивости организма [93]. Поэтому активация лимфопоэза, наблюдаемая у обработанных животных, выступает как компенсаторный механизм на фоне общего снижения количества гранулоцитов [172]. Антигенным фактором, запускающим эту последовательность, в данном случае является воздействие Баймека на организм животных.

Уменьшение количества тромбоцитов в крови может свидетельствовать о развитии анемии у животных [70]. К тому же подобное проявление тромбоцитопении опасно для животных снижением адгезивных свойств тромбоцитов и, как следствие, гипокоагуляцией и развитием геморрагических синдромов [59].

Ивермектин в составе Баймека оказывает влияние и на количество красных клеток крови у животных. Их содержание в крови телят после обработки препаратом уменьшилось. Эти данные разнятся со значением аналогичного показателя у крыс, у которых количество эритроцитов после введения терапевтической дозы Баймека, наоборот, повысилось. Разнонаправленность изменений у крыс и телят, возможно, зависит от разной видовой чувствительности лабораторных животных и крупного рогатого скота к классу авермектинов.

Уменьшение количества эритроцитов связано с угнетающим влиянием ивермектинсодержащего препарата на эритропоэз. Как и многие другие пестициды, ивермектин, входящий в состав Баймека, способен ингибировать обмен нуклеиновых кислот, а значит и синтез белка в клетках эритроидного и мегакариоцитарного ростков крови [56]. Эритропения сопровождается развитием гипоксии и гипоксемии, так как основная функция эритроцитарного звена крови – обеспечение процессов дыхания клеток и тканей организма.

Биохимические исследования сыворотки крови телят через 7 суток после обработки свидетельствуют о развитии нарушений функции печени. Так, концентрация аланинаминотрансферазы повысилась в группе обработанных животных на 29,6 %. Повышение сывороточной концентрации АлАТ может рассматриваться как проявление цитолического синдрома мембран гепатоцитов и указывать на гепатотоксический эффект Баймека [119]. Зачастую повышение ферментативной активность АлАТ в сыворотке крови животных наблюдается до проявления первых клинических признаков поражения, поэтому гиперферментемию АлАТ считают важным диагностическим показателем развития печеночной патологии [35].

Подтверждением гепатотоксического действия препарата Баймек является повышение уровня билирубина в сыворотке крови животных [131].

Фармакокоррекция Нуклеопептидом, углеродным сорбентом, модифицированным молочной кислотой, и препаратом Аквадетрим на фоне применения терапевтических доз Баймека способствует нормализации уровня общего белка, вызывает снижение количества лимфоцитов и гранулоцитов, уменьшает концентрацию мочевины в сыворотке крови крыс.

Используемый в схеме фармакокоррекции углеродный энтеросорбент обладает рядом существенных преимуществ, что представляет большой интерес для применения его на фоне интоксикаций различного генеза. Он обладает высокой сорбционной способностью, имеет мезопористую структуру, нетоксичен для организма и биосовместим [102]. Для повышения эффективности сорбентов применяют их модифицирование аминокислотами, ферментами и другими органическими и химическими биологически активными веществами. Сочетание модификатора и сорбента позволяет дополнить действие последнего новыми биологически значимыми свойствами [123]. Сорбенты, модифицированные гидроксикислотами, находят большое применение в ветеринарной практике [111]. Известно, что молочная кислота обладает антибактериальным свойством [238]. Низкое значение pH молочной кислоты способствует смещению равновесия в кислую сторону, что приводит к активизации главного цитохрома CYP3A4,

метаболизирующего ивермектин в печени, и, следовательно, способствует более быстрому выведению токсиканта из организма [153]. В литературе встречаются сведения, указывающие, что пероральное введение ивермектина (150 мкг/кг) с кислым апельсиновым соком (750 мл) способствует снижению концентрации ивермектина в крови за более короткий промежуток времени, нежели при введении с водой [237].

Выбор Аквадетрима® в качестве средства для фармакокоррекции нежелательных эффектов Баймека основан на биологических эффектах входящего в его состав витамина. Активная форма витамина Д способствует усвоению кальция в кишечнике, участвует в регуляции клеточного цикла и в оптимизации работы иммунной системы, непосредственно модулируя пролиферацию клеток Т-звена иммунитета [233]. Важным свойством витамина Д является его участие в экспрессии генов. Ивермектин, входящий в состав Баймека, способен подавлять экспрессию и активность генов, таких как гликопротеин P-gp и его цитохромы, отвечающих за детоксикацию ксенобиотиков в организме [265], в частности цитохромы CYP1A и CYP3A4 наиболее чувствительны к воздействию ивермектина [153]. Этот процесс регулируется так называемыми ксеносенсорами – лиганд-активированными факторами транскрипции (например, X-рецептор печени, конститутивный рецептор андростана). Одними из таких ксеносенсоров выступают также рецепторы витамина Д [218]. В этом случае поступающий в организм животных витамин является триггерным фактором модуляции экспрессии генов, запускающих каскад метаболических процессов детоксикации ксенобиотика.

Благодаря открытию О. Леманом структуры жидких кристаллов в 1888 году, возрос интерес к исследованию биосред как самоорганизующихся систем. В настоящее время в современной технологии, биологии и медицине накоплен значительный опыт по установлению паттернов кристаллизации практически всех биологических жидкостей, в том числе при воздействии различных физических, химических и иных факторов, а также в условиях патологических состояний живого организма [115; 32; 46]. О.Н. Борисова с соавторами указывают, что

лекарственные препараты также могут являться значимым условием, приводящим к нарушению кристаллической картины [13].

Тезиографическое исследование позволяет рассматривать ивермектин, входящий в состав препарата Баймек, в качестве фактора экзогенного воздействия, способного изменять характер самоорганизации биологических жидкостей. Введение токсической дозы Баймека в организм лабораторных животных приводит к нарушению органико-минеральных взаимодействий между кристаллическими элементами внутри фации. В образцах сыворотки крови интоксицированных животных это выражается в нарушении осмоонкотических принципов распределения растворенных элементов по поверхности фации и, как следствие, в появлении широкой краевой зоны, в которой не встречаются кристаллы [133]. Такая особенность указывает на преобладание в сыворотке солевых структур с вытеснением малочисленных белковых фракций на периферию [51], что способствует наиболее интенсивной дегидратации [69]. Отсутствие достаточного количества белка находит свое подтверждение и при проведении биохимического исследования сыворотки крови животных. Так, в сыворотке крови интоксицированных Баймеком животных уровень общего белка ниже на 9 % по сравнению с животными контрольной группы ($p<0,01$). Отсутствие в образцах сыворотки крови интоксицированных животных радиального деления на относительно равные аркады, вероятно, также связано со снижением альбуминов и глобулинов, создающих необходимое онкотическое давление и натяжение при испарении жидкой части фации [132].

На фоне введения Баймека как внешнего фактора воздействия также отмечается возникновение так называемых «точек катастроф», являющихся признаком перестройки биологической среды [17; 97]. С ними связано усиление степени деструкции фации. Промотором, способствующим утолщению дендритных кристаллических структур в сыворотке крови животных с острым отравлением ивермектином, является мочевина [28]. Её концентрация в сыворотке крови крыс после введения Баймека в дозе 50 мг/кг составила 8,15±0,10 ммоль/л против 3,88±0,15 ммоль/л у контрольных животных ($p<0,001$). Появление же

патологических листоподобных кристаллов, по мнению ряда авторов [53], связано с фазой выпадения глобулинов, спровоцированного, вероятно, связыванием белковой фракции с ивермектином, поступившим в кровь после введения Баймека. Биохимическое исследование сыворотки крови интоксицированных животных показало достоверное снижение у них уровня глобулинов ($p<0,05$). Увеличение количества подобных кристаллов, а также их сращение друг с другом в единую структуру, напротив, пропорционально увеличению количества глобулиновой фракции в сыворотке крови [54].

Оценивая кристаллообразование и распределение околокристаллической среды в образцах мочи интоксицированных животных, можно отметить избыточное количество мелких округлых кристаллитов по всей поверхности фации без признаков игольчатости и дендритного ветвления, как в образцах контрольной группы. Это явление рассматривается как действие токсиканта на функциональное состояние почечных фильтров [46]. При подобном воздействии нарушаются процессы реабсорбции почками органических веществ и изменяется соотношение в белково-солевом комплексе выводимой жидкости. В таких образцах затрудняются процессы испарения жидкости и возрастает количество невизуализируемых составляющих, таких, например, как макромолекулы белков, жиров, углеводов, способных угнетать кристаллогенез [43]. В частности, повышение концентрации глюкозы в моче приводит к ограничению способности молекул отдавать скрытое тепло, распространяющееся в жидкой, а затем и вязкой среде преимущественно перпендикулярно. Это отражается на характере роста кристаллитов, приводя к отсутствию дендритного деления [12]. Такой характер роста характеризуется отдельными авторами как состояние «леденца» [46]. Термин применим и к наблюдаемой нами картине поверхности образцов мочи интоксицированных крыс.

Полученная информация о характере изменений тезиограмм мочи и сыворотки крови при использовании Баймека расширяет перспективы использования данного метода в диагностике ивермектиновых токсикозов у животных.

Таким образом, проведенные исследования были посвящены изучению токсических и побочных эффектов Баймека у лабораторных и продуктивных животных, а также разработке их комбинированной фармакологической коррекции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ивермектинсодержащий 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 прокинетика 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±0,63 г/л против 80,25±0,41 г/л в контроле, P<0,001), повышение уровня мочевины (8,15±0,10 ммоль/л против 3,88±0,15 ммоль/л в контроле, P<0,001) и креатинина (91,72±4,68 мкмоль/л против 35,82±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±0,01 % против 0,34±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±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 слизистой оболочке желудка и кишечника и признаки дистрофических изменений гепатоцитов. Фармакокоррекция данными препаратами снижает относительную массу печени до 3,68±0,05 % в сравнении с 4,28±0,12 % у интоксицированных 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 сенсибилизации 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±0,46×10^9/л против 6,49±0,42×10^9/л до обработки (P<0,001), у крыс – до 3,57±0,32×10^9/л против 1,72±0,16×10^9/л (P<0,001), повышение уровня общего белка в сыворотке крови телят до 72,62±1,18 г/л против 68,22±1,5 г/л до обработки (P<0,05), у крыс – понижение данного показателя до 70,33±3,26 г/л против 80,16±2,25 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 интоксицированных 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 интоксицированных 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ - аланинаминотрасфераза

АОК – антителообразующие клетки

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ГАГ – гликозаминогликаны

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДТК – дегрануляция тучных клеток

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

РГЗТ – реакция гиперчувствительности замедленного типа

РДТК – реакция дегрануляции тучных клеток

ЦНС – центральная нервная система

ЭБ – эритроциты барана

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А. Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов [Текст] / А. Е. Абатуров, Н. Ю. Завгородняя // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1 (36). – С. 105-111.

2. Абдуллин, Ш. М. Эффективность ивермека при мелофагозной инвазии овец [Текст] / Ш. М. Абдуллин // Современные достижения ветеринарной медицины и биологии - в сельскохозяйственное производство : сб. материалов II всероссийской научно-практической конференции. – 2014. – С. 16-17.

3. Антипов, А. А. Сравнительное морфологическое исследование влияния на печень крыс энтеральных лекарственных препаратов с различной химической природой соединений железа [Текст] / А. А. Антипов, А. А. Дельцов, Д. Н. Уразаев // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2014. – № 3 (23). – С. 59-64.

4. Архипов, И. А. Новые отечественные антгельминтики для терапии гельминтозов животных [Текст] / И. А. Архипов // Ветеринария. – 1998. – № 11. – С. 5.

5. Архипов, И. А. Побочные действия антигельминтиков и эндоэктоцидов и пути их предотвращения [Текст] / И. А. Архипов // Ветеринария. – 1997. – № 3. – С. 17-19.

6. Баздырев, Г. И. Почвозащитные технологии и системы применения гербицидов [Текст] / Г. И. Баздырев // Защита и карантин растений. − 2000. − № 4. − С. 17.

7. Балукова, Е. В. Детоксикационная терапия при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта [Текст] / Е. В. Балукова // Медицинский совет. − 2018. − № 14. − С. 50-55.

8. Беляков, Н. А. Энтеросорбция – механизм лечебного действия [Текст] / Н. А. Беляков [и др.] // Эфферентная терапия. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 20-26.

9. Бессонова, Н. М. Оценка терапевтической эффективности противопаразитарных препаратов в пантовом оленеводстве Горного Алтая [Текст] / Н. М. Бессонова, Н. С. Петрусева, И. В. Мещеряков // Вестник КрасГАУ. – 2012. – № 4. − С. 170-173.

10. Биопестициды как лекарственные средства и потенциальные токсиканты [Текст] / Л. К. Герунова, В. И. Герунов, Е. В. Семеряк, Ю. В. Редькин. – Омск : Диалог, 2009. – 36 с.

11. Бирюкова, Т. В. Пестициды: кто больше? [Текст] / Т. В. Бирюкова // Новый аграрный журнал. − 2011. − № 2 (2). − С. 5-7.

12. Борисова, О. Н. Значение кристаллизации биологических жидкостей для повседневной практики и перспективы (научный обзор литературы) [Электронный ресурс] / О. Н. Борисова, Ю. И. Цкипури, Е. А. Беляева // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – № 1. – Режим доступа: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4729.pdf

13. Борисова, О. Н. Фрактальные подходы к тезиографическим исследованиям (краткий обзор литературы) [Электронный ресурс] / О. Н. Борисова, Е. А. Беляева, О. А. Митюшкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – № 2. – Публикация 3-10. – Режим доступа: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5206.pdf

14. Вершинин, А. С. Энтеросорбция в практике семейного врача [Текст] / А. С. Вершинин, А. Н. Попилов // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 166-169.

15. Вивчення фармакологічної активності та безпечності препарату Ентеросгель [Текст] / Н. О. Горчакова [и др.] // Мистецтво лікування. – 2005. – № 6. – С. 76-77.

16. Влияние энтеросорбции на морфофункциональное состояние печени при механической желтухе [Текст] / В. Х. Габитов, А. А. Баялиева, В. Ю. Череминский, Ф. Р. Ниязова // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 4. – С. 58-60.

17. Возможности тезиографии препаратов крови и других биологических жидкостей [Текст] / А. Б. Белевитин [и др.] // Международная академия МАИСУ. – 2008. – № 12. – С. 32-45.

18. Волков, Ф. А. Макроциклические лактоны в ветеринарии (аверсект, дектомакс, дуотин, ивомек, цидектин, эквалан и другие препараты) [Текст] / Ф. А. Волков, В. А. Апалькин, К. Ф. Волков. – Новосибирск, 1995. – 100 с.

19. Гавриков, А. В. Зависимость биодоступности и системной токсичности препаратов ивермектина [Текст] / А. В. Гавриков, Т. А. Козлова, А. Г. Хмылов // Ветеринария. – 2013. – № 5. – С. 50-52.

20. Гарипов, С. М. Морфологические показатели крови птицы, получавшей «Распол» [Текст] / С. М. Гарипов, Р.А. Асрутдинова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2018. – Т. 234, № 2. – С. 73-77.

21. Гебеш, В. В. Влияние препарата Энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении больных острыми кишечными инфекциями и корью [Текст] / В. В. Гебеш, Ю. А. Сухов, А. П. Голуб // Клиническая иммунология. – 2007. – № 1 (6). – С. 76-78.

22. Гертман, А. М. Фармакокоррекция обменных процессов в организме высокопродуктивных коров в условиях Челябинской области [Текст] / А. М. Гертман, Т. С. Самсонова // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 5 (97). – С. 29-31.

23. Герунов, Т. В. Иммунотоксичность пестицидов: роль в патологии животных и человека [Текст] / Т. В. Герунов, Ю. В. Редькин, Л. К. Герунова // Успехи современной биологии. − 2011. – Т. 131, № 5. – С. 474-482.

24. Герунов, Т. В. Классификация иммуномодуляторов, представленных в Государственном реестре лекарственных средств для ветеринарного применения [Текст] / Т. В. Герунов, Л. К. Герунова, Ю. Н. Фёдоров // Ветеринария. – 2017. – № 10. – С. 3-10.

25. Герунова, Л. К. Метаболические нарушения у собак, подвергавшихся интоксикации неостамозаном, и их коррекция энтеросорбентом зоокарбом [Текст] / Л. К. Герунова, С. В. Чернигова, В. Д. Конвай // Ветеринарная патология. – 2008. – № 2. – С. 135-138.

26. Герунова, Л. К. Токсикология пестицидов : учебное пособие [Текст] / Л. К. Герунова, Т. В. Бойко. – М. : Научная библиотека, 2013. – 200 с.

27. Говоров, Д. Н. Применение пестицидов [Текст] / Д. Н. Говоров, А. В. Живых, С. Н. Четвертин // Защита и карантин растений. – 2013. – № 4. – С. 6-8.

28. Голованова, О. А. Минеральный и элементный составы зубных камней жителей Омского региона [Текст] / О. А. Голованова, Л. В. Бельская, Р. В. Казанцева // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – Сер. 7, № 1. – С. 90-93.

29. Горелов, А. В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата [Текст] / А. В. Горелов, Н. И. Урсова // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 19. – С. 1391-1397.

30. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности [Текст]. – С изменениями N 1, 2. – М. : Стандартинформ, 2007. – 5 с.

31. Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – Режим доступа: https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1

32. Громова, И. П. Кристаллоскопический способ изучения сыворотки крови в токсиколого-гигиеническом эксперименте методом «открытая капля» [Текст] / И. П. Громова // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 66-69.

33. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы [Текст] / О. А. Громова, И.Ю. Торшин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 568 с.

34. Данилевская, Н. В. Влияние инсектоакарицидных препаратов на основе фипронила и моксидектина на лабораторных и мелких домашних животных [Текст] / Н. В. Данилевская, А. А. Дельцов, М. И. Кузнецова // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние животные. – 2013. – № 2. – С. 8-12.

35. Денисенко, В. Н. Клиническая интерпретация биохимических показателей сыворотки крови собак и кошек [Текст] / В. Н. Денисенко, Е. А. Кесарева. – М. : Колос, 2011. – 28 с.

36. Джафаров, М. Х. Эволюция химиотерапии гельминтозов животных и человека (обзор) [Текст] / М. Х. Джафаров // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 4. – С. 26-44.

37. Довгань, Н. Б. Терапевтическая эффективность энтеросорбции зоокарбом при хроническом отравлении коров пестицидами [Текст] / Н. Б. Довгань // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2010. – № 4. – С. 113-115.

38. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), вместе с «Руководством по размещению и заботе о животных», «Статистическими таблицами и пояснительными записями» (г. Страсбург 18.03.1986) : с изм. от 22.06.1998 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://base.garant.ru/4090914/

39. Захаренко, В. А. Биотехнологии и защита растений [Текст] / В. А. Захаренко // Защита и карантин растений. – 2014. – № 11. – С. 3-6.

40. Захаренко, С. М. Энтеросорбция в практике инфекциониста [Текст] / С. М. Захаренко // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 30. – С. 1829-1832.

41. Интегрированная система противопаразитарных мероприятий для крупного рогатого скота мясных пород [Текст] / В. Н. Домацкий, Л. А. Глазунова, Ю. В. Глазунов, А. А. Никонов // Достижения науки и техники АПК. – 2013. – № 12. – С. 46-48.

42. Калимуллина, Д. Х. Полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости mdr1 и выживаемость больных миеломной болезнью [Текст] / Д. Х. Калимуллина, Т. В. Викторова, А. Б. Бакирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 42-44.

43. Камакин, Н. Ф. О первичной и вторичной биокристаллизации [Текст] / Н. Ф. Камакин, А. К. Мартусевич, Е. П. Колеватых // Естествознание и гуманизм : сб. науч. работ. – Томск, 2005. – Т. 2, № 1. – С. 18-19.

44. Кашковская, Л. М. Эффективность применения препарата ивермек-спрей при саркоптоидозах кошек [Текст] / Л. М. Кашковская, П. В. Родин //

Энтомологические и паразитологические исследования в Поволжье. – 2011. – № 9. – С. 98-99.

45. Керрикер, М. Генетическая предрасположенность собак к нежелательным побочным реакциям на лекарственные препараты [Текст] / М. Керрикер // Veterinary Focus. – 2008. – № 17 (2). – С. 11-17.

46. Кидалов, В. Н. Тезиография крови и биологических жидкостей [Текст] / В.Н. Кидалов, А.А. Хадарцев. – Тула : Тульский полиграфист, 2009. – 244 с.

47. Клемпарская, Н. Н. Неспецифические индукторы нормальных аутоантител [Текст] / Н. Н. Клемпарская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1973. – № 9. – С. 47-51.

48. Клемпарская, Н. Н. Стимуляция первичного иммунного ответа путём активации аутоиммунных процессов [Текст] / Н. Н. Клемпарская, Н. Н. Добронравова, В. В. Ильин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1975. – № 7. – С. 20-24.

49. Ковалев, И. Е. Введение в иммунофармакологию [Текст] / И. Е. Ковалев, П.В. Сергеев. – Казань : Изд-во Каз. ун-та, 1972. – 166 с.

50. Ковалев, И. Е. Индукция цитохрома Р450 и последующая индукция иммунного ответа у крыс при хроническом введении ксенобиотиков [Текст] / И. Е. Ковалев, Н. В. Шипулина, Н. Ю. Томилина // Фармакология и токсикология. – 1990. – № 1. – С. 54-57.

51. Код Фибоначчи и «золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и электромагнитобиологии : монография / Н. М. Исаева, Т. И. Субботина, А. А. Хадарцев, А. А. Яшин ; под ред. Т.И. Субботиной и А.А. Яшина. – М. [и др.] : Изд-во Триада, 2007. – 136 с.

52. Коровина, Н. А. Современные представления о физиологической роли витамина D у здоровых и больных детей [Текст] / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // Педиатрия. – 2008. – № 87 (4). – С. 124-130.

53. Краевой, С. А. Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей [Текст]. В 5 кн. Кн. 1. Кристаллизация сыворотки крови

методом открытой капли (угловая дегидратация) / С. А. Краевой, Н. А. Колтовой. – М. ; Смоленск, 2016. – С. 321.

54. Краевой, С. А. Диагностика по капле крови. Кристаллизация биожидкостей [Текст]. В 5 кн. Кн. 5. Обзор литературы по кристаллизации биожидкостей / С. А. Краевой, Н. А. Колтовой. – М., 2014. – 252 с.

55. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология β-адреноблокаторов [Текст] / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Д. А. Андреев // РМЖ. – 2005. – № 14. – С. 932.

56. Куценко, С. А. Основы токсикологии : научно-методическое издание / С. А. Куценко. – СПб. : Фолиант, 2004. – 721 с.

57. Левченко, М. А. Обзор разрешенных к применению инсектоакарицидов [Текст] / М. А. Левченко, Е. А. Силиванова, Р. Х. Бикиняева // Современные научно-практические решения в АПК : сборник материалов международной научно-практической конференции, 2017. – С. 356-360.

58. Левченко, М. А. Эффективность ацетамиприда и ивермектина в составе приманочных средств для борьбы с мухами в животноводческих помещениях / М. А. Левченко, Е. А. Силиванова // Вестник АПК Ставрополья. – 2016. – № 3 (23). – С. 107-111.

59. Литвицкий, П. Ф. Патология системы гемостаза [Текст] / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 65-79.

60. Лужников, Е. А. Детоксикационная терапия острых отравлений химической этиологии на современном этапе [Текст] / Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб, А. В. Бадалян // Токсикологический вестник. – 2014. – № 3 (126). – С. 9-17.

61. Лучшев, В. И. Энтеросорбция в комплексной терапии острых кишечных инфекционных заболеваний [Текст] / В. И. Лучшев, О. В. Ватутина, М. З. Шахмаданов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6. – С. 57-58.

62. Майорова, О. А. Генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, и его роль в

канцерогенезе [Текст] / О. А. Майорова, К. Зеегер, А. Г. Румянцев // Гематология и трансфузиология. – 2000. – № 6. – С. 40-43.

63. Мальцев, С. В. Витамин Д и иммунитет [Текст] / С. В. Мальцев, Н. В. Рылова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 114-120.

64. Марченко, В. А. Унифицированная система противоэпизоотических мероприятий при зоопаразитозах в мясном скотоводстве Республики Алтай [Текст] / В. А. Марченко, Е. А. Ефремова, В. Р. Саитов // Актуальные проблемы сельского хозяйства горных территорий : материалы VI-й Международной научно-практической конференции. – Горно-Алтайск, 2017. – С. 243-248.

65. Мелентьев, О. Н. Эффективность применения ивермектина и селамектина при псороптозе кроликов [Текст] / О. Н. Мелентьев // Международный вестник ветеринарии. – 2011. – № 4. – С. 24-27.

66. Мельников, Н. Н. Пестициды и регуляторы роста растений: справочник [Текст] / Н. Н. Мельников, К. В. Новожилов, С. Р. Белан. – М. : Химия, 1995. – 575 с.

67. Мигрирующий подкожный миаз с системными проявлениями, вызванный личинками овода [Текст] / А. М. Бронштейн, Н. А. Малышев, Л. А. Рамирез, А. В. Кедров // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, № 11. – С. 53-56.

68. Микулич, Е. Л. Эффективность применения нового противопаразитарного препарата «Эпримектин 1 %» для профилактики и лечения нематодозов крупного рогатого скота и свиней [Текст] / Е. Л. Микулич, В. Н. Белявский // Животноводство и ветеринарная медицина. – 2017. – № 1 (24). – С. 30-34.

69. Митюшкина, О. А. Возможности и перспективы тезиографии [Текст] / О. А. Митюшкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 139-145.

70. Михайлов, В. В. Основы патологической физиологии [Текст] / В. В. Михайлов. – М. : Медицина, 2001. – 704 с.

71. Нагорная, Н. В. Детоксикационные свойства и клиническая эффективность энтеросорбента Энтеросгель в комплексном лечении различных

заболеваний у детей [Текст] / Н. В. Нагорная, А. В. Дубовая // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 65-70.

72. Никандров, В. Н. Рецепторы глицина в нервной ткани и их функциональная роль [Текст] / В. Н. Никандров, Т. В. Балашевич // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 403-415.

73. Никитин, И. Н. Практикум по организации и экономике ветеринарного дела : учебное пособие [Текст] / И. Н. Никитин. – М. : КолосС, 2007. – 311 с.

74. Николаев, В. Г. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия [Текст] / В. Г. Николаев, С. В. Михаловский, Н. М. Гурина // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 3-17.

75. Никонов, А. А. Эпизоотическая ситуация по основным энтомозам крупного рогатого скота мясных пород в Зауралье [Текст] / А. А. Никонов, Л. А. Глазунова // Вестник КрасГАУ. – 2014. − № 12. − С. 154-157.

76. Ниязова, Ф. Р. Эффективность воздействия сорбентов на структурные изменения тонкой кишки при механической желтухе [Текст] / Ф. Р. Ниязова, В. Ю. Череминский, В. Х. Габитов // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 90.

77. Новак, М. Д. Иммунитет и эффективность ивермектин содержащего препарата при паразитарных болезнях свиней [Текст] / М. Д. Новак, С. В. Енгашев, Э. Х. Даугалиева // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2015. – № 16. – С. 304-307.

78. Новокшонов, А. А. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей [Текст] / А. А. Новокшонов, Н. В. Соколова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 140-147.

79. Олифер, В. В. Ивермектин для лечения чесотки [Текст] / В. В. Олифер // РЭТ-Инфо. – 2007. – № 3. – С. 28-29.

80. Осипова, Н. И. Химиопрофилактика гиподерматоза крупного рогатого скота (ивомек плюс, аверсект, цидектин, ивермек, гиподектин, цевомек) [Текст] / Н. И. Осипова // Ветеринария. – 2007. – № 4. – С. 1206.

81. Пак, Т. С. Энтеросорбент на основе фиброина натурального шелка и его механохимическая модификация дезоксипеганин гидрохлоридом [Текст] / Т. С. Пак, Д. Т. Тахтаганова, Э. Л. Кристаллович // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41, № 1. – С. 21-25.

82. Папуниди, К. Х. Обеспечение химической безопасности животноводства в современных условиях [Текст] / К. Х. Папуниди // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В.А. Киршина. – Казань : Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 2018. – С. 22-27.

83. Патогенетические аспекты применения сорбентов в районах экологического неблагополучия [Текст] / К. Х. Папуниди, И. А. Шкуратова, И. М. Донник, А. Д. Шушарин // Ученые записки КГАВМ. – Казань, 2005. – Т. 181. – С. 174-180.

84. Пестициды : справочник / В. И. Мартыненко [и др.]. – М. : Агропромиздат, 1992. – 368 с.

85. Пламб, Д. К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине [Текст] : пер. с англ. / Д. К. Пламб ; под ред. Е. И. Осиповой. – М. : Аквариум ЛТД, 2009. – 431 с.

86. Покровский, С. Н. Сорбционые технологии - итоги и перспективы [Текст] / С. Н. Покровский // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 42-46.

87. Практический опыт профилактики микотоксической диареи молодняка сельскохозяйственных животных [Текст] / А. М. Тремасова, М. Я. Тремасов, Э. И. Семенов, Л. Р. Валиуллин // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. А. Киршина. – Казань : Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, 2018. – С. С. 196-199.

88. Применение модифицированных углеродных энтеросорбентов для коррекции иммунотоксических эффектов синтетических пиретроидов и

противопаразитарных препаратов [Текст] / Л. Г. Пьянова [и др.] // Биотехнология: состояние и перспективы развития : материалы VIII Московского Международного конгресса. – М. : Экспо-биохим-технологии, 2015. – С. 145-147.

89. Применение сорбентов для профилактики нарушения обмена веществ и токсикозов животных : монография / К. Х. Папуниди [и др.] // – Казань : ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», 2018. – 224 с.

90. Производные 16-членных макроциклических лактонов: антипаразитарные свойства и взаимодействие с ГАМК$_A$-рецепторами [Текст] / М. Х. Джафаров [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – Т. 51, № 6. – С. 875-882.

91. Противовоспалительные цитокины и лактоферрин в крови крыс при остром отравлении дельтаметрином и энтеросорбции [Текст] // В. А. Лихолобов [и др.] // Сельскохозяйственная биология. – 2013. – № 6. – С. 100-104.

92. Рахматуллин, Э. К. Фармакодинамическое обоснование полиура при гепатодистрофии коров [Текст] / Э. К. Рахматуллин, Ф. Г. Гизатуллина, А. В. Базин // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2014. – № 3 (27). – С. 81-84.

93. Ройт, А. Иммунология [Текст] : пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М. : Мир, 2000. – 592 с.

94. Рослый, О. Ф. Оценка энтеросорбции свинца полифепаном [Текст] / О. Ф. Рослый, Т. И. Герасименко, А. А. Федорук // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 69-71.

95. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.

96. Савостина, А. Т. Влияние Цамакса и Клинофида на морфобиохимический статус крови цыплят-бройлеров [Текст] / А. Т. Савостина, И. А. Лыкасова // Вестник НГАУ. – 2012. – № 3 (24). – С. 87-91.

97. Самоорганизация крови и ее препаратов – чувствительность к факторам среды [Текст] / А. Б. Белевитин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 2. – С. 7-13.

98. Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218-14 Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) : утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293767/4293767421.pdf

99. Саратовских, Е. А. Изучение аккумуляции пестицидов в жирной фазе [Текст] / Е. А. Саратовских, Н. Б. Козлова // Токсикологический вестник. – 2008. – № 1. – С. 29-33.

100. Сафиуллин, Р. Т. Лечебная и экономическая эффективность баймека при паразитозах свиней [Текст] / Р. Т. Сафиуллин // Ветеринария. – 1997. – № 3. – С. 27-29.

101. Сафиуллин, Р. Т. Сроки выведения остаточных количеств ивермектина и клозантела с молоком коров после назначения сантомектина [Текст] / Р. Т. Сафиуллин, В. Е. Абрамов, Л. Р. Шаповалова // Ветеринарный консультант. – 2003. – № 17 (65). – С. 4-7.

102. Свойства и методы анализа углеродных материалов : монография / Г. И. Раздьяконова, Л. Г. Пьянова, Ю. В. Суровикин, В. А. Лихолобов. – Омск : Изд-во ОмГТУ, 2014. – 176 с. : ил.

103. Севастьянов, В. И. Плазмохимическое модифицирование фторуглеродных полимеров для создания новых гемосовместимых материалов [Текст] / В. И. Севастьянов, В. Н. Василец // Российский химический журнал. – 2008. – Т. LII, № 3. – С. 72.

104. Семеряк, Е. В. Жизнеспособность потомства крыс при использовании ивертина [Текст] / Е. В. Семеряк // Актуальные проблемы ветеринарной медицины продуктивных и непродуктивных животных : сб. науч. тр. – Омск, 2006. – С. 316-317.

105. Семеряк, Е. В. Патоморфологическая характеристика внутренних органов крыс при острой и хронической интоксикации ивертином [Текст] / Е. В. Семеряк, Ю. М. Гичев // Ветеринарная патология. – 2009. – № 1 (28). – С. 90-94.

106. Семеряк, Е. В. Трансплацентарные эффекты ивермектина при острой интоксикации крыс в эксперименте [Текст] / Е. В. Семеряк, С. В. Савицкий, Л. К. Герунова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2012. – № 2. – С. 46-49.

107. Сергеев, В. Р. Эффективный инсектицид для обработки семян зерновых культур [Текст] / В. Р. Сергеев // Защита и карантин растений. – 2009. – № 3. – С. 36-37.

108. Сидоркин, В. А. Перспективы использования новой мицеллярной лекарственной формы ивермектина (Ивермек) для терапии инвазионных заболеваний лошадей [Текст] / В. А. Сидоркин, С. В. Семенов // Вестник Новосибирского государственного аграрного университета. – 2005. – № 1 (2). – С. 51-55.

109. Сидоркин, В. А. Эффективность ивермека при псороптозе овец [Текст] / В. А. Сидоркин, С. В. Семенов, С. В. Новикова // Ветеринария. – 2000. – № 10. – С. 28-31.

110. Синицкая, Т. А. Токсико-гигиеническое обоснование допустимой суточной дозы ацетамиприда [Текст] / Т. А. Синицкая, Н. Н. Малиновская // Гигиена и санитария. – 2016. – № 95 (11). – С. 1055-1058.

111. Создание и перспективы использования модифицированных сорбентов в ветеринарной медицине [Текст] / Л. Г. Пьянова, Л. К. Герунова, В. А. Лихолобов, А. В. Седанова // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2016. – № 2 (22). – С. 138-146.

112. Солдатенков, А. Т. Пестициды и регуляторы роста: прикладная и органическая химия [Текст] / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, А. Ле Туан. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 223 с.

113. Спиричев, В. Б. О биологических эффектах витамина Д [Текст] / В. Б. Спиричев // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 6. – С. 113-119.

114. Сравнительная оценка эффективности двух инсектицидных препаратов против клеща D. Gallinae [Текст] / И. А. Архипов [и др.] // Ветеринария. – 2015. – № 6. – С. 39-40.

115. Стабилизирующий эффект ангиогенина из молока на кристаллическую структуру биологических жидкостей [Текст] / Г. В. Плаксина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, № 10. – С. 40-409.

116. Талкотт, П. Токсичность средств против блох и клещей [Текст] / П. Талкотт ; под ред. Д. Бонагура // Современный курс ветеринарной медицины Кирка. − М., 2005. − С. 290-295.

117. Терапевтическая активность энтеросорбентов при экспериментальном токсическом гепатите [Текст] / А. И. Венгеровский [и др.] // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 47-50.

118. Тетерин, В. В. Лечебно-профилактические мероприятия при нематодозах маралов [Текст] / В. В. Тетерин, Д. И. Панасюк // Бюл. ВИГИС. – М., 1990. – Вып. 54. – С. 107-108.

119. Тимашева, Г. В. Особенности изменения биохимического статуса у работников, занятых в условиях химического комплекса [Текст] / Г. В. Тимашева, А. Б. Бакиров, Г. Г. Бадамшина // Здоровье населения и среда обитания. – 2013. – № 7 (244). – С. 9-13.

120. Тишков, М. Ю. Эффективность препарата «Альфамек» при гельминтозах маралов [Текст] / М. Ю. Тишков, В. И. Михайлов, О. Н. Шмакова // Аграрная наука – сельскому хозяйству : сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции : в 2 кн. – Барнаул : РИО Алтайского ГАУ, 2019. – Кн. 2. – С. 358-361.

121. Токсикологическая характеристика неоникотиноидов [Текст] / Т. В. Бойко, Л. К. Герунова, В. И. Герунов, М. Н. Гонохова // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2015. – № 4 (20). – С. 49-54.

122. Тремасов, М. Я. Профилактика и лечение отравлений животных на пастбищах [Текст] / М. Я Тремасов, К. Х. Папуниди, В. И. Степанов // Ветеринарный врач. – 2006. – № 2. – С. 11-15.

123. Углеродные энтеросорбенты, модифицированные биологически активными веществами: синтез, свойства и применение [Текст] / Л. Г. Пьянова [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 57-65.

124. Утяганова, А. М. Патогенетическая терапия при линогнатозе телят [Текст] / А. М. Утяганова // Российский электронный научный журнал. – 2015. – № 1 (15). – С. 132-139.

125. Учайкин, В. Ф. Энтеросорбция – эффективный метод этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций [Текст] / В. Ф. Учайкин, А. А. Новокшонов, Н. В. Соколова // Детские инфекции. – 2005. – № 3. – С. 39-43.

126. Фармакокоррекция иммунотоксического действия пестицидов : монография / В. И. Дорожкин [и др.]. – М. : Научная библиотека, 2018. – 200 с. : ил.

127. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных : справочник / под ред. В. Г. Макарова, М. Н. Макаровой. – СПб. : ЛЕМА, 2013. – 116 с.

128. Хабузов, И. П. Иммуномодуляторы в коррекции иммунодефицита и профилактике туберкулеза крупного рогатого скота [Текст] / И. П. Хабузов // Ветеринарная патология. – 2004. – № 1-2 (9). – С. 132-34.

129. Хлопицкий, В. П. Ущерб от смешанной инвазии коров, вызванной гиподермами и стронгилятами желудочно-кишечного тракта, и экономическая эффективность современных препаратов [Текст] / В. П. Хлопицкий, Р. Т. Сафиуллин // Российский паразитологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 79-84.

130. Хотимченко, Ю. С. Применение энтеросорбентов в медицине [Текст] / Ю. С. Хотимченко, А. В. Кропотов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 84-89.

131. Чудов, И. В. Коррекция токсического гепатоза у собак, вызванного воздействием макроциклических лактонов [Текст] / И. В. Чудов, А. Ф. Исмагилова // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 5 (97). – С. 53-57.

132. Шабалин, В. Н. Морфология биологических жидкостей человека [Текст] / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М., 2001. – 303 с.

133. Шатохина, С. Н. Морфология биологических жидкостей – новое направление в клинической медицине [Текст] / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин / Альманах клинической медицины. – 2003. – Т. IV. – С. 404-420.

134. Шварц, Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция [Текст] / Г. Я. Шварц // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 17 (7). – С. 477-486.

135. Шуклина, Е. В. Особенности эпизоотологии и система лечебно-профилактических мероприятий при ассоциативной инвазии маралов [Текст] / Е. В. Шуклина // Сиб. вестн. с.-х. науки. – Новосибирск, 2007. – № 2 (170). – С. 118-120.

136. Экологические риски формирования патологии желудочно-кишечного тракта в условиях пестицидных нагрузок : монография / В. А. Королёв, Ю. Д. Ляшев, Н. В. Иванова, Н. Е. Кирищева. – Курск : КГМУ, 2015. – 159 с.

137. Энтеросорбция в терапевтических программах различных заболеваний у детей [Текст] / Г. В. Римарчук [и др.] // Альманах клинической медицины. – 1999. – Т. 2. – С. 283-292.

138. Эффективность препарата Ивермек® OR при нематодозах птицы [Текст] / В. Е. Абрамов [и др.] // Ветеринария. – 2014. – № 6. – С. 36-38.

139. Ятусевич, А. И. Формирование возрастных паразитарных систем крупного рогатого скота в Республике Беларусь [Текст] // А. И. Ятусевич, Е. О. Ковалевская, Е. Л. Братушкина // Паразитарные системы и паразитоценозы животных : материалы V научно-практической конференции паразитоценологов. – Витебск : ВГАВМ, 2016. – С. 224-227.

140. 1000 формул клинической иммунологии [Текст] / А. М. Земсков [и др.]. – М. : Медицина для всех, 2002. – 336 с.

141. Agricultural avermectins: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning [Text] / K. Chung [et al.] // Ann Emerg Med. – 1999. – № 34. – P. 51-57.

142. Ameliorative effect of vitamin C against hepatotoxicity induced by emamectin benzoate in rats [Text] / H. Khaldoun Oularbi [et al.] // Human and Experimental Toxicology. – 2017. – № 36 (7). – P. 709-717.

143. Autophagy is upregulated in brain tissues of pigeons exposed to avermectin [Text] / J. Qu [et al.] // Ecotoxicol Environ Saf. – 2015. – Vol. 113. – P. 159-68.

144. Avermectin confers its cytotoxic effects by inducing DNA damage and mitochondria-associated apoptosis [Text] / Y. Zhang [et al.] // J Agric Food Chem. – 2016. – Vol. 64. – P. 6895-902.

145. Bai, S. H. Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin [Text] / S. H. Bai, S. Ogbourne // Chemosphere. – 2016. – Vol. 154. – P. 204-214.

146. Bishop, B. F. Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats [Text] / B. F. Bishop // Vet. Parasitol. – 2000. – № 91. – P. 163-176.

147. Bisset, S. A. Efficacy of a topical formulstion of ivermektin against naturally acguired gastrointestinal nematodes in Weaner catlle [Text] / S. A. Bisset, R. V. Drunsdon, S. Forbos // New Seland Vet. J. – 1990. – № 38. – P. 4-6.

148. Bloomquist, J. R. Chloride channels as tools for developing selective insecticides [Text] / J. R. Bloomquist // Arch Insect Biochem Physiol. – 2003. – № 54. – P. 145-56.

149. Burg, R. W. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation [Text] / R. W. Burg // Antimicrob. Agents Chemother. – 1979. – № 15. – P. 361-367.

150. Burgess, C. G. A survey of the trichostrongylid nematode species present on UK sheep farms and associated anthelmintic control practices [Text] / C. G. Burgess // Vet. Parasitol. – 2012. – № 189. – P. 299-307.

151. Cakir, T. Reconstruction and flux analysis of coupling between metabolic pathways of astrocytes and neurons: application to cerebral hypoxia [Text] / T. Cakir [et al.] / Theor. Biol. Med. Model. – 2007. – № 4 (1). – P. 18-48.

152. Campbell, W. C. An introduction to the avermectins [Text] / W. C. Campbell // N. Z. Vet. J. – 1981. – № 29. – P. 174-178.

153. Campbell, W. C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents [Text] / W. C. Campbell // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2012. – V. 13. – № 6. – P. 853-865.

154. Campbell, W. C. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent [Text] / W. C. Campbell // Science. – 1983. – №. 221. – P. 823-828.

155. Campbell, W. C. Ivermectin: an update [Text] / W. C. Campbell // Parasitol Today. – 1985. – № 1. – P. 10-16.

156. Campbell, W. C. Ivermektin and Abamectin [Text] / W. C. Campbell // Springer-Verlag. – 1989. – P. 39-45.

157. Chaccour, C. Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety [Text] / C. Chaccour, F. Hammann, N. R. Rabinovich // Malar J. – 2017. – № 16 (1). – P. 161.

158. Chandler, R. Serious Neurological Adverse Events after Ivermectin – Do They Occur beyond the Indication of Onchocerciasis? [Text] / R. Chandler // Am J Trop Med Hyg. – 2018. – № 98 (2). – P. 382-388.

159. Clinical observations in collies given ivermectin orally [Text] / A. J. Paul [et al.] // Am J Vet Res. – 1987. – № 48. – P. 684-685.

160. Clinical picture, epidemiology and outcome of *Loa*-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon [Text] / M. Boussinesq, J. Gardon, N. Gardon-Wendel, J.-P. Chippaux // Filaria J. – 2003. – № 2 (1). – P. S1-S4.

161. Clinical presentation and management of moxidectin toxicity in two dogs [Text] / N. J. Snowden, C. V. Helyar, S. R. Platt, J. Penderis // Journal of Small Animal Practice. – 2006. – № 47. – P. 620-624.

162. Colocalization of neurotransmitters in presynaptic boutons of inhibitory synapses in the lamprey spinal cord [Text] / N. P. Veselkin, V. O. Adanina, J. P. Rio, J. Reperant // Neurosci. Behav. Physiol. – 2000. – № 30. – P. 547-552.

163. Complete heart block induced by intravenous metoclopramide [Text] / R. Blanco Huerta, M. Hernandez Cabrera, I. Quinones Morales, M. A. Cardenes Santana // An. Med Interna. – 2000. – № 17 (4). – P. 222-223.

164. Concentration-dependent effect of ivermectin on adenosine triphosphatase (Atpase) activities in human erythrocytes [Text] / M. O. Aniagolu [et al.] // Asian J Med Sci. – 2012. – № 4 (2). – P. 61-65.

165. Crook, J. Co-localization of glycine and gaba immunoreactivity in interneurons in Macaca monkey cerebellar cortex [Text] / J. Crook, A. Hendrickson, F. R. Robinson // Neuroscience. – 2008. – № 141. – P. 1951-1959.

166. Crump, A. Ivermectin, wonder drug from Japan: the human use perspective [Text] / A. Crump, S. Omura // Proc. Jpn. Acad. Ser. B, Phys. Biol. Sci. – 2011. – № 87. – P. 13.

167. Cunningham, A. J. Further Improvements in the Plaque Technique for Detecting Single Antibody-Forming Cells [Text] / A. J. Cunningham, A. Szenberg // Immunology. – 1968. – № 14. – P. 599-601.

168. Cytotoxic effects of Avermectin on human HepG2 cells in vitro bioassays [Text] / Y. Zhang [et al.] // Environ Pollut. – 2017. – Vol. 220. – P. 1127-1137.

169. Damitz, R. Parenteral emulsions and liposomes to treat drug overdose [Text] / R. Damitz, A. Chauhan // Adv Drug Deliv Rev. – 2015. – № 90. – P. 12-23.

170. Davies, I. M. A review of the use of ivermectin as a treatment for sea lice [Lepeophtheirus salmonis (Krøyer) and Caligus elongates Nordmann] infestation in farmed Atlantic salmon (Salmo salar L.) [Text] / I. M. Davies, G. K. Rodger // Aquacult. Res. – 2000. – № 31. – P. 869-883.

171. Deng, Q. *Streptomyces avermitilis* industrial strain as cell factory for Ivermectin B1a production [Text] / Q. Deng // Synth Syst Biotechnol. – 2019. – № 4 (1). – P. 34-39.

172. Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat [Text] / R. L. Cowell, R. D. Tyler, J. H. Meinkoth, D. B. Denicola. – St. Louis, Missouri : Mosby, 2008. – Vol. 37. – Issue 2. – 256 p.

173. Disruption of the mouse mdr1a-p-glycopretin gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs [Text] / A. H. Schinkel [et al.] // Cell. – 1994. – № 77. – P. 491-502.

174. Dourmishev, A. L. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology [Text] / A. L. Dourmishev, L. A. Dourmishev, R. A. Schwartz // Int. J. Dermatol. – 2005 – № 44. – P. 981-988.

175. Effect of vitamin A and vitamin C on attenuation of ivermectin-induced toxicity in male Wistar rats [Text] / F. S. Hosseini Omshi [et al.] // Environmental Science and Pollution Research. – 2018. – № 25 (29). – P. 29408-29417.

176. Effects of therapeutic dose of ivermectin on plasma nitric oxide and total antioxidant capacity in rabbits [Text] / E. Atakisi, O. Atakisi, B. Topcu, M. Uzun // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2009. – № 13 (6). – P. 425-429.

177. Effects secondaires du traitement de la loase hypermicrofilarémique per l'ivermectine [Text] / M. Ducorps [et al.] // Bull Soc Pathol Exot. – 1995. – № 88. – P. 105-112.

178. Efficacy of eprinomectin against Linognathus vituli and Bovicola bovis on calves [Text] / S. Rehbein [et al.] // Vet. Rec. – 2005. – № 156. – P. 112-113.

179. Enk, C. D. Onchocerciasis: river blindness [Text] / C. D. Enk // Clin. Dermatol. – 2006. – № 24. – P. 176-180.

180. Environmental risk of ivermectin to sediment dwelling organisms [Text] / I. M. Davies, P. A. Gillibrand, J. G.McHenery, G. H. Rae // Aquaculture. – 1998. – № 163. – P. 29-46.

181. Estrada-Mondragon, A. Functional characterization of ivermectin binding sites in α1β2γ2LGABA(A) receptors [Text] / A. Estrada-Mondragon, J. W. Lynch // Front. Mol. Neurosci. – 2015. – № 8. – P. 55.

182. Fawcett, R. S. Ivermectin use in scabies [Text] / R. S. Fawcett // Am Fam Physician. – 2003. – № 68. – P. 1089-1092.

183. Fink, D. W. Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans [Text] / D. W. Fink, A. G. Porras ; W. C. Campbell (ed.) // Ivermectin and abamectin. – New York : Springer, 1989. – P. 113-130.

184. First case of ivermectin-induced severe hepatitis [Text] / O. Veit, B. Beck, M. Steuerwald, C. Hatz // Trans R Soc Trop Med Hyg. – 2006. – № 100 (8). – P. 795-797.

185. Geary, T. G. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug [Text] / T. G. Geary // Trends Parasitol. – 2005. – № 21. – P. 530-532.

186. Gfeller, R. W. Handbook of Small Amimal Toxicology and Poisoning [Text] / R. W. Gfeller, S. P. Messonnier. - St. Louis, Missouri : Mosby, 1998. – 230 p.

187. Gilbert, B. W. A Case of Ivermectin-Induced Warfarin Toxicity: First Published Report [Text] / B. W. Gilbert, J. Slechta // Hospital Pharmacy. – 2018. – № 53 (6). – P. 393-394.

188. Global programme to eliminate lymphatic filariasis: the processes underlying programme success [Text] / K. Ichimori [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2014. – № 8 (12). – P. e3328.

189. Gwaltney-Brant, S. Use of intravenous lipid emulsions for treating certain poisoning cases in small animals [Text] / S. Gwaltney-Brant, I. Meadows // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 2012. – № 42 (2). – P. 251-262.

190. Haemato-biochemical and immune-pathophysiological effects of chronic toxicity with synthetic pyrethroid, organophosphate and chlorinated pesticides in broiler chicks [Text] / U. K. Garg [et al.] // International Immunopharmacology. – 2004. – № 4. – P. 1709-1722.

191. Hautekeete, L. A. Ivermectin toxicosis in a zebra [Text] / L. A. Hautekeete, S. A. Khan, W. S. Hales // Vet Hum Toxicol. – 1998. – № 40 (1). – P. 29-31.

192. Hopper, K. Haskins Ivermectin Toxicity in 17 Collies [Text] / K. Hopper, J. Aldrich, C. Steve // J Vet Intern Med. – 2002. – № 16. – P. 89-94.

193. Horsberg, T. E. Avermectin use in aquaculture [Text] / T. E. Horsberg // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2012. – № 13. – P. 1095-1102.

194. Hovda, L. R. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats [Text] /L. R. Hovda, S. B. Hooser // Vet Clin Small Anim. – 2002. – № 32. – P. 455-467.

195. Human pharmacokinetics of orally taken ivermectin [Text] / Q. C. Long, B. Ren, S. X. Li, G. X. Zeng // J. Clin. Pharmacol. – 2001. – № 17. – P. 203-206.

196. Identification of a P-glycoprotein-deficient subpopulation in the CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism [Text] / D. R. Umbenhauer [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 1997. – Vol. 146. – P. 88-94.

197. Identification of two novel *Drosophila melanogaster* histamine-gated chloride channel subunits expressed in the eye [Text] / Y. Zhang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – № 277. – P. 2000-2005.

198. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent [Text] / J. C. Chabala [et al.] // J Med Chem. – 1980. – № 23. – P. 1134-1136.

199. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with *Onchocerca volvulus*[Text] / O. Z. Baraka [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 1996. – № 50. – P. 407-410.

200. Ivermectin efficacy against Biomphalaria, intermediate host snail vectors of Schistosomiasis [Text] / N. Katz [et al.] // J Antibiot. – 2017. – № 70 (5). – P. 680-684.

201. Ivermectin induced Stevens – Johnsons syndrome: a case report [Text] / D. Aroke [et al.] // BMC Res Notes. – 2017. – № 10. – 179-182.

202. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene [Text] / K. L. Mealey, S. A. Bentjen, J.M. Gay, G. H. Cantor // Pharmacogenetics. – 2001. – №. 11. – P. 727-733.

203. Ivermectin toxicity in an Australian Shepherd Dog with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity in collies [Text] / O. L. Nelson, E. Carsten, S. A. Bentjen, K. L. Mealey // J Vet Intern Med. – 2003. – № 17. – P. 354-356.

204. Jackson, H. C. Ivermectin asa systemic insecticide Reviews [Text] / H. C. Jackson // Parasitology today. – 1989. – № 5 (5). – P. 146-156.

205. Juarez, M. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug [Text] / M. Juarez, A. Schcolnik-Cabrera, A. Dueñas-Gonzalez // Am J Cancer Res. – 2018. – № 8 (2). – P. 317-331.

206. Kaplan, A. The use of IV lipid emulsion for lipophilic drug toxicities [Text] / A. Kaplan, M. Whelan // Journal of the American Animal Hospital Association. – 2012. – № 48. – P. 1-27.

207. Khoo, A. L. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production [Text] / A. L. Khoo, L. Y. Chai // Cytokine. – 2011. – № 55 (2). – P. 294-300.

208. Kim, I. W. Relationship between drugs and functional activity of various mammalian P-glycoproteins (ABCB1) [Text] / I. W. Kim, C. Booth-Genthe, S. V. Ambudkar // Mini Rev Med Chem. – 2008. – № 8. – P. 193-200.

209. Kim, J. S. Clinical signs of ivermectin toxicity and the efficacy of antigabaergic convulsants as antidotes for ivermectin poisoning in epileptic chickens [Text] / J. S. Kim, E. C. Crichlow // Vet Hum Toxicol. – 1995. – № 37 (2). – P. 122-126.

210. Klotz, U. Ivermectin binds avidly to plasma proteins [Text] / U. Klotz, J. E. Ogbuokiri, P. O. Okonkwo // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1990. – № 39. – P. 607-608.

211. Krishna, D. R. Determination of ivermectin in human plasma by high-performance liquid chromatography [Text] / D. R. Krishna, U. Klotz // Arzneimittelforschung. – 1993. – № 43. – P. 609-611.

212. Laing, R. Ivermectin – Old Drug, New Tricks? [Text] / R. Laing, V. Gillan, E. Devaney // Trends Parasitol. – 2017. – № 33 (6). – P. 463-472.

213. Lankas, G. R. Toxicology. In: Ivermectin and avermectin [Text] / G.R. Lankas, L.R. Gordon ; W.C. Campbell (ed.) // NY : Springer-Verlag, 1989. – P. 89-112.

214. Lewis, D. T. Ivermectin toxicosis in a kitten [Text] / D. T. Lewis, S. R. Merchant, T. M. Neer // J Am Vet Med Assoc. – 1994. – № 205 (4). – P. 584-586.

215. Lipid infusion in the management of poisoning: a report of 6 canine cases [Text] / N. Bates [et al.] // Vet Rec. – 2013. – № 172 (13). – P. 339.

216. Lovell, R. A. Ivermectin and piperazine toxicoses in dogs and cats [Text] / R. A. Lovell // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 1990. – № 20 (2). – P. 453-468.

217. Lynagh, T. Molecular mechanisms of Cys-loop ion channel receptor modulation by ivermectin [Text] / T. Lynagh, J. W. Lynch // Front. Mol. Neurosci. – 2012. – № 5. – P. 60.

218. Maher, J. M. Induction of the multidrug resistance-associated protein family of transporters by chemical activators of receptor-mediated pathways in mouse liver [Text] / J. M. Maher, X. Cheng, A. L. Slitt // Drug Metab Dispos. – 2005. – № 33. – P. 956-962.

219. Mammalian motor neurons corelease glutamate and acetylcholine at central synapses [Text] / H. Nishimaru [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2005. – № 102. – P. 5245-5249.

220. Martin, R. I. Ivermectin induces cation channels in isolated patches of Ascaris muscle [Text] / R. I. Martin, A. J. Pennington // J. Physiol. – 1989. – P. 83.

221. McArthur, M. J. Herding the U.S. cattle industry toward a paradigm shift in parasite control [Text] / M. J. McArthur, C. R. Reinemeyer // Vet. Parasitol. – 2014. – № 204. – P. 34-43.

222. Mealey, K. L. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the northwestern United States [Text] / K. L. Mealey, S. A. Bentjen, D. K. Waiting // American Journal of Veterinary Research. – 2002. – № 63. – P. 479-481.

223. Meinking, T. L. The treatment of scabies with ivermectin [Text] / T. L. Meinkin // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 333. – P. 26-30.

224. Merola, V. M. Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study [Text] / V. M. Merola, S. Khan, S. Gwaltney-Brant // J Am Anim Hosp Assoc. – 2009. – № 45. – P. 106-111.

225. Merola, V. M. Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats [Text] / V. M. Merola, P. A. Eubig // Vet Clin Small Anim. – 2018. – № 48 (6). – P. 991-1012.

226. Molecular structure and physiological function of chloride channels [Text] / T. J. Jentsch, V. Stein, F. Weinreich, A. A. Zdebik // Physiol. Rev. – 2002. – № 82. – P. 503-568.

227. Moloney, M. G. Excitatory amino acids [Text] / M. G. Moloney // Natural Product Reports. – 2002. – P. 597-616.

228. Multi-drug resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites [Text] / C. Cordon-Cardo [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1989. – № 86. – P. 695-698.

229. Nagpal, S. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands [Text] / S. Nagpal, S. Na, R. Rathnachalam // Endocr Rev. – 2005. – № 26. – P. 662-687.

230. Nakao, T. Comparison between the modes of action of novel meta-diamide and macrocyclic lactone insecticides on the RDL GABA receptor [Text] / T. Nakao, S. Banba, K. Hirase // Pesti. Biochem. Physiol. – 2015. – № 120. – P. 101e108.

231. Neurotoxic effects of ivermectin administration in genetically engineered mice with targeted insertion of the mutated canine ABCB1 gene [Text] / K. L. Orzechowski [et al.] // Am J Vet Res. – 2012. – № 73 (9). – P. 1477-1484

232. Ngwasiri, C. A. Ivermectin-induced fixed drug eruption in an elderly Cameroonian: a case report [Text] / C. A. Ngwasiri, M. H. Abanda, L. N. Aminde // J Med Case Rep. – 2018. – № 12. – P. 254-259.

233. Norman, A. W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future [Text] / A. W. Norman, R. Bouillon // Exp. Biol. Med. – 2010. – № 235 (9). – P. 1034-1045.

234. Ocular findings after ivermectin treatment of patients with high *Loa loa* microfilaremia [Text] / G. Fobi [et al.] // Ophthalmic Epidemiol. – 2000. – № 7. – P. 27-39.

235. Omura, S. Ivermectin and malaria control [Text] / S. Omura, A. Crump // Malar J. – 2017. – № 16. – P. 172.

236. Ōmura, S. The life and times of ivermectin: a success story [Text] / S. Ōmura, A. Crump // Nat Rev Microbiol. – 2005. – № 2. – P. 984-989.

237. Orange juice decreases the oral bioavailability of ivermectin in healthy volunteers [Text] / S. R. Vanapalli [et al.] // Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. – Washington, 2003. – № 73 (2). – P. 94.

238. Ozdil, D. Polymers for medical and tissue engineering applications [Text] / D. Ozdil, H. M. Aydin // J. Chem. Technol. Biotechnol. – 2014. - № 89. - P.1793-1810.

239. Persistent coma in *Strongyloides* hyperinfection syndrome associated with persistently increased ivermectin levels [Text] / D. J. Van Westerloo [et al.] // Clin Infect Dis. – 2014. – № 58. – P. 143-144.

240. *Plasmodium falciparum* signal recognition particle components and anti-parasitic effect of ivermectin in blocking nucleo-cytoplasmic shuttling of SRP [Text] / M. Panchal [et al.] // Cell Death Dis. – 2014. – № 16. – P. e994.

241. Pooda, S. H. Decrease in survival and fecundity of *Glossina palpalis gambiensis* vanderplank 1949 (Diptera: Glossinidae) fed on cattle treated with single doses of ivermectin [Text] / S. H. Pooda //Parasites Vectors. – 2013. – № 6. – P. 165.

242. Prichard, R. Moxidectin and the avermectins: consanguinity but not identity [Text] / R. Prichard // Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist. – 2012. – № 2. – P. 134-153.

243. Prolongation of prothrombin time with ivermectin [Text] / M. M. Homeida [et al.] // Lancet. – 1988. – № 1. – P. 1346-1347.

244. Prosser, D. E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D [Text] / D. E. Prosser, G. Jones // Trends Biochem Sci. – 2004. – № 29 (12). – P. 664-673.

245. Reversible silencing of neuronal excitability in behaving mice by a genetically targeted, ivermectin-gated Cl- channel [Text] / W. Lerchner [et al.] // Neuron. – 2007. – № 54. – P. 35-49.

246. Robben, J. H. Lipid Therapy for Intoxications [Text] / J. H. Robben, M. A. Dijkman // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 2017. – № 47 (2). – P. 435-450.

247. Roder, J. D. An overview of ivermectin toxicosis [Text] / J. D. Roder, E. L. Stair // Veterinary and Human Toxicology. – 1998. – № 40 (6). – P. 369-370.

248. Rousseau, F. The glycine transporter GlyT2 controls the dynamics of synaptic vesicle refilling in inhibitory spinal cord neurons [Text] / F. Rousseau, K. R. Aubrey, S. Supplisson // J. Neurosci. – 2008. – № 28. – P. 9755-9768.

249. Seal, R. P. Functional implications of neurotransmitter co-release: glutamate and GABA share the load [Text] / R. P. Seal, R. H. Edwards // Curr. Opin. Pharmacol. – 2006. – № 6. – P. 114-119.

250. Shoop, W. L. Eprinomectin: a novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle [Text] / W. L. Shoop // Int. J. Parasitol. – 1996. – № 26. – P. 1237-1242.

251. Sieghart, W. Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes [Text] / W. Sieghart // Adv Pharmacol. – 2006. – № 54. – P. 231-263.

252. Small Animal Toxicology [Text] / G. D. Osweiler, L. R. Hovda, A. G. Brutlag, J. A. Lee // Ames, Iowa : Blackwell, 2011. – 701 p.

253. Somogyi, J. 2006. Functional significance of co-localization of GABA and Glu in nerve terminals: a hypothesis [Text] / J. Somogyi // Curr. Top. Med. Chem. – 2006. – № 6. – P. 969-973.

254. Sparks, T. C. IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management [Text] / T. C. Sparks, R. Nauen // Pesticide Biochemistry and Physiology. – 2015. – Vol. 121. – P. 122-128.

255. Stabilization of the GluCl ligand-gated ion channel in the presence and absence of ivermectin [Text] / O. Yoluk [et al.] // Biophys. J. – 2013. – № 105. – P. 640-647.

256. Stratford, C. H. A questionnaire study of equine gastrointestinal parasite control in Scotland [Text] / C. H. Stratford // Equine Vet. J. – 2014. – № 46. – P. 25-31.

257. Suspected ivermectin toxicosis in a miniature mule foal causing blindness [Text] / C. E. Plummer [et al.] // Vet Ophthalmol. – 2006. – № 9 (1). – P. 29-32.

258. Swor, T. M. Ivermectin toxicosis in three adult horses [Text] / T. M. Swor, J. L. Whittenburg, M. K. Chaffin // J Am Vet Med Assoc. – 2009. – № 235 (5). – P. 558-562.

259. Tan, J. Agonist actions of neonicotinoids on nicotinic acetylcholine receptors expressed by cockroach neurons [Text] / J. Tan, J. J. Galligan, R. M. Hollingworth // Neurotoxicology. – 2007. – Vol. 28 (4). – P. 829-842.

260. Targeted delivery of pesticides using biodegradable polymeric nanoparticles [Text] / A. De, R. Bose, A. Kumar, S. Mozumdar. – Springer, 2018. – 99 p.

261. Taylor, H. R. The status of ivermectin in the treatment of human onchocerciasis [Text] / H. R. Taylor, B. M. Greene // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1989. – № 41. – P. 460-466.

262. The effects of emamectin benzoate or ivermectin spiked sediment on juvenile American lobsters (Homarus americanus) [Text] / D. Daoud, A. McCarthy, C. Dubetz, D. E. Barker // Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2018. – Vol. 163. – P. 636-645.

263. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans – a mini-review [Text] / A. G. Canga [et al.] // AAPS J. – 2008. – № 10 (1). – P. 42-46.

264. The toxicity effect of selected drugs in animals [Text] / V. M. Hunchak [et al.] // Науковий вісник ЛНУВЬБТ імені С.З. Іжицького. – 2014. – № 16 (2). – P. 369-384.

265. The transcription factor NHR-8: A new target to increase ivermectin efficacy in nematodes [Text] / C. Ménez [et al.] // PLoS Pathog. – 2019. – № 15 (2). – P. e1007598.

266. The treatment of bovine sarcoptic mange (Sarcoptes scabiei var. bovis) using eprinomectin extended-release injection [Text] / M. Vissera, M. Löwensteinb, S. Yoonc, S. Rehbeina // Veterinary Parasitology. – 2013. – № 192 (4). – P. 359-364.

267. The use of intravenous lipid emulsion as an antidote in veterinary toxicology [Text] // A. L. Fernandez [et al.] // Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. – 2011. – № 21. – P. 309-320.

268. Tiwari, R. M. Veterinary Toxicology [Text] / R. M. Tiwari, M. Sinha. – Jaipur : Oxford Book Company, 2010. – P. 17-38.

269. Toxicity of abamectin and doramectin to soil invertebrates [Text] / L. Kolar, N. Kožuh Eržen, L. Hogerwerf, C. A. van Gestel // Environmental Pollution. – 2008. – № 151 (1). – P. 182-189.

270. Turner, M. J. Mode of action of ivermectin [Text] /M. J. Turner, J. M. Schaeffer // Ivermectin and Abamectin. – 1989. – P. 73-88.

271. Türkan, F. The toxicological impact of some avermectins on human erythrocytes glutathione Stransferase enzyme [Text] / F. Türkan, Z. Huyut, M. N. Atalar // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2018. – P. e22205.

272. Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats [Text] / G. Muhammad, J. Abdul, M. Z. Khan, M. Saqib // Vet Hum Toxicol. – 2004. – № 46 (1). – P. 28-29.

273. Van Voorhis, W. C. Profile of William C. Campbell, Satoshi Omura, and Youyou Tu, 2015 Nobel Laureates in Physiology or Medicine [Text] / W. C. Van Voorhis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2015. – № 112. – P. 15773-15776.

274. Vigilance for veterinary medicinal products: declarations of adverse reactions in the year 2009 (in German) [Text] / C. R. Muntener [et al.] //Schweiz Arch Tierheilkd. – 2010. – № 152. – P. 575-583.

275. Whitworth, J. A. A field study of the effect of ivermectin on intestinal helminths in man [Text] / J. A. Whitworth // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1991. – № 85. – P. 232-234.

276. Wolstenholme, A. J. Glutamate-gated chloride channels [Text] / A. J. Wolstenholme // J. Biol. Chem. – 2012. – № 287. – P. 40232-40238.

277. Woodward, K. N. Toxicity in Animals: Target Species [Text] / K. N. Woodward // Curr Pharm Biotechnol. – 2012. – № 13 (6). – P. 952-968.

278. Xie, W. Antioxidant activity of water-soluble chitosan derivates [Text] / W. Xie, P. Xu, Q. Lin // Bioorg. Med. Chem. Letters. – 2001. – № 11 (13). – P. 1699-1701.

279. Yang, C. C. Acute human toxicity of macrocyclic lactones [Text] / C. C. Yang // Curr Pharm Biotechnol. – 2012. – № 13 (6). – P. 999-1003.

280. Yu, S. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development [Text] / S. Yu, M. Cantorna // ProcNatlAcadSci USA. – 2008. – № 105. – P. 5207-5212.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на изобретение «Способ профилактики отравлений у животных»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2674772

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ У ЖИВОТНЫХ

Патентообладатели: ***Герунов Тарас Владимирович (RU), Герунова Людмила Карповна (RU), Тарасенко Анна Александровна (RU)***

Авторы: ***Герунов Тарас Владимирович (RU), Герунова Людмила Карповна (RU), Тарасенко Анна Александровна (RU)***

Заявка № **2017139061**
Приоритет изобретения **09 ноября 2017 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **13 декабря 2018 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **09 ноября 2037 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Патент на изобретение «Способ энтеросорбции при остром отравлении животных ивермектином»

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2681571

Способ энтеросорбции при остром отравлении животных ивермектином

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина (ФГБОУ ВО Омский ГАУ) (RU)***

Авторы: ***Герунова Людмила Карповна (RU), Герунов Тарас Владимирович (RU), Пьянова Лидия Георгиевна (RU), Тарасенко Анна Александровна (RU), Дроздецкая Мария Сергеевна (RU)***

Заявка № **2018108992**
Приоритет изобретения **13 марта 2018 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **11 марта 2019 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **13 марта 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акт о проведении исследования

УТВЕРЖДАЮ
ПредседательСПК«Пушкинский»
_____ В.Е. Вальтер
«15» мая 2019г.

Акт
о проведении исследования по изучению влияния противопаразитарной обработки препаратом Баймек® на гематологические и биохимические показатели крупного рогатого скота с последующей фармакокоррекцией

Мы, нижеподписавшиеся главный ветеринарный врач СПК«Пушкинский» Лоскутов Н.Ю.,главный зоотехник СПК «Пушкинский» Гудков В.В.и аспирант ФГБОУ ВО Омский ГАУ Тарасенко А.А., на базе СПК«Пушкинский» Омского района Омской области в апреле 2019г. провели профилактическую обработку крупного рогатого скота черно-пестрой породы (20 телятв возрасте 1,5-2 месяцев) противопаразитарным препаратом Баймек®(ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», Россия, г. Владимир) с последующей фармакологической коррекциейпрепаратами Нуклеопептид (ООО «Экохимтех», г. Уфа), Полисорб ВП(АО «Полисорб», Россия, г. Копейск) и Аквадетрим® (МеданаФарма Акционерное общество, Польша).

Для проведения гематологических и биохимических исследований забор крови у телят осуществляли дважды: до обработки Баймеком и через 7 дней после проведения противопаразитарной обработки и фармакокоррекции. Отбор проб крови осуществляли из яремной вены. Исследования проводили в Бюджетном учреждении Омской области «Омская областная ветеринарная лаборатория». Гематологическое исследование осуществлялина анализаторе Sysmex-2000I (Япония), биохимическое исследование сыворотки крови животных – на анализаторе «ScreenMaster-Plus» фирмы «HospitexDiagnostics» (Италия) с определением следующих показателей: общего белка, альбуминов, глобулинов и их соотношения, общего билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ).

В результате проведенных исследований было установлено,что однократная противопаразитарная обработка препаратом Баймек®приводит к развитию лейкоцитоза и тромбоцитопении, увеличению в сыворотке крови билирубина, общего белка и повышению активности АлАТ. Коррекция Нуклеопептидом, Полисорбом ВП и Аквадетримом в производственных условиях позволяет минимизировать развитие указанных изменений.

Главный ветеринарный врач
СПК«Пушкинский» Лоскутов Н.Ю.

Главный зоотехник
СПК «Пушкинский» Гудков В.В.

Аспирант ФГБОУ ВО Омский ГАУ Тарасенко А.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Акт внедрения в производство научно-исследовательской работы

УТВЕРЖДАЮ
Председатель СПК «Пушкинский»
_____ В.Е. Вальтер
«17» июня 2019 г.

АКТ
внедрения в производство научно-исследовательской работы «Комбинированная фармакологическая коррекция побочных и токсических эффектов Баймека у животных»

Мы, нижеподписавшиеся главный ветеринарный врач СПК «Пушкинский» Лоскутов Н.Ю., главный зоотехник СПК «Пушкинский» Гудков В.В., профессор кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерстваФедерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» (ФГБОУ ВО Омский ГАУ), доктор ветеринарных наук Герунова Л.К.; аспирант кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО Омский ГАУ Тарасенко А.А.,составили настоящий акт о том, что вСПК «Пушкинский» Омского района Омской области внедрены результаты научно-исследовательской работы аспиранта Тарасенко А.А. «Комбинированная фармакологическая коррекция побочных и токсических эффектов Баймека у животных».

Работа выполнялась в апреле 2019году на базесельскохозяйственного производственного кооператива «Пушкинский» Омского района Омской области.Гематологические и биохимическиеисследования проводили в Бюджетном учреждении Омской области «Омская областная ветеринарная лаборатория».

Объектом исследования служили 20 телят черно-пестрой породы в возрасте 1,5-2 месяцев.По принципу аналогов было сформировано 2 группы животных по 10 голов в каждой: контрольная и опытная.Животных обеих групп подвергали однократной обработке противопаразитарным препаратом Баймек®. После обработки Баймеком телятам опытной группы вводили внутримышечно Нуклеопептид в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 3 дней, перорально задавали Полисорб ВП (методом выпаивания) в дозе 300 мг/кг/сут и Аквадетрим® (на корень языка) по 2 тыс. МЕ/гол/сут в течение 7 дней. Применение корригирующих препаратов в опытной группе начинали в день проведения профилактической обработки.

Забор крови у телят осуществляли дважды: до обработки Баймеком и через 7 дней после проведения противопаразитарной обработки и фармакокоррекции.

При анализе показателей контрольной и опытной групп были получены следующие результаты. Через 7 дней после противопаразитарной обработки у телятна фоне достоверного повышения абсолютного содержания лимфоцитов и моноцитов регистрировали статистически значимое увеличение количества лейкоцитов в крови. Относительное содержание лимфоцитов и моноцитов после обработки животных препаратом Баймек также увеличилось на 23,2 % и 76,5 % соответственно. Однако количество гранулоцитов на 7-е сутки после обработки уменьшилось в 1,5 раза. Отмечено снижение содержания тромбоцитов по сравнению с фоновыми показателями, их количество уменьшилось на 39,4 %. После обработки Баймеком также регистрировали угнетение эритроидного ростка кроветворения, что подтверждает достоверное снижение количества эритроцитов в крови животных, не получавших препаратов для коррекции, на 8 % по сравнению с фоновыми показателями.Снижение количества красных клеток крови компенсировалось повышением концентрации гемоглобина на 5,8 % в сравнении с показателем до обработки.

Через 7 суток после профилактической обработки Баймеком у животных контрольной группы установлено достоверное повышение содержания общего белка в сыворотке крови на 6,4 %. Содержание в сыворотке крови телят аланинаминотрансферазы также повысилось по сравнению с фоновыми значениями до обработки препаратом на 29,6 %. Уровень общего билирубина у животных контрольной группы после обработки Баймеком повысился в 2 раза.

В группе животных, обработанных противопаразитарным препаратом с последующей фармакокоррекцией, напротив, 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. Количество тромбоцитов в опытной группе снизилось лишь на 23,7 % по сравнению с аналогичным показателем до обработки Баймеком. Содержание общего белка в сыворотке крови, равно как и уровень альбуминов и глобулинов, приближается к значению аналогичных показателей сыворотки крови животных до обработки. Уровень аланинаминотрансферазы вырос на 14,3 % по сравнению с фоновыми значениями, однако её содержание в сыворотке крови опытных животных было ниже аналогичного показателя у животных контрольной группы.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные указывают, что однократное введение Баймека животным в рекомендуемой терапевтической дозе

вызывает изменение морфобиохимических показателей, что проявляется развитием лейкоцитоза с повышением уровня лимфоцитов, увеличением количества общего билирубина и повышением активности аланинаминотрансферазы. Применение Нуклеопептида, Полисорба ВП и Аквадетримапозволяет нивелировать отмеченные в результате исследований изменения до референтных значений.

Результаты исследований, проведенныхв СПК«Пушкинский» Омского района Омской области позволяют рекомендовать использование Нуклеопептида, Полисорба ВП и Аквадетрима для коррекции нежелательных эффектов Баймека у животных в период массовых профилактических противопаразитарных обработок с целью сохранения здоровья и продуктивности животных.

Научные результаты производственного опыта, полученные аспирантом кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ Омский ГАУТарасенко А.А., подтверждают специалистыСПК«Пушкинский» Омского района Омской области: главный ветеринарный врач Лоскутов Н.Ю., главный зоотехник Гудков В.В.

Главный ветеринарный врач
СПК «Пушкинский» Н.Ю. Лоскутов

Главный зоотехник
СПК «Пушкинский» В.В. Гудков

Профессор кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВО Омский ГАУ, д-р ветеринар.наук, профессор Л.К. Герунова

Аспирант кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства ФГБОУ ВООмский ГАУ А.А. Тарасенко

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Справка о внедрении в учебный процесс материалов научно-исследовательской работы

Утверждаю
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Омский ГАУ
_____Ю.И. Новиков
«14» июня 2019 г.

СПРАВКА

Дана Тарасенко Анне Александровне в том, что материалы её научно-исследовательской работы «Комбинированная фармакологическая коррекция побочных и токсических эффектов Баймека у животных» внедрены в учебный процесс кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» и используются при проведении лекционных и практических занятий по дисциплинам «Ветеринарная фармакология. Токсикология», «Клиническая фармакология».

Заведующая кафедрой диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, д-р ветеринар. наук, доцент Т.В. Бойко