

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР – ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ВЕТЕРИНАРИИ ИМЕНИ К.И. СКРЯБИНА И Я.Р. КОВАЛЕНКО»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН)

На правах рукописи

ИСКАНДАРОВА Салмиханум Самурхановна

**ЗАЩИТНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ
ЖИВОТНЫХ НА ОСНОВЕ АЗОТНОКИСЛОГО ЛАНТАНА**

4.2.2. Санитария, гигиена, экология, ветеринарно-санитарная экспертиза и
биобезопасность

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель
доктор биологических наук,
И.Ю. Ездакова

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Характеристика биологических свойств солей лантаноидов	14
1.2. Применение солей лантаноидов в медицине и биологии.....	19
1.3. Этиологические факторы маститов у коров и меры борьбы..	23
1.4. Лантаноиды при кожной патологии у животных.....	29
1.5. Заключение	35
2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Материалы и методы исследований.....	39
2.2. Результаты исследований.....	43
2.2.1. Изучение биологических свойств лантана.....	43
2.2.2. Результаты исследования азотнокислого лантана на гепатотоксичность.....	48
2.2.3. Изучение бактерицидных свойств солей лантаноидов.....	49
2.3. Воздействие АКЛ на иммунобиологические реакции	52
2.3.1. Влияние АКЛ на антителогенез.....	52
2.3.2. Действие азотнокислого лантана на показатели фагоцитоза	56
2.3.3. Коэффициент селезенки	58
2.3.4. Влияние АКЛ на гиперчувствительность немедленного и замедленного типа.....	60
2.3.5. Оценка защитных свойств азотнокислого лантана на лабораторных животных	62
2.4. Разработка защитно-профилактических средств на основе АКЛ для профилактики мастита и защиты кожных покровов от воздействия агрессивных факторов внешней среды.....	64
2.4.1. Защитно-профилактическое средство на основе АКЛ для профилактики маститов у крупного рогатого скота.....	64
2.4.2. Изучение регенерирующих свойств образцов защитно-профилактического средства (ЗПС).....	67
2.4.3. Характеристика кожно-раздражающего действия	68
2.4.4. Определение аллергического действия.....	68
2.4.5. Изучение канцерогенной активности защитно-профилактического средства на основе АКЛ.....	69
2.4.6. Изучение бактериостатической активности in vitro.....	71

2.4.7. Оценка бактерицидной активности защитно-профилактического средства <i>in vitro</i>	72
2.4.8. Изучение эффективности защитно-профилактического средства для профилактики маститов в производственных условиях.....	73
2.4.9. Изучение стабильности свойств защитно-профилактического средства.....	75
2.5. Защитно-профилактическое средство на основе АКЛ для защиты кожных покровов домашних животных от неблагоприятных факторов внешней среды.....	76
2.5.1. Изучение возможности профилактики трансдермального заражения бруцеллами.....	77
2.5.2. Испытание защитно-профилактического средства на основе АКЛ на домашних животных.....	82
2.5.3. Исследование защитно-профилактического средства на основе АКЛ при муцинозе.....	84
2.5.4. Исследование защитно-профилактического средства для защиты лап собак от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды.....	85
2.5.5. Изучение защитно-профилактического средства на основе АКЛ для профилактики и лечения кожной патологии сельскохозяйственных животных.....	86
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	88
4. ВЫВОДЫ.....	101
5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	102
6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	103
7. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
8. ПРИЛОЖЕНИЯ.....	129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКЛ – азотнокислый лантан

ВД – вирусная диарея

ВЛКРС – вирус лейкоза крупного рогатого скота

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ГНТ – гиперчувствительность немедленного типа

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИС – индекс стимуляции

ИРТ – инфекционный ринотрахеит

ЗПС – защитно-профилактическое средство

LPS – липополисахарид

МПА – мясопептонный агар

м.к. – микробные клетки

ПАФ – полный адъювант Фрейнда

РА – реакция агглютинации

РЗЭ – редкоземельные элементы

ЦПД – цитопатическое действие

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа – многофункциональный провоспалительный цитокин

IL-1 β – интерлейкин 1, бета — провоспалительный цитокин

LaCl – соль металла лантана и соляной кислоты

NF- κ B — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла

мас.% – массовая доля вещества в смеси выраженная со знаменателем 100 в процентах

1.ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Поиск лекарственных средств и создание на их основе новых эффективных препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний является одной из важных задач медицины и ветеринарии. В плане профилактики и лечения патологических состояний, связанных с повреждением и поражением кожных покровов (ожогов, ран, порезов, воспалений, нагноений травматической или инфекционной этиологии и т.д.), осложненных патогенной микрофлорой, используется широкая номенклатура препаратов, включающая антисептические, ферментные и витаминные лечебно-профилактические средства, антибиотики. В последнее время, на фоне все большего распространения микроорганизмов, устойчивых к различным антибиотикам, альтернативные антибактериальные средства приобретают особую актуальность.

Среди патологий, наносящих существенный ущерб животноводству, мастит коров занимает лидирующее положение. Это широко распространённое заболевание молочной железы, вызываемое в основном стафилококками и стрептококками и сопровождающееся воспалением, приводящим к гипогалактии, с последующей атрофией пораженной четверти вымени и выбраковкой животного [2, 14, 66, 143, 144, 156, 158, 160, 201]. Учитывая повсеместное распространение стафилококков и стрептококков во внешней среде, их выраженный тропизм к тканям молочной железы, проведение профилактических мероприятий, с использованием новых защитно-профилактических средств в общем комплексе мер борьбы с этим заболеванием, имеет первостепенное значение.

Для профилактики маститов у коров широко используется интрацистернальная обработка вымени антимикробными средствами – антибиотиками, сульфаниламидными, нитрофурановыми и другими средствами [49, 68, 101, 171]. Длительно используемые антибиотики для интрацистернального введения (пенициллин, стрептомицин, эритромицин, левомицетин, тетрациклин, цефкином и др.) формирует у возбудителей

маститита адаптацию к применяемым антибиотикам [14, 22, 19, 113, 164]. Кроме того, значительная часть антибиотиков попадает в молоко, что снижает его диетические и потребительские свойства, а у сенсibilизированных людей вызывать аллергические реакции [13, 21, 36, 98].

Степень разработанности темы

Особое место в арсенале известных ранозаживляющих, противовоспалительных, бактерицидных, подсушивающих и вяжущих средств занимают неорганические и органические соединения, содержащие биологически активные металлы различных групп. Например, основная висмутовая соль галловой кислоты, основной ацетат алюминия, алюмокалиевые квасцы, ацетат свинца, дихлорид, оксицианид, амидохлорид и окись ртути, сульфат и нитрат меди, нитрат и хлорид серебра, протаргол, колларгол и др. [16, 34, 61, 180].

Для лечения патологических состояний, связанных с повреждающим действием избытка ионов кальция, представляют большой интерес соединения редкоземельных элементов (РЗЭ) или солей лантаноидов [26, 43, 52, 62, 63].

Обусловлено это наличием у них таких свойств, как антикоагулянтная активность, способность к замещению ионов кальция, способность образовывать комплексы с анионами, содержащими кислород, стимулирующее действие на синтез ДНК и РНК, антибактериальное, противовоспалительное, антиоксидантное действие, мембраностабилизирующий эффект [44, 45, 46, 102, 131, 185]. Учитывая уникальные свойства лантаноидов, разработан ряд препаратов на основе солей редкоземельных металлов, обладающих ранозаживляющими и защитными для разных типов кожи свойствами [5, 6, 65].

Таким образом, изучение возможности использования свойств редкоземельных элементов для профилактики и лечения различных заболеваний является актуальной задачей.

Цели и задачи исследования. Целью исследования являлось изучение биологических и бактерицидных свойств азотнокислого лантана (АКЛ) и разработка на его основе защитно-профилактических для профилактики мастита коров и защиты кожных покровов у мелких домашних животных.

Для достижения указанной цели в работе были поставлены следующие задачи:

1. Изучить бактерицидные свойства азотнокислого лантана
2. Определить влияние лантановидов на иммунореактивность организма
3. Дать характеристику воздействию азотнокислого лантана на гиперчувствительность немедленного и замедленного типа
4. Провести оценку протективной активности препарата на основе АКЛ при маститах у коров
5. Изучить возможность использования препарата на основе АКЛ при профилактике кожных патологий у животных

Научная новизна. Экспериментально обоснован защитный эффект АКЛ при бактериальных поражениях кожных покровов у сельскохозяйственных и домашних животных.

Изучены биологические свойства АКЛ и разработаны на его основе для ветеринарной практики новые препараты для профилактики и лечения маститов и кожной патологии мелких домашних и сельскохозяйственных животных.

Подобрана оптимальная схема использования АКЛ для профилактики мастита у сельскохозяйственных животных и защиты кожных покровов у мелких домашних животных.

Разработаны патенты на изобретение:

1. Средство для профилактики мастита у крупного рогатого скота /Искандарова С.С., Бондаренко В.З., Федоров А.И., Искандаров М.И., Горбатов А.В., Имашева М.А., Альбертян М.П., Гулюкин М.И. // патент на изобретение RUS 2605631 28.10.2015 [101];

2. Средство для защиты лап собак от агрессивных факторов внешней среды /Гулюкин М.И., Федоров А.И., Искандарова С.С., Бондаренко В.З., Искандаров М.И., Имашева М.А. // патент на изобретение RUS 2589698 31.10. 2014. [100].

Теоретическая и практическая ценность работы. Показано, что лантаноиды обладают иммуностимулирующим действием. Установлено повышение функциональной активности нейтрофилов в крови животных, зараженных ВЛКРС.

Изучено и предложено для ветеринарной практики защитно-профилактическое средство на основе АКЛ в форме мази для профилактики мастита у сельскохозяйственных животных и защиты кожных покровов у мелких домашних животных.

Разработано методическое пособие «Разработка лекарственной формы препарата на основе редкоземельных металлов для защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды», утвержденное Заместителем академика–секретаря Отделения сельскохозяйственных наук РАН – руководителем секции зоотехнии и ветеринарии, академиком РАН В.В. Калашниковым.

Разработана нормативная документация: Стандарт организации (СТО); инструкция по применению и регламент по лабораторному изготовлению защитно-профилактического средства для профилактики мастита у сельскохозяйственных животных и защиты кожных покровов у мелких домашних животных.

Методология и методы исследования. Методология диссертационной работы спланирована в соответствии с целью и задачами исследования. Основными направлениями научно-исследовательской работы являлись вопросы изучения свойств солей лантаноидов в плане использования их в качестве действующего вещества в профилактических средствах, обладающих противовоспалительными и восстанавливающими свойствами с целью использования для профилактики и лечения кожной патологии и

маститов у сельскохозяйственных и домашних животных. Для достижения поставленной цели и обоснования применения полученных результатов использованы адекватные методологические приемы.

В работе использованы клинические, патологоанатомические, микробиологические, серологические и иммунологические методы исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Результаты выполненной работы вошли в ежегодные отчеты Экспериментально-производственной лаборатории ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН по НИР по теме 0578-2014-0022 за 2013-2018 гг. Материалы диссертации были представлены на различных научных конференциях: - на Международной научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития ветеринарной науки России», посвященной 115-летию со дня основания института, (научная электронная библиотека eLIBRARY. RU, 3-4 октября 2013 г.); на объединенной сессии: Координационного совещания по инфекционной патологии сельскохозяйственных животных и Международной научно-практической конференции «Современные проблемы инфекционной патологии и иммунологии животных», посвященной 110-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора ветеринарных наук, профессора, академика ВАСХНИЛ Якова Романовича Коваленко, (научная электронная библиотека eLIBRARY. RU, 17 мая 2016 г.), а также на заседаниях НМК и Ученых советах ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в 2019-2021 гг.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 8 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, получено 2 патента, разработано Методическое пособие.

Личный вклад автора. Все этапы исследований были выполнены при непосредственном участии автора диссертационной работы. В работе использованы материалы, полученные лично автором. Участие соавторов отражено в совместно изданных научных публикациях.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 144 листах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, собственные исследования, обсуждения, выводы, практические предложения, список литературы и приложения. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 11 рисунками. Список литературы включает 225 источников, из них 108 зарубежных авторов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изучение бактерицидных и иммуностимулирующих свойств азотнокислого лантана.
2. Разработка и изготовление защитно-профилактических средств для животных на основе редкоземельных металлов
3. Результаты исследования влияния защитно-профилактического средства с азотнокислым лантаном на организм лабораторных животных.
4. Результаты изучения профилактической эффективности средства на основе азотнокислого лантана при маститах коров и кожной патологии у собак.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Редкоземельные элементы включают 17 элементов таблицы Менделеева: скандий, иттрий и элементы от лантана до лютеция, так называемые лантаниды или лантаноиды. Несмотря на свое название, редкоземельные элементы на самом деле не такие редкие. Наличие этих элементов довольно распространено в горных породах, но они не встречаются в породе концентрированно.

Впервые образцы редкоземельных элементов были обнаружены в 1794 году в Шведском селе Иттербю финским минералогом-химиком профессором Юханом Гадoliniном. Здесь он обнаружил неизвестную «жидкую землю», которую затем назвал в честь места нахождения — иттрий. Спустя некоторое время полученные образцы еще раз исследовал Мартин Клапорт, который выделил дополнительное вещество, названное в честь планеты Церера церием. Минерал, содержащий церий и иттрий называли в честь первооткрывателя Гадолинитом (старое название – иттербий). А к 1907 году было обнаружено уже 14 таких элементов. Само же название «редкоземельные металлы» было введено в конце 18 века. Здесь сыграл роль тот факт, что все элементы этой группы образуют тугоплавкие оксиды, которые практически не растворяются в воде [42, 105, 108].

Химический элемент «Лантан», который открыл шведский химик Карл Монсандер в 1839 году [105], является представителем побочной подгруппы третьей группы шестого периода периодической системы Д.И. Менделеева, имеющим номер 57 и атомную массу 138,9055. По своим химическим свойствам лантан сходен с 14 следующими за ним элементами, которые называют лантаноидами (церий, празеодим, неодим, прометий, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций). Лантан и лантаноиды - встречаются в природе всегда вместе и практически невозможно выделить какой-либо элемент без примесей других. Свойства солей лантаноидов выпадали из строгой последовательности периодической системы и нарушали стройность таблицы и впоследствии были

определены в отдельную группу. Элементы III группы – согласно таблице, должны быть трехвалентны, но лантаноиды образуют координационные соединения с легко изменяемыми степенями окисления от +1 до +7 (церий, празеодим и тербий – 4⁺; самарий, европий и иттербий – 2⁺), но наиболее характерны для них трехвалентные ионы.

Лантан обладает высокой химической активностью. Во влажном воздухе быстро превращается в основной карбонат лантана, при 450°С сгорает в кислороде с образованием оксида лантана(III), медленно реагирует с холодной водой и быстро - с горячей, образуя гидроксид лантана(III). При нагревании лантан вступает в реакции со фтором, хлором, бромом и йодом, давая соответственно фторид, хлорид, бромид и иодид, взаимодействует с минеральными кислотами с образованием ионов La³⁺ и водорода, в водных растворах ион La³⁺ присутствует как комплексный ион [La(OH₂)₉]³⁺ [88].

Таким образом, лантаноиды обладают рядом уникальных свойств, которые позволяют применять эти элементы в различных областях народного хозяйства.

Промышленное применение элементов этой группы постоянно расширяется, что характерно для наступившей эпохи нанотехнологии. Широкое применение редкоземельные элементы группы лантана нашли в металлургии, в химической, нефтяной промышленности, лазерной, ракетной и космической технике, ядерной энергетике, катализе, производстве обычной и сверхпроводящей керамики, красок, пигментов. Широкое использование этих металлов в промышленности является базовым признаком развитого государства.

Запуск уникального для России производства солей лантаноидов на базе новгородского завода «Акрон» произошёл в ходе визита Владимира Путина в Великий Новгород, где он провел совещание по редкоземельным элементам.

Проект комплексной переработки апатит-нефелиновых руд и получение из них редкоземельных элементов, таких как церий, лантан,

неодим, является одной из составляющей госпрограммы по развитию российской промышленности и повышению ее конкурентоспособности.

Редкоземельные элементы являются важнейшей составляющей для промышленности, однако до недавнего времени Россия практически не занималась собственным производством этих элементов. На российский рынок, они поступали преимущественно из Китая.

Владимир Путин высоко оценил перспективы и инновационность нового производства. «Спектр применения редкоземельных металлов весьма широк: нефтехимия, энергетика, судостроение, автопром, электроника, строительная индустрия. С эффективной работой промышленности редкоземельных металлов связано решение многих задач в экономике и в сфере безопасности страны», – пояснил Владимир Путин в ходе совместной встречи с представителями правительства и бизнеса.

Без этих уникальных химических элементов, сегодня не обходится практически ни одна отрасль современной промышленности, начиная от простейших гаджетов, заканчивая профессиональной оптикой или продукцией военно-промышленного комплекса. Сегодня глава государства ставит перед российскими учеными и промышленниками новую задачу - обеспечить конкурентоспособность наших производственных отраслей. На протяжении многих лет российские предприятия закупали редкоземельные металлы за рубежом, теперь, благодаря трудам новгородских ученых с «Акрона», появился отечественный аналог.

В медицинской практике все большее распространение стали получать препараты, созданные на основе редкоземельных элементов – солей лантаноидов. Разработаны препараты, предназначенные в первую очередь для защиты кожи от различных вредных факторов окружающей среды, для лечения и профилактики различных кожных повреждений, снятия воспалительных процессов, зуда, ожогов разной этиологии, предотвращении развития раневой и послеожоговой интоксикации и инфекции [73].

1.1. Характеристика биологических свойств солей лантаноидов

Фармакологические и биологические свойства лантана и солей лантаноидов интенсивно изучаются, однако до настоящего времени многие аспекты его влияния на биологические объекты еще не выяснены. Лантаноиды необходимы для нормального развития растений и используются в качестве микроэлементов при выращивании различных сельскохозяйственных культур [1, 47, 95, 97].

Лантаноиды необходимы для нормального функционирования организма, способны влиять на различные биологические процессы [39, 40, 201]. Являясь хорошими комплексообразователями, они связываются многими органическими лигандами (углеводами, аминокислотами, оксикислотами, нуклеотидами, фосфатидами, витаминами) [163, 219, 222].

Известно, что лантаноиды – это 14 элементов, следующих за лантаном, у которых к электронной конфигурации лантана последовательно добавляются 14 4f-электронов. Некоторые биологические свойства солей лантаноидов, в частности способность повышать фагоцитарную активность лейкоцитов крови, обусловлены магнитными микрополями f-электронов [151, 152, 165].

Было доказано, что ионы лантана с чрезвычайно активными физическими и химическими свойствами обладают антибактериальными и иммунокорректирующими эффектами. Хлорид лантана может значительно снижать секрецию альфа-фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина (IL) -1 β , а также экспрессии мРНК TNF- α у мышей, стимулированных LPS. Показано, что ингибирование индуцированной LPS воспалительной среды, такой как TNF- α и IL-1 β , LaCl, обусловлено ингибированием активации ядерного фактора NF- κ B [155, 199].

Все лантаноиды образуют координационные соединения с легко изменяемыми степенями окисления от +1 до +7, но наиболее характерны для них трехвалентные ионы [132]. Координационные соединения солей лантаноидов с органическими лигандами токсичны [135, 175, 195, 205, 206]. При

попадании в организм солей лантаноидов они быстро образуют труднорастворимые соединения, в основном – фосфаты и гидроксиды, поэтому всасываются из ЖКТ и дыхательных путей слабо. Депонируются лантаноиды, в основном, в печени и костях скелета. Однако в виде комплексных соединений с лимонной, молочной кислотами и с ЭДТА они быстро всасываются и откладываются в костях и тканях. Выводятся лантаноиды очень медленно, в течение нескольких лет [12].

Токсичность солей лантаноидов можно существенно уменьшить, варьируя размеры частиц, образующихся в результате координационного соединения. Так, при переходе в нанокристаллическое состояние диоксид церия значительно изменяет свои физико-химические и биологические свойства [54, 55, 56]. В частности, в отличие от макрокристаллического диоксида церия, с уменьшением размеров частиц, параметр элементарной ячейки CeO_2 увеличивается [122, 188]. Одновременно с этим изменяется кислородная вследствие увеличения доли атомов, находящихся на поверхности частиц.

В результате исследований было установлено, что при размере частиц более 20-30 нм нанокристаллический диоксид церия биологически инертен, а в интервале 10-20 нм, когда частицы содержат относительно большое количество Ce(IV) на поверхности, они могут проявлять некоторую токсичность. Для медико-биологических целей, наименее токсичны и наиболее активны частицы нанокристаллического диоксида церия размером 1-10 нм [56, 119, 125].

Наночастицы диоксида церия защищают клетки от разрушительного действия вирусов. В опытах на культурах клеток (мышь, свинья, мартышки), инфицированных вирусом везикулярного стоматита, обнаружено, что наночастицы диоксида церия проявляли противовирусную активность. Авторы объясняют полученный результат тем, что любой инфекционный процесс связан с образованием активной формы кислорода. Нарушение окислительно-восстановительного баланса в клетке на фоне вирусных

инфекций сопровождается развитием патологических внутриклеточных процессов. Учитывая, что наночастицы диоксида церия имеют способность регулировать уровень продукции активной формы кислорода и тормозить развитие окислительной деградации, они обеспечивают выживание инфицированных клеток [55, 125, 167].

Вместе с тем, имеются публикации с диаметрально противоположными выводами, где авторы сообщают о том, что наночастицы, содержащие редкоземельные металлы, часто обладают гораздо большей токсичностью для клеток организма [112].

Сотрудники лаборатории вирусологии, а также лаборатории клеточной биотехнологии и питательных сред со специализированной коллекцией клеточных культур сельскохозяйственных и промысловых животных ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, изучали влияние различных доз солей лантаноидов на чувствительность к вирусам клеток легкого плода коровы (ЛПК), а также на морфологию, пролиферацию культур клеток [29].

По данным авторов, под действием азотнокислого лантана (АКЛ) изменялась чувствительность культуры к вирусам инфекционного ринотрахеита (ИРТ) и вирусной диареи (ВД). При однократном внесении препарата в ростовую питательную среду при культивировании клеток цитопатическое действие вирусов (ЦПД) проявлялось с задержкой по сравнению с контролем, независимо от концентрации АКЛ. Однако после полного поражения монослоя, наступавшего в разные сроки в опытной и контрольной группах, репродукция вирусов ВД и ИРТ была равнозначна.

Титры вируса ИРТ и ВД на культуре клеток подвергавшейся 4-х разовой обработке препаратом были такими же, как и при одноразовой обработке. Накопление вируса мало отличалось от контроля, несмотря на то, что отмечалась односуточная задержка в ЦПД вируса.

В дальнейшем культуру клеток ЛПК, после 4-х кратного воздействия АКЛ, культивировали без препарата в течении 3-х пассажей. Было отмечено, что в культуре клеток всех трех пассажей после отмены, независимо от ранее

используемой концентрации АКЛ, отмечали замедление проявления ЦПД вируса ИРТ примерно на сутки по сравнению с контролем.

При изучении влияния различных концентраций азотнокислого лантана на морфологию и пролиферацию культуры клеток было установлено, что токсическая доза азотнокислого лантана для культуры клеток легкого плода коровы (ЛПК) превышает 100 мкг/мл, оптимальные концентрации АКЛ при выращивании культуры клеток составляет 30-40 мкг/мл. Азотнокислый лантан не влиял на сроки формирования монослоя диплоидной линии клеток легкого плода коровы. В то же время, в зависимости от количества АКЛ в среде культивирования, наблюдались различия в его плотности. В присутствии 10, 20, 60 и 80 мкг/мл монослой культуры был менее плотным по сравнению с контрольной необработанной культурой. При добавлении АКЛ в концентрации 30 и 40 мкг/мл, напротив, формировался более плотный монослой по сравнению с контролем. В присутствии азотнокислого лантана увеличивалось количество округлых и двудерных клеток. При добавлении 60 и 80 мкг/мл препарата в питательную среду наблюдали появление трехдерных клеток. Индексы пролиферации клеток ЛПК так же отличались при внесении в культуральную среду разных концентраций АКЛ.

Таким образом, экспериментально показано замедление репродукции вирусов ИРТ и ВД в клетках ЛПК после обработки их азотнокислым лантаном. Данный элемент вызывает суточную задержку ЦПД вируса ИРТ и ВД на культуру клеток ЛПК в течение трех пассажей после отмены. АКЛ в концентрации 30-40 мкг/ мл усиливает пролиферацию в культуре клеток [29].

Результаты этих экспериментов совпадают с экспериментальными данными других исследователей, которые установили, что ионы лантана индуцируют клеточную пролиферацию и апоптоз в клетках фибробластов [142, 221].

Биологическая активность солей лантаноидов зависит от способности их ионов конкурировать с ионами *3d*-переходных металлов (*Mn*, *Co*, *Cu*, *Zn*), а также с *Mg* и *Ca*. Это обусловлено сходством ионных радиусов; однако кон-

станты устойчивости у солей лантаноидов выше. В крови лантаноиды практически полностью связываются белками, вызывая нарушение их обмена. Органом-мишенью для них является печень, в частности, ее митохондриальная система. Гистологически в ткани печени развивается жировая дегенерация, в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) увеличивается количество цистерн, происходит распад рибосом [151, 152, 187].

По своим физико-химическим свойствам ионы лантана очень близки ионам кальция, что следует из близости значений их ионных потенциалов [53, 204]. Имея сходный с Ca и Mg ионный радиус, но более высокую константу устойчивости, лантаноиды вступают в конкурентное взаимодействие с ионами кальция, магния и переходных металлов (Mn, Co, Cu, Zn) за места связывания в молекулах биополимеров, изменяя их свойства и конформацию, что влияет на выполнение белками той или иной специфической функции. Замена ионов эссенциальных элементов лантаноидами может приводить к ингибции ферментов обмена Ca, АТФ, АДФ, нуклеиновых кислот, что вызывает нарушение энергетического статуса и обмена нуклеиновых кислот [7, 12, 26, 72, 141, 192].

Обладая сродством к фосфолипидам, ионы солей лантаноидов «стабилизируют» мембраны клеток, блокируя ионные каналы [128, 162, 216, 217, 222]. Экспериментальными исследованиями установлено, что ионы лантана индуцируют клеточную пролиферацию и апоптоз в клетках фибробласта [140, 221].

Ионы лантана, замещая ионы Ca на внешней стороне мембраны, увеличивают электрическое поле, этот прирост суммируется с полем, создаваемым трансмембранной разностью потенциала, чем можно объяснить сдвиг мембранной проводимости, приводящий к нарушению деятельности калий-натриевого насоса, тем самым влияя на осмотическое давление в клетках [186, 192, 220].

Ионы лантана связываются с отрицательно заряженными поверхностными группами микросомальных мембран, вследствие чего модифицируют

заряд наружного мембранного слоя. При этом структура белков не меняется, но происходит существенное увеличение микровязкости глубинных участков липидного матрикса без изменения их полярности, что отражается на детоксицирующих возможностях клетки [18, 74, 80, 170].

1.2. Применение солей лантаноидов в медицине и биологии

По мнению Evans С.Н. [141], для группы элементов, которые встречаются биологически только в следовых количествах и которые не играют определенной метаболической роли, лантаноиды породили удивительные биохимические реакции. Большая часть настоящей биохимической активности с участием лантаноидов сосредоточена вокруг взаимодействия Ca^{2+} с макромолекулами и эукариотическими клетками. Некоторые из биохимических свойств лантаноидов используют в современной медицине [129]. На основе церия применяют мази для лечения ожоговых ран, в то время как парамагнитные лантаноиды находят применение в ядерной магнитно-резонансной диагностике [21].

Было обнаружено, что лантаноиды могут действовать либо как антиоксиданты, либо прооксиданты в зависимости от окружающей среды, природы связывания в их соединениях и концентрации в тканях. Возможности их применения в медицине были связаны с возможностями контроля за их участием в общем окислительном статусе организма [208].

Основными механизмами, определяющими фармакотерапевтическую эффективность лантана ацетата, являются антикоагулянтное, диуретическое, салуретическое, антибактериальное, противовоспалительное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее действия. При этом он улучшает внутриорганный гемодинамику, увеличивая скорость клубочковой фильтрации. Установлено, что ацетат лантана ингибирует процессы свободнорадикального окисления липидов и активирует антиоксидантную систему почек [114, 115, 151, 165, 209].

Исследованиями многих авторов показано, что соединения редкоземельных элементов обладают антикоагулянтным эффектом, действуя как антиметаболиты ионов Са (плазменный фактор свертывания крови IV). Эта особенность фармакодинамического эффекта объясняется механизмом действия соединений редкоземельных элементов. С одной стороны, антикоагулянтный их эффект реализуется через повышение содержания свободного гепарина в крови в результате стимуляции дегрануляции тучных клеток, с другой редкоземельные элементы способны связываться с гамма-карбоксиглутаминовой кислотой, в следствии чего появляется аномальный протромбин и происходит снижение содержания плазменного фактора свертывания крови X (фактор Стюарта-Прауэра). К аналогичному эффекту приводит и введение в организм животных антикоагулянтов непрямого действия, препятствующих карбоксилированию глутаминовой кислоты в молекуле предшественников II (протромбин), VII (проконвертин), IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэра) факторов свертывания. Не исключена возможность влияния соединений редкоземельных элементов, являющихся антагонистами ионов кальция, на ранние этапы свертывания крови — агрегацию тромбоцитов путем ингибирования фактора, активирующего тромбоциты и другие звенья гемокоагуляции [30, 44, 45, 46, 52, 187].

Антикоагулянтный эффект оказывает в основном ион редкоземельного элемента. Впоследствии рядом авторов было доказано, что побочные эффекты больших доз соединений редкоземельных элементов и их антикоагулянтная активность в значительной степени детерминируются кислотным остатком соли. Путем варьирования анионного остатка, видимо, можно получить производные редкоземельных элементов, обладающие высокой антикоагулянтной активностью и лишенные некоторых нежелательных свойств [185].

Ионы солей лантаноидов, обладают большим сродством к фосфолипидам, «стабилизируют» мембраны клеток, блокируя ионные каналы, что

приводит к противовоспалительному эффекту, оказывают спазмолитическое действие, поддерживают жидкостное состояние крови, регулируя тромбоцитарное, коагуляционное и фибринолитическое звено системы гемостаза [44, 128, 170].

Экспериментально установлено, что сульфат лантана обладает гепато- и кардиопротективными свойствами [4, 75, 132], а ацетат лантана оказывает нормализующее влияние на морфофункциональное состояние головного мозга [39, 40] и нефропротективное действие [115].

Установлена способность солей лантаноидов стимулировать профибротический эффект в дермальных фибробластах человека. Каждый из 14 солей лантаноидов в диапазоне концентраций 1-100 мкг вызывал повышенную пролиферацию фибробластов. При этом отмечались различия в дозе-эффекте среди различных ионов металлов. Стимуляция пролиферации клеток нелантаноидными металлами (алюминий, медь, кобальт, железо, магний, марганец, никель и цинк) в аналогичных условиях была незначительной. Вместе с тем, лантаноиды не стимулировали рост эпидермальных кератиноцитов [128, 187, 217]. В опытах на крысах установлено, что дефицит церия и магния оказывает синергетическое влияние на сердечный метаболизм и длительное употребление с пищей малых доз церия в сочетании с дефицитом магния, вызывает субэндокардиальный фиброз, увеличивает пролиферацию внутритканевых клеток и содержание коллагена в сердце подопытных животных [169]. Избыток тория в сочетании с дефицитом магния также может играть роль в причинах эндомиокардиального фиброза [210].

Имеются сообщения о влиянии ионов трехвалентных металлов, таких как лантаноидные (La, Ce, Nd, Sm, Gd, Er, Yb, Lu) и ионов Al на морфологическое изменение и пролиферацию клеток меланомы B16 в культуре. Эти ионы металлов при определенных дозах индуцировали морфологические превращения и уменьшали скорости роста [197]. Вместе с

тем, ионы лантана стимулировали пролиферацию перевиваемых клеток легочной ткани [28].

Ряд авторов изучали влияние бисфосфоната на основе этидроната ионов лантаноидов и кальция на восстановление костных дефектов, а также изменения показателей крови у животных в эксперименте. Компонентами препарата являлись: моногидрат этидроновой кислоты, хлорид кальция, нитрат гадолиния, хлорид диспрозия и вода для инъекций. Изучаемый препарат стимулировал процесс заживления костного дефекта уже на 7-е сутки эксперимента, что выражалось в уменьшении площади перфоративного отверстия и объема лейкоцитарно-некротических масс. На четвертой неделе это привело к закрытию дефекта грубоволокнистой костью. На финишных сроках наблюдения в области травмы визуализировалась сформированная пластинчатая кость. В ходе исследования выявили, что компоненты, в состав которых входят лантаноид-ионы, не оказывают отрицательного воздействия на организм животных по данным гематологического исследования [50, 57, 70, 94].

Предлагается использовать ионы солей лантаноидов в качестве визуализирующего и, одновременно терапевтического агентов для диагностики и лечения таких заболеваний как рак. Обусловлено это тем, что лантаноиды обладают множеством магнитных и оптических свойств, полезных для магнитно-резонансной томографии (МРТ) и флуоресцентной томографии (FI), соответственно. Кроме того, гадолиний-157 имеет самое высокое сечение захвата тепловых нейтронов среди устойчивых радионуклидов, полезных для гадолиниевой нейтронозахватной терапии. [17, 148, 182, 190, 198, 200]. В медицинской практике большое распространение получили препараты, созданные на основе редкоземельных элементов – солей лантаноидов. Разработаны препараты, предназначенные в первую очередь для защиты кожи от различных вредных факторов окружающей среды, для лечения и профилактики различных кожных повреждений, снятия воспалительных процессов, зуда, ожогов разной этиологии, предотвращении

развития раневой и послеожоговой интоксикации и инфекции [5, 6, 27, 31, 65, 106].

1.3. Этиологические факторы маститов у коров и меры борьбы

По имеющимся литературным данным экономический ущерб от заболеваемости коров маститом занимает в животноводстве первое место среди других болезней сельскохозяйственных животных [11, 23, 35, 67, 136, 171].

Широкомасштабное использование машинного доения в молочном животноводстве привело к резкому увеличению количества заболевших высокопродуктивных коров субклиническим маститом, этому способствовали такие отрицательные факторы как механическое воздействие различных по конструкции доильных аппаратов, приводящее к нарушению целостности и деструктивным изменениям кожи на сосках вымени [10, 32, 36, 51, 149, 162].

К отрицательным моментам машинного доения следует причислить также повышенный вакуум в доильных стаканах, частота пульсаций и, особенно опасным является холостое доение коров [68, 72, 184]. Основными естественными воротами маститной инфекции кроме травмированной кожи являются также сосковые каналы, которые находятся открытыми в первые два часа после доения коров [3, 10, 14, 25, 73, 130, 184].

Интенсивное использование молочного скота с круглогодичным стойловым содержанием обуславливают тенденцию роста заболеваемости коров маститом. Предпосылками этой тенденции являются нестабильность стада и, как следствие, микробного пейзажа, ведущая к нарушению иммунобиологического равновесия у животных, благоприятные условия быстрого роста вирулентности условно-патогенной микрофлоры и перезаражения маточного поголовья; расширение диапазона стресс-факторов, отрицательно влияющих на организм животных [67, 71, 124].

На основании исследований, проведенных в Египте, установлена связь инфекционных и неинфекционных заболеваний копыт с возникновением субклинических интрамаммарных инфекций [193]. Авторы считают, что мастит

и хромота крупного рогатого скота являются наиболее распространенными болезнями производства, влияющими на доходность молочных ферм во всем мире, что приводит к огромным экономическим последствиям и ухудшению благосостояния животных. Среди этиологических агентов, *Staphylococcus aureus* является одним из основных возбудителей мастита дойных коров [8, 98, 143, 144, 213].

Китайские исследователи, при изучении распространенности клинических маститов и распределения вовлеченных патогенов, отмечали определенные связи сезонных факторов, географического районирования и используемых подстилочных материалов. Для этой цели было проведено бактериологическое исследование в общей сложности 3288 кубометров молока из 161 молочного стада (расположенных в 21 провинции). Дополнительные данные включали географический район расположения стад, размер стада, типы подстилки и число случаев клинического мастита в течение последнего месяца. Средняя кумулятивная частота клинических маститов составляла 3,3 случая на 100 коров в месяц (диапазон = от 1,7 до 8,1). Наиболее часто выделенными возбудителями были *Escherichia coli* (14,4%), *Klebsiella* spp. (13,0%), коагулазонегативные стафилококки (11,3%), *Streptococcus dysgalactiae* (10,5%) и *Staphylococcus aureus* (10,2%). *Streptococcus agalactiae* выделяли из 2,8% образцов подстилочного материала, тогда как *Streptococcus uberis* выделяли из 2,1% образцов, а 15,8% из 3 288 образцов были отрицательными по отношению к культуре. Коагулазонегативные стафилококки, кишечную палочку и другие *Enterobacter* spp. более часто изолировали на северо-западе, чем на северо-востоке или юге Китая. *Streptococcus dysgalactiae*, другие стрептококки и *Streptococcus agalactiae* чаще выделялись зимой (октябрь-март), тогда как *E. coli* и *Klebsiella* spp. были в основном изолированы летом (апрель-сентябрь). *Streptococcus dysgalactiae* чаще изолировали из подстилочного материала с использованием песчаных слоев, тогда как *Klebsiella* spp. и другие стрептококки были более распространены в стадах, где использовали

органические подстилочные материалы. Авторы считают, что география, материалы для подстилочного материала и сезон года должны учитываться при разработке схем контроля и предотвращения мастита для китайских молочных заводов [147].

В комплексной профилактике и терапии маститов у коров одно из главных мест отводится применению противомикробных средств [37, 104]. Лечебная эффективность использованного препарата зависит от ряда факторов – чувствительности к нему возбудителя мастита, характера воспаления, способа и кратности введения [24]. При часто практикуемом методе внутривыменного введения антибиотиков не происходит равномерного распределения лекарственного вещества в молочной железе, из-за сужения и непроходимости молочных ходов и протоков, вызванных отёкам слизистой оболочки и закупоркой просвета сгустками казеина, фибрина, в результате этого действующее вещество не может достигнуть центра воспаления и выполнить свою функцию. Кроме того, этот трудоемкий метод чреват травматическим повреждением слизистой оболочки канала соска и цистерны вымени.

Для профилактики маститов у коров широко используется интрацистернальная обработка вымени антимикробными средствами – антибиотиками, сульфаниламидными, нитрофурановыми и другими средствами [49, 68]. Длительно используемые антибиотики для интрацистернального введения (пенициллин, стрептомицин, эритромицин, левомицетин, тетрациклин, цефкином и др.) формирует у возбудителей мастита резистентность, т.е. их адаптацию к применяемым антибиотикам [14, 22, 83, 113, 164]. Кроме того, значительная часть антибиотиков попадает в молоко, что снижает его диетические и потребительские свойства, а у sensibilized людей могут вызывать аллергию и даже анафилаксию [13, 21, 36, 98].

Интересные выводы на основании результатов своих исследований делает Rainard P. [191]. Исследования молока здоровых и больных маститом

коров, с использованием бактериальной ДНК-методологии, привели к понятию интрамаммарной микробиоты, состоящей из сложного сообщества разнообразных бактерий. Соответственно, инфекции молочной железы являются не просто инфекциями бактериального патогена, но следствием дисбактериоза молочной железы. В частности, на фоне дисбактериоза, возникают другие микробные сообщества, не свойственные нормальной микрофлоре молочной железы [20, 196, 201]. Так, сообщается о значительных экономических потерях во всем мире из-за маститов, вызываемых одноклеточными, дрожжеподобными, безхлорофильными микроводорослями «*Prototheca zopfii*». Этот микроорганизм индуцирует апоптоз и окислительный стресс в эпителиальных клетках молочной железы коровы посредством дисбаланса окислительной и антиоксидантной защиты [201].

По данным Hamid S. с соавт. [157], из 160 проб молока 36 (22,5%) были заражены *S. aureus*. Антибиограмма *in vitro* показала, что 16,6% изолятов *S. aureus* были устойчивы ко всем антибиотикам, подвергнутым скринингу, и 5,5% изолятов были чувствительны ко всем из них. Кроме того, исследование показало, что 94,4%, 83,3%, 77,7%, 66,6%, 50% и 27,7% изолятов *S. aureus* устойчивы к пенициллину, ампициллину, амоксициллин + сульбактаму, энрофлоксацину, цефтриаксону и метициллину, соответственно. Автор делает вывод, что частое возникновение опосредованного *S. aureus* мастита происходит из-за крайне неудовлетворительного гигиенического состояния фермы. Резистентность ко многим лекарственным препаратам свидетельствует о неизбирательном применении лекарственных средств.

При генетическом исследовании в Южной Африке изолятов *Staphylococcus aureus* от крупного рогатого скота и людей, установлено, что некоторые из них генотипически не различимы. Так, изоляты, относящиеся к общей бычьей линии (CC97) были выделены от людей, имеющих близкий контакт с животными, что предполагает наличие зоонозного переноса. В то же время, от молочной коровы выделен изолят, являющийся клоном человеческого изолята, которым заразилась корова и заболела маститом.

Таким образом, обнаружение неразличимых изолятов *S. aureus* от животных и человека наводит на мысль о передаче бактерий и подтверждает необходимость в бдительном контроле стафилококковых популяций при контакте человека с животными [202].

При изучении регуляции воспалительного ответа, вызванного стимуляцией *in vitro* первичных эпителиальных клеток молочной железы у коз, установлено, что липотейхоевая кислота индуцирует более слабый воспалительный ответ, чем липополисахарид. Это может быть связано с тем, что грамположительные бактерии вызывают хронический мастит чаще, чем грамотрицательные инфекции [126].

Таким образом, приобретает актуальность новая стратегия профилактики и лечения мастита без антибиотиков, которая востребована во всем мире. Как один из вариантов можно рассматривать предложение [215] о селекции генетически устойчивых коров на примере Голштино-фризской породы, критерием для отбора которых является эффективность восстановления после перенесенного заболевания [125, 159, 168, 207, 211].

Влияние длительности сухостойного периода и рациона питания на энергетический баланс, окислительный стресс и воспалительные биомаркеры у молочных коров отмечал Mayasari N. et al. [176].

По данным El-Halawany N.с соавт. [139] компонент комплемента C3 играет важную роль в качестве центральной молекулы комплементарного каскада, включающего в себя уничтожение микроорганизмов либо непосредственно, либо в сотрудничестве с фагоцитарными клетками. Авторы дают предварительную информацию о вкладе полиморфизмов C3 в резистентность к маститу у буйволов и крупного рогатого скота.

Некоторые исследователи для борьбы с маститом предлагают использовать противовоспалительные эффекты лютеолина – натурального флавоноида с широким спектром фармакологической активности. По данным авторов лютеолин защищает молочные железы, инфицированные *S. aureus* от разрушения ткани и инфильтрации воспалительных клеток. Лютеолин

ингибировал экспрессию TNF-, IL-1 β и IL-6, которые были увеличены при заражении *S. aureus* тканей молочной железы. Эти результаты предполагают, что лютеолин является потенциально эффективным новым средством для уменьшения повреждения тканей и воспаления от мастита, вызванного *S. aureus* [154, 155].

Эффективный способ профилактики и терапии субклинического мастита предлагается с использованием низина для внутримышечных инъекций и аутогенных бактерий *S. aureus* [153].

Для подавления инвазии *Staphylococcus aureus* в эпителиальные клетки молочной железы крупного рогатого скота и модулирования экспрессии антимикробных пептидов положительный эффект проявил ацетат натрия [214].

С целью профилактики маститов у коров обрабатывают вымя и соски мазями, способствующими умягчению кожи, ускорению заживления различных повреждений, обладающими противовоспалительным эффектом, например, крем для доения «Зорька» с флорализином [99]. Этот крем применяют для профилактики и лечения заболеваний кожи сосков вымени (сухости, трещин, ссадин, эрозий и т.д.). Действие крема обусловлено флорализином, который содержит комплекс биологически активных веществ, экстрагированных из природного сырья: фосфолипиды, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины А, Е и др. Крем обладает противовоспалительным эффектом, придает коже вымени эластичность и упругость, ускоряет заживление мелких ран, ожогов, ссадин, усиливает регенеративные процессы в тканях, однако он не обладает бактерицидной активностью, что важно для предотвращения инфицирования вымени и дальнейшего развития инфекционного мастита.

Таким образом, основными механизмами, определяющими фармакотерапевтическую эффективность ацетата лантана, являются антибактериальное, противовоспалительное, антиоксидантное и

мембраностабилизирующее действие. Эти механизмы являются определяющими факторами в профилактике маститов коров.

1.4. Лантаноиды при кожной патологии у животных

Поиск лекарственных средств и создание на их основе новых эффективных препаратов для профилактики и лечения различных патологий являются одной из важных задач медицины и ветеринарии. В последнее время, на фоне все большего распространения микроорганизмов, устойчивых к различным антибиотикам, альтернативные антибактериальные средства приобретают особую актуальность.

Существенное место в патологии животных занимают кожные заболевания. К ним относятся гнойно-воспалительные заболевания кожи в результате ожогов, поверхностных и полнослойных ран, порезов, воспалений, нагноений инфекционного и травматического характера, а также в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды [66, 77, 79, 96, 123, 145].

Ниже приводятся литературные сведения о характеристиках кожных патологий и существующие профилактические и лечебные средства и методы против них.

Определенную роль в развитии кожных патологий, сопровождающихся зудом и, как следствие, сильными расчесами, осложненными секундарной инфекцией, играют кровососущие насекомые и клещи [138, 166].

Аллергическое заболевание кожи у лошадей в результате нападения гнуса в определенной мере зависит от генетических параметров животных. В этой связи, существует возможность уменьшения распространенности аллергического заболевания кожи у лошадей данной этиологии, путем селекции лошадей по аллергической устойчивости [134].

Кроме того, в патогенезе дерматитов заметное место занимают заболевания аллергической этиологии на пищевые аллергены. По мнению Olivry T. et al. [181], среди мелких домашних животных с зудом, подозреваемых в

аллергическом кожном заболевании, распространенность негативных реакций кожи на пищевые раздражители достаточно высока. Эти синдромы можно исключить с помощью диетических ограничений, необходимость которых следует учитывать у животных-компаньонов с несезонным зудом или признаками аллергического дерматита [181].

Атопический дерматит у собак - распространенное заболевание кожи, вызывающее сильный зуд, которое часто лечат с помощью иммунотерапии соответствующим аллергеном. Была описана иммунотерапия смесью аллергенных экстрактов, отобранных на основе региональной аэриобиологии. В результате регионально-специфической иммунотерапии 286 собак в течение 3-летнего периода отличный результат получили у 19%, хороший у 38%, удовлетворительный у 25% и плохой у 18% собак. Побочные реакции наблюдались у 2,4% обработанных собак [161, 189].

При кожных повреждениях и раздражениях, вызванных разными причинами, включая травму, укус насекомого, ожог, хирургическое вмешательство, вакцинацию, фолликулит, и др. часто образуются келоидные и гипертрофические рубцы. Как правило, поверхностные повреждения, которые не достигают ретикулярной дермы, никогда не вызывают келоидных и гипертрофических рубцов. Ретикулярный слой келоидов и гипертрофических рубцов содержит воспалительные клетки, увеличенное количество фибробластов, новообразованных кровеносных сосудов и коллагеновых отложений. Более того, провоспалительные факторы, такие как интерлейкин (IL) -1 α , IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухолей, активируются в келоидных тканях. Следовательно, усиление провоспалительных факторов при патологических рубцах свидетельствует о том, что келоиды и гипертрофические рубцы являются воспалительными заболеваниями кожи, в частности воспалительными заболеваниями ретикулярной дермы. В настоящее время для лечения келоидных и гипертрофических рубцов используются ряд методов, механизм действия которых направлен на уменьшение воспаления. Они включают инъекции кортикостероидов, мази,

лучевую терапию, криотерапию, компрессионную терапию, стабилизационную терапию, 5-фторурацил (5-ФУ) и хирургические методы, которые снижают напряжение кожи [86, 179].

В настоящее время, в качестве ранозаживляющих, противовоспалительных, антисептических средств используется широкая номенклатура фармакотерапевтических препаратов, включающая антибиотики, антисептические, ферментные и витаминные лекарственные средства.

Как правило, большинство известных препаратов имеет узконаправленное действие и требует комбинированного применения нескольких лечебных средств под наблюдением врача, что затрудняет и усложняет процесс профилактики инфицирования и дальнейшего лечения. Антибиотики и мази, используемые для лечения раневых инфекций, обладают рядом недостатков в виде осложнений, развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам, что снижает эффективность их использования [102, 116, 178, 195].

Учитывая негативные последствия применения антибиотиков, в качестве альтернативного средства предлагался бактерицидный эффект ультрафиолетового излучения [127]. В свою очередь, для предотвращения повреждающего воздействия ультрафиолетовых лучей на кожу подопытных мышей с положительным эффектом были испытаны тайские бананы и экстракт *Coffea arabica* [172, 218].

С положительным эффектом в опытах на крысах для заживления ран испытывали гвоздичное масло, инкапсулированное в наноэмульсию. У крыс, обработанных этим препаратом, при гистологическом исследовании не обнаружили признаков воспалительных клеток. Эти результаты показали, что наноэмульсия гвоздичного масла была безопасной и нетоксичной [118]. Аналогичный результат получили при экспериментальном изучении ранозаживляющих свойств тыквенного масла [117].

Изучалось влияние применения порошка цеолит-бентонита с гемостатической целью на кожную рану у крыс. В результате установили, что однократное местное применение цеолит-бентонитового гемостатического порошка для лечения раны кожи животного может отрицательно влиять на процесс заживления из-за сужения сосудов и подавления неоангиогенеза [183].

При лечении атопического дерматита, осложненного секундарной инфекцией, с целью улучшения клинических симптомов и нормализации барьерной функции рогового слоя, применяли препарат, представляющий собой смесь липидов. При этом не отмечали значительного клинического улучшения при использовании данного препарата по сравнению с плацебо, хотя его использование не вызывало побочных эффектов [161].

Эффективность бразильского прополиса против споротрихоза кошек и собак в сравнении с итраконазолом, изучали Waller SB. et al. [212]. Было отмечено, что все *Sporothrix brasiliensis* были чувствительны к коричневому бразильскому прополису, включая устойчивые к итраконазолу изоляты.

Особое место в арсенале известных ранозаживляющих, противовоспалительных, бактерицидных, подсушивающих и вяжущих средств занимают неорганические и органические соединения, содержащие биологически активные металлы различных групп, такие как основная висмутовая соль галловой кислоты, основной ацетат алюминия, алюмокалиевые квасцы, ацетат свинца, дихлорид, оксицианид, амидохлорид и окись ртути, сульфат и нитрат меди, нитрат и хлорид серебра, пропаргол и колларгол [109, 110, 111].

Интерес представляют препараты, действующим началом которых являются редкоземельные элементы или лантаноиды, соли которых можно отнести к защитно-профилактическим средствам, учитывая их антибактериальные свойства.

При лечении глубоких резаных ран нередко образуются рубцы. В контролируемом опыте на лабораторных животных было установлено, что хлорид лантана при инъекции в дозе 50 ммоль/л может ингибировать

экспрессию коллагенового белка, и его можно использовать для профилактики и лечения рубцов [225].

Убедительные результаты были получены при испытании ингибирующего влияния солей лантаноидов на Ca^{++} / Mg^{++} - зависимую АТФазу эпидермальных клеток Лангерганса *in vitro* и на иммунологическую функцию клеток Лангерганса *in vivo* на примере аллергического контактного дерматита, индуцированного динитрофторбензолом или 1-хлор-2,4-динитробензолом у мышей BALB. Системное и местное применение лантаноидов существенно снижало контактную гиперчувствительность на химические раздражители [137, 150].

Для защиты домашних животных от воздействия агрессивных факторов внешней среды (хлористый кальций, хлористый магний, модифицированный хлористый кальций и натрий, соль техническая-галит, низкая температура, остатки горюче смазочных материалов) вызывающих раздражение кожных покровов животных в последнее время разработаны ряд средств: Бальзам для защиты лап от повреждений (Beaphar), Воск для защиты лап собак (Excel Paw Wax Protektor), Гулена защитный воск для лап (Апи-Сан), Защитный воск для лап и когтей Pawwax (Diapharm, Дания), Крем «Забота» для защиты лап собак (Ветторг) представляющих собой кремы, мази, линименты, в основе которых лежат вазелин, ланолин, глицерин, моностеарат глицерина, пропиленгликоль, сорбиновая кислота, диметикон, феноксизтанол, этилгексилглицерин, масло облепиховое, масло эвкалипта, воск пчелиный, силикон и другие компоненты, образующие на поверхности кожи временную защитную пленку.

С положительным эффектом изучали влияние нанодисперсного оксида церия на заживление ран *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что диоксид церия стимулирует заживление ран, что проявляется в усадке области ожоговой раны (в 1,5 раза) и усилении (в 2,4 раза) краевой эпителизации [174].

Кроме стимуляции заживления ран, обнаружен эффект стимуляции иммунитета наночастицами двуокиси церия на примере инактивированной про-

тивогриппозной вакцины. При исследовании на 63-й день после иммунизации противогриппозной вакциной, модифицированной стабилизированным цитратом нано-церия, регистрировались заметные увеличения уровня серозащиты, сероконверсии и существенное повышение среднего титра антител. Успешная попытка модифицировать противогриппозную вакцину демонстрирует возможные пути повышения удельной активности вакцин с использованием нано-церия [224].

Медленное заживление ран может привести к многочисленным неблагоприятным последствиям для здоровья и, хотя антибиотики могут предотвратить инфекцию, лечение, ускоряющее заживление ран, отсутствует. Местное применение наночастиц оксида церия, растворимых в воде, ускоряет заживление глубоких кожных ранок у мышей с помощью механизма, который включает усиление пролиферации и миграции фибробластов, кератиноцитов и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Наночастицы оксида церия проникали в ткань раны и уменьшали окислительное повреждение клеточных мембран и белков, что свидетельствует о терапевтическом потенциале для топической обработки ран антиоксидантными наночастицами [133].

В опытах на крысах был продемонстрирован эффект лечения ожоговых ран нитратом церия. При этом было отмечено, что препарат заметно уменьшает ожидаемую смертность в зависимости от тяжести ожога. Таким образом, лечение нитратом церия предотвращает прогрессирующий некроз тканей в зоне ожога [140, 146].

Ранозаживляющие композиции и мази, относящиеся к препаратам для лечения повреждений кожи, содержат активное начало в виде растворимых солей лантаноидов [5, 6]. В настоящее время на основе солей лантаноидов разработаны препараты, предназначенные, в первую очередь, для защиты кожи от различных вредных факторов окружающей среды [31, 87].

На основе солей лантаноидов разработаны косметические средства по уходу за кожей рук, лица, шеи, которые могут быть применены для защиты

кожных покровов от вредного воздействия фосфорорганических ядохимикатов в сельском хозяйстве, химической промышленности, быту и т.д. Для придания крему защитных свойств от токсических агентов, в состав крема, в виде действующего вещества вводят азотнокислую или солянокислую соль лантана или церия, или празеодима, или неодима при определенном соотношении компонентов [27, 65, 106].

Крем Вилпран широко используют в медицинской практике как средство, обладающее защитно-профилактическими свойствами. Средство относится к новому поколению препаратов высокоэффективной защиты любого типа кожи у детей и взрослых. По данным разработчиков, он не только защищает, но и усиливает более чем в три раза естественные протективные функции кожи, проявляя эффект «биологической перчатки» [58, 59, 60, 65].

В изложенном обзоре литературы отметили широкий спектр средств, методов профилактики и терапии кожной патологии различной этиологии. Наибольший интерес, на наш взгляд, представляют защитно-профилактические препараты на основе солей лантаноидов, учитывая большое разнообразие их химических, физических и биологических свойств.

1.5. Заключение по обзору литературы

Поиск лекарственных средств и создание на их основе новых эффективных препаратов для профилактики и лечения различных патологий являются одной из важных задач медицины и ветеринарии. В обзоре литературы по теме диссертации представлены материалы по методам и средствам лечения и профилактики патологии молочных желез и кожных покровов животных.

Среди патологий, наносящих ощутимый ущерб животноводству, мастит коров занимает лидирующее положение. Это широко распространённое инфекционное заболевание молочной железы, вызываемое в основном стафилококками и стрептококками и сопровождающееся

воспалением, приводящим к гипогалактии, с последующей атрофией пораженной четверти вымени и выбраковкой животного.

Существенное место в патологии животных занимают кожные заболевания. К ним относятся заболевания кожи в результате ожогов, ран, порезов, воспалений, нагноений инфекционного и травматического характера, а также в результате воздействия неблагоприятных факторов внешней среды. Определенную роль в развитии кожных патологий, сопровождающихся зудом и, как следствие, сильными расчесами, осложненными секундарной инфекцией, играют кровососущие насекомые и клещи.

Аллергическое заболевание кожи у лошадей в результате нападения гнуса в определенной мере зависит от генетических параметров животных. Кроме того, в патогенезе дерматитов заметное место занимают заболевания аллергической этиологии на пищевые аллергены.

При мастите животных, а также и при кожных заболеваниях, существенную роль играет гноеродная микрофлора, которая может быть, как первопричиной указанных патологий, так и результатом секундарной инфекции на фоне какой-либо первичной (основной) инфекции или повреждений кожи различной этиологии.

В комплексной профилактике и терапии маститов у дойных животных одно из главных мест отводится применению фармакологических средств против гноеродной микрофлоры. В плане профилактики и лечения патологических состояний, связанных с повреждением и поражением кожных покровов, осложненных гноеродной микрофлорой, также используется широкая номенклатура фармакотерапевтических препаратов, включающая антибиотики и антисептические лекарственные средства.

Длительно используемые антибиотики часто формируют резистентность у возбудителей заболеваний. Кроме того, значительная часть антибиотиков попадает в молоко, что снижает его диетические и

потребительские свойства, а у сенсibilизированных людей могут вызывать аллергию и анафилаксию.

В последнее время, на фоне все большего распространения микроорганизмов, устойчивых к различным антибиотикам, альтернативные антибактериальные средства приобретают особую актуальность. Определенное место в арсенале известных ранозаживляющих, противовоспалительных, бактерицидных, подсушивающих и вяжущих средств занимают неорганические и органические соединения, содержащие биологически активные металлы различных групп. Особый интерес представляют препараты, действующим началом которых являются редкоземельные элементы или лантаноиды.

Лантаноиды обладают высокой химической активностью и рядом уникальных свойств, которые позволяют применять эти элементы в различных областях народного хозяйства. Без этих уникальных химических элементов, в настоящее время не обходится практически ни одна отрасль современной промышленности, начиная от простейших гаджетов, заканчивая профессиональной оптикой или продукцией военно-промышленного комплекса.

Фармакологические и биологические свойства лантана и солей лантаноидов интенсивно изучаются, однако до настоящего времени многие аспекты его влияния на биологические объекты еще не выяснены. Являясь хорошими комплексообразователями, они связываются многими органическими лигандами (углеводами, аминокислотами, оксикислотами, нуклеотидами, фосфатидами, витаминами). Основными механизмами, определяющими фармакотерапевтическую эффективность лантана ацетата, являются антикоагулянтное, диуретическое, салуретическое, антибактериальное, противовоспалительное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее действия. Кроме того, лантаноиды обладают иммуностимулирующим свойством, в частности способностью повышать фагоцитарную активность лейкоцитов крови, обусловленную магнитными

микрополями f-электронов. Обнаружен эффект стимуляции иммунитета при использовании противогриппозной вакцины, модифицированной стабилизированным цитратом нано-церием. При этом регистрировались заметные увеличения уровня серозащиты, сероконверсии и существенное повышение среднего титра антител. Успешная попытка модифицировать противогриппозную вакцину демонстрирует возможные пути повышения удельной активности вакцин с использованием нано-церия.

В медицинской практике все большее распространение стали получать препараты, созданные на основе редкоземельных элементов – солей лантаноидов. Разработаны препараты, предназначенные в первую очередь для защиты кожи от различных вредных факторов окружающей среды, для лечения и профилактики различных кожных повреждений, снятия воспалительных процессов, зуда, ожогов разной этиологии, предотвращении развития раневой и послеожоговой интоксикации и инфекции.

В заключение следует отметить, что внедрение солей лантаноидов в ветеринарную практику, поможет решить многие вопросы, связанные с патологией молочных желез и кожных покровов различной этиологии, осложненной секундарной инфекцией. Кроме того, откроется широкий простор для изучения терапевтических, профилактических и иммунологических свойств солей лантаноидов при других патологических процессах инфекционной и незаразной природы.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследований. Работа выполнена в течение 2012-2022 гг. в ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН и на опытной базе ВИЭВ. В опытах было использовано 550 беспородных белых мышей массой 15-18 г., 25 кроликов, 50 морских свинок, 50 собак, 40 гол. крупного рогатого скота.

Определение чувствительности эшерихий, бруцелл, стрептококков, стафилококков к солям лантаноидов проводили на плотной питательной среде методом серийных разведений. Для сравнения определяли чувствительность этих же микроорганизмов к антибиотикам тетрациклинового ряда, хлорамфениколу, макролидам и фторхинолонам.

В качестве тест-микроорганизмов использовали культуры стафилококков и стрептококков, полученные в Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л. А. Тарасевича, а также вакцинный и вирулентный штаммы *B. abortus* 19 и 54.

Аллергенность изучали на белых беспородных мышах по существующей методике Хабриева Р.У. [107], а также на морских свинках. Для этого 5 морским свинкам весом 200-250 грамм, на предварительно выстриженный участок кожи размером в 5 см² на боковой поверхности туловища, в течение 10 дней наносили 0,5 г средства на основе азотнокислой соли лантана (АКЛ). С 11 дня мазь наносили в том же количестве в течение 10 дней на новый симметрично расположенный участок кожи. Наличие аллергенного действия определяли по:

- сокращению времени инкубационного периода развития воспалительной реакции на втором участке;
- по возникновению воспалительной реакции на втором участке от концентраций, не вызывающих раздражающего действия на первом участке (не-сенситивизированных животных);
- по нарастанию интенсивности реакции на втором участке по сравнению с первым.

Оценка местной реакции проводилась на морских свинках после подкожного, внутримышечного введения разных доз азотнокислой соли лантана и накожной аппликации защитно-профилактического средства на его основе.

Для изучения влияния азотнокислого лантана на показатели фагоцитарной активности клеток крови, исследовали материал от больных лейкозом (1 группы) и здоровых коров (2 группа). Азотнокислый лантан вносили *in vitro* в количестве 50 и 100 мкг/мл до проведения реакции. В качестве объекта фагоцитоза использовали частицы латекса (1,5 мкм). Равные объемы крови с антикоагулянтом и раствора латекса ($0,05 \times 10^6$) в питательной среде RPMI-1640, смешивали и инкубировали при 37°C в течение 30 мин.

Затем центрифугировали при 1500 об/мин., из осадка делали мазки. Высушивали, фиксировали этиловым спиртом и окрашивали азур-эозином. Мазки просматривали под микроскопом. Фагоцитарную активность определяли по проценту фагоцитов, захвативших частицы (фагоцитарный индекс) и количеству частиц, поглощенных одним фагоцитом (фагоцитарное число).

Изучение стимулирующего эффекта азотнокислого лантана на продукцию антител проводили на мышах линии BALB/c (3 группы по 10 голов). Предварительно определив оптимальную дозу, первую группу мышей иммунизировали живой вакциной штамма *B. abortus 19* в дозе 125 млн. м.к. Аналогичной дозой вакцины иммунизировали вторую и третью группы животных. Азотнокислый лантан вводили на следующий день мышам второй группы в дозе 80 мкг/мл и третьей группы – 20 мкг,мл. Серологическому исследованию в РА подвергали пул сывороток от каждой группы через 20 дней после иммунизации.

Определение параметров острой токсичности проводили на основании методических рекомендаций по изучению общетоксического действия фармакологических средств [107]. Мышам 9 опытных групп подкожно вводили азотнокислый лантан в виде водного раствора в объеме 0,5 мл в

диапазоне доз от 750 до 5000 мг/кг. Контрольным мышам вводили физиологический раствор.

Острую токсичность азотнокислого лантана изучали на белых беспородных мышах массой 18-20 г, при введении в желудок и подкожном введении [84]. Защитно-профилактическое средство вводили мышам в желудок при помощи шприца и иглы, на конце которой имелось булавовидное утолщение, однократно в диапазоне доз от 2000 до 6000 мг/мл.

Наблюдение за клиническим состоянием подопытных животных проводили в течение 7 суток после введения опытного средства, учитывали количество погибших животных и рассчитывали основные токсикологические параметры (LD_0 , LD_{50} , LD_{100}). При токсикологических исследованиях солей лантана и защитно-профилактического средства (ЗПС) на его основе оценивали переносимость высоких доз и выявление наиболее чувствительных к изучаемому препарату органов.

После введения ЗПС за животными вели наблюдение, учитывая внешний вид, поведение животных, чувствительность к внешним раздражителям, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, отношение к пище, подвижность, ритм и частоту дыхания, отмечали время возникновения интоксикации, ее тяжесть и обратимость, сроки гибели животных.

В соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [107], изучали гепатотоксические свойства АКЛ в опыте на лабораторных мышах.

Для изучения защитных свойств ЗПС на основе азотнокислого лантана от трансдермального заражения бруцеллами, на обработанную кожу морских свинок (5гол.) делали аппликацию суспензии бруцелл. Для чего взвесью бруцелл на изотоническом растворе в концентрации 2 млрд. м.к. пропитывали ватно-марлевую повязку и фиксировали пластырем и скотчем на выбритую кожу, обработанную средством на основе азотнокислой соли лантана. Контрольной группе морских свинок (5 гол.) аппликацию суспензии

бруцелл делали на необработанную данным средством кожу. Через 8-10 часов повязку снимали. Через месяц, в течение которого дважды брали пробы крови для серологического исследования, изучали патологоанатомические изменения органов животных и проводили бактериологические исследования.

В опытах на мышах определяли относительную массу (коэффициент) селезенки, учитывая, что это самый крупный лимфоидный орган иммунной системы у позвоночных. Известно, что изменение массы органа, как правило, связано с изменением его функциональных способностей [32]. Коэффициент селезенки учитывали по формуле: $A/B \times 100$: где, А – вес селезенки, В – вес мыши.

Определение пирогенности азотнокислой соли лантана проводили на 3-х кроликах массой 2,5 кг. В течение 3-х суток кроликов взвешивали и измеряли температуру. Накануне опыта, вечером, у животных отбирали остаток корма. Утром в день опыта у них снова измеряли температуру и через 30 минут вводили азотнокислую соль лантана с концентрацией 100 мкг/мл в маргинальную вену уха в дозе 1мл/кг массы тела. После введения АКЛ трижды измеряли температуру с интервалом 1 час и через 1 сутки.

Также изучали пирогенность препаратов из солей лантаноидов. Для этой цели кроликов (15 гол.) разделили на 3 группы. Первой группе ввели внутривенно раствор соли лантана на монопропиленгликоле из расчета 100 мкг/мл по действующему веществу, второй и третьей группе препарат в той же дозе ввели соответственно подкожно и внутримышечно. В течение 10 дней вели наблюдение за общим состоянием животных и проводили термометрию с использованием бесконтактного инфракрасного термометра.

Иммуностимулирующую эффективность солей лантаноидов изучали по титру антител, реакции кожной гиперчувствительности замедленного типа, коэффициента селезенки на мышах, которым вводили убитую культуру бруцелл вакцинного штамма *B. abortus 19* и раствор азотнокислого лантана в разной концентрации и по разной схеме.

Кожную чувствительность определяли по реакции ГЗТ по стандартной методике [107]. В среднюю подушечку левой задней лапки мышей, сенсибилизированных вакцинным штаммом бруцелл, подкожно вводили бруцеллин ВИЭВ в дозе 0,01 мл, в контралатеральную (правую) лапку вводили в той же дозе изотонический раствор хлорида натрия. На следующий день после эвтаназии отсекали лапки по скакательный сустав и взвешивали на электронных весах с точностью 0,001 г. Эвтаназию выполняли, ориентируясь на Федеральный закон от 27.12.2018 г. № 498-ФЗ «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

Используя пакет прикладных программ *Excel*, был проведен анализ полученных данных с помощью соответствующих сводных таблиц и диаграмм.

2.2. Результаты исследований

2.2.1. Изучение биологических свойств лантана. По литературным данным известно, что лантаноиды по своему воздействию на организм отличаются друг от друга. По химическим свойствам лантаноиды сходны друг с другом, что делает практически невозможным выделить один лантаноид без примесей других. Лантаноиды, полученные от одних производителей, могут несколько отличаться своими свойствами от других из-за присутствия разного количества примесей. Поэтому была проведена серия экспериментов по оценке свойств солей лантана и церия, используемых для разработки защитно-профилактического средства (ЛПС).

В программах фармакологических и токсикологических испытаний новых лекарственных средств, принятых в нашей стране и за рубежом, главное внимание уделяется изучению безопасности применения препаратов на животных [41]. С этой целью проводили ряд тестов, направленных на выявление местной и общей реакции организма на введение солей лантана. Определяли острую и хроническую токсичность, кумулятивные и аллергизирующие свойства, влияние на антитоксическую функцию печени и

функции внутренних органов животных, влияние на репродуктивную, эмбриотоксическую, тератогенную и канцерогенную активность защитно-профилактического средства, а также на иммунологическую безопасность.

В результате проведенных исследований установлено, что однократное запаивание мышей ($n=10$) 1% раствором азотнокислого лантана в дозе 0,5 мл не вызвало гибели мышей в течение 10 суток наблюдения.

Изучение пирогенной активности солей лантана проводили на кроликах ($n=10$). На диаграмме (рис. 1) представлена динамика температурной реакции кроликов на введение АКЛ. Пирогенная активность не отмечена в течение 10 дней после внутривенного, подкожного и внутримышечного введения раствора соли лантана на монопропиленгликоле из расчета 100 мкг/мл по действующему веществу.

Как видно из рисунка 1, подопытные животные практически не реагировали существенным повышением температуры тела на введение АКЛ.

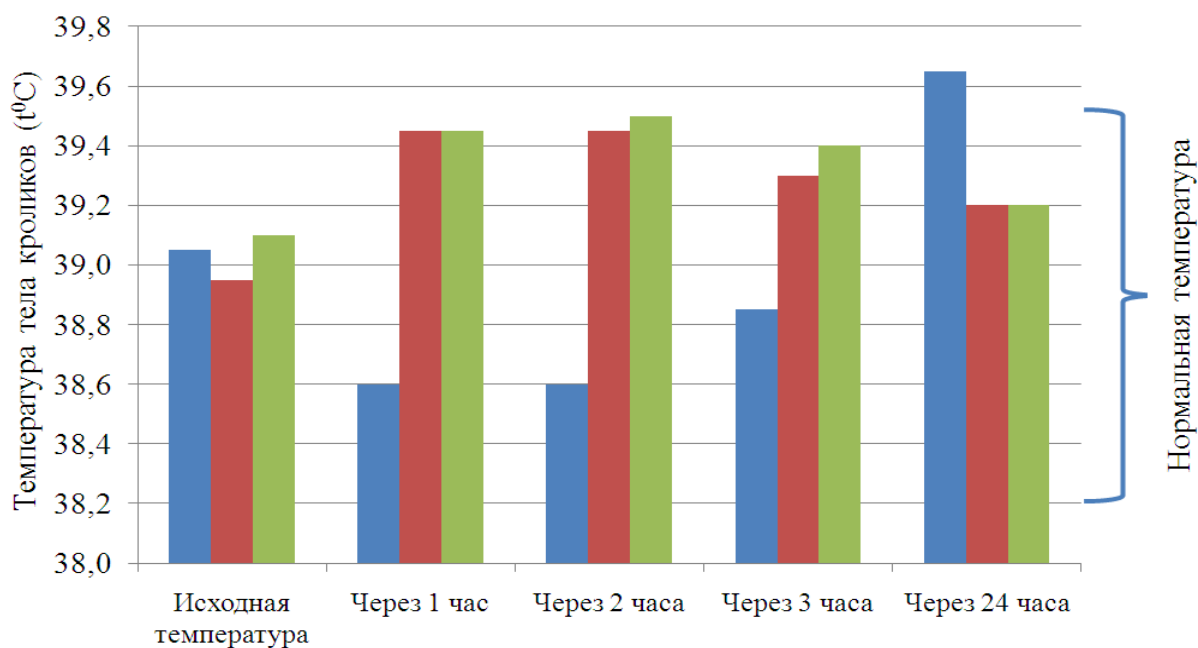


Рисунок 1 – Динамика температурной реакции кроликов на внутривенное введение азотнокислого лантана

Острую токсичность изучали на мышах ($n=100$), которым перорально вводили АКЛ. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты изучения острой токсичности азотнокислого лантана при пероральном введении мышам

№ гр.	Доза азотнокислого лантана		Количество мышей			Время гибели, мин.	% гибели
	мг/кг	мг/мышь	всего	выжило	пало		
1	2000	40	10	10	0	-	-
2	2500	50	10	9	1	60	10
3	3000	60	10	8	2	50-70	20
4	3500	70	10	6	4	45	40
5	4000	80	10	5	5	40-60	50
6	4500	90	10	3	7	30-40	70
7	5000	100	10	2	8	10-20	80
8	5500	110	10	1	9	20	90
9	6000	120	10	0	10	15	100
10	Контроль		10	10	0	-	-

Установлено, что клиническая картина проявления токсичности у мышей зависела от дозы препарата. Так, в первой группе мышей (n=10), получивших дозу 40 мг на голову, не отмечалось никаких отклонений в поведении от нормы. Каждая последующая группа получала на 10 мг на голову больше предыдущей, и клиническая картина менялась. Во второй группе только одна мышь пала в течение 60 мин. Отмечалось угнетение у всех мышей третьей группы из которых 2 особи пали в течение 1 часа. В четвертой группе 4 мыши пали при клинической картине сильного угнетения. В пятой группе у всех мышей угнетение, влажность шерстного покрова, судороги, 5 мышей погибли через 40-60 мин.

В шестой группе через 30 минут после введения АКЛ отмечалась картина сильного угнетения у всех мышей. Через 10-20 минут пали 7 голов. У остальных животных наблюдалась влажность и взъерошенность шерстного покрова, учащенное дыхание, судороги. В седьмой группе клиническая картина токсического проявления АКЛ проявлялась в виде резкого подпрыгивания, затем угнетение и падеж через 10 минут. В восьмой группе выжила 1 мышь. В девятой группе отмечали признаки угнетения, учащенное дыхание, судороги, с последующей гибелью. В контрольной десятой группе

все животные остались живы без признаков угнетения.

В целом клиническая картина токсичности проявлялась в виде угнетения, судорог с резкими подпрыгиваниями, учащенного дыхания, влажности и взъерошенности шерсти у погибающих мышей. Клинические проявления отмечали в первые 10-30 минут после его перорального применения. ЛД₅₀ азотнокислого лантана при введении в желудок белых мышей составила 4000 мг/кг; ЛД₁₀₀ - 6000 мг/кг.

На рисунке 2 представлены результаты исследования токсичности азотнокислого лантана при пероральном введении лабораторным мышам.

Диаграмма (рис.2) демонстрирует обратную корреляцию ($r = -0,995$) между показателями токсичности и дозой азотнокислого лантана.

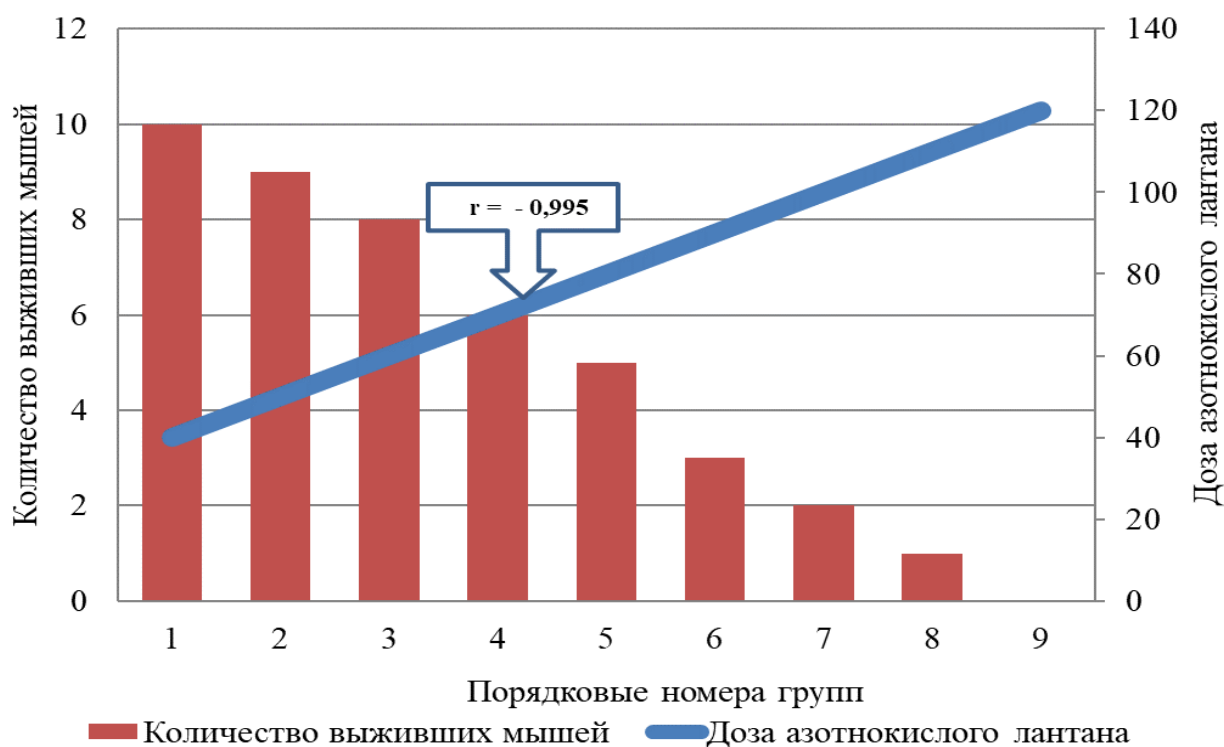


Рисунок 2 – Токсичность разных доз азотнокислого лантана

При однократном подкожном введении азотнокислого лантана мышам ЛД₀ составила 1500 мг/кг; ЛД₅₀ – 3250 мг/кг; ЛД₁₀₀ – 5000 мг/кг (табл.2).

Клиническая картина токсического проявления после введения мышам подкожно (n=100) азотнокислого лантана выглядела следующим образом:

Таблица 2 – Результаты изучения острой токсичности азотнокислого лантана при подкожном введении мышам (n=90)

№ гр.	Доза азотнокислого лантана		Количество мышей			Время гибели:	
	мг/кг	мг/мышь	всего	выжило	пало	мин.	процент
1	750	15	10	10	0	0	0
2	1500	30	10	10	0	0	0
3	2000	40	10	9	1	60	10
4	2500	50	10	8	2	40-60	20
5	3250	65	10	5	5	30-55	50
6	4000	80	10	3	7	520	70
7	4500	90	10	1	9	1025	90
8	5000	100	10	0	10	520	100
9	Контроль		10	10	0	0	0

- в первой (n=10) и второй (n=10) группах мышей, получивших АКЛ в количестве соответственно 15 и 30 мг на голову - отклонений от показателей физиологической нормы не отмечали;

- в третьей группе (n=10), при увеличении концентрации азотнокислого лантана до 2000 мг/кг, несмотря на отсутствие клинических признаков, одна мышь пала в течение 60 мин.;

- в четвертой группе (n=10) у всех мышей отмечалась небольшая вялость, сонливость, 3 мыши погибли в течении 40-60 минут на фоне сильного угнетения;

- в пятой группе (n=10) пали 4 мыши с клинической картиной сильного угнетения, однако через 30 минут у 6 мышей восстановились активные движения;

- в шестой группе (n=10) погибли 6 мышей с признаками угнетения, взъерошенности и влажности шерстного покрова, судорогами. У оставшихся мышей признаки угнетения исчезли через 6 часов;

- в седьмой группе (n=10) погибло 7 мышей с признаками сильного угнетения, учащенного дыхания, судорог;

- в восьмой (n=10) и девятой (n=10) группах, получивших соответственно 90 и 100 мг/мышь – резкое подпрыгивание через 10 минут, учащенное дыхание, затем угнетение и падеж через 5-10 минут;

- в контрольной группе (n=10) все мыши остались живы.

Таким образом, азотнокислый лантан по степени воздействия на организм относится в 3 классу малоопасных веществ: ЛД₅₀ при введении в желудок белым мышам составляет 4000 мг/кг массы животного, при однократном подкожном введении ЛД₅₀ составила 3250 мг/кг.

2.2.2. Результаты исследования азотнокислого лантана на гепатотоксичность

Влияние АКЛ на антитоксическую функцию печени изучали на белых беспородных мышах (n=70) (табл. 3).

Таблица 3 - Влияние АКЛ на функциональное состояние печени мышей

Группа		Количество животных в группе	Доза препарата (мкг/мл)	Время сна мышей, мин.
1 опытная	1 час	10	50	23,2±0,12
	5 часов	10		22,8±0,20
	24 часа	10		21,2±0,20
2 опытная	1 час	10	100	25,3±0,30
	5 часов	10		23,8±0,32
	24 часа	10		22,0±0,75
Контроль		10		22±0,33

Подопытным и контрольным животным вводили одновременно гексенал. Первой подопытной группе АКЛ вводили перорально из расчета 2500 мкг/кг, второй группе – 5000 мкг/кг массы тела. Раствор гексенала вводили внутрибрюшинно в дозе 80 мг/кг массы тела (1 мл/100 г массы)

через 1, 5 и 24 часа после дачи препарата. Длительность гексеналового сна отсчитывали в минутах.

Как видно из данных, приведенных в таблице, время сна у подопытных и контрольных животных практически одинаково, что свидетельствует о том, что АКЛ в представленных дозах не нарушает антитоксической функции печени.

2.2.3. Изучение бактерицидных свойств солей лантаноидов

Для выявления бактерицидных свойств лантаноидов из лабораторной фильтровальной бумаги марки «Ф» (ГОСТ 12026-76) изготавливали диски диаметром 5 мм, используя специальный пробойник из быстрорежущей стали или дырокол Attache WD 201. Бумажные диски пропитывали водным раствором азотнокислых солей лантаноидов и высушивали в термостате при 50⁰С. Дозировку определяли опытным путем.

На чашки Петри с питательным агаром (МПА) стерильной пипеткой вносили 0,2 мл суспензии испытуемых микроорганизмов (*Staphilococcus intermedius*, *B. abortus* 19, 54) в концентрации 2 млрд. м.к. на забуференном изотоническом растворе NaCl, рН – 7,0. Суспензию микроорганизмов стерильным шпателем распределяли равномерно по поверхности питательной среды, затем чашки в перевернутом виде выдерживали 30 минут. Стерильным пинцетом над газовой или спиртовой горелкой раскладывали по поверхности питательной среды диски с антибиотиками и лантаноидами, стараясь при этом диски располагать примерно на одинаковом расстоянии друг от друга (2-3 см.). Затем чашки Петри инкубировали в термостате при 37⁰С в течении 3 суток.

В сравнительном аспекте была проведена серия экспериментов с антибиотиками из групп фторхинолонов, макролидов, аминогликазидов пенициллинов и тертациклинов. Для этой цели использовали диски с антибиотиками производства НИЦФ (Научно-исследовательский центр фармакотерапии)

В эксперименте использовалось более 50 чашек Петри, с бакмассами стафилококков и бруцелл, на которых исследовались бактерицидные свойства разных антибиотиков и лантаноидов. В итоге наиболее демонстративными получились результаты с антибиотиками из групп фторхинолонов и макролидов на модели микроорганизмов *Staphilococcus intermedius*. На модели бруцелл из вирулентного (*B. abortus* 54) и полевых штаммов, наиболее демонстративные результаты получились с антибиотиками тетрациклиновой группы (доксициклин) и гентамицином.

На рисунках 3 и 4 представлены зоны лизиса, вызываемые антибиотиками группы фторхинолонов и АКЛ на модели микроорганизмов *Staphilococcus intermedius* выросших «газоном» на плотной питательной среде в чашке Петри.

Как видно из рисунка 3, рост бактериальной массы «газоном» покрывает всю поверхность питательной среды в чашке Петри.



Рисунок 3 – Бактерицидный эффект АКЛ и антибиотиков группы фторхинолонов на *Staphilococcus intermedius*

Вокруг дисков с антибиотиками группы фторхинолонов четко выражена зона лизиса диаметром более 25-30 мм. Лантаноиды образовывали зону лизиса диаметром 15-18 мм.

Антибиотики группы макролидов также вызывали зону лизиса диаметром 30 - 32 мм и более на чашках Петри с культурой микроорганизмов *Staphylococcus intermedius*. При этом зоны лизиса, вызываемые антибиотиками при сравнимых дозировках, в 2 и более раза превышали аналогичные показатели АКЛ (рис. 4).

В результате изучения свойств солей лантаноидов установлено, что азотнокислая соль лантана обладает бактерицидным действием на рост стафилококков, стрептококков и бруцелл. При этом наибольшее бактерицидное действие соли лантана оказывали на бруцелл вакцинного штамма *B. abortus* 19.



Рисунок 4 – Бактерицидный эффект АКЛ и антибиотиков группы макролидов на *Staphylococcus intermedius*

2.3. Воздействие АКЛ на иммунобиологические реакции

2.3.1. Влияние АКЛ на антителогенез

Проведена серия экспериментов по изучению иммунобиологических реакций у лабораторных животных, сенсibilизированных бруцеллами из вакцинного штамма *B. abortus 19* с АКЛ.

Изучение стимулирующего эффекта азотнокислого лантана на продукцию антител проводили на мышах линии BALB/c. Для этой цели опытным путем определяли оптимальную схему применения АКЛ и дозу вакцины штамма *B. abortus 19* (табл. 4). Мышей разделили на 3 группы по 10 голов. Предварительно определив оптимальную дозу, первую группу мышей иммунизировали вакциной из штамма *B. abortus 19* в дозе 125 млн. м.к.

Таблица 4 – **Оптимальная схема применения АКЛ для стимуляции антителогенеза у подопытных мышей, привитых вакциной из штамма *B. abortus 19***

№ гр.	Титр антител в РА						
	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320
1 (n=10)	–	+++	++++	+	–	–	–
2 (n=10)	–	++++	++++	++++	++++	++	–
3 (n=10)	–	++++	++++	++++	++++	–	–
Контроль –	–	–	–	–	–	–	–
Контроль +	++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Аналогичной дозой вакцины иммунизировали вторую и третью группы животных.. Азотнокислый лантан вводили на следующий день мышам второй группы в дозе 80 мкг и третьей группы – 20 мкг. Первой группе животных АКЛ не вводили. Исследованию в РА подвергали пул сывороток от каждой группы через 20 дней после иммунизации. Серологическое исследование проводили согласно межгосударственного стандарта по ГОСТ 34105 – 2017 [38].

Титр агглютинирующих антител определяли в реакции агглютинации (РА). Для этой цели использовали тест-систему для диагностики бруцеллеза

животных в РА, РСК и РДСК, изготовленную Щелковским биокомбинатом по СТО 00482915-023-2015.

При исследовании в РА сыворотки крови лабораторных животных развели фенолизированным 0,85 %-ным раствором хлористого натрия в разведениях 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 и т.д. В пробирки с разведенными сыворотками вносили при помощи группового дозатора по 0,5 см³ антигена в рабочем разведении 1:10 (1,0 + 9,0 см³) соответствующим фенолизированным раствором хлористого натрия. При этом после внесения антигена разведение сыворотки в каждой пробирке удваивается. Дополнительно ставили контроль антигена с негативной и позитивной бруцеллезной сыворотками с известным титром антител в тех же дозах.

После добавления к исследуемым и контрольным сывороткам антигена, штативы с пробирками интенсивно встряхивали для смешивания компонентов и помещали в термостат при температуре 37-38°C на 16 – 20 ч, затем выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч и проводили учет реакции.

Результаты реакции учитывали визуально, определяя степень просветления жидкости, внешний вид агглютината (при его наличии) или антигена на дне пробирки до и затем, после легкого встряхивания, оценивали согласно ГОСТ 34105 – 2017 [38].

За титр антител учитывали наибольшее разведение сыворотки, в котором произошла агглютинация на два креста («++»), что соответствует количеству международных единиц (МЕ) антител в 1 см³ сыворотки (например, сыворотка с титром 1:100 содержит 100 МЕ, 1:200 – 200 МЕ и т. д.) [82]. В результате исследований установлено, что во второй группе использована наиболее оптимальная схема применения АКЛ для стимуляции антителогенеза.

В повторном опыте исследовали каждую сыворотку отдельно. Для этой цели мышей по принципу аналогов разделили на 2 группы по 10 голов в каждой. Опытным и контрольным мышам ввели подкожно культуру бруцелл

вакцинного штамма *B. abortus* 19 в дозе 125 млн.м.к. Через сутки опытным животным ввели АКЛ в дозе 100 мкг, контрольным – физиологический раствор. Через месяц учитывали титр антител в РА. Результаты в диаграмме (рис. 5).

В опытной группе, титр антител у отдельных животных доходил до 320 МЕ, тогда как в контрольной – до 40 МЕ. Установлено, что в опытной группе титр антител в 8 раз превышал показатели контрольной группы.



Рисунок 5 – Влияние АКЛ на титр антител у мышей при иммунизации вакциной из штамма *B. abortus* 19

В следующем опыте продолжили изучение оптимальной схемы применения АКЛ в качестве стимулятора иммунобиологических реакций. Сформировали 6 групп мышей по 12 голов в первых двух группах, и по 10 голов в остальных группах (Таблица 5).

В первой группе животным каждые 3-4 дня вводили внутримышечно АКЛ в дозе 0,1 мл в концентрации 80 мкг/мл.

**Таблица 5 – Влияние АКЛ на иммунный ответ
при вакцинации *B. abortus 19***

№ гр.	Кол-во проб	Реагировали:							
		в РБП	в РА						
			1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640
1	12	+	++	—	—	—	—	—	—
2	12	+	—	—	—	—	—	—	—
3	10	+	++	—	—	—	—	—	—
4	10	+	++++	++++	++++	++++	+++	++	—
5	10	+	++++	++++	++++	++++	+++	+	—
6	10	+	—	++	+	—	—	—	—
Контроль положительный		+	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Контроль отрицательный		—	—	—	—	—	—	—	—

На 16-й день от начала опыта, то есть через 4 инъекции АКЛ, животным подкожно ввели вакцинный штамм *B. abortus 19* в дозе 1 млрд. м.к.

Еще через полмесяца (в течение которого продолжали каждые 3-4 дня водить АКЛ), провели серологическое исследование на наличие специфических антител.

Во второй группе все делали аналогично первой группе, только вместо стимулятора вводили физиологический раствор.

В третьей группе животным подкожно ввели препарат инаktivированных бруцелл в дозе 0,3 мл (6 млрд. м.к.). Через 15 суток серологическое исследование.

В четвертой группе животным, на следующий день после введения инаktivированных бруцелл ввели внутримышечно АКЛ в концентрации 100 мкг/мл в дозе 0,2 мл. Через 15 суток серологическое исследование.

В пятой группе аналогично, только вначале вводили АКЛ, а на следующий день инаktivированных бруцелл вакцинного штамма. Через 15 суток серологическое исследование.

В шестой группе инактивированные бруцеллы и стимулятор вводили одновременно. Через 15 суток серологическое исследование.

В результате наиболее оптимальные схемы применения АКЛ для стимуляции антителогенеза оказались в 4 и 5 группах. Титр антител в пуле сывороток 4 группы подопытных животных достигал 320 МЕ, в 5 группе – 160 МЕ.

Таким образом, установлено, что азотнокислый лантан влияет на иммунобиологическую реактивность лабораторных животных, причем, это воздействие зависит от метода, дозы и схемы введения препарата, что совпадает с результатами исследований других авторов [154, 155, 224].

Несмотря на то, что раздельное введение АКЛ и антигена индуцирует более высокие иммунологические реакции, следует обратить внимание на совместное введение указанных ингредиентов. По нашим данным, в чистом виде токсичность солей лантаноидов проявляется более выражено, что совпадает с результатами исследований других авторов [135, 175, 194]. В составе вакцинного препарата (антиген + АКЛ), токсичность существенно снижается, учитывая высокую химическую активность солей лантаноидов, выраженную способность связываться с белковыми лигандами и образовывать координационные связи, и потому, варьируя концентрациями и дозами можно в итоге получить вакцинный препарат с менее выраженной токсичностью. Кроме того, такой комбинированный препарат значительно упрощает практическое применение его.

2.3.2. Действие азотнокислого лантана на показатели фагоцитоза

Известно, что лантаноиды – это 14 элементов, следующих за лантаном, у которых к электронной конфигурации лантана последовательно добавляются 14 4f-электронов. Сообщается, что некоторые биологические свойства солей лантаноидов, в частности способность повышать фагоцитарную активность лейкоцитов крови, обусловлены магнитными микрополями f-электронов [151, 165].

На этапе активации мембраны определенную роль играет выход ионов кальция из внутриклеточных депо. Из литературы известно, что лантаноиды имеют способность к замещению ионов кальция, так как по своим физико-химическим свойствам ионы лантана очень близки ионам кальция, что следует из близости значений ионных потенциалов [53, 204]. Имея сходный с Ca и Mg ионный радиус, но более высокую константу устойчивости, лантаноиды вступают в конкурентное взаимодействие с ионами кальция, магния и переходных металлов (Mn, Co, Cu, Zn) за места связывания в молекулах биополимеров [44, 45, 46, 102, 131, 185]. Ионы лантана, замещая ионы Ca на внешней стороне мембраны, увеличивают электрическое поле, этот прирост суммируется с полем, создаваемым трансмембранной разностью потенциала, чем можно объяснить сдвиг мембранной проводимости [187, 192, 220].

Таким образом, можно резюмировать, что способность лантаноидов повышать фагоцитарную активность лейкоцитов крови, обусловлена магнитными микрополями f-электронов, а также способностью к замещению ионов кальция на этапе активации мембраны фагоцитов.

В нагрузочном тесте по изучению влияния азотнокислого лантана на показатели фагоцитарной реакции использовали пробы крови крупного рогатого скота больных лейкозом и здоровых животных (табл. 6).

Принцип нагрузочных тестов состоит в предварительной инкубации клеток с различными изучаемыми препаратами непосредственно перед проведением иммунологической реакции и определение индекса стимуляции.

Перед проведением реакции определения фагоцитарной активности (ФА) образцы крови инкубировали с АКЛ в течение 30 мин. при 37°C. Определение ФА проводили по стандартной методике с частицами латекса ($1,0 \times 10^6$). Учет результатов проводили по формуле:

$$И_c = P_n / P_0 ,$$

где $И_c$ – индекс стимуляции; P_n – параметры реакции с АКЛ; P_0 – параметры реакции без АКЛ.

Таблица 6 – Влияние азотнокислого лантана на показатели фагоцитоза у больных лейкозом и здоровых бычков (n = 11)

Группа животных	n = 11	Контроль без АКЛ	Доза АКЛ (мкг/мл)		
			100	50	Ис
Опытная группа	1	24	23	39	1,6
	2	22	28	41	1,9
	3	25	33	52	2,1
	4	24	64	62	2,6
	5	21	20	31	1,5
	6	26	39	54	2,1
	7	20	42	54	2,7
	8	22	52	60	2,7
	M±m	23±0,8	38±6	49±4	2,1±0,2
Контрольная группа	1	23	16	26	1,1
	2	20	28	41	2,1
	3	26	33	41	1,6
	M±m	23±2	26,±6	36±5	1,6±0,3

Примечание * - достоверность разницы показателей фагоцитарной реакции с азотнокислым лантаном и без него ($P \leq 0,05$)

Показатели устойчивости фагоцитов к инфекционным агентам различной этиологии могут служить диагностическим маркером иммунореактивности при определении статуса здоровья животного, что имеет большое значение для своевременного принятия мер по обеспечению нормального функционирования иммунной системы животных.

Как видно из данных таблицы 6, азотнокислый лантан повышает фагоцитарную активность нейтрофилов *in vitro* ($I_c=2,1\pm0,2$), причем более выраженная реакция при дозе АКЛ 50 мкг/мл.

2.3.3. Коэффициент селезенки

Учитывая, что селезенка является важной составляющей иммунной системы, изучали функциональную активность данного органа. Повышение функциональной активности селезенки сопровождается гиперплазией или спленомегалией – вторичным патологическим синдромом, который проявляется увеличением размеров селезенки, обусловленной причинами как инфекционной, так и не инфекционной природы. Увеличение размеров

развивается в результате повышенной иммунной нагрузки на орган при повышении фагоцитарной функции селезенки, активации ретикулоэндотелиальной системы [33].

В опытах на мышах определяли относительную массу (коэффициент) селезенки, учитывая, что изменение массы органа, как правило, связано с изменением его функциональных способностей. Коэффициент селезенки учитывали по формуле: $A/B \times 100$: где, А – вес селезенки, Б – вес мыши. Антиген, в виде бруцелл вакцинного штамма *B. abortus 19* вводили в дозе 100 млн. м.к. в объеме 0,1 мл. На следующие сутки животным 1, 2 и 3 групп ввели АКЛ в концентрациях 200, 400 и 800 мкг/мл в объеме 0,1 мл. Четвертая группа контроль, без стимулятора.

В таблице 7 представлены результаты опыта по определению реакции «коэффициента селезенки» на 4-х группах белых беспородных мышей по 10 гол. в каждой.

Таблица 7 – Результаты исследования «коэффициента селезенки» на различные дозы АКЛ

№ пп	Вес (мг)		Коэффициент
	мышы	селез.	
антиген 100 млн м.к.(0,1 мл) +АКЛ 200 мкг/мл (0,1 мл)			
1 гр.	27857,1±2241	233,3±42	0,83±0,1
антиген 100 млн м.к.(0,1 мл) + АКЛ 400 мкг/мл (0,1 мл)			
2 гр.	24142,9±1033	240,7±45	0,98±0,2
антиген 100 млн м.к.(0,1 мл) + АКЛ 800 мкг/мл (0,1 мл)			
3 гр.	24714,3±1304	276,6±39	1,12±0,2
антиген 100 млн м.к. (контроль)			
4 гр.	32142,9±1010	101,4±6	0,31±0,0

Из данных таблицы видно, что «Коэффициент селезенки» во 2-й группе в 3 и в 3-й группе в 4 раза превышает контрольные показатели. На рисунке 6 представлена фотография подопытной мыши с существенно увеличенной под воздействием антигенной нагрузки селезенкой (рис. 6.).

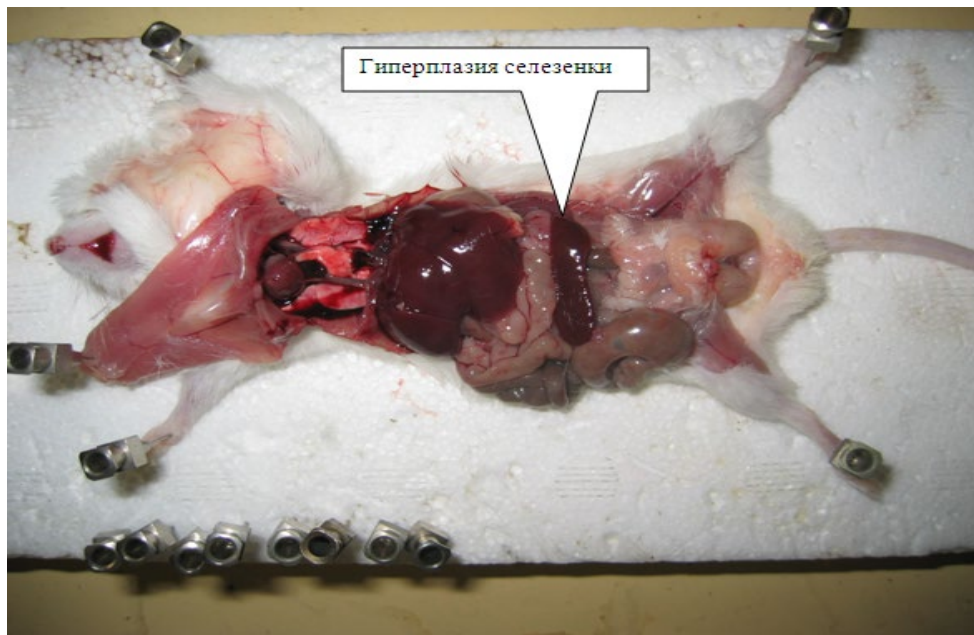


Рисунок 6 – Гиперплазия селезенки у мыши под воздействием антигенной нагрузки

Таким образом, АКЛ в дозе 800 мкг/мл существенно увеличивает функциональную активность селезенки, сопровождаемую гиперплазией под воздействием бруцеллезного антигена.

2.3.4. Влияние АКЛ на гиперчувствительность немедленного и замедленного типа

Для изучения влияния АКЛ на реакцию гиперчувствительности немедленного типа использовали 10 белых мышей. Мышей разделили на две группы, выбрили боковые поверхности кожи и скарифицировали. Мышам первой – опытной группы, скарифицированный участок обработали АКЛ на вазелине, животных второй – контрольной группы, обработали вазелином без АКЛ. Через сутки на скарифицированные поверхности мышей первой и второй группы нанесли 0,1% раствора гистамина в объеме 0,02 мл. Через 30 минут провели учет реакции. У мышей опытной и контрольной групп отмечалась кожная реакция немедленного типа в виде покраснения на месте нанесения раствора гистамина, причем у контрольной группы размер реакции в 1,5-2 раза превышал аналогичные показатели опытной группы.

Таким образом, в эксперименте на белых мышах установлено, что обработка азотнокислым лантаном участка кожи животных снижает кожную реакцию гиперчувствительности немедленного типа.

Учитывая, что при бруцеллезе преобладающим звеном защиты является система клеточного иммунитета, а гиперчувствительность замедленного типа — это уникальный тип клеточно-опосредованного иммунитета, выявляемого в кожном тесте, мы провели серию опытов на мышах по определению ГЗТ. Принимая во внимание зависимость результатов от дозировки и комбинации ингредиентов, в продолжение предыдущего опыта изучали способность АКЛ снижать гиперчувствительность замедленного типа в организме животных, специфически сенсibilизированных бруцеллезным антигеном.

Мышей (СВАхС57BL) F-1 из первой группы сенсibilизировали подкожно антигеном из убитой культуры бруцелл вакцинного штамма *B. abortus* 19 в дозе 2 млрд. м.к. в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ), мышам второй группы дополнительно вводили азотнокислый лантан в дозе 0,02 мг. Третья группа – интактные животные. Через пять суток всем мышам в подушечку лапы вводили разрешающую дозу антигена. Сенсibilизирующая доза составляла 0,005 мл, разрешающая была определена как максимальное количество антигена, не вызывающего неспецифической раздражающей реакции через 24 часа после введения в подушечку лапы интактным животным.

Индекс реакции (ИР) вычисляли по формуле

$$(A-B)/B \times 100,$$

где А – вес левой лапки, В – вес правой лапки) как отношение разницы веса опытной и контрольной лапок к весу контрольной лапки, выраженное в процентах.

Установлено, что препарат практически не обладает раздражающим действием (табл. 8).

Таблица 8 – Индекс реакции ГЗТ

Обработка животных	Количество животных	Индекс реакции М+m
Антиген+ПАФ	10	15,2 $\pm$ 2,4
Антиген+ПАФ+ АКЛ	10	6,5 $\pm$ 3,6
Контрольные животные	10	4,0 $\pm$ 1,1

Индекс реакции не превышал 4% при введении антигена, который использовался в дальнейшем для введения в подушечку лапы иммунизированных и контрольных животных.

Полученные результаты свидетельствуют, что у животных сенсibilизированных бруцеллезным антигеном с ПАФ и с АКЛ, наблюдалось статистически недостоверное различие в индексе реакции по сравнению с интактной группой животных. В то же время индекс реакции у животных, сенсibilизированных антигеном с ПАФ, был значительно выше, чем в группе интактных животных и у животных, которых сенсibilизировали антигеном с ПАФ и азотнокислым лантаном.

Проведенные исследования позволили выявить возможность снижения реакции замедленного типа на антиген при использовании азотнокислого лантана в определенной дозировке и комбинации.

2.3.5. Оценка защитных свойств азотнокислого лантана на лабораторных животных

По литературным данным известно, что лантаноиды, по своему воздействию на организм отличаются друг от друга. По химическим свойствам лантаноиды сходны друг с другом, что делает практически невозможным выделить один лантаноид без примесей других. Лантаноиды, полученные от одних производителей, могут несколько отличаться своими свойствами от других из-за присутствия разного количества примесей. Поэтому была проведена серия экспериментов по оценке свойств солей лантана и церия,

используемых для получения защитно-профилактического средства (Таблица 9).

Таблица 9 – Влияние АКЛ на защитные свойства кожи животных от действия химических раздражителей

№ свинки	Раздражитель	Правая сторона, обработанная АКЛ		Левая сторона без обработки	
		1 день	6 день	1 день	6 день
1	50% раствор магния и кальция хлорида	Кожа в норме без изменений	Кожа в норме без изменений	Небольшое раздражение, особенно выраженное в местах повреждений кожного покрова.	Эритемно-отёчные очаги, усиленное ороговение, шелушение. Местами наблюдается растрескивание кожи.
2					
3					
4	30% раствор натрия хлорида	Кожа в норме без изменений	Кожа в норме без изменений	Кожа в норме без изменений	Гиперемия, местами шелушение
5				Кожа в норме без изменений	
6				Кожа в норме без изменений	
7	Солянка	Кожа в норме без изменений	Кожа в норме без изменений	Гиперемия с выраженным отеком. У некоторых животных на поверхности кожи возникли папуло-везикулярные высыпания	Гиперемия, отек, пузырьки вскрылись с образованием мокнущих эрозий
8					
9					

Оценку защитных свойств солей лантана проводили на беспородных морских свинках весом 250-300 грамм. У морских свинок с левой и правой стороны выбривали участок размером 5х3 см. Всем свинкам на выбритые участки с правой стороны наносили и втирали 20 мг АКЛ в вазелине в количестве 100 мг. На участки с левой стороны наносили один вазелин без АКЛ. Через час на левый и правый участок наносили раздражающее

вещество (1-3 свинке -1 мл смеси 50% раствор магния хлорида и 50% раствор кальция хлорида; 4-6 свинке 1 мл 30% раствор натрия хлорида; 7-9 свинке - 0,5 мл солянки) которое равномерно распределяли по выбритому участку и давали высохнуть.

Раздражающие вещества наносили ежедневно в течение 5 дней. На 6 сутки оценивали кожную реакцию. В результате проведенных исследований установлен защитный эффект АКЛ от воздействия химических веществ, таких как хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, солянка.

2.4. Разработка защитно-профилактических средств на основе АКЛ для профилактики мастита и защиты кожных покровов от воздействия агрессивных факторов внешней среды

Учитывая уникальные биологические свойства солей лантаноидов, провели ряд исследований, направленных на разработку средств для защиты кожных покровов животных от воздействия патогенной микрофлоры и профилактики маститов у дойных животных, а также для защиты кожных покровов от воздействия агрессивных факторов внешней среды.

2.4.1 Защитно-профилактическое средство на основе АКЛ для профилактики маститов у крупного рогатого скота

С целью получения защитно-профилактического средства, было изготовлено 18 образцов, различающихся по процентному содержанию действующих и вспомогательных веществ (табл. 10).

В качестве структурообразующего компонента, обеспечивающего получение оптимальной вязкости продукта, использовали, полиэтиленгликоль, триэтиленгликоль. Вода и этиловый спирт являлись растворителями. Гидроксид калия обеспечивал необходимый pH композиции. Глицерин, имея хорошие трансдермальные свойства, способствовал транспорту действующих веществ через эпидермис, оказывал

смягчающее и увлажняющее действие на кожу. Масло расторопши пятнистой и облепихи оказывали противовоспалительное, эпителизирующие, ранозаживляющее действие, ускоряли обменные процессы в эпидермисе.

Полученные образцы защитно-профилактического средства различались между собой по органолептическим свойствам, часть образцов было не пригодно для кожного нанесения, так как обладали сухой крошковатой консистенцией, другая часть плохо задерживалась на кожном покрове.

Таблица 10 – **Соотношение компонентов в защитно-профилактическом средстве в мас. %***

Вариант прописи	азотнокис- лый лантан	триэтилен- гликоль	глицерин	масло рас- торопши	масло об- лепихи	этиловый спирт	гидроксид калия	полиэтилен- гликоль	Вода очи- щенная
1	1,0	55	6	2	2	6,0	0,5	20	7,2
2	2,5	55	7	2	2	5,0	0,5	20	5,7
3	4,0	55	6	2	2	6,0	0,5	20	4,2
4	2,0	55	6	2	2	6,0	0,5	20	6,5
5	2,0	55	6	2	2	6,0	0,5	20	5,9
6	2,0	55	7	2	-	6,0	0,6	22	5,0
7	2,0	54	6	1	8	4,0	0,5	20	4,3
8	2,5	55	7	2	4	6,0	0,5	-	22,6
9	2,5	55	7	4	2	6,0	0,5	5	17,6
10	2,0	50	7	1	2	4,0	0,6	30	3,2
11	2,0	55	6	2	-	6,0	0,5	25	3,2
12	2,5	50	6	5	2	6,0	0,5	20	3,2
13	2,5	55	-	2	2	6,0	0,5	25	6,7
14	2,5	50	10	1	2	6,0	0,5	20	7,7
15	2,5	40	7	2	4	6,0	0,6	25	12,5
16	2,0	70	6	1	2	4,0	0,5	12	2,3
17	2,5	55	7	2	4	1,0	0,5	20	7,7
18	2,5	50	6	2	2	10,0	0,5	20	6,7

* Массовая доля также может быть выражена со знаменателем 100 в процентах по массе (в коммерческих контекстах часто называется процентом по массе, сокращенно **мас. %**).

У 5 морских свинок первой группы на боках выбрили шерсть и наносили соответствующие прописи ($n=18$). За животными наблюдали в течение суток. В результате установлено, что средства, полученные по прописи 8, 12, 14, 16 стекали с кожной поверхности, были липкими, плохо впитывающимися в кожу, средство по прописи 9 стекая с кожи впитывалось и не оставляло липких следов. Средства, полученные по прописям 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 17, 18 хорошо втирались в кожу, не оставляя следов на поверхности.

Таким образом, содержание в средстве 5-25% полиэтиленгликоля обеспечивало оптимальную консистенцию защитно-профилактического средства. Введение в состав защитно-профилактического средства полиэтиленгликоля в количестве 5% позволяло получать жидкую форму данного средства, предназначенную для обмывания вымени перед доением. Использование полиэтиленгликоля в концентрации до 25% позволяло получить мазиобразную форму защитно-профилактического средства. В качестве растворителей использовали триэтиленгликоль (50-55%), воду (4,2-12,5%) и этиловый спирт (4-6%).

Таким образом, согласно органолептическим свойствам, соотношение ингредиентов в средстве для профилактики мастита у дойных животных может колебаться в следующих пределах: глицерин – 6,0 – 7,0 мас %; азотнокислый лантан – 2,0-2,5 мас %; триэтиленгликоль – 50,0-55,0 мас %; полиэтиленгликоль – 5,0-25,0 мас %; масло расторопши – 1,0-2,0 мас %; масло облепихи – 2,0-4,0 мас %; этиловый спирт – 4,0-6,0 мас %; гидроокись калия – 0,5-0,6 мас %; вода очищенная – остальное 4,2-12,5 мас %.

Для дальнейших исследований была выбрана композиция, имеющая следующий состав в мас %. - глицерин – 7,0; азотнокислый лантан – 2,5; триэтиленгликоль – 55,0; полиэтиленгликоль – 18; масло расторопши – 2,0; масло облепихи – 2,0; этиловый спирт – 5,0; гидроокись калия - 0,6 и вода.

2.4.2. Изучение регенерирующих свойств образцов защитно-профилактического средства (ЗПС)

У морских свинок выбривали шерсть на боках и скарифицировали кожу, после чего опытной группе свинок наносили средство путем втирания в кожу. Контрольная группа оставалась без нанесения средства и служила для оценки скорости заживления скарифицированных участков. Поврежденные участки кожи у животных опытной группы в течение 3 дней после нанесения средств, полученных по прописям № 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 17, 18 полностью восстанавливались. ЗПС, полученное по прописи 3 и 18, вызывало раздражение поврежденной кожи, болезненность на месте нанесения. Средство по прописи 6 обладало меньшей регенерирующей способностью, а средство № 13 плохо смягчало кожу, в результате, участок восстановленной кожи был не эластичным. В данном опыте оптимальными оказались средства, полученные по прописи 2, 4, 5, 9, 11, 17. У животных контрольной группы заживление поврежденных участков происходило на 7-10 день.

У кроликов весом 2-3 кг выбривали поверхность кожи в области спины и скальпелем делали 9 надрезов длиной 1,5-2 см глубиной до 1 мм. Каждую ранку 1 раз в день в течение 2 дней смазывали одним из предлагаемых средств (№ 2, 4, 5, 9, 11, 17). Часть ранок обрабатывали мазью «Левомеколь» и часть ранок служила контролем заживания, они ничем не обрабатывались. На ранках, обработанных средством по прописи № 2, 5, 9 к 2 суткам начинал образовываться струп, на 4 сутки отмечалось полное заживление, эластичность кожи восстановилась на 8 сутки. На ранках, обработанных средством по прописи № 4, 11, 17 струп образовывался на 3 день, полное заживление наступало на 6 день и восстановление эластичности на 12 день. У ранок, обработанных мазью «Левомеколь» струп образовывался на 3 день, полное заживление на 8 день, а восстановление эластичности на 16 день.

Заживление контрольных ранок у животных наблюдалось на 12-13-е сутки, восстановление эластичности на 40-45 сутки.

Таким образом, ЗПЛ по прописи 2, 5 и 9 обладало выраженными регенерирующими свойствами.

2.4.3. Характеристика кожно-раздражающего действия

Эксперимент по определению кожно-раздражающего действия защитно-профилактического средства проводили на белых мышах-самках весом 16-19 г. [107]. Мышам в течение 10 дней в кожу уха втирали по 0,1 г средства. В течение 15 дней за животными вели наблюдение, отмечая местную реакцию кожного покрова уха, потребление воды и проводили взвешивание мышей. В течение всего срока наблюдения не наблюдались признаки местно-раздражающего действия, выражающиеся в гиперемии и деформации ушной раковины, умеренном гиперкератозе эпидермиса. Отсутствовали признаки системной токсичности (потеря в весе, повышенное потребление воды). Таким образом, средство не обладает кожно-раздражающим действием.

Характеристику раздражающего действия защитно-профилактического средства на роговицу и слизистую оболочку глаз проводили в опытах на 5 кроликах. В конъюнктивальный мешок вносили 10 мг средства, что вызывало кратковременное смыкание век и незначительное слезотечение. Через 15-20 секунд животные открывали глаза, эритемы не наблюдалось, что свидетельствовало об отсутствии раздражающего действия.

2.4.4. Определение аллергического действия ЗПС

Определение аллергического действия средства на основе АКЛ проводили на 10 морских свинках весом 200-250 грамм. На предварительно выстриженный на боковой поверхности туловища участок кожи размером в 5 кв. см в течение 10 дней наносили 0,5 г средства. С 11 дня ЗПС наносили в течение 10 дней в том же количестве на новый симметрично расположенный участок кожи. Наличие аллергического дерматита определяли по:

- сокращению времени инкубационного периода развития воспалительной реакции на втором участке;

- по возникновению воспалительной реакции на втором участке от концентраций, не вызывающих раздражающего действия на первом участке (у еще несенсибилизированных животных);

- по нарастанию интенсивности реакции на втором участке по сравнению с первым.

Установлено, что нанесение защитно-профилактического средства не вызывало воспалительных явлений как при первичном применении на первом участке, так и при последующих десяти втираний на втором участке. Таким образом, защитно-профилактическое средство на основе АКЛ не обладает аллергическим действием.

Опыты на лабораторных животных показали, что защитно-профилактическое средство, полученное по прописи 2, 5 и 9 (мазеообразная и жидкая форма) проявляет выраженные регенерирующие свойства и не обладает кожно-раздражающим и аллергическим действием.

2.4.5. Изучение канцерогенной активности защитно-профилактического средства на основе АКЛ

Известно, что лантаноиды имеют свойство депонироваться в печени, костях скелета и медленно выводиться в течение ряда лет [12]. Учитывая, что применение ЗПС на основе азотнокислого лантана предусматривает длительное использование, провели опыт по изучению канцерогенной активности данного средства (табл. 11).

В контрольной группе и 3-х опытных группах, которым вводили защитно-профилактическое средство в разной дозе и разными методами, опухоли возникали в разные сроки в течение всего эксперимента.

В результате исследований, проведенных на инбредных линейных мышах Af, не обнаружено существенной разницы в сроках возникновения новообразований у животных опытных и контрольной групп. Скорость развития и размер опухолей были примерно одинаковыми у животных, получавших защитно-профилактическое средство перорально и

обработанных накожно. Количество мышей, у которых опухоли не развились до окончания эксперимента и, число павших по неизвестным причинам было одинаковым во всех группах и не выходило за пределы статистической достоверности.

Таблица 11 – Продолжительность жизни и причины летального исхода мышей при пероральном и накожном введении защитно-профилактического средства на основе АКЛ

Причина летального исхода	Продолжительность жизни (месяцы)								
	6	7	8	9	10	11	12	13	Итого
Группа № 1 (n= 15) – препарат перорально 0,5 г/кг 2 раза в неделю									
Опухоль молочной железы	0	1	1	1	2	1	1	2	9
Посторонние причины	1	0	2	0	1	0	1	1	6
Итого	1	1	3	1	3	1	2	3	15
Группа № 2 (n=15) – препарат перорально 0,1 г/кг 2 раза в неделю									
Опухоль молочной железы	1	0	1	2	0	0	1	0	5
Посторонние причины	0	0	2	0	1	0	2	5	10
Итого	1	0	3	2	1	0	3	5	15
Группа № 3 (n=15) – препарат ежедневно на выбритую кожу									
Опухоль молочной железы	1	0	2	1	0	1	0	2	7
Посторонние причины	0	1	0	0	1	0	4	2	8
Итого	1	1	2	1	1	1	4	4	15
Группа № 4 (n=15) – контроль									
Опухоль молочной железы	2	1		1	2		1	1	8
Посторонние причины				1		2	2	2	7
Итого	2	1		2	2	2	3	3	15

Таким образом, защитно-профилактическое средство на основе азотнокислого лантана при многократном применении не обладает канцерогенной активностью, не индуцирует образование опухолей у линии мышей, склонной к развитию опухолей.

2.4.6. Изучение бактериостатической активности ЗПС *in vitro*

Так как этиологическим фактором воспалительного процесса при маститах часто является инфицирование организма патогенной и условно патогенной микрофлорой (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка и др.), провели определение чувствительности этих микроорганизмов к защитно-профилактическому средству (табл. 12).

Бактериостатическую активность защитно-профилактического средства изучали *in vitro* на твердой питательной среде.

Таблица 12 – Бактериостатическая активность защитно-профилактического средства

Концентрация ЗПС в питательной среде (%)	КОЕ /мл		
	St. aureus ATCC 6538	S. agalactia ATCC 12386	E. coli ATCC 25922
0,05	380	201	398
0,1	206	68	190
0,3	146	53	215
0,9	56	23	61
1,5	19	9	31
2,5	14	4	23
0	452	236	426

ЗПС разводили дистиллированной водой и вносили в чашки Петри с разогретым мясопептонным агаром. На чашки высевали тест-культуры микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Streptococcus agalactia* ATCC 12386, *Escherichia coli* ATCC 25922) в количестве 500 микробных клеток. Чашки с культурами инкубировали 48 часов при температуре 37°C и подсчитывали число выросших колоний.

Минимальная ингибирующая концентрация ЗПС составляла 2,5%. ЗПС в концентрации до 2,5% на 90-95% задерживал рост стафилококков, стрептококков и эшерихий на мясопептонном печеночном агаре, не приводя к их гибели.

2.4.7. Оценка бактерицидной активности защитно-профилактического средства *in vitro*

Определение бактерицидных свойств защитно-профилактического средства проводили в жидкой питательной среде. ЗПС использовали в четырех концентрациях 0,1%; 1,0%; 2,0% и 4%. В жидкую питательную среду (МПБ) содержащую защитно-профилактическое средство вносили тест-культуры микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Streptococcus agalactia* ATCC 12386) до конечной концентрации 1000 микробных клеток в мл. После суточной инкубации при температуре 37⁰С из каждого разведения отбирали пробу в объеме 0,5 мл и высевали на чашки с мясопептонным агаром. Чашки инкубировали при температуре 37⁰С в течение 10 суток, отмечая количество колоний на питательной среде. Результаты представлены в таблице 13. Установлено, что защитно-профилактическое средство в концентрации 0,1 % обладало плохо выраженными бактерицидными свойствами, концентрация 2% вызывала гибель 80% бактерий, а 4% вызывала 100% гибель стафилококков и стрептококков в жидкой питательной среде. Таким образом, минимальная бактерицидная концентрация ЗПС в течение 10 суток *in vitro* составила 4%.

Таблица 13 – Бактерицидные свойства ЗПС

Концентрация ЗПС в питательной среде (%)	КОЕ/мл	
	<i>St. aureus</i> ATCC 6538	<i>St. agalactia</i> ATCC 12386
0,1	570	450
1,0	320	290
2,0	117	86
4,0	0	0
Контроль	2491	1465

Таким образом, разработанное защитно-профилактическое средство обладает бактериостатическим и бактерицидным действием и может защищать кожные покровы животных от болезнетворных микроорганизмов, в частности, от стафилококков, стрептококков и эшерихий.

2.4.8. Изучение эффективности защитно-профилактического средства для профилактики маститов в производственных условиях

Изучение эффективности защитно-профилактического средства проводили в животноводческом хозяйстве на лактирующих коровах. Для сравнительной оценки защитных свойств ЗПС, коровы были разделены на три группы, по 50 голов в каждой группе: вымя животных первой группы обрабатывали защитно-профилактическим средством двукратно. Результаты представлены в таблицах 14-15.

Таблица 14 – Ингибирующее действие ЗПС на микрофлору вымени коров

Группа /к-во обработок	КОЕ в 1мл смыва	
	До применения средства	После применения средства
1 /двукратно	1850	97
2 /однократно	1440	215
3 (контроль)	1700	2100

Таблица 15 – Обсемененность кожи вымени стафилококками и стрептококками после применения защитно-профилактического средства (КОЕ/мл)

Время исследования	Коровы (n=20), вымя которых обрабатывалось ЗПС		Коровы (n=20), вымя которых перед дойкой и после обмывалось теплой водой	
	КОЕ/мл стафилококков	КОЕ/мл стрептококков	КОЕ/мл стафилококков	КОЕ/мл стрептококков
До применения средства	22	32	27	30
Через 1 день	7	10	30	35
Через 6 дней	3	4	28	40
Через 10 дней	0	0	29	32

Средство наносили тонким слоем с последующим втиранием в кожу вымени и сосков после доения в течение недели. У животных второй группы проводилась разовая обработка данным средством вымени, вымя животных из третьей группы до и после доения обмывалось теплой кипяченой водой.

Смывы проводили с поверхности сосков вымени утром перед доением и высевали на твердую питательную среду – мясопептонный печеночный глюкозо-глицериновый агар (МППГА).

В результате изучения установлено, что защитно-профилактическое средство хорошо впитывается в поверхность кожи, которая становилась упругой и эластичной, ареактогенно, не вызывает раздражающего действия, мелкие царапины, микротрещины и ссадины, являющиеся воротами инфекции, заживали в течение 3-4 дней. После недели применения, утром перед доением с поверхности вымени и сосков делали смывы стерильным физиологическим раствором, который высевали на твердые питательные среды. У коров, обработанных защитно-профилактическим средством на основе АКЛ, КОЕ в 1 мл смыва снизилось с 1850 ± 156 до 97 ± 10 , в то же время у животных, не подвергавшихся обработке защитно-профилактическим средством КОЕ в 1 мл колебалось от 1600 до 2100 (табл.16).

Исследование показало, что количество колоний стафилококков и стрептококков уже на 3-4 день после применения профилактического средства уменьшилось в 3 раза, а после 10-дневного использования мази потенциально патогенная микрофлора не выявлялась (табл.17).

С целью профилактики маститов, коровам после дойки наносили защитно-профилактическое средство на основе АКЛ, равномерно распределяли и втирали в кожу, особенно в области канальцев сосков. В период шестимесячного применения защитно-профилактического средства у коров не было выявлено случаев заболевания маститом. В контрольной группе из 80 голов у 6 коров было отмечено начало развития серозного воспаления вымени, а у одного животного, несмотря на лечение, серозное воспаление перешло в катаральную стадию.

Одной группе коров в количестве 10 голов, с диагнозом начальная стадия серозного мастита, применяли защитно-профилактическое средство на основе АКЛ после каждой дойки в течение 5 дней. Другую группу коров в

количестве 8 голов с аналогичным диагнозом лечили, применяя мастисан и ихтиоловую мазь. Всех больных коров переводили на стойловое содержание, из рациона исключали сочные корма и заменяли сеном. Доеение осуществляли ручным способом. В результате, в обеих группах у коров стало проходить угнетение, улучшился аппетит. Нормализовалась температура тела, снизилась болезненность пораженных долей вымени. Продуктивность пришла в норму. Таким образом, данное средство может применяться не только для профилактики маститов, но и для лечения начальных стадий развития заболевания в фазе серозного воспаления.

Защитно-профилактическое средство, содержащее в своем составе азотнокислый лантан, хорошо впитывается в поверхностные слои эпидермиса, стимулирует рост и развитие эпителиальных клеток, ускоряя заживление повреждений кожи, обладает антимикробным действием. По результатам проведенных исследований получен патент на «Средство для профилактики маститов у крупного рогатого скота» № 2605631 [101].

2.4.9. Изучение стабильности свойств защитно-профилактического средства

Изучение стабильности защитно-профилактического средства проводили в соответствии с «Временной инструкцией по определению сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенных температурах». Приведенная зависимость основана на правиле Вант-Гоффа о 2-4 кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10°C.

Изучение стабильности свойств мазеобразной формы защитно-профилактического средства провели на четырех сериях (10 образцов от каждой серии). Образцы ЗПС были разделены на 3 группы, их хранили в течение двенадцати месяцев, первую при температуре 2°C, вторую при 22°C, третью при 40°C. Свойства защитно-профилактического средства проверяли по показателям: внешний вид, цвет, прозрачность, окраска, плотность,

массовая доля солей лантаноидов и биологическая активность через шесть месяцев и в конце срока хранения.

В результате хранения в течение 12 месяцев при температуре от 2⁰ до 22⁰С, защитно-профилактическое средство оставалось стабильным по органолептическим показателям, не расслаивалось и не меняло своей консистенции. При 40⁰С срок хранения уменьшился до 1 месяца. Испытания защитно-профилактического средства на лабораторных животных по показателям кожно-раздражающего и аллергического действия, также показало неизменность свойств в процессе хранения.

По результатам проведенных исследований было разработано методическое пособие «Разработка, изучение и применение защитно-профилактического средства на основе лантаноидов для профилактики мастита и защиты кожных покровов животных от неблагоприятных факторов внешней среды», утвержденное Руководителем Секции Зоотехния и ветеринария отделения сельскохозяйственных наук РАН, В.В. Калашниковым в 2018 г.

2.5. Защитно-профилактическое средство на основе АКЛ для защиты кожных покровов домашних животных от неблагоприятных факторов внешней среды

В осенне-зимний период животные все больше нуждаются в защите кожных покровов от воздействия агрессивных факторов внешней среды. К этим факторам, кроме противогололёдных реагентов в состав которых входят хлористый кальций, хлористый магний, модифицированный хлористый кальций и натрий, соль техническая-галит, относятся остатки горюче-смазочных материалов, вызывающих раздражение кожных покровов животных и низкая температура.

Эти факторы при непосредственном контакте с кожей вызывают нарушения водно-липидного баланса кожного покрова ведущие к дальнейшему снижению барьерных функций и инфицированию кожи.

Для защиты кожи лап собак от повреждений в последнее время разработаны ряд средств, представляющих собой кремы, мази, линименты, в основе которых лежат вазелин, ланолин, глицерин, моностеарат глицерина, пропиленгликоль, сорбиновая кислота, диметикон, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, масло облепиховое, масло эвкалипта, воск пчелиный, силикон и другие компоненты, образующие на поверхности кожи временную защитную пленку. Поскольку защитно-профилактическое средство против маститов на основе АКЛ обладает рядом свойств, необходимых для защиты кожных покровов, мы разработали применительно к домашним животным средство для защиты лап собак от неблагоприятных факторов внешней среды [100]. В состав данного средства входили следующие ингредиенты: азотнокислый лантан 1,0%; триэтиленгликоль 60%; полиэтиленгликоль 400 35%; 1% водный раствор хитозана 1,0%; ланолин 1%; глицерин 2%. В отличие от защитно-профилактического средства против маститов, в состав разработанного нами средства дополнительно входили: ланолин, способствующий удержанию влаги и образованию защитной пленки на поверхности кожи, предохраняющей от переохлаждения и воздействия холода и кислоторастворимый хитозан для повышения регенерирующей и бактерицидной способности тканей.

2.5.1. Изучение возможности профилактики трансдермального заражения бруцеллами

Известно, что бруцеллы способны вызывать заражение, проникая через неповрежденную кожу. Обусловлено это наличием у бруцелл ферментов патогенности – гиалуронидаза, нейроминидаза, каталаза, уреазы. Данные ферменты обеспечивают бруцеллам высокую инвазивность, способствуя разрушению тканевых барьеров и подавлению активных форм кислорода. Учитывая изложенное, была проведена серия экспериментов с защитно-профилактическим средством на основе АКЛ, по изучению возможности

профилактики трансдермального заражения лабораторных животных бруцеллами.

При серологическом исследовании в РА и РСК все животные, подвергнутые трансдермальному заражению бруцеллами, реагировали на бруцеллез положительно, в то же время титр антител в РА у контрольных животных был на порядок выше, чем у опытных морских свинок, соответственно 288 ± 64 МЕ и 144 ± 16 МЕ (табл. 17).

Таблица 17 – Серологические реакции и индекс инфицированности у морских свинок, трансдермально зараженных бруцеллезом, после обработки защитно-профилактическим средством на основе АКЛ

к-во ж-х	серологические исследования			Заразилось:		Индекс инфицированности
	РБП	титр антител в:		Регионально	Генерализованно	
		РСК	РА			
обработанные защитно-профилактическим средством						
1	+	1:5	80	1		23
2	+	1:5	160	1		27
3	+	1:5	160	1		40
4	+	1:5	160	1		23
5	+	1:10	160		1	47
M±m		1:6±1	144±16			32±5*
контрольные животные						
1	+	1:10	320		1	60
2	+	1:10	320		1	67
3	+	1:10	320		1	57
4	+	1:5	160	1		53
5	+	1:10	320		1	63
M±m		1:9±1	288±64			60±3*

* $P \leq 0,05$

При бактериологическом исследовании установлено, что животные заразились как в опытной, так и в контрольной группах, однако индекс инфицированности у морских свинок, обработанных защитно-профилактическим средством, был почти в 2 раза меньше, чем у контрольных, соответственно $32 \pm 5\%$ и $60 \pm 3\%$.

У морских свинок контрольной группы генерализованная инфекция отмечалась у 4 из 5, то есть культура бруцелл изолирована как из лимфатических узлов, паренхиматозных органов (селезенка, печень, почки) так и костного мозга, тогда как у опытных животных, культура бруцелл выделялась преимущественно из региональных лимфатических узлов (рис. 9-10).

При патологоанатомическом исследовании наиболее яркая патологическая картина была у контрольных животных, у которых существенно увеличались лимфатические узлы и селезенка, с характерными поражениями в паренхиматозных органах (Рис. 7,8,9.).

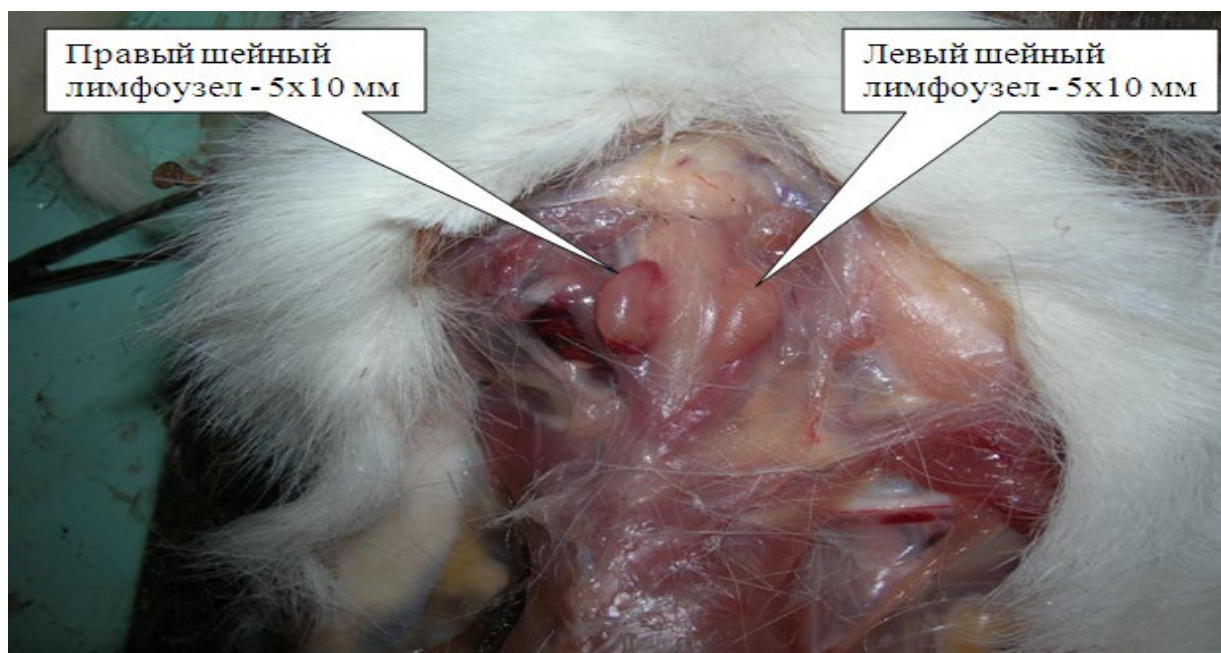


Рисунок 7 – Увеличенные шейные лимфатические узлы морской свинки (5x10 мм)

На рисунке 7, видны существенно увеличенные (5x10 мм) правый и левый шейные лимфатические узлы, с геморрагическими очагами.

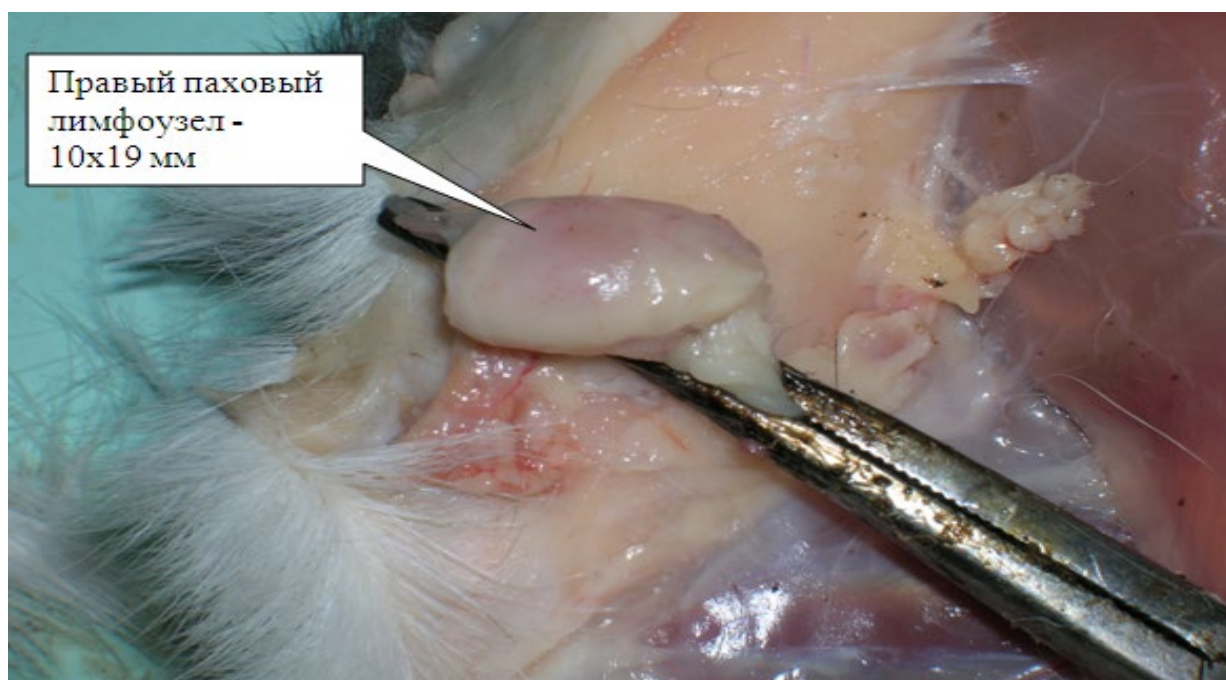


Рисунок 8 – Увеличенный паховый лимфатический узел морской свинки

На рисунке 8 показан существенно увеличенный (10x19 мм) правый паховый лимфатический узел.

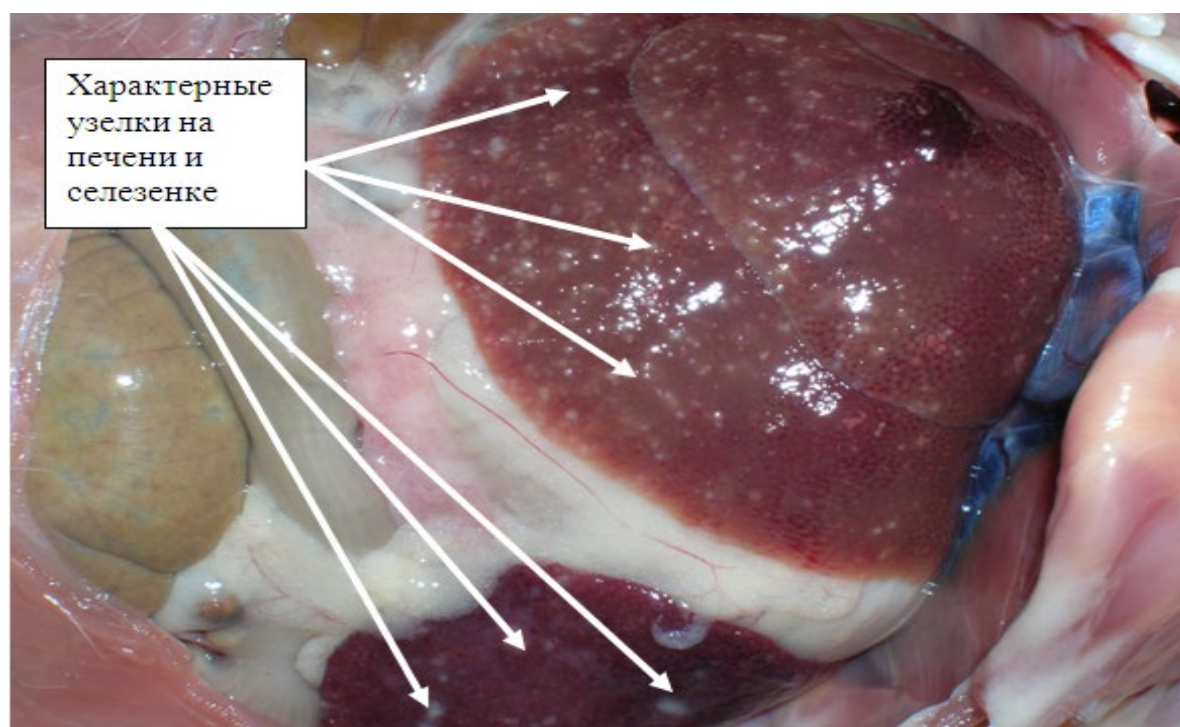


Рисунок 9 – Характерные узелки на печени и селезенке морской свинки

На рисунке 9 видны характерные узелки (жемчужница) на печени и увеличенной селезенке.

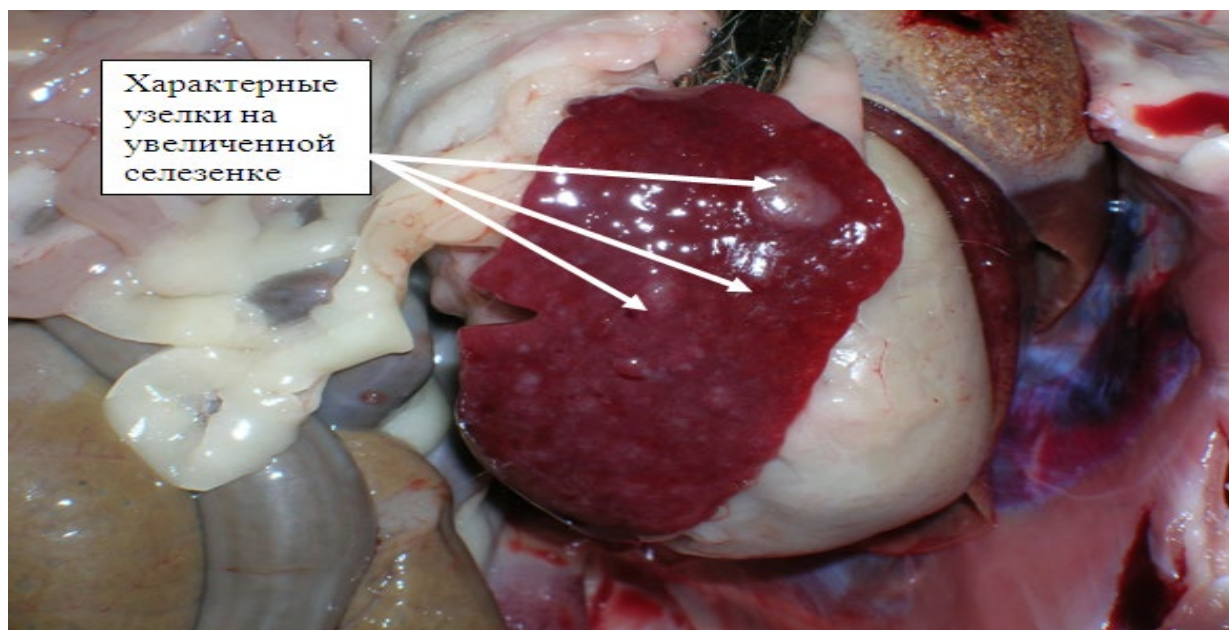


Рисунок 10 – Характерные узелки на увеличенной селезенке морской свинки

На рисунке 10 отчетливо видны характерные узелки на селезенке, которая увеличена в размере, рыхлая, легко рвется при незначительном воздействии. У подопытных животных, обработанным защитно-профилактическим средством на основе АКЛ, патологоанатомическая картина менее выражена (рис. 11).

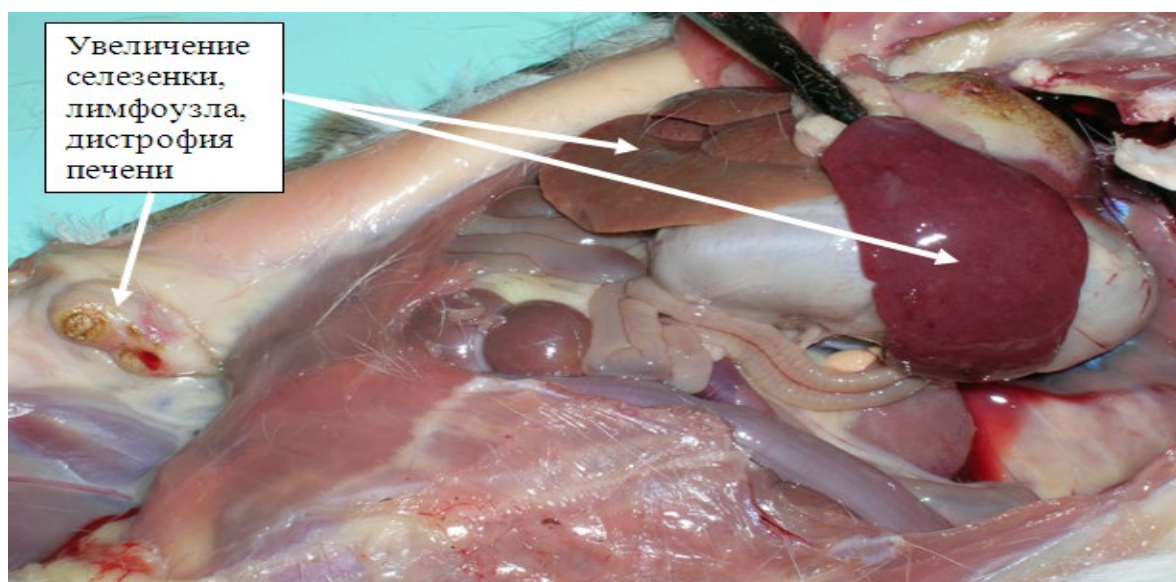


Рисунок 11 – Увеличение селезенки, правого пахового лимфатического узла, дистрофия печени морской свинки

На рисунке 11 видны увеличенные паховый лимфатический узел и селезенка, без характерных узелков. Печень, с признаками дистрофии глинистого цвета и консистенции.

Несмотря на это, при бактериологическом исследовании, культура бруцелл была изолирована из региональных лимфатических узлов. Бруцеллы при бактериологическом исследовании давали характерный рост на плотных и жидких питательных средах.

В результате исследований установлено, что защитно-профилактическое средство на основе АКЛ не препятствовало в полной мере трансдермальному проникновению вирулентного возбудителя бруцеллеза в организм восприимчивого животного, тем не менее определенный протективный эффект отмечался. Так, индекс инфицированности у морских свинок, обработанных защитно-профилактическим средством, был почти в 2 раза меньше, чем у контрольных, соответственно $32 \pm 5\%$ и $60 \pm 3\%$.

2.5.2. Испытание защитно-профилактического средства на основе АКЛ на домашних животных

Известно, что лечение заболеваний в каждом конкретном случае имеет свои подходы, и в зависимости от тяжести, проявлений и этиологии, складывается из этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Этиотропная терапия – это наиболее радикальная терапия, основанная на непосредственном воздействии на причину заболевания, что в силу разных причин не всегда выполнимо. Симптоматическая терапия, это лечение проявлений болезни без целенаправленного воздействия на основную причину и механизмы её развития (в последних случаях говорят соответственно об этиотропном или патогенетическом лечении). Иногда симптоматическая терапия может оказывать существенное влияние на течение основного патологического процесса и при этом играть роль средств патогенетической терапии.

Защитно-профилактическое средство на основе АКЛ изучали на собаках массой тела от 5 до 40 кг, разного пола и возраста. Животных отбирали с повреждениями кожи различного происхождения: ушибы, укусы, ожоги и с не идентифицированными воспалительными реакциями кожи неизвестного происхождения.

Перед нанесением защитно-профилактического средства пораженные участки кожи тщательно обрабатывали перекисью водорода и слегка подсушивали марлевой салфеткой. Затем наносили данное средство шпателем тонким слоем 1 раз в день.

При обширном поражении кожи (ожоги, раны, операционные швы и т.п.) защитно-профилактическое средство вначале наносили на стерильный материал (бинт, марля, салфетка) который накладывали на пораженный участок кожи и затем бинтовали. Следующую перевязку производили не ранее чем через 2 дня и так до полного заживления ран и других повреждений кожи.

При повторных перевязках накладывали не более 2-3 слоев бинта, едва прикрывая пропитанную защитно-профилактическим средством повязку, чтобы создать благоприятные условия для более быстрого заживления ран.

В качестве контроля использовали 6 собак с аналогичными повреждениями кожи, которых лечили линиментом синтомицина (действующим веществом которого является антибиотик широкого спектра действия), обладающий высокой антимикробной активностью в отношении возбудителей раневых инфекций и различных форм гнойно-воспалительных процессов, трофических язв и ожогов различной степени тяжести.

Установлено, что применение защитно-профилактического средства на основе АКЛ при лечении собак с повреждениями кожи травматического характера различного происхождения, а также с не идентифицированными воспалительными реакциями кожи ускоряет регенерацию ран, поврежденных участков кожи, снимает аллергические и воспалительные реакции. При использовании защитно-профилактического средства на основе АКЛ

заживление ран, ушибов, ссадин, язв и других повреждений кожи происходило на 3-5 дней быстрее, чем в контрольной группе.

2.5.3. Исследование защитно-профилактического средства на основе АКЛ при муцинозе

Защитно-профилактическое средство, полученное на основе азотнокислого лантана, применяли для лечения фолликулярного муциноза у собак породы шарпей (n= 8).

Фолликулярный муциноз характеризуется дегенеративными изменениями волосяных фолликулов и сальных желез с формированием кистозных полостей, заполненных гомогенными массами муцина (глюкозаминогликана). К муцинозу предрасполагают вирусные, бактериальные инфекции, нарушения эндокринной, иммунной систем, патологии внутренних органов. Для шарпеев характерно повышенное содержание муцина в кожных покровах. Однако это не всегда проявляется в виде фолликулярных высыпаний. Под влиянием причинных факторов происходит локальное нарушение синтеза фибробластами основного вещества соединительной ткани и коллагена с образованием муцина. В результате накопления муцина в коже происходят разрыв межклеточных связей и образование кистозных полостей, заполненных этим веществом.

Несмотря на то, что муциноз не опасен для здоровья шарпеев, при везикулярной форме наблюдается зуд, провоцирующий выгрызание, расчёсывание фолликул с последующим инфицированием этих мест. Собакам с признаками муциноза в области скакательных суставов и шеи в течение месяца применяли мазь, в состав которой входил азотнокислый лантан. Мазь втирали ежедневно в пораженные места один раз в день. В результате недельного применения зуд прошел, началось восстановление поврежденного кожного покрова, муцинозные проявления уменьшились, новые фолликулы не образовывались. Через месяц после начала применения

защитно-профилактического средства на основе АКЛ, кожа в поражённых местах пришла в норму, стала отрастать шерсть.

Ускоренное заживление повреждений кожи и интенсификация репаративных процессов во многом объясняется свойствами солей лантаноидов. Установлено, что азотнокислый лантан оказывает бактерицидное действие на *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *E. coli in vitro*. Практическое применение защитно-профилактического средства, в состав которого входит азотнокислый лантан, показало его высокую эффективность в комплексном лечении кожной стафилококковой инфекции у собак, по сравнению с животными, которых в процессе лечения, не обрабатывали данным средством.

Согласно данным многих авторов, препараты на основе АКЛ, не создавая на коже поверхностной «пленки», проникают и локализуются в роговом слое кожи, стабилизируя мембраны клеток и обменные процессы, образуя защитный барьер, препятствующий развитию воспалительных реакций и последующему отеку тканей [44, 65, 128, 170].

2.5.4. Исследование защитно-профилактического средства для защиты лап собак от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды

В течение осенне-зимнего периода владельцы собак для предохранения лап собак от воздействия агрессивных сред (солей, мазута, снега, химических реагентов) встречающихся в городских условиях, использовали защитно-профилактическое средство на основе АКЛ. Эти соли, по наблюдениям ветеринарных врачей, при непосредственном контакте с кожей вызывают нарушения водно-липидного баланса кожного покрова ведущее к дальнейшему снижению барьерных функций и инфицированию кожи. При этом наблюдается выраженная дерматологическая реакция подушечек лап и особенно межпальцевого пространства, сопровождающаяся покраснением, сухостью, шелушением, образованием микротрещин, приводящих в

дальнейшем к образованию инфицированных мокнущих язв, которые с трудом поддаются лечению из-за постоянно повторяющегося воздействия агрессивной среды.

Лапы собак (n=50) обрабатывали данным средством один раз в сутки на ночь или после каждого выгула. В результате применения ни один из хозяев не обнаружил каких-либо воспалительных процессов в межпальцевых пространствах. Мелкие травмы подушечек о противогололедные реагенты быстро заживали и не доставляли неудобств собакам. Трещин подушечек не наблюдалось. Защитно-профилактическое средство на основе АКЛ хорошо впитывалось в поверхностные слои эпидермиса, создавая эффект «биологической перчатки», образуя своеобразный барьер, препятствующий проникновению химических реагентов (ядохимикатов, дорожных и горюче смазочных материалов, технической грязи и противогололедных реагентов) через кожу, не нарушая при этом естественный процесс дыхания и обменные процессы, происходящие в ней, улучшает трофику тканей, стимулирует рост и развитие эпителиальных клеток. Применение защитно-профилактического средства на основе АКЛ позволяло снимать проявления межпальцевого зуда у собак возникшее ранее в результате воздействия раздражающих веществ.

Таким образом, защитно-профилактическое средство на основе АКЛ является высокоэффективным средством, обладающим протективным действием и может найти применение для защиты в осенне-зимний период лап животных от воздействия противогололедных средств, отходов горюче смазочных материалов, пониженной температуры и других факторов, вызывающих патологические дерматологические реакции.

2.5.5. Изучение защитно-профилактического средства на основе АКЛ для профилактики и лечения кожной патологии сельскохозяйственных животных

В связи с большой эффективностью защитно-профилактического

средства на основе АКЛ при лечении воспалений, травм, ушибов, отеков, ожогов, пролежней и др. нами были изучены защитно-профилактические свойства данного средства на сельскохозяйственных животных.

Долгое время лошади были в числе экономически наиболее важных для человека домашних животных, однако их важность существенно снизилась в связи с развитием механизации. Как известно, в настоящее время лошадей используют в городских условиях для охраны общественного порядка. В связи с условиями работы они нередко получают травмы и ранения. Для их лечения используют разные фармакологические препараты, в том числе глюкокортикостероидные (дексafort, преднизолон), нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак) а также антибиотики. Все эти препараты негативно сказываются на физиологическом состоянии животных, и в первую очередь на органах пищеварения.

С этой целью было отобрано несколько лошадей, с различными повреждениями кожи. Это были ушибы, раны, царапины, воспаления, укусы насекомых. Работа проводилась в Раменской городской станции по борьбе с болезнями животных (РГ СББЖ) и в хозяйстве племзавода «Раменское».

При испытании защитно-профилактического средства на лошадях с рваными ранами в области предплечья и на холке было установлено положительное действие средства, которое выражалось в ускоренной грануляции и эпителизации кожи. На 7-8 день после начала лечения раны затянулись, и кожа постепенно стала обрастать шерстью.

В опыте на подсвинках и свиноматках (30 гол.) мы изучали эффективность применения защитно-профилактического средства на основе АКЛ для лечения ран, ссадин на коже в разных областях тела животных. Защитно-профилактическое средство обычно наносили на кожу один раз в сутки используя для этих целей салфетки, пропитанные данным средством. Особенно была выражена эффективность защитно-профилактического средства при лечении супоросных и подсосных свиноматок с поражениями кожи в области молочных желез. Заживление ран и исчезновение воспаления

кожи происходило после трех-пяти аппликаций средства на пораженную область.

Защитно-профилактическое средство легко впитывается в верхние слои эпидермиса, способствует заживлению и ускорению регенерации повреждений, смягчает кожу и локализуясь в зернистом слое кожи создает внутрикожный барьер, который препятствует дальнейшему проникновению и распространению химически агрессивных веществ в организме животного. При этом не образует поверхностной пленки, не нарушает окислительно-восстановительные процессы эпидермиса, тонизирует обменные процессы и нормализует pH кожи.

Таким образом, сфера применения солей лантаноидов в ветеринарии очень обширна. Их уникальные свойства находят все новые области применения. Использование редкоземельных элементов, в частности солей лантаноидов в качестве естественных регуляторов биохимических процессов, протекающих в живом организме, имеет широкие перспективы как в научных исследованиях, так и в разработке новых лекарственных средств для ветеринарии.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В диссертационной работе выполнен системный анализ отечественных и зарубежных работ, характеризующий редкоземельные элементы от истории открытия до применения в различных отраслях народного хозяйства. Достаточно подробно изучены литературные данные о биологических свойствах солей лантаноидов, применении в медицине.

В программах общебиологических и токсикологических испытаний новых лекарственных средств, принятых в нашей стране и за рубежом, главное внимание уделяется изучению безопасности применения препаратов на животных. В наших опытах однократное запаивание мышей 1% раствором азотнокислого лантана в дозе 0,5 мл не вызвало гибели мышей в течение 10 суток наблюдения. Подкожное введение такой же дозы препарата, так же не вызвало отклонений от физиологической нормы.

По результатам опыта на кроликах установлено, что подопытные животные практически не реагировали существенным повышением температуры тела на внутривенное введение азотнокислого лантана. Аналогичные результаты получили при испытании пирогенной активности препарата из азотнокислого лантана. Пирогенная активность не отмечена в течение 10 дней после внутривенного, подкожного и внутримышечного введения раствора соли лантана на монопропиленгликоле из расчета 100 мкг/мл по действующему веществу.

По результатам определения параметров острой токсичности на мышах при пероральном введении установлено, что в зависимости от дозы АКЛ клиническая картина была разной. При введении в желудок мышам азотнокислого лантана, LD_{50} составила 4000 мг/кг, LD_{100} – 6000 мг/кг. При однократном подкожном введении азотнокислого лантана мышам LD_0 составила 1500 мг/кг; LD_{50} – 3250 мг/кг; LD_{100} – 5000 мг/кг.

Таким образом, азотнокислый лантан по степени воздействия на организм относится в 3 классу малоопасных веществ (по ГОСТ 12.1.007-76).

При исследованиях в соответствии с «Методическими рекомендациями по проверке мутагенных свойств у новых лекарственных препаратов» (утвержденными в 1981 г. МЗ СССР) [81], установлено, что азотнокислый лантан в диапазоне доз от 3 до 50 мг/кг не индуцировал доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках мышей (самцов) в течение 5 недель наблюдения. У всех подсаженных самок в течение этого периода не отмечалось наличия мертвых эмбрионов.

В опыте по изучению влияния азотнокислого лантана на антитоксическую функцию печени использовали феномен гексеналового сна. При этом установили, что препарат в испытываемых дозах (50 и 100 мкг/мл) достоверного увеличения времени сна у мышей не вызывал. Следовательно, азотнокислый лантан в указанных дозах не обладает гепатотропным действием и не приводит к нарушению антитоксической функции печени.

Однако по литературным данным биологическая активность солей лантаноидов зависит от способности их ионов конкурировать с ионами *3d*-переходных металлов (*Mn*, *Co*, *Cu*, *Zn*), а также с *Mg* и *Ca*. Органом-мишенью для них является печень, в частности, митохондрии гепатоцитов. Гистологически в ткани печени развивается жировая дегенерация, в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) увеличивается количество цистерн, происходит распад рибосом [151, 152, 187].

Сотрудниками лаборатории культуры тканей и питательных сред ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН проведена работа по определению доз азотнокислого лантана для работы с культурами тканей. Определено, что токсическая доза азотнокислого лантана для культуры клеток легкого плода коровы (ЛПК) превышает 100 мкг/мл. Оптимальной концентрацией азотнокислого лантана для формирования плотности монослоя и пролиферации диплоидной линии клеток легкого плода коровы является доза от 30 до 40 мкг/мл. Эти данные в определенной мере согласуются с данными других исследователей, согласно которым ионы лантана в определенных дозах индуцируют клеточную пролиферацию и апоптоз в клетках фибробласта [142, 221]. Кроме того, сотрудники лаборатории вирусологии изучали влияние азотнокислого лантана (АКЛ) на чувствительность к вирусам клеток легкого плода коровы (ЛПК). Под действием азотнокислого лантана (АКЛ) изменялась чувствительность культуры к вирусам инфекционного ринотрахеита (ИРТ) и вирусной диареи (ВД). При однократном внесении азотнокислого лантана в ростовую питательную среду при культивировании клеток, цитопатическое действие вирусов (ЦПД) проявлялось с задержкой по сравнению с контролем, независимо от концентрации АКЛ.

Экспериментально показано замедление репродукции вирусов ИРТ и ВД в клетках ЛПК под влиянием АКЛ, что свидетельствует о протективном действии последнего. Азотнокислый лантан повышает защитные свойства клеток легкого плода коровы от инфицирования вирусами ИРТ и ВД и при

дальнейшем изучении может дополнить список известных противовирусных препаратов [28].

В результате изучения бактерицидных свойств солей лантаноидов установлено, что азотнокислый лантан обладают угнетающим действием на рост стафилококков, стрептококков и бруцелл. При этом наибольшее угнетающее действие соли лантана оказывали на бруцелл вакцинного штамма *B. abortus* 19.

Несмотря на то, что по литературным данным лантаноиды влияют на рост и размножение вирусов [28, 54, 55, 56, 125, 170], эффективность солей лантаноидов, по-видимому, надо рассматривать не по бактерицидным и/или вирулицидным свойствам, а в контексте их комплексообразующих свойств, учитывая выраженную способность солей лантаноидов связываться с различными лигандами и образовывать из органических элементов координационные соединения, которые, собственно и обуславливают тот или иной эффект [154, 199].

По литературным данным, наночастицы лантаноидов защищают клетки от разрушительного действия вирусов. В опытах на культурах клеток (мышь, свинья, мартышки), инфицированных вирусом везикулярного стоматита, обнаружено, что наночастицы проявляли противовирусную активность. Авторы объясняют полученный результат тем, что любой инфекционный процесс связан с образованием активной формы кислорода. Нарушение окислительно-восстановительного баланса в клетке на фоне вирусных инфекций сопровождается развитием патологических внутриклеточных процессов. Учитывая, что наночастицы лантаноидов имеют способность регулировать уровень продукции активной формы кислорода и тормозить развитие окислительной дегенерации, они обеспечивают выживание инфицированных клеток [54, 55, 56, 89, 167].

В этой связи следует отметить, что, не смотря на близость физических и химических свойств солей лантаноидов, биологические свойства в известной мере зависят от вида элементов, состава солей, концентрации,

размера частиц координационных соединений и др. Азотнокислый лантан в определенных концентрациях обладал стимулирующим свойством для пролиферации культур клеток, однако у азотнокислого церия в аналогичных условиях не проявлялись эти свойства [28]. Эти наблюдения совпадают с результатами исследований других авторов [56, 89, 186, 208]. По данным авторов, было доказано, что побочные эффекты некоторых соединений редкоземельных элементов и их активность в значительной степени детерминируются кислотным остатком соли, а также размером частиц, образующихся при координационном соединении. Путем варьирования анионного остатка, можно получить производные редкоземельных элементов, обладающие высокой биологической активностью и лишенные некоторых из нежелательных свойств.

По литературным данным, кроме стимуляции заживления ран, обнаружен эффект стимуляции иммунитета наночастицами солей лантаноидов на примере инактивированной противогриппозной вакцины. При исследовании на 63-й день после иммунизации противогриппозной вакциной, модифицированной стабилизированным цитратом нано-церием регистрировались заметные увеличения уровня серозащиты, сероконверсии и существенное повышение среднего титра антител [224].

Изучение стимулирующего эффекта азотнокислого лантана на продукцию антител проводили на мышах линии BALB/c. В результате исследований установлено, что оптимальной схемой, при которой проявляется наибольший стимулирующий эффект, является схема, когда животным вводят вакцину из штамма *B. abortus 19* в дозе 125 млн. м.к. и на следующий день – азотнокислый лантан в дозе 80 мкг.

В повторном опыте АКЛ вводили в дозе 100 мкг, при этом установили, что в опытной группе, титр антител у отдельных животных доходил до 320 МЕ, тогда как в контрольной – до 40 МЕ.

В следующем опыте экспериментальным путем установили оптимальную дозу убитой вакцинной культурой бруцелл *B. abortus 19* – 1 млрд. м.к.

Азотнокислый лантан в дозе 100 мкг вводили разным группам животных до иммунизации, после иммунизации, одновременно с вакцинацией и многократно в течение эксперимента. Данный эксперимент так же подтвердил результаты предыдущих опытов, где оптимальной схемой являлось введение АКЛ на следующий день после вакцинации.

Определив опытным путем оптимальную схему применения соли лантана в качестве стимулятора иммунобиологических свойств организма на введение антигена, мы изучали клеточную реакцию организма белых беспородных мышей на модели реакции кожной гиперчувствительности, а также коэффициент селезенки. Кожную гиперчувствительность определяли по методике Хабриева Р.У. [107]. В результате опыта установлено, что максимальные показатели аллергической реакции и коэффициента массы селезенки отмечены в группе животных, которым антиген (убитая культура бруцелл *B. abortus* 19) вводили в дозе 100 млн. м.к. и АКЛ на следующий день в дозе 80 мкг. Серологическое исследование не выявило антител даже в низких разведениях, т.к. доза антигена (100 млн. м.к.) очевидно не достаточна для этой цели.

В следующем этапе экспериментов изучали синтез антител, а также аллергическую реакцию и индекс селезенки при антигенном раздражителе в 10 млрд. м.к. По результатам оценки коэффициента селезенки, ГЗТ и титра антител, АКЛ в дозе 800 мкг/мл в объеме 0,1 мл – наиболее оптимальный вариант как стимулятор иммунобиологических реакций у мышей.

Таким образом, по нашим данным, азотнокислый лантан влияет на иммунобиологическую реактивность лабораторных животных, причем это воздействие зависит от метода, дозы и схемы введения препарата, что совпадает с результатами исследований других авторов [154, 224].

Обнаружен эффект стимуляции иммунитета наночастицами двуокиси церия на примере инаktivированной противогриппозной вакцины. При исследовании на 63-й день после иммунизации противогриппозной вакциной, модифицированной стабилизированным цитратом нано-церием

регистрировались заметные увеличения уровня серозащиты, сероконверсии и существенное повышение среднего титра антител. Успешная попытка модифицировать противогриппозную вакцину демонстрирует возможные пути повышения удельной активности вакцин с использованием нано-церия [224].

Несмотря на то, что раздельное введение АКЛ и антигена индуцирует более высокие иммунологические реакции, следует обратить внимание на совместное введение указанных ингредиентов. По нашим данным, в чистом виде токсичность солей лантаноидов проявляется более выражено, что совпадает с результатами исследований других авторов [134, 175, 194]. В составе вакцинирующего препарата (антиген + АКЛ), токсичность существенно снижается, учитывая высокую химическую активность солей лантаноидов, выраженную способность связываться с белковыми лигандами и образовывать координационные связи, и потому, варьируя концентрациями и дозами можно в итоге получить вакцинирующий препарат с менее выраженной токсичностью. Кроме того, такой комбинированный препарат значительно упрощает практическое применение его.

В опыте на белых мышах установлено, что обработка участка кожи сенсibilизированных животных азотнокислым лантаном снижает на 76% кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа при внутрикожном введении антигена.

При накожном нанесении 0,1% раствора гистамина на скарифицированную кожу мышей, обработанных АКЛ отмечалось уменьшение кожной реакции немедленного типа на гистамин до уровня ++, по сравнению с ++++ реакцией у животных, которых не подвергали обработке лантаном.

Таким образом, АКЛ, не создавая на коже поверхностной «пленки», проникает и локализуется в роговом слое кожи, стабилизирует мембраны клеток и образует защитный барьер, препятствующий развитию

воспалительных реакций и последующего отека тканей, что согласуется с данными других авторов [44, 65, 128, 170].

В ходе опытов на лабораторных животных наблюдалось ускоренное заживление повреждений кожи и интенсификация репаративных процессов, связанное с бактерицидными свойствами солей лантаноидов, которое было установлено в опыте *in vitro*, где азотнокислый лантан в концентрации 20 мкг/мл (0,002%) оказывал бактериостатическое действие на стафилококки, стрептококки, сальмонеллы и бруцеллы.

В опытах на морских свинках установлено, что, при нанесении азотнокислого лантана на поверхность кожи повышается резистентность клеток к воздействию химических веществ (хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, солянка, гистамин) и аллергена бруцеллина.

Известно, что бруцеллы обладают высокой инвазивностью (способны проникать через неповрежденные слизистые оболочки пищеварительного тракта, легких, глаз и кожу). Гиалуронидаза и нейраминидаза являются ферментами агрессии, которые разрушают мукополисахаридный остов эпителиальных клеток и помогают возбудителю проникать через кожу и слизистые оболочки.

Для изучения защитных свойств лантана против трансдермального заражения бруцеллами на обработанную АКЛ кожу морских свинок делали аппликацию суспензии бруцелл вирулентного штамма *B. abortus* 54 в концентрации 2 млрд. м.к.

При бактериологическом исследовании установлено, что животные заразились как в опытной, так и в контрольной группах, однако индекс инфицированности у морских свинок, обработанных АКЛ был почти в 2 раза меньше, чем у контрольных, соответственно $32 \pm 5\%$ и $60 \pm 3\%$.

У морских свинок контрольной группы генерализованная инфекция отмечалась у 80%, то есть культура заражающего штамма изолирована как из лимфатических узлов, паренхиматозных органов (селезенка, печень, почки) так и костного мозга, тогда как у опытных животных, культура заражающего

штамма выделялась преимущественно из региональных лимфатических узлов.

При патологоанатомическом исследовании наиболее яркая патологическая картина была у контрольных животных, у которых существенно увеличились лимфатические узлы и селезенка, с характерными поражениями в паренхиматозных органах.

В результате исследований установлено, что азотнокислый лантан не препятствовал в полной мере трансдермальному проникновению вирулентного возбудителя бруцеллеза в организм восприимчивого животного, тем не менее, определенный протективный эффект отмечался. Так, индекс инфицированности у подопытных морских свинок был почти в 2 раза меньше аналогичных показателей контрольных животных.

Таким образом, на основе полученных данных обосновано применение редкоземельных элементов, в частности азотнокислой соли лантана для повышения резистентности клеток к воздействию химических и биологических раздражителей.

При нанесении азотнокислого лантана на поверхность кожи повышается резистентность клеток к воздействию химических веществ (хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, солянка, гистамина) и аллергена бруцеллина.

Лантан в концентрации 0,002% оказывает бактериостатическое действие на *Staphylococcus aureus*, *E. coli*. Полученные новые знания о воздействии азотнокислого лантана на культуру клеток и кожные покровы животных, позволят разработать средство ускоряющее регенерацию кожного покрова у животных и защитить их не только от воздействия агрессивных химических веществ, но и от проникновения биологических факторов (вирусов и бактерий).

Учитывая уникальные биологические свойства препаратов на основе солей лантаноидов, мы провели ряд исследований на различных животных, с целью изучения безвредности и возможности использования данного

средства для лечения и профилактики заболеваний кожи, для защиты лап собак от агрессивных факторов внешней среды, для профилактики мастита у дойных животных [62, 63, 64].

В последнее время домашние животные в осенне-зимний период все больше нуждаются в защите лап от воздействия агрессивных факторов внешней среды. К этим факторам кроме противогололёдных реагентов, низкой температуры относятся и остатки горюче-смазочных материалов, вызывающих раздражение кожных покровов животных. В состав большинства противогололёдных средств (АйсМелт, ХММ Биомаг, Бассоль, Пескосмесь) входят вещества - хлористый кальций, хлористый магний, модифицированный хлористый кальций и натрий, соль техническая-галит.

В задачу наших исследований входило – изучение свойств соли азотно-кислого лантана и создание на ее основе эффективного средства, защищающего кожные покровы животных от воздействия агрессивных факторов внешней среды. В состав защитно-профилактического средства входили следующие компоненты: азотнокислый лантан - 1,0-5,0%, триэтиленгликоль - 30,0-90,0%, полиэтиленгликоль - 400 10,0-50,0%, глицерин - 2,0-15,0%, 1% водный раствор хитозана - 1,0- 5,0%, ланолин - 0,2-1,0 [100].

Техническим результатом является то, что предлагаемое средство легко впитывается в верхние слои эпидермиса, способствует заживлению и ускорению регенерации повреждений, смягчает кожу и локализуясь в зернистом слое кожи создает внутрикожный барьер, который препятствует дальнейшему проникновению и распространению химически агрессивных веществ в организме животного. При этом предлагаемое защитное средство не образует поверхностной пленки, не нарушает окислительно-восстановительные процессы эпидермиса, тонизирует обменные процессы и нормализует pH кожи.

Защитно-профилактическое средство с положительным результатом испытывали для предохранения лап собак от вредного воздействия

окружающей среды, а также как средство от зуда, возникающего по разным причинам.

Оценку воздействия защитного средства на кожные покровы животных и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи осуществляли согласно принятым методическим указаниям (МЗ СССР, №2102-79, М).

Использование защитно-профилактического средства на собаках и сельскохозяйственных животных показало, что его применение ускоряет регенерацию ран, поврежденных участков кожи, профилактирует инфицирование кожного покрова, снимает аллергические и воспалительные реакции, зуд, в том числе и после укусов насекомых.

При использовании защитно-профилактического средства на основе АКЛ заживление ран, ушибов, ссадин, язв и других повреждений кожи происходило на 3-5 дней быстрее, чем в контрольной группе.

Результаты наших исследований в целом совпадают с данными зарубежных исследователей. Так, при лечении глубоких резаных ран нередко образуются рубцы. В контролируемом опыте на лабораторных животных было установлено, что хлорид лантана при инъекции в дозе 50 ммоль/л может ингибировать экспрессию коллагенового белка, и его можно использовать для профилактики и лечения рубцов [225].

Убедительные результаты были получены при испытании ингибирующего влияния солей лантаноидов на примере аллергического контактного дерматита, индуцированного динитрофторбензолом или 1-хлор-2,4-динитробензолом у мышей BALB. Системное и местное применение лантаноидов существенно снижало контактную гиперчувствительность на химические раздражители [137, 150].

С положительным эффектом изучали влияние нанодисперсного оксида церия на заживление ран *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что диоксид церия стимулирует заживление ран, что проявляется в усадке области ожоговой раны (в 1,5 раза) и усилении (в 2,4 раза) краевой эпителизации [174].

В связи с большой эффективностью средства при лечении воспалений,

травм, ушибов, отеков, ожогов, пролежней и др. нами были изучены полезные свойства защитно-профилактического средства на сельскохозяйственных животных.

При испытании средства на лошадях с рваными ранами в области предплечья и на холке было установлено положительное действие, которое выразилось в ускоренной грануляции и эпителизации кожи. На 7-8 день после начала лечения раны затянулись, и кожа постепенно стала обрастать шерстью.

В опыте на подсвинках и свиноматках (30 гол.) мы изучали эффективность применения защитно-профилактического средства для лечения ран, ссадин на коже в разных областях тела животных. Особенно была выражена эффективность данного средства при лечении супоросных и подсосных свиноматок с поражениями кожи в области молочных желез. Заживление ран и исчезновение воспаления кожи происходило после трех-пяти аппликаций средства на пораженную область.

По мнению Chigurupati S. et al. [133] медленное заживление ран может привести к многочисленным неблагоприятным последствиям для здоровья и, хотя антибиотики могут предотвратить инфекцию, лечение, ускоряющее заживление ран, отсутствует. Местное применение наночастиц оксида церия, растворимых в воде, ускоряет заживление глубоких кожных ран с помощью механизма, который включает усиление пролиферации и миграции фибробластов, кератиноцитов и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Наночастицы оксида церия проникали в область раны и уменьшали окислительное повреждение клеточных мембран и белков, что свидетельствует о терапевтическом потенциале для топической обработки ран антиоксидантными наночастицами.

Положительные результаты были получены также в опытах на крупном рогатом скоте. При лечении вымени дойных коров, в частности маститов неизвестной этиологии, а также травм, ссадин, ушибов, средство с

содержанием АКЛ зарекомендовал себя с наилучшей стороны по сравнению с другими препаратами, содержащими антибиотики.

Получив положительные результаты при испытании защитно-профилактического средства на основе АКЛ для профилактики и лечения кожной патологии у животных, мы разработали средство для профилактики маститов.

В состав средства для профилактики маститов у дойных животных, (патент RUS 2605631 28.10.2015) входят глицерин, азотнокислый лантан, триэтиленгликоль, полиэтиленгликоль, масло расторопши, масло облепихи, этиловый спирт, гидроокись калия, вода очищенная.

При лабораторных испытаниях установлен срок годности защитно-профилактического средства, который составил 2 года со дня изготовления и упаковки, в течение которого первоначальные свойства защитно-профилактического средства оставались стабильными.

В результате четырёх месячного применения крема с лантаном на коровах отмечено улучшение состояния кожного покрова вымени и сосков, кожа стала эластичной, упругой, время заживления повреждений кожи и микро-травм сократилось, в результате чего количество коров с вновь выявленными маститами сократилось в 3 раза.

В результате проведенных исследований, защитно-профилактическое средство против маститов на основе АКЛ зарекомендовало себя как безопасное и эффективное средство. На основании полученных данных, данное средство можно рекомендовать для профилактики и лечения маститов, как бактериальной, так и не бактериальной этиологии.

4. Заключение

По результатам исследований сделаны выводы:

1. Установлено, что азотнокислый лантан, в концентрации 2-3% обладает угнетающим действием на рост стафилококков, стрептококков и бруцелл. При этом наибольшее угнетающее действие соли лантана оказывали на бруцелл вакцинного штамма *B. abortus 19*.

2. В эксперименте на лабораторных животных установлено, что обработка кожи животных двухпроцентным азотнокислым лантаном, в 1,5-2 раза снижает кожную реакцию гиперчувствительности немедленного типа.

3. Азотнокислый лантан в дозе 800 мкг/мл стимулирует антителогенез у лабораторных животных, в 2 раза повышая по сравнению с контролем титры антител к бруцеллам вакцинного штамма.

4. Азотнокислый лантан существенно, ($I_c=2,1$) повышает фагоцитарную активность нейтрофилов здорового и больного лейкозом крупного рогатого скота *in vitro*, причем более выраженная реакция при дозе АКЛ 50 мкг/мл.

5. Разработан состав, (глицерин; азотнокислый лантан; триэтиленгликоль; полиэтиленгликоль; масло расторопши; масло облепихи; этиловый спирт; гидроокись калия; вода очищенная) и исследована жидкая и мазевая форма комплексного препарата на основе АКЛ для профилактики и лечения маститов у дойного поголовья крупного рогатого скота, эффективность которого подтверждена результатами производственных испытаний.

6. Разработан комплексный препарат в составе азотнокислого лантана; триэтиленгликоля; полиэтиленгликоля; ланолина; глицерина, который обладает профилактическими и лечебными свойствами при кожной патологии у мелких домашних и сельскохозяйственных животных.

7. Защитно-профилактическое средство на основе АКЛ в 2 раза ускоряет сроки регенерации ран у лабораторных животных и собак.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Разработанная нормативная документация, утвержденная в установленном порядке на Секции Зоотехния и ветеринария, отделения сельскохозяйственных наук РАН: -Разработка, изучение и применение защитно-профилактического средства на основе солей лантаноидов для профилактики мастита и защиты кожных покровов животных от неблагоприятных факторов внешней среды /Искандарова С.С., Федоров А.И., Искандаров М.И., Гулюкин М.И.// Научно-обоснованная система противоэпизоотических мероприятий, и современные способы диагностики, специфической профилактики и лечения инфекционных болезней домашних животных (Практическое руководство). - Новосибирск: Изд-во: АНС "СиБАК", 2019. – С. 206-226 [92]; могут быть рекомендованы для внедрения в производство и применения в ветеринарной практике.

2. Разработанная лекарственная форма препарата на основе редкоземельных металлов предложена для защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды /Искандарова С.С., Гулюкин М.И., Гулюкин А.М., Федоров А.И., Искандаров М.И., Слепцов Е.С., Винокуров Н.В., Федоров В.И., Бочкарев И.И., Захарова О.И.// Новосибирск: Изд-во: АНС "СиБАК", 2019. – 68 с. [93].

3. «Технический регламент на Средство для профилактики маститов. Утвержден Ученым Советом ФГБНУ ВИЭВ 28.10.2015 г. Протокол №5;

4. Стандарт организации «Средство для профилактики маститов и защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов окружающей среды. Утвержден Ученым Советом ФНЦ ФГБНУ ВИЭВ РАН в 2018 г.;

5. Инструкция по применению «Средства для профилактики маститов и защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды. Утвержден Ученым Советом ФНЦ ФГБНУ ВИЭВ РАН в 2018 г.

6. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для профилактики заболеваемости коров маститами вызванными пиогенной микрофлорой, рекомендуется после доения обрабатывать соски защитно-профилактическим средством на основе АКЛ.

С целью предохранения лап собак в зимний период от неблагоприятных условий внешней среды следует перед выгулом обрабатывать подушечки лап защитно-профилактическим средством на основе АКЛ.

Результаты научной работы могут быть использованы при разработке технологии изготовления защитно-профилактических средств для профилактики маститов и кожной патологии сельскохозяйственных и домашних животных.

В дальнейшей перспективе планируется продолжить исследования солей редкоземельных металлов для более широкого внедрения в ветеринарной практике.

7. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абашеева, Н.Е., Инешина Е.Г., Меркушева М.Г. Влияние лантансодержащих микроудобрений на биологическую активность каштановой почвы / Н.Е. Абашеева, Е.Г. Инешина, М.Г. Меркушева // Агрохимия. - № 8. - 2003. - С. 39-44.
2. Акназаров, Б.К. Профилактика маститов и послеродовых заболеваний матки у коров / Б.К. Акназаров, М.М. Джангазиев, О.С. Ибраимов // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посв. 100-летию В.А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 38-41.
3. Александров, С.Н. Взаимосвязь санитарной обработки вымени при машинном доении с субклиническими маститами / С.Н. Александров, Т.И. Косова // Вісник Донецького Національного Університету, Сер. А: Природничі науки. Вип. 1. – 2009. – С. 526-527.
4. Александрова, Т.А. Экспериментальная фармакотерапия сульфатом лантана поврежденных печени: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25. / Т.А. Александрова. - Улан-Удэ, 2001. – 23 с.
5. Алкацева, Н.И. Ранозаживляющая мазь «ЭПОФЕН» / Алкацева Н.И., Поляков В.С., Имашева М.А. и др. // Патент на изобретение. - Заявка: 97113620/14, 07.08.1997. - Дата начала отсчета срока действия патента: 07.08.1997. - Опубликовано: 27.11.1999
6. Алкацева, Н.И. Ранозаживляющая композиция «ЛЕСТА». Патент на изобретение / Алкацева Н.И., Имашева М.А., Поляков В.С. и др. // - Заявка: 97113599/14, 07.08.1997. Дата начала отсчета срока действия патента: 07.08.1997. - Опубликовано: 27.01.2000
7. Альбертс, Б. Молекулярная биология клетки / Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. // В 3-х т. - М. - Мир, 1994. – 546 с.
8. Анакер, Г. Скрытая угроза: Возбудители мастита у коров-первотелок / Г. Анакер // Новое сельское хозяйство. – 2006. – № 2. – С. 66-70.

9. Андреев, В.Б. Некоторые аспекты обеспечения санитарного качества молока / В.Б. Андреев, Л.Д. Демидова, В.В. Ивановцев. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2007. – 56 с.
10. Андрианов, Е.А. Молочная продуктивность в связи с совершенствованием доения коров / Е.А. Андрианов, А.А. Андрианов, А.М. Андрианов и др. // Актуальные проблемы животноводства, ветеринарной медицины, переработки с.-х. продукции и товароведения Мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж-Курск, 2010. – С. 94-95.
11. Бала, С.С. Диагностика и лечение маститов у коров / С.С. Бала, И.В. Савина // Успехи современного естествознания. – 2005. – №12. – С. 36.
12. Барашков, Г.К. Медицинская бионеорганика. Основы, аналитика, клиника / Г.К. Барашков. - Издатель: БИНОМ. - 2011. – 512 с.
13. Барбашина, И.В. Фармако-токсикологическая характеристика и эффективность препарата маммасепт для профилактики маститов у коров: автореф. дис. ...канд. вет. наук: 16.00.04. / И.В. Барбашина. - Воронеж, 2001. - 22 с.
14. Баркова, А.С. Особенности диагностики и лечения заболеваний сосков вымени у высокопродуктивных коров: автореф. дис. ...канд. вет. наук: 16.00.07. / А.С. Баркова. – С. Пб., 2009. – 21 с.
15. Батраков, А.Я. Профилактика и лечение маститов у коров / А.Я. Батраков // – Петербург: «Петролазер» – 2001. – 104 с.
16. Биркина, А.И. Исследование антимикробной активности наночастиц меди. // Материалы I Международной (X Всероссийской) Пироговской студенческой научной медицинской конференции: Тез. докл. - Москва, 2006. – С. 345.
17. Белов, К.П. Редкоземельные магнетики и их применение. М.: Наука, 1980. – 240 с.
18. Биологические эффекты редкоземельных элементов / Таммухамедов Б.А., Гагельганс А.И., Маматкулов Х.М. и др. // Биофизика мембран: материалы симп. Каунас, 1972. – С. 442.

19. Биологические свойства препаратов на основе редкоземельных элементов /Искандаров М.И., Федоров А.И., **Искандарова С.С.** и др. // Ветеринария и кормление, 2016. – № 3. – С. 13-15.
20. Бородич, Л.М. Создание противомаститных препаратов на основе молочнокислых микроорганизмов / Л.М. Бородич О.Ф. Шакиров // Ветеринария. – 2008. – № 7. – С. 40-43.
21. Бояковская Т.Г. Разработка кремнийорганических глицерогидрогелей и сравнительная оценка их транскутанной активности: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25. / Т.Г. Бояковская. – Челябинск, 2006. – 22 с.
22. Брюхова, И.В. Фармакологическая активность и профилактическая эффективность селекора при мастите у коров в период сухостоя: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.07. / И.В. Брюхова. – Воронеж, 2004. - 23 с.
23. Васильев, В.В. Экономический ущерб от молока при мастите / В.В. Васильев // Ветеринария. – 2008. – № 1. – С. 33-35.
24. Вачевский, С.С. Сравнительная характеристика комплексной терапии коров при маститах / С.С. Вачевский, Н.Л. Вачевская, А.И. Буданцев // Актуальные проблемы болезней органов размножения и молочной железы у животных. Мат. междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2005. – С. 45-48.
25. Ведищев, С.М. Механизация доения коров: Учеб. пособие // С.М. Ведищев. – Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2006. – 160 с.
26. Верхова, О.А., Сорока В.Р. Биологическая роль лантанидов // Успехи современной биологии, 1980. - Т.90. - № 3(6), -С. 365-381.
27. Власов, М. И. Способ получения лекарственного средства для наружного применения (варианты) и лекарственное средство для наружного применения в виде мази / Власов М. И., Павликов А. В., Руднев Г. В., Шпилевой А. И. // Патент на изобретение. - RUS 2381801 C1 19.12.2008.
28. Влияние азотнокислого лантана на клетки легкого плода КРС «ЛПК» in vitro /Гальнбек Т.В., Шуляк А.Ф., Акиншина Г.Т. и др. // Ветеринария и кормление. - 2014. - № 5. - С. 68-69.

29. Влияние защитно-профилактического средства на основе лантаноидов на микрофлору кожных покровов /Искандарова С.С., Федоров А.И., Бондаренко В.З., и др. // Ветеринария и кормление. 2017. № 4. С. 16-18.
30. Волошин, В.А. О роли люменисцентных состояний ионов редких земель в реакции коагуляции крови /Волошин В.А., Сорока В.Р., Шварцбург П.М. // Биофизика, -1974. - Т. 19. - № 2. - С.358-359.
31. Воротягина, Н.А. Способ обработки раневых поверхностей / Воротягина Н.А.; Плющ О.П.; Поляков В.С. и др.// Патент на изобретение. - RU 2124357, 10.01.1999
32. Ганеев, А. Доильная аппаратура – фундамент высококачественного молока / А. Ганеев // Молочное и мясное скотоводство. – 2008. – №1. – С. 17-19.
33. Гацура, В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. // М.: Медицина. - 1974. – 144 с.
34. Глущенко, Н.Н. Влияние наночастиц цинка на процессы ранозаживления. /Глущенко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П., Лобаева Т.А. // Материалы VI международной конференции «Биоантиоксидант». – Москва, 2002. – С. 114-116.
35. Головкин, А.Н. Этиопатогенез и терапия мастита у коров / А.Н. Головкин, В.Я. Вечтомов, В.Ф. Макеев и др. // Ветеринария. – 2001. – №11. – С.35.
36. Гончаров, В.П. Профилактика и лечение маститов у животных / В.П. Гончаров, В.А. Карпов, И.Л. Якимчук // М.: – Кн. Россельхозиздат, 1980. - С. 35-44.
37. Горлов, И.Ф. Комплексное лечение коров при мастите / И.Ф. Горлов, О.С. Юрина, М.И. Сложенкина // Ветеринария. – 2008. – № 2. – С. 37-39.
38. ГОСТ 34105 – 2017 (Животные. Лабораторная диагностика бруцеллеза. Серологические методы). /Межгосударственный стандарт. – Издание официальное: Стандартиформ. – Москва, 2017. – 27 с.
39. Гуляев, С.М. Лантана ацетат как перспективное средство для использования в качестве биологически активной добавки к пище / С.М.

Гуляев, И.О. Убашеев, Т.Е. и др. / Актуальные проблемы адекватного питания в эндемичных регионах: Матер. Всерос. науч. конф., 10-12 окт. 2002 г. - Улан-Удэ, 2002. - С. 37-38.

40. Гуляев, С.М. Церебропротективное действие лантана ацетата при экспериментальной ишемии головного мозга: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25. / С.М. Гуляев. - Улан-Удэ, 2004. - 21с.

41. Гуськова, Т.Д. Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения / Т.Д. Гуськова // Химико-фармацевтический журнал, 1990. – 7. - С. 10-15.

42. Джуа, М. История химии. М.: Издательство «Мир», 1975. - 450 с.

43. Джулай, М.А. Влияние редкоземельных металлов на морфологию почки / М.А. Джулай, М.Д. Жалсараев // Геохимическое окружение и проблемы здоровья в зонах нового экономического освоения. - Чита. - 1988. -С. 145 - 146.

44. Доржиев, Ж.П. Влияние лантана ацетата на систему свертывания крови / Ж.П. Доржиев, И.О. Убашеев, Н.М. Кожевникова, Л.Б. Бураева // Вестник БГУ. Сер. 11: Медицина. -Улан-Удэ, 2005. - Вып. 4. - С. 191-192.

45. Доржиев, Ж.П. Антикоагулянтная активность лантана ацетата / Ж.П. Доржиев, И.О. Убашеев, Н.М. Кожевникова и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - Иркутск, 2007 -№ 1.-С. 93-94.

46. Доржиев, Ж.П. Влияние лантана ацетата на коагуляционное звено и фибринолиз при остром ДВС - синдроме / Ж.П. Доржиев, И.О. Убашеев, Н.М. Кожевникова и др. // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск, 2007.- Т.73. -№6.-С. 39-41.

47. Дробков, А.А. Влияние элементов редких земель церия, лантана и самария на развитие гороха / А.А. Дробков // Доклад АНССР. - Т. 32. - № 9. - 1991. - С. 668 -669.

48. Животные: Лабораторная диагностика бруцеллеза - Серологические методы /Межгосударственный стандарт, ГОСТ 34105 – 2017// Издание официальное. - Москва. - Стандартинформ, 2017. – 27 с.

49. Жилайтис, В. Изучение возможности лечения субклинического мастита коров, вызванного *Staphylococcus aureus* / В. Жилайтис, В. Жегас // Современные проблемы ветеринарного обеспечения репродуктивного здоровья животных: Мат. Междунар. науч.-практ. конф., посв. 100-летию В.А. Акатова. – Воронеж, 2009. – С. 177-179.
50. Житлова, Е. А. Действие нового бисфосфоната на основе этидроната ионов лантаноидов и кальция на восстановление костных дефектов у животных в эксперименте /Е. А. Житлова, Ф. В. Шакирова, Д.А. Коробейникова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2017. - №4. – С. 57-63
51. Загидуллин, Л.Р. Физиологическое обоснование повышения эффективности машинного доения коров: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 03.00.13. / Л.Р. Загидуллин. – Казань, 2006. – 22 с.
52. Зимаков, Ю.А. Изменение свертывания крови под влиянием лантанидов / Ю.А. Зимаков // Сб.: Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистых тромбообразований. - Саратов. -1971. - С.160 - 162
53. Золин, В.Ф. Редкоземельный зонд в химии и биологии / В.Ф. Золин, Л.Г. Коренева // Москва: Наука, 1980. –350 с.
54. Иванов, В.К. Структурно-чувствительные свойства и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия / В.К. Иванов, А.Б. Щербаков, А.В. Усатенко // Успехи химии. – 2009. – Т. 78, №9. – С. 924-941.
55. Иванов, В. К. Антиоксидантная активность нанокристаллического диоксида церия по отношению к антоцианам / В. К. Иванов, А. В. Усатенко, А. Б. Щербаков// Журн. неорг. химии. – 2009. – Т. 54, № 10. – С. 1596-1601.
56. Иванов, В. К. Гидротермально-микроволновой синтез стабильных золей нанокристаллического диоксида церия для биомедицинского применения / В. К. Иванов, О. С. Полежаев, А. Б. Щербаков и др. // Журн. неорг. химии, 2010. - Т. 55. - № 1.- С. 3-8.
57. Изменения показателей крови у животных при введении в зону перелома бедренной кости компонентов на основе ионов лантаноидов и кальция в

эксперименте /Ахтямов И. Ф., Шакирова Ф. В., Коробейникова Д. А., и др. // Ж.: Гений ортопедии. - Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова (Курган). - Том: 26. - № 2, 2020. - С. 228-233

58. Изучение безвредности и фармакологических свойств средства «Вилпран» на лабораторных и сельскохозяйственных животных / В.З. Бондаренко, С.С. Искандарова, А.И. Федоров и др. // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко, 2013. - Т. 77. - С. 304-307.

59. Изучение защитно-профилактического крема "Вилпран" на лабораторных и сельскохозяйственных животных /Искандарова С.С., Бондаренко В.З., Федоров А.И. и др.//Ветеринария и кормление, 2013. - № 4. - С. 43-45.

60. Изучение канцерогенной активности защитного средства Вилпран-вет /Федоров А.И., Искандаров М.И., Искандарова С.С. и др. // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко, 2015. - Т. 78. - С. 400-404.

61. Изучение фармакологической активности композиций, содержащих фитомасла, наночастицы серебра, цинка, алюминия, медь и антибиотики /Глущенко Н.Н., Богословская О.А., Володина Л.А. и др. // Материалы научно-практической конференции «Патофизиология и современная медицина». – Москва, 2000. – С. 60-63.

62. Искандарова, С.С. Средство на основе редкоземельных элементов для профилактики мастита у коров /Искандарова С.С., Федоров А.И., Искандаров М.И., Альбертян М.П.// Ветеринария, 2018. – № 12. – С. 9-12.

63. Искандарова, С.С. Новое направление в борьбе с маститами дойных животных /Искандарова С.С., Федоров А.И., Искандаров М.И., Ездакова И.Ю., Альбертян М.П. // Ветеринария и кормление, 2018. – № 4. – С. 16-18.

64. Искандарова, С.С. Влияние азотнокислого лантана на некоторые показатели специфического и неспецифического иммунитета / С.С. Искандарова // Ветеринария и кормление, 2018. – № 7. – С. 6-7.

65. Имашева, М.А. Крем лечебно-профилактический для защиты любого типа кожи / М.А. Имашева, В.Я. Шульга, Г.Б. Магула и др.// Патент на изобретение. - Заявка: 2001135086/14, 26.12.2001. - Дата начала отсчета срока действия патента: 26.12.2001. - Опубликовано: 20.08.2003.
66. Караваев, Ю.Д. Терапия и специфическая профилактика при небактериозе / Ю.Д. Караваев, И.Н. Семенова, А.Х. Мироненко и др. // Ветеринария. - 1999. - №8. - С. 11-12.
67. Карташова, В.М. Маститы коров / В.М. Карташова, А.И. Ивашура. – М.: Агропромиздат, 1988. – 256 с.
68. Климов, Н.Т. Мастит и современное доильное оборудование / Н.Т. Климов, Н.Ф. Курило // Актуальные проблемы ветеринарной патологии и морфологии животных: Мат. междунар. научно-производственной конф., посв. 100-летию Авророва А.А.. – Воронеж, 2006. – С. 901-904.
69. Колчина, А.Ф. Болезни молочной железы высокопродуктивных коров / А.Ф. Колчина // БИО. Журнал для специалистов птицеводческих и животноводческих хозяйств. – 2008. – №12. – С. 8-10.
70. Коробейникова Д.А. Клинико - морфологические особенности репаративного остеогенеза в условиях применения ионов лантаноидов: Дисс. ... канд. вет. наук: 06.02.04 / Д.А. Коробейникова. - Москва, 2020. – 153 с.
71. Кузьмин, Н.Г. Инфекционный мастит коров / Н.Г. Кузьмин. – Воронеж, Изд. «Истоки», 2004. – 146 с.
72. Лазоренко, Д.С. Факторы, влияющие на вероятность возникновения маститов у коров при машинном доении / Д.С. Лазоренко // Разработка и использование здоровьесберегающих технологий получения продукции животноводства: Мат. междунар.науч.-практ. конф. – Троицк, 2009.– С. 57- 59.
73. Лантаноиды: биологические свойства и применение /Федоров А.И., Искандаров М.И., Искандарова С.С. и др.// Ветеринария и кормление. 2014. № 5. С. 80-82.

74. Лебедь, О.И. Характер нарушения структурных свойств микросом гепатоцитов солями кадмия и лантана / О.И. Лебедь // Проблемы современной токсикологии, 1998. - №3. – С. 108-113.
75. Левицкий, Д.О. Кальций и биологические мембраны. – М: 1990. -228 с.
76. Липчинская, А. К. Роль патологии сосков молочной железы в развитии маститов у коров при машинном доении: дис. ... канд. вет. наук: 06.02.06. / А. К. Липчинская. - Екатеринбург, 2010. - 147 с.
77. Лопатин, СВ. Ламинит - ведущий фактор болезней копытцев крупного рогатого скота / Лопатин СВ., Самоловов А.А. // Практик, 2008. - № 5. - С. 62-67.
78. Максаров, В.С. Влияние лантана сульфата на течение экспериментального инфаркта миокарда: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25. / В.С. Максаров. - Улан-Удэ, 2001. 21с.
79. Мачарадзе, Д.Ш. Ксероз кожи: проблема дерматологии / Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2009. – №6. – С. 28-40.
80. Мецлер, Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке: В 3-х т. - М.: Мир, 1980.
81. Методические рекомендации по проверке мутагенных свойств у новых лекарственных препаратов: Утверждены МЗ СССР, 1981 г.
82. Наставление по диагностике бруцеллёза животных (Утв. Минсельхозом РФ 29.09.2003 №13-5-02/0850)-М., 2004. - 64 с.
83. Новикова, С.Н. Технология получения препарата "Септогель", его фармако-токсикологические свойства и эффективность применения при лечении мастита у коров: автореф. дис. ...канд. биол. наук: 16.00.04. / С.Н. Новикова. – М.- 2004. – 26 с.
84. Определение острой токсичности и кумулятивных свойств азотнокислого лантана /Искандарова С.С., Федоров А.И., Искандаров М.И. и др.// Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко, 2015. - Т. - 78. - С. 234-240.

85. Оценка способности церия индуцировать доминантные летальные мутации /Искандарова С.С., Бондаренко В.З., Искандаров М.И. и др.// Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко, 2015. - Т. - 78. - С. 241-245.
86. Панцуркин, В.И. Мазь «Аникол» для лечения ран, воспалительных и кожных заболеваний животных / В.И. Панцуркин, Л.Н. Олешко, И.В. Алексеева и др.// Экологические проблемы патологии, фармакологии и терапии животных: Междунар. координац. совещание. – Воронеж, 1997. – С. 339-340.
87. Перспективы использования защитно-профилактического средства «Вилпран» в ветеринарной практике /Бондаренко В.З., Федоров А.И., Искандарова С.С. и др.// Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.Р. Коваленко, 2013. - Т. - 77. - С. 308-310.
88. Петров, М.М. Неорганическая химия: Учеб. пособ. для учащихся хим. спец. вузов/ М.М. Петров, Л.А. Михилев, Ю.Н. Кукушкин // Ред. Кукушкин Ю.Н. -3-е изд., перераб. -Ленинград: Химия, 1981. -544 с.
89. Полежаева, О. С. Синтез и биомедицинские применения нанокристаллического диоксида церия / О. С. Полежаева, В. К. Иванов, А. Б. Щербаков и др. // Тезисы конф. с междунар. участ. «Нанотехнологии в онкологии». – Москва – 2009 г. – С. 55.
90. Применение препарата, изготовленного на основе редкоземельных элементов для профилактики и лечения маститов у коров /Бондаренко В.З., Скляр О.Д., Игнатова С.В., Фёдоров А.И., Искандарова С.С. и др. // Ветеринария Кубани, 2018. – № 4. – С. 8-11.
91. Применение препарата, изготовленного на основе редкоземельных элементов, для профилактики и лечения маститов у коров /Бондаренко В.З., Скляр О.Д., Игнатова С.В., Фёдоров А.И., Искандарова С.С. и др.// Труды Кубанского государственного аграрного университета, 2017. – № 69. – С. 213-219.
92. Разработка, изучение и применение защитно-профилактического средства на основе лантаноидов для профилактики мастита и защиты кожных

покровов животных от неблагоприятных факторов внешней среды /Искандарова С.С., Федоров А.И., Искандаров М.И., Гулюкин М.И.// Научно-обоснованная система противоэпизоотических мероприятий, и современные способы диагностики, специфической профилактики и лечения инфекционных болезней домашних животных (Практическое руководство). - Новосибирск: Изд-во: АНС "СиБАК", 2019. – С. 206-226 DOI: 10.31016/RG.2.2.22203.77607-10

93. Разработка лекарственной формы препарата на основе редкоземельных металлов для защиты кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры и неблагоприятных факторов внешней среды /Искандарова С.С., Гулюкин М.И., Гулюкин А.М., Федоров А.И., Искандаров М.И., Слепцов Е.С., Винокуров Н.В., Федоров В.И., Бочкарев И.И., Захарова О.И.// Новосибирск: Изд-во: АНС "СиБАК", 2019. – 68 с. - ISBN: 978-5-4379-0611-8.

94. Рентгено-морфологические параллели остеорегенеративного процесса при использовании препарата на основе этиндронатов ионов лантаноидов /Ахтямов И.Ф., Житлова Е.А., Цыплаков Д.Э.и др.// Ж.: Политравма/Polytrauma. - № 4, 2017. – С. 16-22

95. Романова, Т.Д. Влияние удобрений и других агротехнических приемов на урожайность и африканского проса и агрохимические свойства дерново-глеевой оподзоленной почвы: дис. ... канд. с/х наук: 06.01.04. / Т.Д. Романова. - Владикавказ, 2005. - 276 с.

96. Самоловов, А.А. Изучение и состояние проблемы некробактериоза северных оленей // А.А. Самоловов, В.П. Кечин, К.А. Лайшев. - Новосибирск, 2001. -178 с.

97. Самонова, О.А. Редкоземельные элементы: лантан, церий, самарий, европий в лесостепных почвах Приволжской возвышенности /О.А. Самонова // Почвоведение, 1992. - № 6с. - 45 - 51.

98. Справочник Видаль ветеринар М.; АстраФармСервис, 2013. - С. 205-206.

99. Справочник Ветеринарные препараты в России т. 1. /Кленова И.Ф., Мальцев К.Л., Яременко Н.А. и др.// Сельхозиздат, 2004. – 499 с.

100. Средство для защиты лап собак от агрессивных факторов внешней среды /Гулюкин М.И., Федоров А.И., Искандарова С.С. и др.// патент на изобретение RUS 2589698 31.10.2014.
101. Средство для профилактики мастита у крупного рогатого скота /Искандарова С.С., Бондаренко В.З., Федоров А.И., Искандаров М.И., Горбатов А.В., Юмашева М.А., Альбертян М.П., Гулюкин М.И.// патент на изобретение RUS 2605631 28.10.2015
102. Тимофеев С.В. Общая хирургия животных / С.В. Тимофеев, Ю.И. Филлипов, С.Ю. Концевая – Под ред. С.В. Тимофеева/ (Учебники и учебные пособия для студентов ВУЗов). – Для студентов вузов, обучающихся по специальности «Ветеринария». - М.: Зоомедлит, 2007. – 687 с.
103. Трошин, А.Н. Фармакотерапия коров при мастите с использованием комплексного препарата уберцид: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.07. / А.Н. Трошин. - Краснодар, 2003. - 18 с.
104. Федорова, Е.Г. Микробная обсемененность кожи вымени у лактирующих коров / Е.Г. Федорова // Ветеринарная наука производству. Вып 35. – Минск: Ураджай, 2001. – 46 с.
105. Фигуровский, Н.А. Открытие элементов и происхождение их названий – М., Наука. - 1970. – 208 с.
106. Фокин, Е.А. Крем для защиты кожи от химических веществ и способ его получения / Е.А. Фокин, В.Г. Зорян, В.Я. Шульга и др.// Патент на изобретение. Заявка: 5007558/14, 01.11.1991. - Опубликовано: 27.06.1995
107. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – М.: НЦЭСМП, 2005. – 832 с.
108. Хомченко, И.Г. «Общая химия» учебник: учебное пособие для студентов учреждений среднего профессионального образования / Хомченко И.Г. - 2-е изд., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2014. - 462 с.
109. Хонина, Т.Г. Кремнийорганические глицерогидрогели – новая мазевая основа фармацевтических композиций с широким спектром применения в

медицине / Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, Т.Д. Мирсаев и др. // Новые лекарственные средства: Успехи и перспективы. – Уфа: Изд-во «Гилен», 2005. – С. 90-91.

110. Хонина, Т.Г. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе / Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов и др. // Химикофармацевтический журнал. – 2008. – № 11. – С. 5-9.

111. Хонина, Т.Г. Синтез и биологическая активность кремнийтитанорганических глицерогидрогелей / Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 2. – С. 26-32.

112. Храмов, А. В. Редкоземельные элементы – большая экологическая проблема Кольского полуострова/ А. В. Храмов, Л. В. Контрош, О. И. Шумилов, Е.А. Касаткина // Академический вестник ЭЛПИТ, 2019. - Том №4. - №3(9). – С. 27-37

113. Шапошников, И.Т. Фармако-токсикологическая оценка и лечебная эффективность диеномаста при мастите у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04. / И.Т. Шапошников. - Воронеж, 2001. - 22 с.

114. Цыдыпов, В.И. Антипротеинурическое действие лантана ацетата при экспериментальном повреждении почек у белых крыс /В.И. Цыдыпов, Т.Е. Александрова, И.О. Убашеев и др. // X Рос. нац. Конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. - М., 2003. - С. 682.

115. Цыдыпов, В.И. Нефропротекторное влияние лантана ацетата при экспериментальном повреждении почек / В.И. Цыдыпов, Т.Е. Александрова, К.С. Лоншакова// Материалы междунар. науч. конф. «Возрастная физиология и патология сельскохозяйственных животных»: Улан-Удэ, 2003. – С. 92-93.

116. Щелгачев, В.В. Технология приготовления препарата Биогель Б, предназначенного для лечения кожных поражений животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 03.00.23. / В.В. Щелгачев. - М. – 2006. - 18 с.

117. Экспериментальное изучение ранозаживляющих свойств тыквенного масла /Надя Кабли, Т.А. Лобаева, О.А. Богословская, И.П. Ольховская, Н.Н.

- Глущенко // Материалы II Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, 2001. – С. 134-135.
118. Alam, P. Wound healing effects of nanoemulsion containing clove essential oil / Alam P., Ansari M.J., Anwer M.K., et al.// *_Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2017. - № 45(3). – P. 591-597.
 119. Asati, A. Oxidase-like activity of polymer-coated cerium oxide nanoparticles / A. Asati, S. Santra, C. Kaittanis et al.// *Angewandte Chemie*, 2009. – V. 121. – Iss.13. – P. 2344-2348.
 120. Atalla, H. Characterization of a *Staphylococcus aureus* small colony variant (SCV) associated with persistent bovine mastitis / H. Atalla, C. Gyles, C.L. Jacob, H. Moisan et al. // *Food borne Pathog. Dis.*, 2008. – №5. – P. 785– 799.
 121. Atalla, H. Persistence of a *Staphylococcus aureus* small colony variants (*S. aureus* SCV) within bovine mammary epithelial cells / H. Atalla, C. Gyles, B. Mallard // *Vet. Microbiol.*, 2010. – №143. – P. 319–328.
 122. Baranchikov, A. E. Lattice expansion and oxygen non-stoichiometry of nanocrystalline ceria /A.E. Baranchikov, O.S. Polezhaeva, V.K. Ivanov, et al.// *Cryst. Eng. Comm*, 2010. – V. 12. –P. 3531-3533.
 123. Barcoa, D. A dysfunction of the epidermal barrier / D. Barcoa // *Actas Dermosifiliogr*, 2008. – Vol. 99. – P. 671–682.
 124. Bharathan, M. Targeting mucosal immunity in the battle to develop a mastitis vaccine / M. Bharathan, I.K. Mullarky // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2011. - №16. – P. 409–419.
 125. Bloemhof, S. Genetic parameters for clinical mastitis in the first three lactations of Dutch Holstein cattle / S. Bloemhof, G. de Jong, Y. de Haas. // *Vet. Microbiol.*, 2009. -134. – P. 165–171.
 126. Bulgari, O. Innate immune responses induced by lipopolysaccharide and lipoteichoic acid in primary goat mammary epithelial cells / O. Bulgari, X. Dong, A.L. Roca, et al.// *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, 2017. - №8. – P.29.

127. Buonanno, M. Germicidal Efficacy and Mammalian Skin Safety of 222-nm UV Light / M. Buonanno, B. Ponnaiya, D. Welch, et al.// Radiat Res., 2017. - №187(4). – P. 483-491.
128. Burroughs, S. Characterization of the lanthanide ion binding properties of calcineurin B using laser-induced luminescence spectroscopy / Burroughs S, Horrocks W, Jr, Ren H, Klee C.// Biochemistry, 1994. – № 33. – P. 10428–10436.
129. Caldwell, R.A. Using gadolinium to identify stretch-activated channels: technical considerations / R.A. Caldwell, H.F. Clemon, C.M. Baumgarten. //Am. J. Physiol., 1998. - №275. – P. 619–621.
130. Capuco A.V. Influence of Pulsationless Milking on Teat Canal, Keratin and Mastitis / A.V. Capuco, Mein G.A., Nickerson S.C., et al. // J. Dairy Sci. – 2001 – Vol.77. – P. 64-74.
131. Cheng, Y.H. Effects of metal oxide nanoparticles on the structure and activity of lysozyme. / Y.H. Cheng, C.M. Lai, K.S. Lin, et al. // Colloids Surf B Biointerfaces, 2017. - № 1; 151. – P. 344-353.
132. Christian Eichmüller. Observation of microsecond time-scale protein dynamics in the presence of Ln³⁺ ions: application to the N-terminal domain of cardiac troponin C. / C. Eichmüller, N.R. Skrynnikov. //J. Biomol NMR, 2007. - № 37. – P. 79–95
133. Chigurupati, S. Effects of cerium oxide nanoparticles on the growth of keratinocytes, fibroblasts and vascular endothelial cells in cutaneous wound healing. /S. Chigurupati, M.R. Mughal, E. Okun, et al.// Biomaterials, 2013. - №34(9). - P. 2194-201.
134. Citek, J. Genetic parameters of insect bite hypersensitivity in the Old Grey Kladruber horse. / J. Citek, L. Vostry, H. Vostra-Vydrova, M. Brzakova, V. Prantlova. // J Anim Sci., 2017 №95(1). – P.53-58.
135. Cowper. S.E. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. / S.E. Cowper, H.S. Robin, S.M. Steinberg, et al.// Lancet, 2000 № 356. – P. 1000–1001.

136. De Vlieghe, S. Invited review. Mastitis in dairy heifers: nature of the disease, potential impact, prevention, and control. / S. De Vlieghe, L.K. Fox, S. Piepers, et al. // J. Dairy Sci., 2012. - №95. – P. 1025–1040.
137. Diezel, W. Inhibition of cutaneous contact hypersensitivity by calcium transport inhibitors lanthanum and diltiazem. / W. Diezel, S. Gruner, L.A. Diaz, et al. // J. Invest. Dermatol., 1989. - №93(3). – P. 322-326.
138. Edwards, J.F. Bovine Teat Atresia Associated with Horn Fly (*Haematobia irritans* (L.) – induced Dermatitis / J.F. Edwards, S.E. Wikse, R.W. Field, C.C. Hoelscher, D.B. Herd // Vet. Pathol., 2000. – Vol. 37. – P. 360–364.
139. El-Halawany N. Complement component 3: characterization and association with mastitis resistance in Egyptian water buffalo and cattle. / N. El-Halawany, S.A. Abd-El-Monsif, F.M. Al-Tohamy Ahmed, et al. // J. Genet., 2017. - № 96(1). – P. 65-73.
140. Eski, M. Cerium nitrate treatment prevents progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn. / M. Eski, F. Ozer, C. Firat, D. et al. // J.Burns., 2012. - № 38(2). – P. 283-289.
141. Evans, C.H. Biochemistry of the lanthanides. – Plenum Press; New York, 1990. – 425 p.
142. Edward, M. Gadodiamide contrast agent ‘activates’ fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. / M. Edward, J.A. Quinn, S. Mukherjee, et al. // J. Pathol., 2008. – V. – 214. – P. 584–593.
143. Fox L.K. Staphylococcus aureus colonization of teat skin as affected by postmilking teat treatment when exposed to cold and windy conditions / K.L. Fox, R.J. Norell // J. Dairy Sci. – 1994. – Vol. 77. – P. 2281-2288.
144. Fox L.K. Relationship between thickness, chapping and Staphylococcus aureus colonization of bovine teat tissue / L. K Fox, M.S. Cumming // J. Dairy Res. – 1996. – Vol. 63. – P. 369-375.
145. Galili, U. α -Gal Nanoparticles in Wound and Burn Healing Acceleration. / U. Galili // Adv. Wound. Care (New Rochelle), 2017. – V.1. № 6(3). – P. 81-92.

146. Garner, J.P. Cerium nitrate in the management of burns. / J.P. Garner, P.S. Heppell. // *J. Burns.*, 2005. – №31(5). – P. 539-547.
147. Gao, J. Incidence of clinical mastitis and distribution of pathogens on large Chinese dairy farms. / J. Gao, H.W. Barkema, L. Zhang, et al.// *J. Dairy Sci.*, 2017 Jun;100(6). – P. 4797-4806.
148. Ghaemi, B. Harnessing the Cancer Radiation Therapy by Lanthanide-Doped Zinc Oxide Based Theranostic Nanoparticles. / B. Ghaemi, O. Mashinchian, T. Mousavi, R. Karimi, S. Kharrazi, A. Amani. // *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016 Feb 10. - №8(5). – P. 3123-3134.
149. Gleeson, D.E. Effect of milking frequency and nutritional level on aspects of the health and welfare of dairy cows / D.E. Gleeson, B. O'Brien, L. Boyle, B. Earley // *Cambridge J.* – 2007. – №1. – P. 125-132.
150. Gruner, S. Inhibition of Langerhans cell ATPase and contact sensitization by lanthanides-role of T-suppressor cells. / S. Gruner, W. Diezel, D. Strunk, R. et al. // *J. Invest. Dermatol.*, 1991. - Sep;97(3). – P. 478-82.
151. Gschneidner, K.A. Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. / K.A. Gschneidner Jr, L. Eyring, editors. // Elsevier; Amsterdam: 2000. – 480 p.
152. Gschneidner, K.A. Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths. / K.A. Gschneidner Jr, L. Eyring, editors. // - Amsterdam. - 2011 v.-39.- 450 p.
153. Guan, R. Efficacy of vaccination and nisin Z treatments to eliminate intramammary *Staphylococcus aureus* infection in lactating cows. / Guan R, Wu JQ, Xu W, et al. // *J. Zhejiang Univ Sci. B.*, 2017. - Apr.;18(4). P. 360-364.
154. Guo, F. The suppressive effects of lanthanum on the production of inflammatory mediators in mice challenged by LPS. / Guo F., Guo X., Xie A., et al. // *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2011. – V.142. – iss. – 3. – P. 693-703.
155. Guo, Y.F. Luteolin reduces inflammation in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis by inhibiting NF- κ B activation and MMPs expression. / Y.F. Guo, N.N. Xu, W. Sun, et al.// *Oncotarget.*, 2017. - 8:28481-28493.

156. Haltia L. A study of bovine mastitis, milking procedures and management practices on 25 Estonian dairy herds / L. Haltia, T. Honkanen Buzalski, I. Spiridonova et al. // *Acta Veterinaria Scandinavica*. – 2006. – № 48. – S.22-28.
157. Hamid, S. Phenotypic and genotypic characterization of methicillin-resistant «*Staphylococcus aureus*» from bovine mastitis. / S. Hamid, M.A. Bhat, I.A. Mir, et al.// *Vet World.*, 2017. – iss.10(3). P. 363-367.
158. Heikkila, A.M. Costs of clinical mastitis with special reference to premature culling. / A.M. Heikkila, J.I. Nousiainen, S. Pyorala. // *J. Dairy Sci.*, 2012. – iss. 95. – P. 139–150.
159. Heringstad, B. Selection for mastitis resistance in dairy cattle: a review with focus on the situation in the Nordic countries. / B. Heringstad, G. Klemetsdal, J. Ruane. // *Liv. Prod. Sci.*, 2000. – iss. 64. – P. 95–106.
160. Hiitiö, H. Prevalence of subclinical mastitis in Finnish dairy cows: changes during recent decades and impact of cow and herd factors. / H. Hiitiö, J. Vakkamäki, H. Simojoki, et al. // *Acta Vet Scand.*, 2017. – iss. 59. – P. 22.
161. Hobi, S. The effects of a topical lipid complex therapy on dogs with atopic dermatitis: a double blind, randomized, placebo-controlled study. / S. Hobi, C. Klinger, J. Classen, et al. // *Vet Dermatol.*, 2017. – V. – 28. Iss. – 4. –P.: 337-e73
162. Hu, J. Lanthanum induces extracellular signal-regulated kinase phosphorylation through different mechanisms in HeLa cells and NIH 3T3 cells. / J. Hu, S. Yu, X. Yang, K. Wang, et al.// *Biometals.*, 2006. – iss. – 19. P. 13–18.
163. Huerta-Lavorie, R. Molecular rare earth metal alumosilicates. / R. Huerta-Lavorie, D.V. Báez-Rodríguez, J. García-Ríos, et al. // *Dalton Trans.*, – 2017. – May 9;46(18):6069-6078
164. Isobe, N. Control mechanisms for producing antimicrobial factors in ruminant mammary gland. / N. Isobe // *Anim Sci J.*, 2017. – Jul;88(7). P. -937-943.
165. Jean-Claude Bünzli. Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths / Jean-Claude Bünzli, Vitalij Pecharsky. // Volume 52, 1st Edition, Including Actinides, North Holland. - 2017.- 375 p.

166. Kallini, J.R. Ticks and Tick Bites Presenting as "Funny Moles": A Review of Different Presentations and a Focus on Tick-borne Diseases. / J.R. Kallini, A. Khachemoune. // J Clin Aesthet Dermatol., 2017. - Mar;10(3). P. 46-50.
167. Karakoti, A. S. Nanoceria as antioxidant: synthesis and biomedical applications / Karakoti A. S., Monteiro-Riviere N.A., Aggarwal R. et al. // JOM J. Min. Met. Mat. Soc. – 2008. – V. 60, N 3. – P. 33-37.
168. Koeck, A. Health recording in Canadian Holsteins: data and genetic parameters. / A. Koeck, F. Miglior, D.F. Kelton, F.S. Schenkel. // J. Dairy Sci., 2012. – iss. 95. – P. 4099–4108.
169. Kumar, B.P. Magnesium deficiency and cerium promote fibrogenesis in rat heart. / B.P. Kumar, K. Shivakumar, C.C. Kartha, K. Rathinam. // Bull Environ Contam Toxicol., 1996. – iss. 57. – P. 517–524.
170. Lansman, J.B. Blockade of current through single calcium channels by trivalent lanthanide cations. Effect of ionic radius on the rates of ion entry and exit. / J.B. Lansman. // J. Gen. Physiol., 1990. – iss. 95. – P. 679–696.
171. Larsen, H.D. The dynamics of *Staphylococcus aureus* intramammary infection in nine Danish dairy herds / H.D. Larsen, K.H. Sloth, C. Elsberg, C. Enevoldsen et al. // Vet. Microbiology. – 2000. – Vol. 81. – P. 89-101.
172. Leerach, N. Effect of Thai banana (*Musa AA* group) in reducing accumulation of oxidation end products in UVB-irradiated mouse skin. / N. Leerach, S. Yakaew, P. Phimnuan, et al. // J. Photochem. Photobiol. B., 2017. – iss.168. – P. 50-58.
173. Leslie K. E. Efficacy of an Iodophore Teat Disinfectant Against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* in Experimental Challenge / K.E. Leslie, C.S. Petersson, E. Vernooy, A. Bashiri // J. Dairy Science – 2005. – Vol. 88. – P. 406–410.
174. Legon'kova, O.A. Experimental Study of the Effects of Nanodispersed Ceria on Wound Repair. / O.A. Legon'kova, T.A. Ushakova, I.P. Savchenkova, et al. // Bull. Exp. Biol. Med., 2017. – Jan;162(3). – 395-399.

175. Marckmann, P. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. / P. Marckmann, L. Skov, K. Rossen, et al. // J. Am. Soc. Nephrol., 2006. – Sep;17(9). -2359-62.
176. Mayasari, N. Effects of dry period length and dietary energy source on inflammatory biomarkers and oxidative stress in dairy cows. / Mayasari N, Chen J, Ferrari A, Bruckmaier RM, Kemp B, Parmentier HK, van Kneegsel AT, Trevisi E. // J. Dairy. Sci., 2017. – Jun;100(6). – P. 4961-4975.
177. McDonald, J.S. Differential Pressures Across the Bovine Teat Canal During Three Methods of Milk Removal / J.S.McDonald, D.A.Witzel//. – Journal of Dairy Science. – 1966. – Volume 49. – Issue 2. – Pages 176-178.
178. McCoy, D. An Evaluation of Selected Indications and Appropriateness of Ampicillin/Sulbactam, an Unrestricted Antimicrobial, at a Single Center. / D. McCoy, R. Sebti, A.G. Kuyumjian. // P. T., 2017. – Mar;42(3). – P. 189-194.
179. Ogawa, R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis./ R. Ogawa // Int. J. Mol. Sci., 2017. – Mar 10;18(3). – P. 606.
180. Olaifa, A.K. Fadason ST. Studies on Zinc and Copper Ion in Relation to Wound Healing in Male and Female West African Dwarf Goats. / Olaifa AK, Fadason ST. // Niger J. Physiol Sci., 2017. – Mar 6;31(2). – P. 171-176.
181. Olivry, T. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (3): prevalence of cutaneous adverse food reactions in dogs and cats. / T. Olivry, R.S. Mueller. // BMC Vet. Res., 2017. – Feb 15;13(1). – P. 51.
182. Park, J.Y. Multi-modal imaging and cancer therapy using lanthanide oxide nanoparticles: current status and perspectives / J.Y. Park , Y. Chang , G.H. Lee // Curr Med Chem. - 2015. – V.22(5). – p. 569-81.
183. Paydar, S. Structural Alteration in Dermal Vessels and Collagen Bundles following Exposure of Skin Wound to Zeolite-Bentonite Compound. / S. Paydar, A. Noorafshan, B. Dalfardi, et al. //J. Pharm (Cairo), 2016(1):1-5.

184. Perls C. Influence of Pulsation Rate on Udder Health and Teat Thickness Changes in Dairy Ewes / C. Perls, J. R. Diaz, C. Segura, A. Marti, N. Fernandez // J. Dairy Sci. – 2003. – Vol.86. – P. 530–537
185. Perone, P.A. Collagenolytic activity is suppressed in organ-cultured human skin exposed to a gadolinium-based MRI contrast agent / P.A. Perone, S.L. Weber, M. DaSilva, et al. // Invest Radiol., 2009. – V. 45. – 42–48.
186. Pidcock, E. Structural characteristics of protein binding sites for calcium and lanthanide ions. /E. Pidcock, G.R. Moore// J. Biol. Inorg. Chem., 2001. – iss. 6. – P. 479–489.
187. Pillai, S. Lanthanum influx into cultured human keratinocytes: effect on calcium flux and terminal differentiation / S. Pillai, D.D. Bikle // J. Cell. Physiol., 1992. – V. 151. – P. 623–629.
188. Pirmohamed, T. Nanoceria exhibit redox state-dependent catalase mimetic activity / T. Pirmohamed, J.M. Dowding, S. Singh et al. // Chem. Commun. (Camb). – 2010. – V. 46, N 16. – P. 2736-2738.
189. Plant, J.D. Effectiveness of regionally-specific immunotherapy for the management of canine atopic dermatitis / J.D. Plant, M.B. Neradilek.// BMC Vet. Res., 2017. – Jan 5. – iss.13 (1). – P. 4.
190. Ranjan, S. Luminescent lanthanide nanomaterials: an emerging tool for theranostic applications / S. Ranjan, M.K. Jayakumar, Y. Zhang // Nanomedicine (Lond)., 2015. – V. – 10(9). P. 1477-91.
191. Rainard, P. Mammary microbiota of dairy ruminants: fact or fiction? /P. Rainard // Vet Res., 2017. - Apr 17;48(1). – 25.
192. Reeves, J. P. Cell Physiol., / Reeves J. P., M. Condrescu. //Am. J. Physiol., 2003. – V. 285. – P. 763-770.
193. Refaai, W. Association of claw disorders with subclinical intramammary infections in Egyptian dairy cows. / W. Refaai, M. Gad, Y. Mahmmmod.// Vet. World. 2017. – iss.10(3). – P. 358-362.
194. Rydahl, C. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic

- resonance contrast agent. / C. Rydahl, H.S. Thomsen, P. Marckmann // *Invest Radiol.*, 2008. – V. 43. – P. 141–144.
195. Saputra, S. Antimicrobial resistance in coagulase-positive staphylococci isolated from companion animals in Australia: A one year study. / S. Saputra, D. Jordan, K.A. Worthing, et al. // *PLoS One.*, 2017. – Apr 21;12(4): e0176379.
196. Sargeant, J.M. Clinical mastitis in dairy cattle in Ontario: frequency of occurrence and bacteriological isolates / J.M. Sargeant, H.M. Scott, K.E. Leslie, et al. // *Can. Vet. J.*, 1998. – V. 39. – P. 33–38.
197. Sato, T. Morphology and proliferation of B16 melanoma cells in the presence of lanthanoid and Al³⁺ ions. / T. Sato, M. Hashizume, Y. Hotta, et al. // *Biometals.*, 1998. – V. 11. – P. 107–112.
198. Sawamura, T. The Effect of Coatings on the Affinity of Lanthanide Nanoparticles to MKN45 and HeLa Cancer Cells and Improvement in Photodynamic Therapy Efficiency. / T. Sawamura, T. Tanaka, H. Ishige, et al. // *Int. J. Mol. Sci.*, 2015. - Sep 16;16(9). – P. 22415-24.
199. Sedmak, J.J. Interferon stabilization and enhancement by rare earth salts. / J.J. Sedmak, S.E. Grossberg // *J. Gen. Virol.*, 1981. – V. 52. – P. 195–198.
200. Shabana, W.M. Nephrogenic systemic fibrosis: a report of 29 cases. / W.M. Shabana, R.H. Cohan, J.H. Ellis, et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2008. – V. 190. – P. 736–741.
201. Shahid, M. *Prototheca zopfii* isolated from bovine mastitis induced oxidative stress and apoptosis in bovine mammary epithelial cells. / M. Shahid, J. Gao, Y. Zhou, et al. // *Oncotarget.*, 2017. - May 9. -V. 8(19). P. - 31938-31947
202. Schmidt, T. Molecular Characterization of “*Staphylococcus aureus*” Isolated from Bovine Mastitis and Close Human Contacts in South African Dairy Herds: Genetic Diversity and Inter-Species Host Transmission. / T. Schmidt, M.M. Kock, M.M. Ehlers. // *Front Microbiol.*, 2017. – Apr 6. – V. 8. P. 511.
203. Sigel Astrid. The lanthanides and their interrelations with biosystems. Metal ions in biological systems; v. 40. - New York: Lausanne, Switzerland: Marcel Dekker; / Sigel Astrid and Sigel Helmut// FontisMedia. – 2003. - 799 p.

204. Sturza, C. M. Nacea. / C. M. Sturza, R.V. Boscencu // *Farmacia*, 2009. – V. LVI. – Iss. 3. – P. 327.
205. Tai, P. Biological toxicity of lanthanide elements on algae. / P. Tai, Q. Zhao, D. Su, et al. // *Chemosphere.*, 2010. – V. 80. – P. 1031–1035.
206. Tian, J. Intracellular Adenosine Triphosphate Deprivation through Lanthanide-Doped Nanoparticles. / J. Tian, X. Zeng, X. Xie, et al. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2015. – V. – 137(20). – 6550-8.
207. Thompson-Crispi, K.A. Shortcommunication: association of diseases incidence and adaptive immune response in Holstein dairy cows. / K.A. Thompson-Crispi, B. Hine, M. Quinton, et al. // *J. Dairy Sci.*, 2012. – V. 95. – P. 3888–3893.
208. Valcheva-Traykova, M. Involvement of lanthanides in the free radicals homeostasis. / M. Valcheva-Traykova, L. Saso, I. Kostova // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2014. – V. 14(22). – P. 2508-19.
209. Varani, J. Effects of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents on human skin in organ culture and human skin fibroblasts. / J. Varani, M. DaSilva, R.L. Warner, et al. // *Invest. Radiol.*, 2009. – V. 44. – P. 74–81.
210. Valiathan, M.S. A geochemical basis for endomyocardial fibrosis. / M.S. Valiathan, C.C. Kartha, V.K. Panday, et al. // *Cardiovasc Res.*, 1986. – V. 20. – P. 679–682.
211. Wagter, L.C. A quantitative approach to classifying Holstein cows based on antibody responsiveness and its relationship to peripartum mastitis occurrence. / L.C. Wagter, B.A. Mallard, B.N. Wilkie, et al. // *J. Dairy Sci.*, 2000. – V. 83. – P. 488–498.
212. Waller, S.B. Chemical and cytotoxic analyses of brown Brazilian propolis (*Apis mellifera*) and its in vitro activity against itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis*. / S.B. Waller, C.M. Peter, J.F. Hoffmann, et al. // *Microb Pathog.* – 2017. – V. 105. – P. 117-121.
213. Wang, D. Relationships among superantigen toxin gene profiles, genotypes, and pathogenic characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from bo-

- vine mastitis. / D. Wang, L. Zhang, C. Yong, et al. // J. Dairy Sci., 2017. – V. 100(6). – P. 4276-4286.
214. Wei, Z. Sodium acetate inhibits *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells by inhibiting NF- κ B activation. / Z. Wei, C. Xiao, C. Guo, et al. // Microb. Pathog., 2017. – V. 107. – P. 116-121.
215. Welderufael, B.G. Bivariate threshold models for genetic evaluation of susceptibility to and ability to recover from mastitis in Danish Holstein cows. / B.G. Welderufael, L.L.G. Janss, D.J. de Koning, et al. // J. Dairy Sci., 2017. – V. 100(6). – P. 4706-4720
216. Wermuth, P.J. Induction of the expression of profibrotic cytokines and growth factors in normal human peripheral blood monocytes by gadolinium contrast agents. / P.J. Wermuth, F. Del Galdo, S.A. Jiménez // Arthritis Rheum., 2009. – V. 60. – P. 1508–1518.
217. William Jenkins. Fibroblast Response to Lanthanoid Metal Ion Stimulation: Potential Contribution to Fibrotic Tissue Injury. / William Jenkins, Patricia Perone, Kyle Walker, et al. // Biol Trace Elem Res., 2011. – V. 144 (1-3). – P. 621–635.
218. Wu, P.Y. Alleviation of Ultraviolet B-Induced Photodamage by *Coffea arabica* Extract in Human Skin Fibroblasts and Hairless Mouse Skin. / P.Y. Wu, C.C. Huang, Y. Chu, et al. // Int. J. Mol. Sci., 2017. – V. 18(4). – P. 782.
219. Ulrika Brath. Paramagnetic Ligand Tagging To Identify Protein Binding Sites. / Ulrika Brath, I. Shashikala, et al. // J. Am. Chem. Soc., 2015. – V. 137(35). – P. 11391–11398.
220. Xun-Cheng Su. Paramagnetic labelling of proteins and oligonucleotides for NMR / Xun-Cheng Su, Gottfried Otting. // J. of Biomolecular NMR, 2010. – V. 46. – Issue 1. – P. 101–112.
221. Yu, S. La³⁺-induced extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling via a metal-sensing mechanism linking proliferation and apoptosis in NIH 3T3 cells. / S. Yu, J. Hu, X. Yang, et al. // Biochemistry, 2006. – P. 45. – P. 11217–11225.

222. Zhang, Y. Gadolinium promoted proliferation and enhanced survival in human cervical carcinoma cells. / Y. Zhang, L.J. Fu, J-X Li, et al. // *Biomaterials*, 2009. – V. 22. – 511–519.
223. Zhao, X. Mammary tissue damage during bovine mastitis: causes and control. / X. Zhao, P. Lacasse // *J. Anim. Sci.*, 2008. – 86. – P. 57–65.
224. Zholobak, N.M. Cerium dioxide nanoparticles increase immunogenicity of the influenza vaccine. / N.M. Zholobak, A.P. Mironenko, A.B. Shcherbakov, et al. // *Antiviral Res.*, 2016. – V.127. – P. 1-9.
225. Zhong, X.C. Effect of lanthanum chloride on expressions of collagen protein in a wound tissue. / X.C. Zhong, Y.C. Dai, Y. Cao, et al. // *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.*, 2004. – V.20(1). – P.60-62. Chinese.

8.ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 605 631** (13) **C1**

(51) МПК

A61K 31/085 (2006.01)

A61K 33/40 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015146409/10, 28.10.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.10.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.10.2015

(45) Опубликовано: 27.12.2016 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: (см. прод.)

Адрес для переписки:

109428, Москва, Рязанский пр-кт, 24, корп. 1,
ФГБНУ ВИЭВ

(72) Автор(ы):

Искандарова Салимиханум Самурхановна
(RU),

Бондаренко Виктор Зиновьевич (RU),

Федоров Андрей Иванович (RU),

Искандаров Марат Идрисович (RU),

Горбатов Александр Вениаминович (RU),

Юмашева Маргарита Алексеевна (RU),

Альбертян Мкртич Погосович (RU),

Гулюкин Михаил Иванович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение Всероссийский научно-
исследовательский институт
экспериментальной ветеринарии имени Я.Р.
Коваленко (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МАСТИТА У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии, а
именно к средствам профилактики мастита у
крупного рогатого скота. Средство содержит
глицерин, азотнокислый церий, триэтиленгликоль,
полиэтиленгликоль, масло расторопши, маслооблепихи, этиловый спирт, фурацилин, воду
очищенную в заданном соотношении
компонентов. Изобретение позволяет снизить
уровень заболеваемости маститами у коров. 3
табл., 24 пр.

(56) (продолжение):

КЛЕНОВА И.Ф., ЯРЕЕНКО Н.А., Ветеринарные препараты России. Справочник. М, Сельхозиздат,
2004, т.1, с.499. RU 2342123 C2, 27.12.2008. SU 1629064 A1, 23.02.1991. RU 2521401 C1, 27.06.2014. RU
2430722 C1, 10.10.2011. RU 2164407 C2, 27.03.2001. ВОРОБЬЕВА Н.В., Теоретическое и практическое
обоснование новых подходов профилактики и лечения бактериальных маститов у коров в сухостойный
период, Автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук, Курск, 2006, стр.7-
20.

RU 2 605 631 C1

RU 2 605 631 C1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 589 698** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014144128/15, 31.10.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.10.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.10.2014

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2016 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2038072 C1, 27.06.1995. RU 2159105
C1, 20.11.2000. GB 1339875 A, 05.12.1973. US
2012216756 A1, 30.08.2012.

Адрес для переписки:

109428, Москва, Рязанский пр-кт, 24, корп. 1,
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение Всероссийский научно-
исследовательский институт экспериментальной
ветеринарии имени Я.Р. Коваленко

(72) Автор(ы):

Гулюкин Михаил Иванович (RU),
Федоров Андрей Иванович (RU),
Искандаров Салмиханум Самурхановна
(RU),
Бондаренко Виктор Зиновьевич (RU),
Искандаров Марат Идрисович (RU),
Имашева Маргарита Алексеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение Всероссийский научно-
исследовательский институт
экспериментальной ветеринарии имени Я.Р.
Коваленко (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЗАЩИТЫ ЛАП СОБАК ОТ АГРЕССИВНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к ветеринарии, в частности к средствам защиты лап животных от агрессивных факторов внешней среды. Средство для защиты лап собак от агрессивных факторов внешней среды включает ланолин, триэтиленгликоль, полиэтиленгликоль 400, глицерин, соли лантаноидов (лантан, церий, празеодим, неодим) и 1% водный раствор хитозана при следующем соотношении компонентов в мас. %: триэтиленгликоль - 30,0-90,0; полиэтиленгликоль 400 - 0-50,0; глицерин - 2,0-15,0; соли лантаноидов (лантана, церия,

празеодима, неодима) - 1,0-5,0; 1% водный раствор хитозана - 1,0-5,0; ланолин - 0,2-1,0. Полученное средство легко впитывается в верхние слои эпидермиса, способствует заживлению и ускоряет регенерацию повреждений, смягчает кожу и, локализуясь в зернистом слое кожи, создает внутрикожный барьер, который препятствует дальнейшему проникновению и распространению химически агрессивных веществ в организме животного. 3 табл., 22 пр.

RU 2 589 698 C 2

RU 2 589 698 C 2



РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА

**НА ОСНОВЕ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ
ДЛЯ ЗАЩИТЫ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ
ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ
И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ
ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**

**ИСКАНДАРОВА С.С.
ГУЛЮКИН М.И.
ГУЛЮКИН А.М.
ФЕДОРОВ А.И.
ИСКАНДАРОВ М.И.**

**СЛЕПЦОВ Е.С.
ВИНОКУРОВ Н.В.
ФЕДОРОВ В.И.
БОЧКАРЕВ И. И.
ЗАХАРОВА О.И.**

Новосибирск: Изд-во: АНС "СибАК", 2019. – 68 с. - ISBN: 978-5-4379-0611-8
(тираж 550 экз.)



БРУЦЕЛЛЕЗ ЖИВОТНЫХ В РОССИИ

ИСКАНДАРОВ М.И.

ГУЛЮКИН М.И.

ГУЛЮКИН А.М.

ИСКАНДАРОВА С.С.

АЛЬБЕРТЯН М.П.

ФЕДОРОВ А.И.

СЛЕПЦОВ Е.С.

ВИНОКУРОВ Н.В.

ФЕДОРОВ В.И.

Новосибирск: Изд-во: АНС "СибАК", 2017. – 286 с. - ISBN: 978-5-4379-0566-1 (тираж 550 экз.)

ОКП 969270

Группа Р16



Утверждаю
Директор ГНУ ВИЭВ
Россельхозакадемии
академик РАСХН
М.И. Гулюкин
« 29 » апреля 2013г.

«ВИЛПРАН-ВЕТ»

ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

ТУ 9337-031-63630995-2013

Дата введения « 1 » июня 2013г.

Москва 2013 г.

ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ

ГНУ ВИЭВ Россельхозакадемии

наименование организации или фамилия, имя, отчество индивидуального предпринимателя, принявших декларацию о соответствии

Зарегистрировано Межрайонной ИФНС № 46 по г. Москве 16.02.2011 г.

сведения о регистрации организации или индивидуального предпринимателя (наименование регистрирующего органа,

ОГРН 1037700258870

дата регистрации, регистрационный номер)

109428, г. Москва, Рязанский пр-т, д. 24, к.1, тел. (495) 785-84-24

адрес, телефон, факс

в лице директора Гулюкина М.И.

должность, фамилия, имя, отчество руководителя организации, от имени которой принимается декларация

заявляет, что «Вилпран-вет» гигиеническое средство для защиты кожных покровов животных от неблагоприятных факторов внешней среды. Фасовка в соответствии с ТУ 9392-031-6360995-2013. Условия хранения и сроки реализации указаны в сопроводительных документах и на этикетке. Знак соответствия наносится на сопроводительную документацию и этикетку

наименование, тип, марка продукции, на которую распространяется декларация.

Выпускается по ТУ 9392-031-6360995-2013,

Код ОКП 939280, Серийное производство

код ОК 005-93 и (или) ТН ВЭД СНГ, сведения о серийном выпуске или партии (номер партии).

Изготовитель: ГНУ ВИЭВ Россельхозакадемии,

109428, г. Москва, Рязанский пр-т, д. 24, к.1

номера изделий, реквизиты договора (контракта), накладная, наименование изготовителя, страны и т.п.)

соответствует требованиям «Ветеринарные препараты. Показатели качества, требования и нормы», НД № 13-5-2/1062 от 17.10.97 г. ДВ Минсельхозпрода РФ обозначение нормативных документов, соответствие которым подтверждено данной декларацией, с указанием пунктов этих нормативных документов, содержащих требования для данной продукции

Декларация принята на основании

информация о документах, являющихся основанием для принятия декларации

Протокола испытаний № 1150-П/13 от 07.10.2013 г.-ИЛ ПППСиК ГНУ ВНИИВСТЭ Россельхозакадемии (РОСС.RU.0001.21АЮ77 от 10.11.2009 г.)

Инструкции по применению от 29.04.2013 г.

Дата принятия декларации 07.10.2013 г.

Декларация о соответствии действительна до 07.10.2015 г.

М.П.

Гулюкин М.И.

Гулюкин М.И.

инициалы, фамилия

Сведения о регистрации декларации о соответствии РОСС RU.0001.11ПО96

наименование, регистрационный номер и адрес

Орган по сертификации продукции ГНУ ВНИИВСТЭ Россельхозакадемии

органа по сертификации, зарегистрировавшего декларацию о соответствии

123022, г. Москва, Звенигородское ш, 5 Тел./факс (499) 253-13-97

М.П.

07.10.2013 г.

№ РОСС RU.ПО96.Д17350

дата регистрации и регистрационный номер декларации

В.И. Дорожкин

подпись

инициалы, фамилия руководителя органа по сертификации



Утверждаю
Директор ГНУ ВИЭВ
Россельхозакадемии
академик РАСХН
М. И. Гулюкин
23 апреля 2013 г.

ИНСТРУКЦИЯ

По применению защитно-профилактического средства «Вилпран-вет»
предназначенного для защиты и профилактики кожных покровов животных
от неблагоприятных факторов внешней среды

(Организация-производитель ГНУ Всероссийский научно-
исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р.
Коваленко Россельхозакадемии, Москва, Рязанский проспект, д. 24, к 1)

I. Общие сведения

1.«Вилпран-вет» — гигиеническое средство, обладает
пролонгированными защитно-профилактическими свойствами, используется
для защиты кожных покровов от воздействия неблагоприятных факторов
внешней среды различного происхождения.

2.Форма выпуска крем, представляет собой однородную массу бело-
кремового цвета или салфетки, пропитанные кремом. 1дм² салфетки содержит
4г крема. В качестве действующего вещества крем содержит комплекс
редкоземельных элементов 1,5-2,5%, гиалуроновую кислоту 2,0-4,0%, масла
расторопши 0,3-0,7%, а в качестве вспомогательных веществ:
полиэтиленгликоль 45-70%, глицерин 6,0-10,0%.

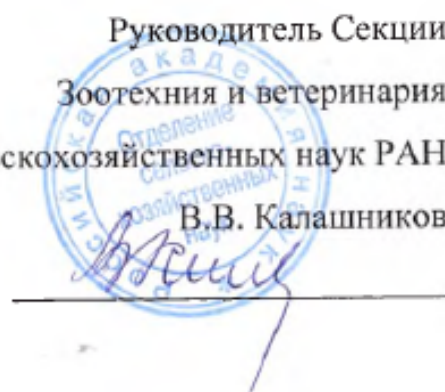
3.«Вилпран-вет» выпускают расфасованным по 5, 10, 15, 20 50 100 мл
в полимерные тубы, укупоренные рифлеными бушонами или полимерные
флаконы, укупоренными навинчивающимися пластмассовыми крышками.
Салфетки, пропитанные кремом упаковывают по 1-50 штук в пакеты из
полиэтилена или из комбинированного материала. Пакеты с салфетками
помещают в картонные коробки.

4.«Вилпран-вет» хранят в закрытой упаковке производителя, отдельно
от пищевых продуктов и кормов, в сухом, защищенном от света месте, при

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР – ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ВЕТЕРИНАРИИ ИМЕНИ К.И. СКРЯБИНА И Я.Р. КОВАЛЕНКО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН)

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Секции
Зоотехния и ветеринария
отделения сельскохозяйственных наук РАН
В.В. Калашников



МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

по разработке, изучению и применению защитно-профилактического
средства на основе лантаноидов для профилактики мастита и защиты кожных
покровов животных от неблагоприятных факторов внешней среды.

ФАНО РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский институт
экспериментальной ветеринарии имени Я. Р. Коваленко
(ФГБНУ ВИЭВ)



УТВЕРЖДАЮ:
Директор ФГБНУ ВИЭВ,
академик РАН
М. И. Гулюкин
«28» октября 2015г.

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

по изготовлению и контролю

Средства для профилактики маститов (СПРОМ)

Технический регламент

утвержден Ученым Советом ФГБНУ ВИЭВ

28.10.2015г. протокол №5

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР - ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВЕТЕРИНАРИИ
ИМЕНИ К.И. СКРЯБИНА И Я.Р. КОВАЛЕНКО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН)



УТВЕРЖДАЮ

Врио директора
ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

А.М. Гулюкин

30 августа 2018 г.

СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ

**Средство для профилактики маститов и защиты
кожных покровов от воздействия патогенной микрофлоры
и неблагоприятных факторов внешней среды – СПРОМ.**

Технические условия

СТО 00496165-0002-2018

Москва 2018 год

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ЗОЛОТАЯ
ОСЕНЬ**



**GOLDEN
AUTUMN**

РОССИЙСКАЯ
АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ
ВЫСТАВКА

RUSSIAN
AGRICULTURAL
EXHIBITION

ДИПЛОМ

награждается золотой медалью

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт
экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко
Российской академии наук», г. Москва

«За монографию «Бруцеллез животных в России»»

10-13
октября
2018

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Д.Н. ПАТРУШЕВ

Москва
ВДНХ

ООО «Абрамово»

1

11

NC

E

Ласковен М.Б.
Гурзушко Г.Г.

Мы, нижеподписавшиеся главный ветеринарный врач СПК «Ягодное» Балиев Казим Султангамидович, Главный зоотехник Ялагина Нина Валерьевна научный сотрудник экспериментальной производственной лабораторией ФГБНУ ВИЭВ Искандарова Сальмиханум Самурхановна.

Составили настоящий акт в том, что в период с 6 февраля по 1 августа 2017 года применяли защитно-профилактическое средство для профилактики маститов у коров (Спром) разработанное в ФГБНУ ВИЭВ.

После доения коров (в количестве 50 голов) обрабатывали Спромом, нанося его тонким слоем с последующим втиранием в кожу вымени и сосков. Мазь хорошо впитывалась в поверхность, кожа становилась упругой и эластичной, мелкие царапины, микротрещины и ссадины являющиеся воротами инфекции заживали в течение 3-4 дней. После недели применения, утром перед доением с поверхности вымени и сосков делали смывы стерильным физиологическим раствором, который высевали на твердые питательные среды. КОЕ в 1 мл смыва у коров обработанных Спромом снизилось с 1850 ± 156 до 97 ± 10 , в то же время у животных не подвергавшихся обработке Спромом КОЕ в 1 мл колебалось от 1600 до 2100.

Исследование показало, что количество колоний стафилококков и стрептококков уже 3-4 день после применения профилактического средства уменьшилось в 3 раза, а после 10-дневного использования мази потенциально патогенная микрофлора не выявлялась.

В результате шестимесячного применения защитно-профилактического средства Спром у коров не было выявлено случаев заболевания маститом. В контрольной группе из 80 голов у 6 коров был отмечено начало развития серозного воспаления вымени у одного животного несмотря на лечение серозное воспаление перешло в катаральную стадию.

Таким образом, защитно-профилактическое средство Спром содержащее в своем составе соли лантаноидов хорошо впитывается в поверхностные слои эпидермиса, стимулирует рост и развитие эпителиальных клеток, ускоряя заживление повреждений кожи, обладает антимикробным действием, не содержит антибиотиков, влияющих на качество молока.



Балиев К.С.
Ялагина Н.В.

АКТ

г. Вологда

31 сентября 2014 г.

Мы, нижеподписавшиеся: сотрудники Вологодского филиала ГНУ ВИЭВ имени Я.Р.Коваленко (заведующая отделом по изучению болезней животных незаразной этиологии Семина Л. К., старший научный сотрудник Ворошилова Т.Г., старший научный сотрудник Скулябина З.А.) в присутствии главного ветеринарного врача СХПК-колхоза «Передовой» Вологодского района Козловой Н.Б. составили настоящий акт в том, что в период с 03 по 31 сентября 2014 г. провели апробацию препарата «Вилпран-Вет» на коровах с повреждениями кожи молочной железы на двух фермах колхоза, в том числе ф. Деревково (молочный комплекс) и ф. Бирючево. Общее количество коров, подвергнутых обработке препаратом, составило 12 голов.

Крем «Вилпран-вет» создан сотрудниками ФГБНУ ВИЭВ по уникальной конверсионной технологии на основе редкоземельных элементов и запатентован в России (2001г.). По мнению изготовителей, крем обладает антисептическими свойствами, не создает поверхностной пленки, не нарушает дыхания кожи, ускоряет заживление микротрещин, царапин, порезов, ссадин.

Испытание крема на коровах осуществляли в соответствии с «Инструкцией по применению крема «Вилпран-вет», предназначенного для защиты кожных покровов животных от неблагоприятных факторов внешней среды», утв. директором ГНУ ВИЭВ М.И. Гулюкиным 25 февраля 2013г.

Исходя из результатов испытания, при обработке трещин и соскобов на коже вымени препарат оценен положительно. Продолжительность лечения составила от 3 до 7 дней (таблица).

Противопоказаний при использовании препарата не выявлено. Крем не вызвал раздражения на коже вымени у коров и аллергических реакций у ветеринарных специалистов, наносящих препарат на вымя. Результаты лечения повреждений вымени по каждой корове представлены в таблице.

Таблица. Результаты лечения поражений кожи вымени у коров с использованием мази «Вилпран-вет» в СХПК «Передовой»

№ п/п	Кличка коровы	Поражение вымени	Кратность применения мази	Длительность лечения, дней	Результат
Молочный комплекс					
Двор № 4					
1	Уланка	Травматическое поражение кожи вымени	Трехкратно (после дойки)	6 дней	Выздоровление
2	Зуша	Травматическое поражение соска	Трехкратно (после дойки)	3 дня	Выздоровление
3	Лимонка	Трещины на кончиках сосков	двукратно (утром и вечером)	5 дней	Выздоровление
Двор № 2					
4	Зенита	Травматическое поражение у основания вымени	Трехкратно (после дойки)	7 дней	Выздоровление
5	Зема	Рваная поверхностная рана соска	Трехкратно (после дойки)	7 дней	Выздоровление
6	Балетка	Трещина на соске	Трехкратно (после дойки)	3 дня	Выздоровление
Двор № 3					
7	Вельможа	Отек вымени, «крапивница»	Трехкратно (после дойки)	5 дней	Выздоровление
8	Пионерка	Рана на заднем правом соске	Трехкратно (после дойки)	5 дней	Выздоровление
9	Нормальная	Трещины на сосках	Трехкратно (после дойки)	3 дня	Выздоровление
Двор № 1					
10	Глоксиния	Рана на переднем правом соске	Трехкратно (после дойки)	5 дней	Выздоровление
Ф. Бирючево					
1	Ветка	Рваная рана на соске	Трехкратно (после дойки)	7 дней	Выздоровление
2	Салаватка	Трещина на соске	Трехкратно (после дойки)	6 дней	Выздоровление

Таким образом, апробация крема «Вилпран-вет» на коровах с повреждениями кожи вымени, в том числе трещинами, ранами, ссадинами, показала хорошие результаты при его применении. Продолжительность лечения коров составила в среднем $5,2 \pm 0,29$ суток. Во всех случаях лечение заканчивалось выздоровлением животных.

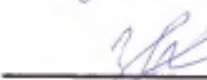
Зав. отделом по изучению
болезней животных
незаразной этиологии,
кандидат ветеринарных наук

  Л.К. Семина

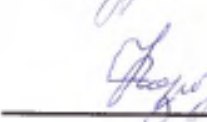
Старший научный сотрудник

 Т.Г. Ворошилова

Старший научный сотрудник

 З.А.Скулябина

Гл. ветеринарный врач СХПК
–колхоз «Передовой»

 Н.Б. Козлова