

Некоммерческое акционерное общество
Костанайский региональный университет имени А. Байтурсынова

УДК 619: 615.038

На правах рукописи

АБИЛОВА ЗУЛКЫЯ БАХЫТБЕКОВНА

**Фармакотерапевтическое обоснование применения анальгетических
препаратов у сельскохозяйственных животных**

6D120100-Ветеринарная медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
Р. М. Рыщанова, ассоц. профессор, PhD
З. Микниене, PhD, Литовского
университета наук здоровья (г.Каунас)

Костанай, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....		4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....		5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....		7
ВВЕДЕНИЕ.....		8
1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1	Современное понятие и теория о боли у животных.....	14
1.1.1	Боль и болевые манипуляции.....	14
1.1.2	Распознавание боли у сельскохозяйственных животных	19
1.1.3	Способы купирования боли.....	22
1.2	Группы анальгетических препаратов.....	24
1.2.1	Препараты с анальгетической активностью.....	25
1.3	Фармакокинетические свойства и фармакодинамические эффекты анальгетических препаратов.....	27
2	ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	33
2.1	Материалы исследований.....	33
2.1.1	Характеристика фармакологических препаратов, применяемых в исследовании.....	33
2.2	Методы исследований.....	39
2.2.1	Методы мониторинга болезненных процедур с животными.....	39
2.2.2	Фармакинетические исследования.....	40
2.2.2.1	Дизайн фармакокинетических исследований.....	40
2.2.2.2	Высокоэффективная жидкостная хроматография.....	42
2.2.3	Фармакотерапевтические исследования.....	45
2.2.3.1	Комбинированная анестезии при хирургической кастрации жеребцов в условиях стационара ветеринарной клиники.....	49
2.2.3.2	Методы комбинированной анестезии в полевых условиях.....	53
3	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1	Анализ государственного реестра ветеринарных препаратов и кормовых добавок в РК за 2010-2020 годы..	56
3.2	Результаты анкетирования применения анальгетических препаратов при болезненных процедурах у животных.....	58
3.3	Фармакинетические свойства метамизола натрия в организме лошадей.....	62
3.4	Фармакинетический профиль метамизола натрия у коз...	65
3.5	Результаты фармакотерапевтического исследования.....	68
3.5.1	Протокол фармакотерапевтического эффекта локальной анестезии у бычков при кастрации.....	69
3.5.2	Оценка клинического состояния исследуемых животных.	71
3.5.3	Результаты исследований уровня кортизола в сыворотке	

	крови у бычков до и после кастрации.....	75
3.5.4	Протокол комбинированной анестезии при хирургической кастрации жеребцов в условиях операционной ветеринарной клиники.....	78
3.5.5	Протокол комбинированной анестезии при хирургической кастрации жеребцов в плоевых условиях.....	84
4	ОБОБЩЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		101
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....		104
ПРИЛОЖЕНИЯ		119

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертационной работе были использованы следующие нормативные документы:

- Директива ЕС 98/58/ЕС 20 июля 1998г Защита животных, содержащихся на фермах (Council directive 98/58/EC concerning the protection of animals kept for farming purposes).

- Директива Совета ЕС 2010/63/ЕС Международные правила гуманного отношения к животным положениями. 2010.

- Международные Руководящие принципы для биомедицинских исследований с участием животных (International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals), 2012 г.

- Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и др. научных целей. (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes), 2005 г.

- Руководство для размещения и ухода за животными. (APPENDIX A of the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes) 2006 г.

- Государственный реестр ветеринарных препаратов и кормовых добавок (по состоянию на 31 декабря 2010-2020 годы).

- Справочник VIDAL «Лекарственные препараты», Москва, РФ.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Администрирование молекул с анальгетической активностью	введение в организм животных веществ, обладающих анальгетической активностью
Анальгезия	уменьшение болевой чувствительности. Интенсивность восприятия боли может снижаться до полной невозможности её восприятия
Анальгетические препараты	лекарственные средства, избирательно ослабляющие или устраняющие боль
Анкета	методическое средство для получения первичной социологической и социально-психологической информации, оформляемое в виде набора вопросов, логически связанных с центральной задачей исследования.
Антиноцицепция	порог болевой чувствительности на функциональном уровне
Биотрансформация	метаболизм – химические превращения лекарственных средств, в результате которых они становятся более легко выводимыми из организма соединениями. Биотрансформация может происходить во многих органах и тканях организма: почки, легкие, плазма крови, стенка кишечника, но основной орган биотрансформации печень.
Доза лекарственного средства	количество лекарственного вещества, выраженное в весовых, объемных, биологических и других единицах.
Ингаляционная анестезия	анестетики в виде газов/испарений вдыхаются в комбинации с кислородом
Инъекционная анестезия	растворы анестетиков вводятся внутривенно, внутримышечно и подкожно
Местная анестезия	временная потеря болевой чувствительности тканей в месте ее проведения вследствие блокады болевых рецепторов и проведения импульсов по чувствительным волокнам
Комбинированная анестезия	понятие, подразумевающее последовательное или одновременное использование различных видов анестезии, что усиливает обезболивание, например, ингаляционный наркоз с местной анестезией.
Наркоз	искусственно вызванное обратимое состояние, достигаемое многокомпонентным воздействием, направленным на профилактику операционного стресса и обеспечение безопасности оперативного вмешательства.

Нестероидные противовоспалительные препараты Ноцицепция	класс фармакологических агентов, терапевтическая активность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления (от лат. <i>posse</i> , «вредить/повредить») является ответом сенсорной нервной системы на определенные вредные или потенциально вредные раздражители.
Общая анестезия	состояние, вызываемое с помощью фармакологических средств и характеризующееся потерей сознания, подавлением рефлекторных функций и реакций на внешние раздражители, что позволяет выполнять оперативные вмешательства без опасных последствий для организма и с полной амнезией периода операции.
Фармакокинетика	наука о кинетических закономерностях поведения лекарственных веществ во внутренней среде организма.
Фармакокинетические свойства/профили	химические превращения лекарства в организме: адсорбция, распределение, депонирование, биотрансформация молекул лекарства, элиминация из организма.
Фармакодинамика	раздел фармакологии, изучает локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных веществ, длительность и силу их действия.
Фармакодинамические эффекты	фармакотерапевтические эффекты, побочные эффекты.
Элиминация лекарственного вещества	выведение лекарственных средств из организма через почки с мочой, печень, через кишечник с желчью, секрет потовых, слюнных и бронхиальных желез, через легкие с выдыхаемым воздухом и с секретлируемой продукцией - молоко.
Хроматография	физико-химический метод разделения компонентов анализируемой смеси, основанной на разности коэффициентов их распределения между двумя фазами: неподвижной и подвижной.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АКД	артериальное кровяное давление
AUC	фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
AUC PO	объем распределения после перорального введения
AUC IV	объем распределения после внутривенного введения
Vd	объем распределения
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭЖХ – УФ	высокоэффективная жидкостная хроматография с ультраскопией
доза IV	доза внутривенного введения препарата
ИФА	метод иммуноферментного анализа
ЛУНЗ	Литовский университет наук здоровья
IV	внутривенное введение
IM	внутримышечное введение
МАК	минимальная альвеолярная концентрация
МС-ВЭЖХ	масс-спектрометрия с высокоэффективной жидкостной хроматографией
РАСО ₂	парциальное давление артериального растворенного углекислого газа
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
C _{max}	максимальная концентрация препарата в плазме крови
± SD	стандартное отклонение
T _{max}	максимальное время
T _{1/2}	период полувыведения
ФК (PK)	фармакокинетика
ФД (PD)	фармакодинамика
ЭКГ -	электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В современном обществе в последнее время повышенное внимание уделяется благополучию животных, а также выявлению и облегчению боли у сельскохозяйственных животных. Средства массовой информации все более критично относятся к благополучию продуктивных животных, и потребители продукции животноводства начинают осознавать эти проблемы [1,2].

Благополучие животных имеет большое значение для обеспечения гигиены и качества продукции. В 2009-2010 гг. Европейский экономический и социальный комитет (EESC) опубликовал комментарии о маркировке в отношении благосостояния животных, предлагая возможность использовать требования *сертифицированных стад* для стад, отвечающих требованиям благосостояния выше минимальных стандартов, установленных законом [3]. Таким образом, благосостояние животных имело бы дополнительную экономическую ценность, поскольку оно предлагало бы потребителям продукт более высокого качества, и в то же время оно могло бы стать возможностью увеличить доход фермеров [4].

Правила этичного отношения к животным, в особенности с сельскохозяйственными животными, отличаются как в разных культурах, так и внутри одного общества. В Совете Европы уже много лет разработана Европейская конвенция по защите сельскохозяйственных животных (European Convention for the Protection of Animals Kept for Farming Purposes), которую подписали многие страны и ратифицировали все государства Европейского союза. В связи этим Совет министров ЕС (Еврокомиссия) 20 июля 1998 года принял директиву относительно защиты содержащихся на фермах животных (Council directive 98/58 EC concerning the protection of animals kept for farming purposes), состоящую из 12 статей и приложения (21 пункт). Последнее содержит общие минимальные требования к условиям содержания животных на фермах, обязательные для стран – членов ЕС [5].

Кодекс здоровья наземных животных (2019), Глава 7.1 Введение в рекомендации по благополучию животных. Статья 7.1.1 (стр. 365) гласит, что «Состояние благополучия животного признаётся хорошим при условии его соответствия следующим критериям: хорошее состояние здоровья, комфортные условия содержания, хорошая упитанность, безопасность [6]. Животное не должно находиться в состоянии боли, страха, угнетённости и должно иметь возможность проявлять своё естественное поведение, присущее его физическому и ментальному состоянию. Причем, благополучие животных включает следующие элементы: профилактика болезней, надлежащий ветеринарный уход, укрытие, управление содержанием и удовлетворительное кормление, безопасная и благоприятная окружающая среда, гуманное обращение, убой и умерщвление в гуманных условиях». А также «Использование животных предполагает этическую ответственность за их защиту» (в статье 7.1.2 Основные принципы благополучия животных) [7].

В статье 7.1.5 Общие принципы благополучия животных в системах животноводческого производства, говорится, что «В случае невозможности отказа от болезненных процедур боль должна купироваться принятыми способами. При обращении с животными следует добиваться установления хороших отношений между человеком и животными, не допускать их травмирования, приведения в состояние беспокойства, паники, длительного страха и стресса [8].

Законодательство Казахстана не содержит принципа гуманного отношения к животным, критерием которого является благополучие животных и человека в рамках общепринятых этических ценностей. Анализ законодательной базы, а также многолетняя практика зоозащитных организаций показывают, что казахстанскому законодательству о животных не хватает как концептуальных регуляций на законодательном уровне, так и решения отдельных важных вопросов.

В Уголовном кодексе Республики Казахстан нет меры пресечений за жестокое обращение с животными с целью причинения им боли, страданий и хулиганские или корыстные побуждения, повлекшее их гибель или увечье.

Наша страна в 2015 году вошла в ВТО и, соответственно, требуется проведение гармонизации внутренних законодательств с законодательством ЕС [1,2].

В Российской Федерации принят Закон «Об ответственном обращении с животными», который восприняли с огромным одобрением зоозащитные движения России и других стран, в том числе и Республика Казахстан [9].

Несмотря на современный уровень развития медицины и ветеринарии, проблема поиска путей устранения боли далека от окончательного решения. В сельском хозяйстве животные подвергаются болезненным процедурам без обезболивания: кастрация самцов, стерилизация самок, удаление рогов и клыков, нанесение клейма, обрезание хвоста [10,11]. Боль - по сути, защитная реакция организма – на определённом этапе становится причиной развития целого каскада патологических реакций. Некупированная боль – один из главных факторов, способных привести к декомпенсации организма и летальному исходу [12,13].

Много лет наличие боли у сельскохозяйственных животных практически отрицалось, не считалось важным в лечении и не принималось во внимание, но в настоящее время эта тема все больше интересует ветеринарных врачей. Источником боли у животных являются не только травмы, раны, ушибы, разные заболевания, но и проводимые хозяйственные и ветеринарные процедуры [13,14,15].

Высокие современные требования, предъявляемые к уровню ветеринарного обслуживания в области лечения домашних и сельскохозяйственных животных, привели к тому, что многие ветеринарные врачи начинают осознавать необходимость принятия концепции адекватного контроля боли, которая позволит снизить до минимума развитие нежелательных побочных реакций, осложняющих и удлиняющих процесс выздоровления животного [16,17,18,19,20,21].

Изменение отношения к болезненным процедурам, наносимых животным стало толчком для разработки более эффективных и инновационных ветеринарных препаратов, и выяснения, вероятного источника боли у животных используемых в производстве продуктов питания [22,23,24,25,26].

На данный момент проведено большое количество исследований у животных разных видов о негативном влиянии боли на выздоровление и восстановление после операций. Поэтому необходимость распознавания боли у сельскохозяйственных животных актуальна и в наше время. Несмотря на достижения, обезболивание остается одним из важнейших вопросов современной ветеринарной медицины. Следует признать актуальность применения обезболивающих препаратов в ветеринарной практике [27,28].

Растущая озабоченность общества благополучием сельскохозяйственных животных и обновлениями научных исследований привели к изменениям в том, как многие ветеринары выполняют или назначают анестезию и обезболивание даже для обычной обработки в животноводстве [29].

В этой связи, гипотеза наших исследований заключается в том, что острый стресс (боль, страх), воспалительные реакции, гематологические и биохимические изменения в организме животных, вызываемые ветеринарными болезненными процедурами, будут уменьшены с помощью применения анальгетических препаратов.

Цель исследований. Изучение фармакотерапевтической эффективности применения анальгетических препаратов у сельскохозяйственных животных.

Задачи исследований:

1. Провести мониторинг и оценку состояния обезболивания при болезненных процедурах, проводимых с сельскохозяйственными животными в Северном регионе Казахстана;
2. Изучить фармакокинетические свойства анальгетического препарата метамизола натрия в организме лошадей и коз;
3. Исследовать влияние хирургической кастрации на физиологическое состояние телят с контролем уровня стрессового маркера;
4. Разработать и определить фармакотерапевтическую эффективность применения протокола локальной анестезии с 2%-ым раствором лидокаина гидрохлорида при хирургической кастрации бычков;
5. Оценить адекватность протокола анестезии при хирургической кастрации жеребцов в стационарных и полевых условиях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Мониторинг и оценка информации о купировании боли при болезненных процедурах, осуществляемых с животными в Северном регионе Казахстана.
2. Фармакокинетические профили молекул анальгетического препарата метамизола натрия в организме лошадей и коз.
3. Разработка и применение протокола для эффективной и безопасной анестезиологической защиты бычков при хирургической кастрации.
4. Концентрация кортизола в сыворотке крови в качестве маркера болезненного стресса при хирургической кастрации.

5. Адекватность протокола анестезии при хирургической кастрации жеребцов.

Научная новизна работы. Впервые проведён мониторинг о болезненных процедурах у животных в сельскохозяйственных формированиях Северного региона Казахстана. С этой целью впервые разработана анкета и создан сайт в электронной системе Интернет. Проведена оценка состояния купирования болевых ощущений у животных при хирургических вмешательствах. Изучено влияние метамизола натрия на фармакокинетические параметры организма лошадей и коз. Обоснована эффективность протокола локальной проводниковой анестезии в сочетании с инфильтрационной анестезии при хирургической кастрации бычков: 2%-ым раствором лидокаина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг с предварительной седацией 0,5 % раствором диазепам, внутримышечно в дозе 0,2 мг/кг. Применены протоколы комбинированной анестезии с премедикацией при кастрации жеребцов в различных условиях.

Практическая и теоретическая значимость работы

Полученные результаты исследований важны при использовании их в научной деятельности, для практического купирования у животных болевых синдромов различного происхождения анальгетическими препаратами. Результаты исследований позволяют расширить применение анальгетических препаратов для купирования боли у животных.

В лаборатории химической фармакологии ветеринарной школы Пизанского университета (г.Пиза, Италия), результаты исследований используются учёными для дальнейших научных изысканий при изучении фармакокинетических свойств анальгетических препаратов.

Разработанный протокол локальной анестезии при хирургической кастрации бычков внедрен в ветеринарную практику хозяйств ТОО «Ак-Кудук» Костанайского района Костанайской области.

Протокол комбинированной анестезии при кастрации жеребцов внедрен и используется в практике ветеринарной клиники крупных животных Литовского университета наук здоровья (г.Каунас, Литва).

Протоколы анестезии могут быть использованы практикующими ветеринарными специалистами при различных хирургических и терапевтических манипуляциях на животных.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс при чтении лекции и проведении лабораторно-практических занятий по соответствующим разделам оперативной хирургии и ветеринарной фармакологии студентам ветеринарных специальностей КРУ имени А. Байтурсынова (Приложение А).

На основании результатов исследований разработаны и внедрены в производство:

-Практические рекомендации «Методы анестезии сельскохозяйственных животных при хирургической кастрации» (утверждены на НТС КРУ имени А. Байтурсынова, от 02.02.2021г.) (Приложение Б);

Акты внедрения результатов исследований (Приложение В):

- Акт внедрения результатов исследований в клинику крупных животных Литовского университета наук здоровья;

- Акт внедрения результатов исследований в ТОО «Ак кудук» Костанайского района;

- Акт внедрения результатов исследований КХ «Сейдахметов Е.С.» Костанайского района.

Анкета-опросник по сбору сведений о применении обезболивающих средств сельскохозяйственным животным на 3-х языках (Приложение Г);

Диссертационные исследования проведены в рамках научно-технического проекта «Изучение реальных и потенциальных источников боли у разных видов животных и разработка стратегии применения анальгезирующих препаратов», грантового финансирования МОН РК на 2015-2017 годы по бюджетной программе 217 «Развитие науки», подпрограмма 102 «Грантовое финансирование научных исследований», регистрационный номер проекта № 0115РК01586. Информационная карта, свидетельствующие о сдаче заключительного отчета 2017 г. - № 0217РК01001 (Приложение Д).

Апробация результатов научных исследований

Материалы диссертации доложены и обсуждены:

- LVII Международной научно-практической конференции «Достижения науки-Агропромышленному комплексу», г. Троицк, РФ. 2018 - с 7-12;

- Международной научно-практической конференции «Байтурсыновские чтения «Цифровизация Казахстана: IT-технологии в науке, производстве и образовании»» часть 2. 2018. - с. 83-88;

- Международной научно-практической конференции «Байтурсыновские чтения». Многогранность Великой Степи: духовное возрождение, знание и инновации» часть 1. 2019 - с. 130-133;

- заседаниях Ученого совета (2018-2021 гг.);

- межкафедральном совещании КРУ им.А.Байтурсынова (2021 г.).

По теме диссертации опубликованы 4 работы, из них 3 в изданиях, рекомендованных КОКСОН РК, многопрофильный научный журнал «3i-интеллект, идея, инновации», а также 1 статья в зарубежном издании «Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics» (United Kingdom), входящим в базу данных Scopus, с процентилем по общей ветеринарии – 83 и по фармакологии – 40. CiteScore равный 2,6.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается проведением достаточного объема экспериментальных исследований и выполненное на достаточном количестве опытных животных. Применение современных методов и методических подходов: для изучения фармакокинетических профилей использование высокотехнологичного оборудования - ВЭЖХ, изучение уровней стресс-маркеров для определения анальгетического эффекта применения протокола анальгезии. Выбор адекватных критериев статистической обработки результатов с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Личный вклад автора. По теме диссертации автор самостоятельно провёл поиск и анализ зарубежных и отечественных литературных источников. Соискатель принял непосредственное участие во всех этапах проведения

экспериментальных исследований с животными по применению анальгетических препаратов: фармакокинетические исследования у лошадей и коз, разработка и исследования эффективности протокола анестезии у жеребцов при кастрации в стационарных и полевых условиях, при кастрации бычков протокол локальной анестезии. Решала задачи, проводила анализ и обобщение результатов, разработала практические рекомендации и оформлении рукописи.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 138 страницах компьютерного текста и состоит из введения, основной части, заключения. Текст диссертационной работы иллюстрирован 42 рисунками, 9 таблицами, 4 формулами, 6 приложениями. Список использованных источников состоит из 235 наименований.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное понятие и теория боли

1.1.1 Боль и болевые манипуляции с животными

Боль определяется Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическими потенциальным повреждением тканей или описанные с точки зрения такого ущерба» [30,31]. Механизмы боли служат естественной защитной функцией организмов против вредных раздражителей путем изменения физиологии и поведения, чтобы уменьшить или избежать дальнейшего повреждения и способствовать их восстановлению. У людей с потерей болевой функции диагностируют рецидивирующие травмы, такие как ожоги, повторные переломы и самоповреждения [32,33,34,35,36].

Боль вызывает поведенческие, вегетативные и нейроэндокринные изменения и является частой причиной ухудшения благополучия сельскохозяйственных животных [37,38,39,40].

В ответ на воздействие боли у животных, так же как у человека, может развиваться стресс. Ситуация усугубляется при постоянном или длительном воздействии на организм фактора стресса; зависит от состояния нервной системы и степени её реактивности, способности быстро приспособиться к новым условиям [41,42,43,44,45,46].

В производственных условиях ветеринарные специалисты часто сталкиваются с проявлениями болевых реакций у животных в ответ на болевые манипуляции, в частности, при кастрации [47,48,]. На основании точных знаний топографической анатомии разработаны и внедрены в производственную практику методы кастрации самцов разных видов животных [49,50,51,52].

В научной литературе широко описаны методы и способы профилактики боли, указаны дозы анальгетиков и способы их введения [53,54,55,56,57].

До сих пор культура профилактики боли у животных не набрала необходимой широты применения. В послеоперационный период хирургические пациенты нуждаются в купировании боли так же, как и при проведении операции [57,58,59].

Болевой синдром - это особое психическое состояние в виде неприятного чувственного и эмоционального переживания, обусловленное совокупностью процессов, происходящих в центральной нервной системе, в ответ на действие повреждающих раздражителей на ткани организмам [60].

Боль – физиологический феномен, имеющий важное, охранное, сигнальное значение, поскольку она (боль) информирует о губительных воздействиях, представляющих реальную или потенциальную угрозу для организма. Таким образом, чувство боли и защищает, и предупреждает организм; то есть, боль выступает в качестве защитного механизма [60,61,62,63].

К настоящему времени в научном мире общепринято определение боли Международной Ассоциации по изучению боли (1994), «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей» [64].

Многочисленными исследованиями установлено, что проявление боли – это наиболее частый симптом у пациентов, требующий внимания и вызывающий серьёзную озабоченность врачей.

В научной литературе принято рассматривать боль в качестве своеобразного сигнала предостережения. Поэтому одним из основных принципов при лечении больных является купирование и устранение боли.

По мнению А. Livingston, наиболее сложной задачей при использовании анальгетиков, является оценка их эффективности. Их применение затрудняет диагностику, но, в то же время, устранение болевых ощущений при различных вмешательствах является важным фактором комфорта пациента и критическим элементом оздоровительного процесса [57].

Современная медицина располагает огромным количеством анальгетиков для общего и местного обезболивания. Благодаря их применению стало возможным проведение многочасовых сложных операций. По свидетельству S.Yaday, при надёжной анальгезии у пациентов значительно снижается уровень тревожности и проходит боязнь стоматологических процедур [60].

Тем не менее, несмотря на доступность и широкий ассортимент местных анестетиков, большая часть из них редко используется врачами из-за недостаточности информации об их эффективности [61,62,63]. Кроме того, специалисты осторожничают потому, что не всякое местное анестезирующее вещество отвечает определённым требованиям: малой токсичностью, достаточной обезболивающей силой и продолжительностью действия, обеспечивающей гарантированное безболезненное проведение хирургических операций [63,64,65].

Согласно мнению многих учёных, «Боль – это генетически заложенное тягостное ощущение, которое возникает под воздействием внутренних и внешних раздражителей» [65].

«Боль – это защитная реакция организма, выработанная и сохраненная в процессе эволюции у животных как сигнал о грозящей опасности, вредных воздействиях окружающей среды или патологических процессах, происходящих в организме [66,67,68,69].

В редакции Международной ассоциации по изучению боли «Боль» интерпретируют как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающие в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемые терминами такого повреждения» [30,47].

Кукушкин М.Л. и др., предлагают рассматривать понятие «боль» как «комплексное патофизиологическое явление, включающее три основных компонента: 1) индивидуальное ощущение вредоносного агента; 2) типовые вегетативные, двигательные и другие реакции защиты от патогенного воздействия; 3) оценку болевых влияний на основе опыта множества событий, сопровождающихся сенсорными и эмоциональными состояниями» [68,69,70,71].

Болевые импульсы отрицательно влияют на общий гомеостаз, нарушают состояние пациента; чем сильнее ощущение боли, тем быстрее требуется

врачебное вмешательство для их купирования, вплоть до полного устранения [71,72,73].

Благодаря действию анальгетиков разгружается центр боли головного мозга и приходит в норму центральная нервная система, улучшается кровоток, восстанавливается общий обмен веществ, благодаря чему быстрее происходит заживление повреждённого очага или патологического процесса [74,75,76].

По результатам многочисленных исследований, от сильной боли происходит перевозбуждение нервной системы, результатом которого могут стать сопутствующие заболевания, нарушается работа органов и систем, в худшем сценарии развивается шоковое состояние и следует летальный исход. [72,76].

В лечебной практике принято выделять боль физиологическую и патологическую.

Физиологическая боль возникает в момент воздействия повреждающего фактора и восприятия ощущений болевыми рецепторами. Для неё характерно: быстрое, непродолжительное воздействие, а также прямая зависимость от силы воздействия данного фактора. Подопытный быстро реагирует и стремится немедленно прервать связь с болевым раздражителем [77,78].

Патологическая боль может возникать как в рецепторах, так и в нервных волокнах; она связана с длительным заживлением и является более разрушающей из-за потенциальной угрозы нарушения нормального психологического существования индивидуума; поведенческая реакция при этом - появление тревоги, угнетенности, что усугубляет соматическую патологию [79,80,81].

В данный момент физиологи выделяют два типа боли. Первый тип - острая боль, вызванная повреждением ткани, которая уменьшается по мере ее заживления [82,83,84]. Она имеет внезапное начало, короткую продолжительность, четкую локализацию, появляется при воздействии интенсивного механического, термического или химического фактора [85,86,87]. Причинами острой боли могут быть инфекция, повреждение или хирургическое вмешательство. Острой болью (или ноцицептивной) называют боль, которая связана с активацией ноцицепторов, расположенных в коже, после тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов. После заживления она полностью регрессирует [88,89].

Второй тип - хроническая боль, развивается в результате повреждения или воспаления ткани, или нервного волокна, она сохраняется или повторяется в течение месяцев или даже нескольких лет после заживления, не выполняет защитной функции [89,90,91].

Предложена классификация боли в зависимости от силы вызывающего раздражителя. Согласно ей, выделяют эпикритическую и протопатическую, ноцицептивную и нейропатическую, острую и хроническую боли [92,93,94]. Так, эпикритическая боль («болевая чувствительность») возникает в результате воздействия раздражителей малой и средней силы [95,96].

Протопатическая боль («медленная», «древняя») связана с действием сильных и «масштабных» источников разрушения. Обычно наблюдается

сочетанная боль (и эпикритическая, и протопатическая), что позволяет организму точно оценить характер, локализацию и силу воздействия [86,87,89].

Под нейропатической подразумевают боль, возникающую при органическом поражении или нарушении функции отделов нервной системы [79,80,81].

Ноцицептивные боли чаще бывают острыми, а нейропатические – хроническими. Иногда имеет место сочетание ноцицептивного и нейропатического компонентов боли (при язвенной болезни) [83,84,85].

В ветеринарии теория боли - мало изученный вопрос, т.к. животные не могут показать степень боли и её локализацию. Клиницисты пытаются изобрести различные визуально - аналоговые шкалы, которые представляют собой некую оценку клинических симптомов, по которым врач может судить испытывает ли пациент болевой симптом или нет [77,87,88,89,90]. Одним из примеров является шкала M.Gilla, представленная институту боли в Глазго. По этой шкале врач учитывал: позу животного; звуковое выражение боли; реакцию на прикосновение к животному; общее поведение животного; внимание животного к ране. Многие авторы считают, достоверность ошибки при такой оценке составляет 10-20% [92,93,94,95,96].

Обезболивание должно войти в повседневную ветеринарную практику, ему должно уделяться достойное внимание при работе с животными, особенно при проведении хирургического вмешательства, например, при кастрации крупных сельскохозяйственных животных [97,98,99,100].

Согласно современным представлениям, различают несколько компонентов боли:

- сенсорный – в результате непосредственного раздражения ноцицепторов, расположенных в коже, передает информацию о местонахождении, времени действия и интенсивности болевого импульса;

- аффективный – боль вызывает аффекты, изменяет, ухудшает общее самочувствие, вносит ощущение дискомфорта;

- вегетативный – связан с тем, что ноцицептивное воздействие помимо сенсорного ощущения сопровождается рефлекторным возбуждением вегетативной нервной системы [101,102,103].

Ноцицептивные поведенческие реакции, наблюдаемые у животных, можно отнести к категории рефлексивных, это произвольное добровольное и хроническое болевое поведение [104,105,106].

Произвольное поведение: простое целенаправленное врожденное поведение, такое как вокализация, облизывание, кусание, подергивание кожи и проверка участка или конечности в ответ на болевые стимуляции, как индикаторы боли [107,108,110,111].

Хроническое болевое поведение: реакция на пролонгированное ноцицептивное воздействие, оказывающее влияние на качество здоровья. В момент исследований оценивались и измерялись физиологические реакции на вредную стимуляцию, как индикатор боли у молодняка [112].

Боль стимулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и нервную систему, что приводит к высвобождению гормонов кортизола и катехоламинов соответственно [113,114,115].

В то же время, повышение концентрации в крови уровня гормонов вызывают и другие факторы, такие как стрессовые состояния и травмы, [116].

Рассмотрим нейрофизиологию боли, стресса и беспокойства. Аффективное состояние – это конструкция, которая лучше всего можно описать как ощущения определенной эмоции или чувства [117,118,119,120]. Физиологические механизмы, лежащие в основе боли, называются ноцицептивными путями. Ноцицептивные пути (т.е. трансдукция, передача и модуляция до восприятия вредных стимулов) образуют сложное взаимодействие восходящих и нисходящих неврологических путей, поддерживаемых множеством химических регуляторов, таких как нейротрансмиттеры и гормоны [121]. Хотя анатомические пути являются важным компонентом системы, большинство анальгетических стратегий нацелены на ее химическую регуляцию, и это имеет решающее значение с точки зрения клинического лечения боли. Существует незначительные различия между видами в отношении ноцицептивной функции, но основные регуляторы присутствуют у разных видов [122].

Однако другие модификаторы аффективного состояния, такие как тревога и дистресс, также могут изменять восприятие физиологических стимулов и снижать пороги восприятия боли [123]. Как следствие, воспринимаемая боль сильна у животных, которые подвергаются негативным аффективным состояниям, включая длительное восприятие боли из-за болезненных состояний, таких как хромота, или таких вмешательств, как кастрация [124, 125]. Продолжительное восприятие боли также способствует другим негативным аффективным состояниям, таким как тревога и депрессия [126]. Эта связь между повышенным восприятием боли и измененным аффективным состоянием может привести к нисходящей спирали ухудшения восприятия боли и компромисса с благополучием [127].

Нейропатическая боль обычно носит хронический характер, так как повреждение нервов обычно присутствует, тогда как ноцицептивная боль чаще всего бывает острой [128].

Путь боли начинается со стимула, активирующего ноцицепторы, например, экстремального горячего, холодного, растяжки, давления или наличия эндогенного воспалительного химического вещества - посредника. Стимул должен преодолеть порог деполяризации периферического нерва и тогда сама деполяризация должна происходить с достаточной амплитудой и продолжительностью активации ноцицепторов [129].

Понимание фундаментальной физиологии боли значительно расширилось за последнее несколько десятилетий. Модели боли на животных были и остаются жизненно важными компонентами для понимания механизмов, выявления новых фармакологических целей в лечении боли и улучшения обезболивающих препаратов, а также в поиске клинических дозировок анальгетиков [130].

1.1.2 Распознавание боли у сельскохозяйственных животных

В медицинской практике существует специальный алгоритм RAT – Recognize Assessment Treatment – распознавание, оценка и лечение боли [12,14,61]. При распознавании необходимо соблюдать алгоритм. Если пропустить первый шаг (распознавание) – мы не сможем начать лечение болевого синдрома. Не выяснив тип боли, её интенсивность и проявление, специалист не сможет назначить правильные методы лечения и оценить динамику коррекции болевого синдрома [64,65,77].

В ветеринарной практике мы руководствуемся, в первую очередь, рекомендациями WSAVA Pain Management guidelines.

Распознавание и обнаружение боли - единственные средства для разработки соответствующей терапии и понимания эффективности лечения. Распознавание боли у сельскохозяйственных животных - одна из сложных задач. При отсутствии проверенных инструментов для оценки боли у животных, боль может быть оценена с помощью поведенческих баллов. По самой своей природе боль – это сложное сенсорное и эмоциональное переживание [85]. Эта сложность означает, что сложно найти методы оценки боли, которые были бы надежными, повторяемыми и согласованными между исследователями [91]. Идеальный метод оценки боли будет простым в использовании, объективным и поддающимся количественной оценке [96].

Вопросы распознавания и лечения боли широко распространены в медицине и ветеринарии, но, несмотря на десятилетия исследований в этой области, не теряют своей актуальности [103,106,119]. Хотя боль может существовать без страдания [120], и наоборот, неспособность адекватно справиться с болью является значительной причиной страданий как у людей, так и у животных, и сельскохозяйственные животные не исключение.

Распознавание боли у животных представляет собой сложную задачу.

Множество исследований было посвящено данной проблеме, в том числе определению качественных её характеристик [123]. Необходимость в этом обусловлена не только оценкой эффективности различных методов терапии боли в клинической практике, но и для сравнения различных терапевтических методик, а также выявления различных видов боли и адекватного их лечения.

По распознаванию боли представлено несколько различающихся между собой систем оценки, каждая из которых имеет свои достоинства и недостатки [131,132,133].

Современные тактики лечения хирургической боли включают несколько этапов. Для профилактики осложнений в предоперационный период проводят вводимую аналгезию с помощью опиатов или нестероидных противовоспалительных препаратов. Во время проведения хирургического вмешательства, по ходу операции, продолжают введение опиатов и местно-анестезирующих веществ. Чаще всего с этой целью применяют кетамин, лидокаин системно и др. В послеоперационном периоде проводят оценку степени боли и приспособливают анальгетические средства к самочувствию больного [109,134,135].

Предположительно, уже в недалёком будущем станет возможным диагностировать разные виды боли в целях назначения специфической терапии. Уже сейчас всё чаще стали применять трициклические антидепрессанты и противоэпилептические средства для снятия хронических болей у пациентов [136]. Проводятся исследования и других групп фармакологических средств, в частности каннабиоидов, с целью применения в терапии болевого симптома.

Аналгезия определяется как «отсутствие чувства боли, в частности обезболивание без потери сознания; отсутствие болевых или вредных раздражителей» [137,138,139,140,141]. В связи с этим, одной из главных задач хирургии является обеспечение эффективного обезболивания с целью облегчения болевых ощущений у оперируемого пациента [142].

Ноцицептивную активность можно модифицировать в двух направлениях: либо стимулировать, либо подавлять при помощи эндогенных или экзогенных факторов, в том числе воспалением, обширным поражением тканей, психологическим фактором, памятью о предшествующем опыте [143,144,145]. Все эти факторы оказывают влияние на восприятие боли каждым индивидом и провоцируют его ответные действия, обуславливая определённое поведение. Для клинической ветеринарной медицины поведенческая реакция животного при болевых ощущениях (ноцицепция) является основным диагностическим признаком.

Существуют параметры распознавания боли у животных. Психофизические параметры: пульс, частота дыхательных движений, кровяное давление. При этом, у некоторых животных отмечаются парадоксальные изменения в ответ на повреждение тканей [146]. К более сложным параметрам можно отнести частоту сердечных сокращений, эхокардиографические сигналы, электроэнцефалограмму, но в ветеринарной клинической практике эти методы не применяются [162].

Изменение уровня гормонов (кортизол, эндорфин) используется в исследовательской практике в качестве одного из доказательств ответа организма на стрессовую ситуацию, вызванную повреждением тканей [166,170]. В то же время, эти экспериментальные данные нельзя считать специфическими, так как они получены после воздействия на животного травмирующего фактора.

Визуальная диагностика. Современная диагностика обладает объективными методиками, дающими точное представление о состоянии пациента в состоянии болевого стресса. МРТ и ПЭТ – сканирование позволяет визуализировать нейронную активность, связанную с ноцицепцией и её колебаниями в ответ на воздействие анальгетиков. Что касается ветеринарной клинической практики, вряд ли эти методы будут применяться в будущем, так же как они не применяются сейчас [177,187].

Поведение животного при боли зависит от полученного ранее опыта, социального окружения (одиночка или живёт в группе), хищник или травоядное (по способу добычи корма). Например, животные, являющиеся добычей, так же склонны к демонстрации открытого поведения при боли, как и хищники [139,144,165]. В то же время, одиночно живущие особи менее склонны к

демонстрации боли или слабости, так как они намного уязвимее стадных животных.

Параметры для выявления боли у животных: вокализация - выражение голосом (сниженное, повышенное), предохранение (уберегание) места повреждения, активность (повышенная, сниженная), приём корма и воды (как правило, сниженные), внешние проявления (общие, мимика), темперамент (немотивированная агрессия), изменение физиологических показателей (ЧСС, ЧДД, кровяное давление, температура), ответ на введение анальгетиков.

Существуют различные системы оценки болей у животных.

Шкала боли, по предположению Rutherford (2002), должна быть чувствительной, достоверной и валидной [167].

Достоверность определения – это его воспроизводимость у сходных индивидуумов. Чувствительность определения соответствует изменению его после изменения величины параметра [168]. В то же время, эти параметры сложно выразить в случае с оценкой боли, потому что у каждого индивидуума боль проявляется в разной степени в ответ на один и тот же раздражитель. Кроме того, в зависимости от обстановки, в разных условиях один и тот же раздражитель вызывает разную степень боли [169,172].

Валидность измерения – это величина, характеризующая адекватность интерпретации тестовых результатов, указывает на соответствие теста цели тестирования и что мера определения соотносится с мерой боли [165].

В мире разработаны следующие методики оценки боли. Визуальная аналоговая шкала *Visual analogue scale (VAS)*. Представляет собой непрерывную линию, на полюсах которой находятся отметки «боли нет» и «максимальная боль, которую можно представить». Достоинства метода: предоставление исследователю в единичном измерении информацию от множества наблюдаемых параметров без количественной оценки каждого из них удобна и проста в применении. Недостатком является то, что крайние значения шкалы практически не используются или востребованы крайне редко. Чувствительность объектов исследования, субъективный фактор исследователя, снижают достоверность результатов [61,64].

Числовая шкала. Шкала от 0 до 10, подобная предыдущей, практически никакими преимуществами перед аналоговой шкалой не обладает [169,171].

В клиническую практику предложены многофакторные шкалы, в том числе модифицированная шкала боли по Глазго (*Modified Glasgow pain scale*), основанные на поведенческих реакциях животных. Для диких и полудиких животных, непривычных контактировать с человеком, для чистоты эксперимента, предусмотрен дистанционный мониторинг результатов [174,175].

Несмотря на большое количество предложенных методов определения боли, до сих пор не найден идеальный вариант для объективной оценки, в том числе у животных, так как существует не только видовая, но и индивидуальная реакция на одно и то же болевое воздействие.

1.1.3 Способы купирования боли у животных

Анестезия – это фармакологическое блокирование боли. Анестезия может быть общей, региональной и местной. Местная анестезия используется для онемения определённой части тела. Инфильтрационными анестетиками пропитывают ткани в месте предполагаемой операции. Местные анестетики делят на два вида: амиды и эфиры. Чаще используют группу амидов, так как от них более мощный и продолжительный эффект [176].

Ниже приводится схема классификации видов анестезии (Рисунок 1).

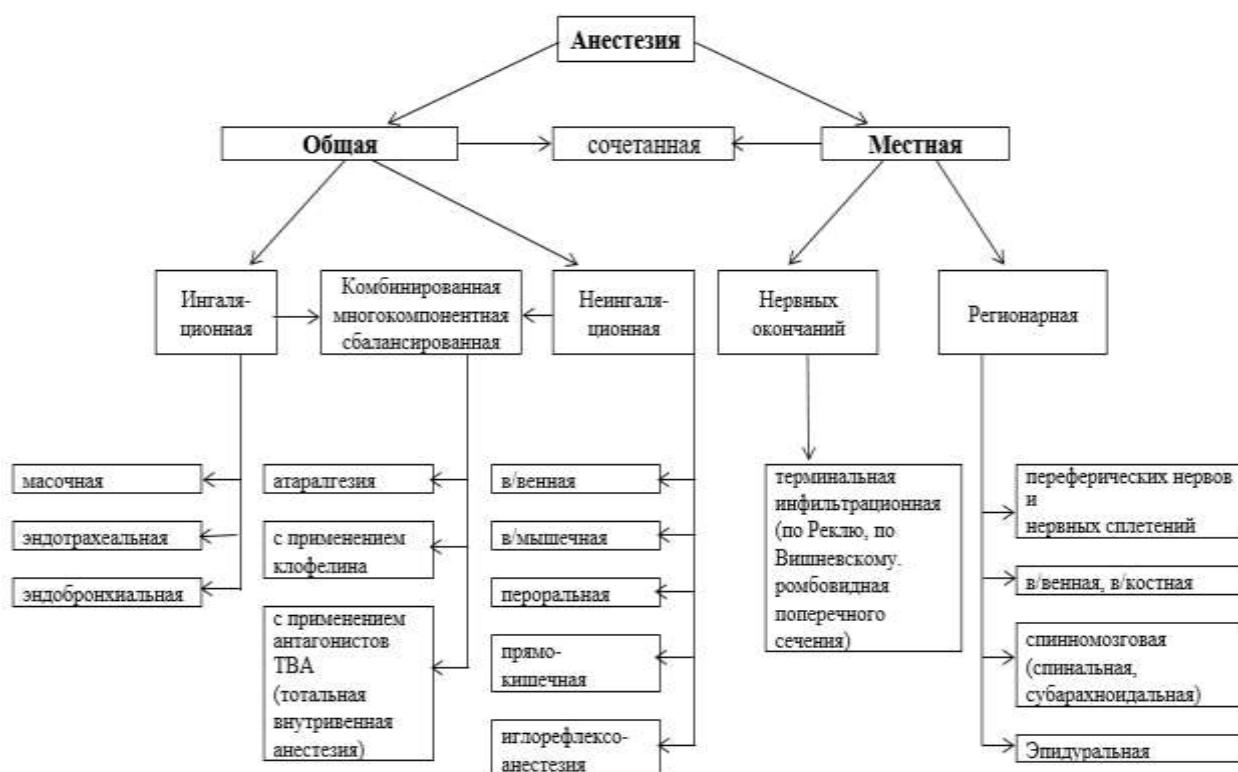


Рисунок 1 – Классификация видов анестезии

Местные анестетики доступны в виде кремов, мазей, гелей, аэрозолей, спреев, лосьонов, желе. Лидокаин, наиболее востребованный анальгетик, относится к группе амидов. Мепивакаин, бупивакаин и ропивакаин являются амидами длительного действия. Но, помимо ожидаемого эффекта, эти препараты обладают и противопоказаниями. Например, в противопоказаниях бупивакаина, указано токсическое влияние на сердечную деятельность [172,192,206,210].

Обезболивание – это симптоматическое облегчение боли с помощью использования фармакологических средств. Болевые сигналы снижаются при получении обезболивающих препаратов [210,211].

Анальгетики можно разделить на опиоидные или неопиоидные группы. Опиоиды – это препараты с фармакологическим действием, подобное опиуму или морфину. Они действуют на опиоидные рецепторы периферической и центральной нервной системы [212,214,215].

Обезболивание у крупного рогатого скота непростая задача. В отсутствие разрешенных, Закон о разъяснения использования лекарственных средств для животных регулирует использование анальгетиков [108,135].

Хирургическая кастрация крупного рогатого скота – обычная процедура животноводства и хотя известно, что эта процедура вызывает боль у животных, в некоторых странах она часто выполняется без обезболивания [97,98]. Общество все больше осознает эту проблему в ветеринарии и оказывает давление на проведение исследований в области науки о благополучии животных с целью практического и экономического подхода к обезболиванию животных [109]. Проблема в рекомендации анальгетической терапии для индивида, подвергающегося определенной процедуре, заключается в выработке эффективной стратегии, которая сможет надежно оценить боль. Кроме того, необходимо учитывать местную законодательную базу и финансовые затраты на обезболивающую стратегию. Требуются постоянные исследования, как обезболивающих веществ, так и методов оценки боли [107].

Системы измерения боли используются, как в доклинических, так и в клинических исследованиях боли. У животных модели первых шкал боли, которые были модифицированы из шкал определения боли у людей [168].

Во всем мире изменение моральных и этических проблем привело к тому, что общество требует более совершенных методов введения сельского хозяйства и улучшения условий содержания сельскохозяйственных животных. В этом контексте надлежащее обезболивание фундаментальная основа улучшения благополучия сельскохозяйственных животных. Хроническая боль может снизить потребление пищи и среднесуточную прибавку в весе, поднять частоту сердечных сокращений и артериальное давление, а также снизить температуру тела у животных [106,107]. Млекопитающие обычно имеют сходные болевые ощущения у разных видов, и можно с уверенностью предположить, что события, которые являются болезненными для человека, аналогичным образом переживаются и у других млекопитающих [118,119].

Большинство ветеринарных ассоциаций признают профессиональную обязанность ветеринаров облегчать боль и болезненные состояния при проведении процедур у сельскохозяйственных животных. Этот вопрос связан с социальными нормами для данной страны или региона, стоимостью и удобством лечения боли у животных, осведомленности о возникновении и распространении боли, смягчения ее последствий, а также альтернативы болезненным практикам в содержании и уходе за животными для цели их благополучия [188,195].

Наиболее сильная хроническая боль может быть купирована, в первую очередь, с помощью опиоидных анальгетиков. В такой ситуации мощные опиоиды являются безальтернативными средствами терапии [196,198,199].

Современный подход к лечению болевого синдрома предполагает комплексное воздействие на организм целиком и на болевые очаги с помощью эффективных анальгетиков и нестероидных препаратов [211,216,217]. Арсенал анальгетических средств представлен разными группами препаратов и включает анальгетики (опиоидные, неопиоидные, комбинированные), адьювантные и

симптоматические препараты [184]. За последнее время накоплен богатый опыт по эффективности различных классов лекарственных препаратов, применяемых в лечении болевого синдрома [185]. При назначении той или иной схемы для лечения боли, исходят из её этиологии, патогенеза, интенсивности и типа боли, учитывают и индивидуальные особенности больного [186].

1.2 Группы анальгетических препаратов

1.2.1 Препараты с анальгетической активностью

Анальгетики – это лекарственные средства, которые избирательно подавляют болевую чувствительность. В терапевтических дозах они не вызывают потерю сознания, не угнетают другие виды чувствительности (температурную, тактильную) и не нарушают двигательные функции. Этим отличаются от средств для наркоза, которые устраняют ощущение боли, но при этом выключают сознание и другие виды чувствительности, а также от местных анестетиков, которые не избирательно угнетают все виды чувствительности [188,191].

Современный подход к лечению болевого синдрома предполагает комплексное воздействие на различные уровни модуляции и проведения ноцицептивной импульсации. Арсенал средств представлен разными группами препаратов и включает анальгетики (опиоидные, неопиоидные, комбинированные), адьювантные и симптоматические препараты [192,193].

За последнее время существенно расширены представления о преимуществах и недостатках различных классов лекарственных средств в лечении болевого синдрома. Выбор средств определен рядом факторов, к основным из которых относят этиологию, интенсивность, тип боли, индивидуальные особенности пациента [194,195,196,198].

Существует классификация препаратов с анальгетическими эффектами.

Наркотические анальгетики (опиоиды):

- полные агонисты опиоидных рецепторов;
- природные алкалоиды опия (производные фенантрена) – морфин, героин, кодеин, омноон, дигидрокодеин; фенилпиперидины – тримеперидин, фентанил; дифенилпропиламины – метадон, декстропроксифен; частичные агонисты опиоидных рецепторов – пентазоцин, бутарфанол, налбуфин;
- антагонисты опиоидов – налоксон, налтрексон.

Анальгетики со смешанным (опиоидным и неопиоидным) механизмом действия – трамадол, тапентадол.

Ненаркотические анальгетики – неопиоидные анальгетики предназначены в основном для облегчения боли.

- центрального действия – непофам, флупиртин;
- анальгетики-антипиретики – аналгин, парацетамол, ибупрофен и т.д.

В свою очередь анальгетики с антипиритическим действием включают в себя ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) центрального действия – парацетамол и ингибиторы ЦОГ периферического действия и действующие на центральную нервную систему, как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, кеторалак,

метамизол натрия, кетопрофен, этодолак, диклофенак, нимесулид [215,216,217].

- НПВП – группа соединений, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим свойствами. К ним относятся такие препараты, как кетопрофен, диклофенак, метамизол натрия, ибупрофен, парацетамол, ацетилсалициловая кислота [218].

Анальгетики комбинированного состава:

- спазмоанальгетики – баралгин, спазмалгон, новиган;
- комбинированные препараты, содержащие анальгетики: пенталгин-Н, пенталгин-ICN, бенальгин, саридон, брустан, копроксамол.

Противовоспалительные, болеутоляющие и жаропонижающие препараты представляют собой гетерогенную группу соединений, часто химически не связанных, которые тем не менее, обладают определенными терапевтическими действиями и побочными эффектами [195,196].

Прототипы – аспирин, метамизол и аминопирин. Следовательно, эти соединения часто называют аспириноподобными лекарствами, их также часто называют нестероидными противовоспалительными лекарствами (НПВП).

Был достигнут значительный прогресс в выяснении механизма действия НПВП. Ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, ответственного за биосинтез простагландинов и некоторых родственных аутокоидов обычно считается основным аспектом механизма действия НПВП.

Хотя было известно, что НПВП подавляют широкий спектр реакций *in vitro*, убедительной связи с их известными противовоспалительными, жаропонижающими эффектами установить не удалось до 1971 года, когда Vane и соавторы, а также Smith and Willis продемонстрировали, что низкая концентрация аспирина и индометацина подавляли ферментативную продукцию простагландинов. В то время были некоторые доказательства того, что простагландины участвуют в патогенезе воспаления и лихорадки, и это подтвердило гипотезу о том, что ингибирование биосинтеза этих аутокоидов может объяснить ряд клинических действий препаратов.

Мишени для обезболивающих препаратов включают рецепторы, каналы и медиаторы, участвующие в периферической ноцицептивной трансдукции и передаче. Периферические анальгетики длительного действия включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), местные анестетики и опиоиды. Нестероидные противовоспалительные препараты обычно используют для лечения воспалительной боли. В соответствии с этим антагонисты.

НПВП, такие как кетамин и амантадин, проявляют обезболивающие свойства против патологической боли как у людей, так и у животных [176,183,184].

Впоследствии модели боли стремились изучить механизмы патологической боли, возникающей из-за воспаления, а также невропатическая боль и боль, вызванная заболеванием.

Общее свойство НПВП – достаточно высокая биодоступность при пероральном приеме. Лишь ацетилсалициловая кислота и диклофенак имеют

биодоступность на уровне 30-70%, несмотря на высокую степень абсорбции. НПВП в значительной мере связывается с белками плазмы крови. Активно трансформируются в печени, выводятся преимущественно почками. Период полувыведения для большинства НПВП составляет 2-4 часа. При кислой реакции мочи некоторые из этих средств могут накапливаться в организме. Применяются перорально, парентерально и местно [133,207,209,211].

Эйкозаноиды, включающие в себя простагландины, тромбоксаны, лейкотриены – это высокоактивные регуляторы клеточных функций. Они имеют короткий период полувыведения, поэтому оказывают эффекты как гормоны местного действия, влияя на метаболизм продуцирующей их клетки на окружающие клетки. Главный субстрат для синтеза эйкозаноидов – арахидоновая кислота, образующаяся с помощью ферментов фосфолипаз путем отщепления мембраны клетки [215,216,218].

Фермент, катализирующий первый этап синтеза простагландинов, называется ЦОГ. В организме имеются 2 типа ЦОГ: ЦОГ-I – конститутивный фермент, синтезирующийся с постоянной скоростью и ЦОГ-II, синтез который увеличивается при воспалении. Оба типа ЦОГ приводят к образованию нестабильного соединения – простагландина H_2 [219,220,221].

Простагландины E_2 и I_2 , являясь медиаторами воспаления, вызывают следующие эффекты, расширяют артериолы, усиливают действие других медиаторов воспаления - гистамина и брадикинина - на проницаемость сосудов, что приводит к экстравазации плазмы, инфильтрации и отеку тканей; также повышают чувствительность болевых рецепторов к брадикинину, гистамину и другим веществам, которые являются медиаторами боли (Рисунок 2).

Простагландин E_2 оказывает стимулирующее действие на центр терморегуляции в гипоталамусе и повышает температуру тела. НПВП ингибирует ЦОГ, нарушая образование простагландинов E_2 и I_2 , что и определяет их основные фармакологические эффекты, противовоспалительный, анальгезирующий, жаропонижающий и антиагрегационный [219].

Использование таких препаратов, как парацетамол нестероидного противовоспалительного препарата, агонистов альфа-2 адренорецепторов, местных анестетиков и опиоидов очень важно при обезболивании. Эти препараты участвуют в мультимодальной анальгетической стратегии при ноцицептивной боли (при травмах, послеоперационных болях).

Опиоиды - еще одна группа анальгетиков, которые могут вызывать периферическое обезбоживание в дополнение к их центральным антиноцицептивным эффектам. Однако, механизмы которые лежат в основе периферического действия опиоидов до сих пор неясны [195]. Местные анестетики - лидокаин и бупивакаин, блокируют Na^+ каналы, необходимые для генерации и проведения потенциала действия при обработке ноцицептивной трансдукции [186].

Центральные мишени для обезболивающих препаратов. Опиоды обычно используются для лечения боли как у людей, так и у животных. Опиоидные рецепторы (μ, δ, κ) – это рецепторы, связанные с G-белком, распределенные по всей центральной нервной системе. Это приводит к снижению возбудимости

нейронов и снижению передачи нервных импульсов и высвобождению нейромедиаторов [184]. Как нами указывалось ранее, рецепторы НПВП играют роль в центральной сенсibilизации [170].



Рисунок 2 – Периферическая трансмиссия боли

Местные анестезирующие средства приобрели свою популярность в ветеринарии, а именно в стоматологии, офтальмологии, хирургии при лечении животных [140]. Применение местной анестезии позволяет безопасно осуществлять хирургические вмешательства у более крупных животных, которым противопоказана общая анестезия. Мидазолам, лорезепам и диазепам все они из группы бензодиазепинов. Диазепам вводят внутривенно и внутримышечно или перорально [162,165].

1.3 Фармакокинетические свойства и фармакодинамические эффекты анальгетических препаратов

Фармакокинетика – наука об особенностях лекарственных веществ проникать в живой организм и распределяться в нём, выбирая органы – мишени и ткани – мишени, изучает их превращение в организме и выделение из него, включая количественную оценку. [202,203,204].

Фармакокинетика описывает различные фазы поглощения и выведения определенного лекарства [205]. Было построено несколько математических моделей для описания движения лекарства в организме человека и животных.

Суть исследований заключается в определении концентрации лекарственного препарата в плазме крови на протяжении определённого отрезка времени с определением пика максимума и минимума. Скорость элиминации (выведения) лекарственных веществ зависит от состояния здоровья печени, точнее, от скорости метаболизма в клетках. Метаболизм обеспечивают ферментные и метаболические системы. Метаболизм лекарственных и

токсических веществ происходит с участием фермента цитохрома P450 [222,225].

Основываясь на результатах опытов по фармакокинетике того или иного вещества, становится возможным определение места, путей и методов введения, способов выведения, а также рекомендовать дозу и кратность применения препарата [224].

Механизм действия лекарственного вещества включает процесс всасывания, распределения и выделения. Каждый из этапов подвержен большому влиянию различных причин, хотя они взаимосвязаны друг с другом. Траектория действующего вещества (ДВ), pH окружающей среды, где происходит растворение, от перистальтики кишечника, его физиологического состояния и площади поверхности всасывания. При этом, для распределения и биотрансформации препарата важными факторами являются физиологические показатели: пол, возраст, масса тела, состояние физиологического здоровья пациента, качества процессов ферментации, в каждом случае индивидуально [149, 150, 151].

Экспериментальным путём установлено, что скорость метаболизма психотропных препаратов у разных пациентов занимала от 6 до 30 часов. Скорость элиминации метаболитов может изменяться в зависимости от сопутствующих болезней и присутствия других лекарственных веществ [152,153].

При оценке фармакокинетики лекарственного препарата выстраивают фармакокинетические параметры, в частности, высчитывают биологическую доступность в %, то есть, то количество препарата (от дозы), которое попало в системный кровоток, при парентеральном введении.

Подобного рода фармакокинетические исследования обязательно и безусловно предваряют клинические испытания новинок фармакологической индустрии. Объектами доклинических исследований являются здоровые лабораторные животные – мыши, крысы, собаки, кролики, обезьяны и другие. Масса тела подопытных животных не должна отличаться от стандартной более чем на $\pm 10\%$. Лабораторным исследованиям подвергают биологический материал от лабораторных животных – кровь, плазму и сыворотку крови, мочу, фекалии, проводят гистологические исследования органов и тканей.

Кроме того, проводится качественный и количественный анализ на аминокислоты, пептиды и их производные в целях определения оптимального метода для потенциального лекарственного препарата пептидной структуры. Такой подход позволяет выбрать наиболее чувствительный метод анализа, получить точный результат, выделить особенности фармакокинетики каждого конкретного соединения [154,155].

Доза обезболивающего препарата варьирует в зависимости от физиологических показателей, диагноза и выбранной стратегии лечения животного.

Необходимо помнить и с особой осторожностью применять лекарственные препараты на продуктивных животных. При нарушении правил приема лекарственных средств, особенно антибиотиков, их следы можно

обнаружить в молоке, молочной продукции и других продуктах питания для людей.

Терапевтический эффект лекарственного средства наступает при накоплении определённой его концентрации в соответствующем эффекторном участке, как правило, на конкретном лекарственном рецепторе. Так как этот показатель невозможно измерить, принято считать, что концентрация лекарства в плазме полностью аналогична концентрации в ткани – мишени. По мере всасывания, концентрация лекарственного препарата нарастает, одновременно увеличивается количество занятых рецепторов, усиливается действие препарата, проявляется его терапевтический эффект. Концентрация лекарственного средства в плазме зависит от величины дозы, скорости и степени его всасывания, места введения, распределения по участкам тела, связывания с белками в плазме крови и тканях, скорости метаболизма, биотрансформации и экскреции. Способность транспортировки молекул лекарственного вещества через клеточные мембраны, поглощение и распределение по организму во многом определяют пути его введения.

При расчёте дозы лекарственного препарата исходят из характера его всасывания, распределения, метаболизма и экскреции из организма. Все эти показатели определяют степень концентрации лекарственного вещества в организме [156,157,158].

Необходимо учитывать разницу в абсорбции, распределении, биотрансформации и скорости элиминации наркотических препаратов в зависимости от вида животных. В каждом конкретном случае следует учитывать индивидуальные особенности пациента, предвидеть последствия, взаимодействие между применяемыми одновременно препаратами, их совместимость [159,160,161,162,163].

Основным показателем, оказывающим прямое влияние на фармакологическую эффективность препарата, является его концентрация в области рецептора, но в условиях организма её установить невозможно.

Опытным путём была установлена прямая зависимость между концентрацией препарата в крови и концентрацией лекарственного средства в других тканях и биологических жидкостях. Таким образом, достоверным источником данных о концентрации в организме лекарственного препарата является сыворотка (плазма) крови.

Для всестороннего изучения характеристик нового лекарственного средства исследуют концентрацию препарата в сыворотке крови на протяжении длительного времени. В исследованиях широко применяются методы жидкостной или газожидкостной хроматографии, капиллярный электрофорез, радиоиммунный и иммуноферментный анализы, спектрографические методы [164,165,166,167].

Полученные данные лежат в основе построения графика – фармакокинетической кривой, на котором по оси абсцисс выставляют время исследования, а по оси ординат – концентрацию в сыворотке крови.

Для детального описания процесса распределения лекарственного препарата по органам и тканям организма смоделирован так называемый

камерный метод. Суть этого метода заключается в том, что организм условно делится на отдельные части (камеры), разделённые между собой проницаемыми мембранами, по которым распределяется лекарственный препарат [168].

Центральной камерой считается кровь и органы тела с хорошим кровоснабжением: мозг, сердце, лёгкие, печень, почки, селезёнка, железы внутренней секреции; к периферической камере относят органы и ткани с меньшим кровоснабжением – кожу, мышечную и жировую ткань.

Соответственно, лекарственные вещества в этих камерах распределяются с разной скоростью: быстрее - в центральной, медленнее - в периферической. Самой простой считается однокамерная модель, когда концентрация введённого вещества убывает по экспоненте (по моноэкспоненциальному закону). По закону линейной кинетики, скорость изменения концентрации препарата в камере пропорциональна его количеству в этой камере.

На содержание лекарственного вещества в камере влияет ряд объективных причин: Проходимость препарата через мембраны зависит от его физико-химических свойств: молекулярной массы, степени ионизации и полярности, растворимости в воде и жирах. Физиологические факторы: пол, возраст, общее количество жировой ткани в организме. Болезненные состояния и патологические процессы: болезни лёгких, почек, печени, сердечно – сосудистой системы

В случае парэнтерального введения лекарственного препарата после попадания в кровь его концентрация постепенно нарастает до максимума (C_{max}), в момент T_{max} , а затем начинает снижаться.

Если процесс абсорбции подчиняется линейным законам, т. е. скорость процесса прямо пропорциональна количеству препарата в системе, то скорость процесса характеризуется константой абсорбции (k_{abs}), измеряемой в часах, и рассчитывается через период полувсасывания ($T_{1/2\ abs}$) – времени всасывания $1/2$ введённой дозы препарата [169,170].

Следует выделить понятие «биодоступность» (F) – это часть дозы лекарственного средства, выраженное в процентах, достигшей системного кровотока после внесосудистого введения при условии, что не всё количество препарата попадает в кровяное русло.

Под «абсолютной биодоступностью» подразумевают соотношение значений площади под кинетической кривой (area under curve, AUC) при внесосудистом введении лекарственного препарата [171].

Для однокамерной модели при внутривенном введении препарата площадь под кинетической кривой определяется начальной концентрации в крови (C_0) к константе элиминации (k_{el}) по следующей формуле:

$$AUC = C_0 / k_{el} \quad (1)$$

AUC прямо пропорциональна однократной дозе лекарственного вещества, введённого внутривенно и обратно пропорционально общему клиренсу препарата, она связана с величиной объёма распределения:

$$Vd = D/kel * AUC \quad (2)$$

где Vd – объём распределения, kel – константа элиминации, D – доза, AUC – площадь под кинетической кривой.

Биоэквивалентность (относительная биодоступность) – часть введённого парентерально лекарственного вещества, выраженная в процентах, достигшая системного кровотока относительно введённой дозы

В случае, когда лекарственные препараты, выпускаемые разными производителями, идентичны по действующему веществу, дозе, лекарственной форме, так называемые дженерики, необходимо провести исследование их биоэквивалентности.

Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного средства.

Константа скорости элиминации (kel) – это процент снижения концентрации вещества в крови в единицу времени. Отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени.

Элиминация складывается из процессов биотрансформации и экскреции. Константа скорости элиминации характеризует элиминацию в рамках однокамерной модели при линейном характере процесса выведения. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время, необходимое для снижения концентрации препарата в крови на 50% в результате элиминации. Для линейной модели ($T_{1/2}$) рассчитывают по формуле:

$$T_{1/2} = 0,693/kel \quad (3)$$

За один период полураспада из организма выводится 50% лекарственного средства, за два периода – 75%, за три периода почти 90% и т.д.

Зависимость между $T_{1/2}$ и kel необходима при выборе дозы и особенно для определения интервала приема между дозами.

Клиренс (Cl) – объём плазмы или крови, полностью освобождающийся от лекарственного средства в единицу времени. Данный показатель количественно характеризует выведение препарата и выражается в мл/мин или л/час. В рамках линейной модели клиренс рассчитывают по формуле:

$$Cl = Vd * kel = D/AUC \quad (4)$$

где: Cl – клиренс; Vd – объём распределения; kel – константа скорости элиминации; D – доза; AUC – площадь под кинетической кривой [171,172].

Общий клиренс представляет собой сумму почечного и печёночного клиренсов, так как эти органы являются основными путями выведения лекарственных препаратов. Другие пути выведения или внепечёночный метаболизм при расчёте общего клиренса обычно не учитывают.

Процессы биотрансформации лекарственных веществ в печени отражает печёночный клиренс, выведение с желчью - желчный клиренс, экскрецию с мочой – почечный клиренс соответственно. В качестве примера можно

привести подсчёт клиренса препарата циметидин: жёлчный клиренс которого составляет 10 мл/мин, почечный – 600 мл/мин, метаболический – 200 мл/мин, таким образом, общий клиренс составляет 810 мл/мин [172,173,174].

Клиренс определяется следующими физиологическими факторами: объёмами притекающей крови и скоростью кровотока в органе, а также функциональным состоянием систем и органов в организме. Печёночный клиренс определяется скоростью кровотока в печени и физиологической активностью печёночных ферментов, участвующих в метаболизме. Например, клиренс лидокаина, метаболизм которого активно осуществляют ферменты печени, зависит от скорости его доставки в орган, поэтому при заболеваниях сердечно – сосудистой системы, сопровождающимися застойными отёками, он заметно снижается. Клиренс препаратов фенотиазинового ряда определяет активность ферментов печени, поэтому при гепатоцитозе этот показатель понижен, а в крови концентрация фенотиазинов увеличивается.

Заключение по обзору литературы

На основании проведенного анализа литературы, на сегодняшний день нет четких рекомендаций о том, как наиболее эффективно и безопасно осуществлять обезбоживание животным. Все современные анальгетики, адьювантные препараты, способы и технологии обезбоживания не лишены побочных эффектов, нередко угрожающих жизни животных кровопотерей и шоком. Обзор литературы позволяет выделить направления, требующие дополнительного изучения для выработки научно-обоснованного подхода к проведению инвазивного обезбоживания при болезненных процедурах.

Перспективным является разработка местных видов обезбоживания у животных. Однако, в этом направлении есть ряд нерешенных вопросов, связанных с безопасностью данного метода обезбоживания. Современных исследований, посвященных сравнению эффективности фармакотерапии местного обезбоживания, недостаточно.

Не решен вопрос быстрой идентификации нервных стволов и сплетений и точного подведения к ним местного анестетика, так как при травматическом шоке задержка любого компонента интенсивной терапии неприемлема. Трудоемкость выполнения анестезии, частая недостаточность обезбоживающих средств являются причиной летального исхода животных.

В литературе данные по этому вопросу не систематизированы и требуют уточнения.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Материалы исследований

Работа выполнена в период с 2015 по 2020 гг. на кафедре ветеринарной медицины и иммунобиологической лаборатории Научно-исследовательского института прикладной биотехнологии (НИИПБ) Костанайского регионального университета имени Ахмета Байтурсынова. Экспериментально-клинические исследования с животными проводились на базе животноводческих предприятий Костанайской области ТОО «Ак-кудук» Костанайского района, на ферме дойных коз ИП «Р.Булудов» Житикаринского района, а также в ветеринарной клинике крупных животных Литовского университета наук здоровья (г.Каунас, Литовская Республика), ферме дойных коз г.Люблин (Польша). Фармакокинетические исследования анальгетических препаратов проводились в лаборатории фармакологии и токсикологии ветеринарной школы Пизанского университета г.Пиза, Италия.

Согласно поставленным задачам были выбраны современные информативные методические подходы.

Объекты исследований - сельскохозяйственные животные: лошади (кобылы) в возрасте 3-х–4-х лет в количестве 12 голов и жеребцы в возрасте 2,5-3-х лет – 12 голов, дойные козы зааненской породы в возрасте 5-8 лет – 6 голов, крупный рогатый скот: телята-бычки 75 голов голштинофризской породы в возрасте 3-3,5 месяцев.

Предмет исследований – изучались фармакокинетические свойства метамизола натрия в организме лошадей (кобыл) и дойных коз, фармакотерапевтические эффекты применения анестетиков общего и местного действия при хирургической кастрации жеребцов и фармакотерапевтические эффекты местно-анестезирующего препарата лидокаина гидрохлорида при кастрации бычков.

В качестве маркеров фармакотерапевтического эффекта общей и локальной анестезии при хирургической кастрации жеребцов и бычков служили поведенческие и физиологические реакции, и уровень кортикостероидного гормона кортизола в сыворотке крови.

Для определения физиологического состояния животных проводили клинические, гематологические, биохимические исследования.

2.1.1 Характеристика фармакологических препаратов применяемых в исследовании

Метамизол натрия (МТ) - *metamizolum natrium*, (натрий N-[(2,3-диметил-5-оксо-1-фенил-3-пиразолин-4-ил)-N-метиламино] метансульфонат), также известный как анальгин является производным пиразолона [231]. Метамизол натрия является одним из самых сильных неопиоидных анальгетиков, используемых в лечении боли и лихорадки у человека (Baumgartner et al., 2009). Метамизол натрия быстро гидролизует до основного активного метаболита 4-метиламиноантипирина (МАО), который затем метаболизируется до 4-aminoantipyridine (АА) и до конечного метаболита 4-formylaminoantipyridine (ФАУ) (Леви с соавт.1995), (Рисунок 1). Метаболит АА ацетируется до 4-

ацетиламиноантипирина (ААА) (Влахов и др. 1990, Levy et al. 1995, Rogosch et al. 2012). Фармакокинетические свойства метамизола его скорость и длительность действия зависят от наличия его активных метаболитов МАА и АА, а метаболиты ААА и FAA являются соединениями без фармакологической функции (Weithmann и Alpermann 1985, Vlahov et al. 1990). В досье ЕМА сообщается, что в организме крупного рогатого скота и свиней метаболит МАА образуется в наибольшем количестве и поэтому этот метаболит был выбран в качестве маркерного остатка для расчета MRL (Anonymous, 2003). Всем метаболитам присуща нелинейная фармакокинетика. Клиническая значимость этого явления не известна.

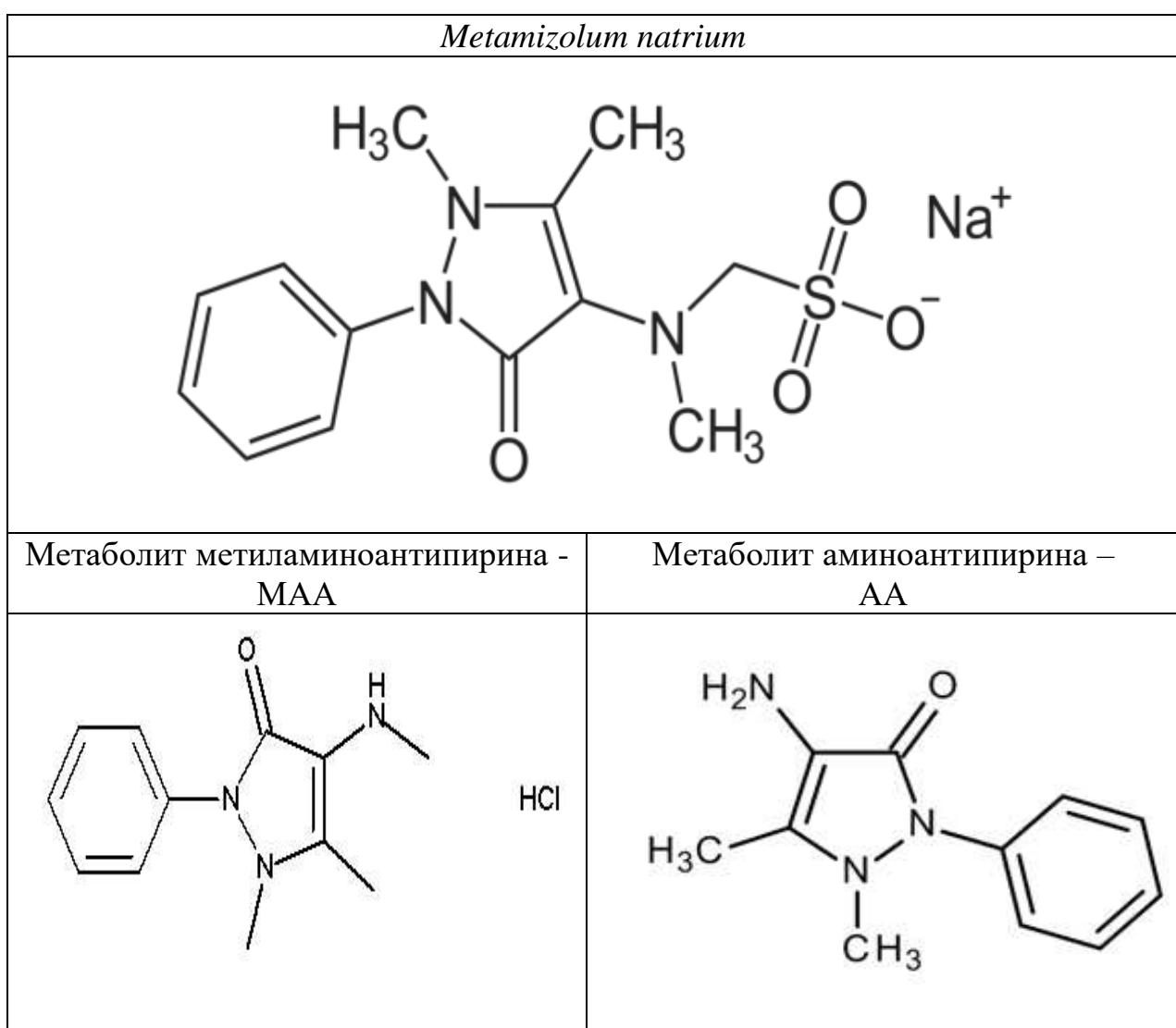


Рисунок 3– Структурная формула *Metamizolum natrium* и его метаболитов

Хотя МТ успешно используется уже более 90 лет, его механизмы действий до сих пор не выяснены до конца. Было высказано предположение, что он обладает несколькими механизмами действия: ингибирует фермент COX-3 (Chandrasekharan et al. 2002, Schug и Manoras 2007, Muñoz и соавт. 2010), приводит к снижению синтеза простагландина E2 (PGE2) в

гипоталамической области, антагонизирует каннабиноидные рецепторы 1 типа (CB1) в нисходящей антиноцицептивной системе (Rogosch et al. 2012); активизирует эндогенную систему (Васкес и соавт. 2005).

Фармакодинамика у человека. Метамизол натрия обладает обезболивающим, жаропонижающим, а также некоторым спазмолитическим (в отношении гладкой *mus* и желчевыводящих путей) действием. Действие препарата развивается через 20-40 минут и достигает *max* через 2 часа. При внутривенном введении человеку *max* эффект развивается через 20-40 минут. МТ проникает через плаценту, в терапевтических дозах проникают в грудное молоко. Выводится из организма в виде метаболитов преимущественно почками.

Побочные действия. МТ является относительно безопасным препаратом (Bigalet al., 2002; Imagawa et al., 2011), по сравнению с другими неопиоидными анальгетиками. Однако, имеются некоторые сведения, которые не приняты единогласно, что после длительного применения МТ может нанести ущерб гемопозитической системе, вызывая лейкопению, агранулоцитоз у человека (Hedenmalm & Spigset, 2002; Garcia-Martinez et al., 2003; Basaket al., 2010).

Севофлуран - sevoflurane - (фторметил 2,2,2-трифтор-1-[трифторметил] этиловый эфир), ингаляционный анестетик для наркоза, обладает низким коэффициентом разделения газов в крови (0,6-0,7), и приятным запахом, обеспечивает быструю, плавную индукцию и быстрый выход из анестезии. Нетоксичен. Фармакологическое действие: ингаляционное применение для вводного наркоза вызывает быструю потерю сознания, восстанавливающаяся после прекращения анестезии. Вводный наркоз сопровождается минимальным возбуждением и признаками раздражения верхних отделов дыхательных путей и не вызывает избыточную секрецию в трахеобронхиальном дереве и стимуляцию ЦНС. Севофлуран оказывает минимальное действие на внутричерепное давление и не снижает реакцию на CO₂. Вызывает незначительную депрессию миокарда, снижение АД. Не оказывает клинически значимого действия на функцию печени или почек. Не влияет на концентрационную функцию почек даже при длительном наркозе. Не вызывает судорог. Фармакокинетика: низкая растворимость севофлурана в крови обеспечивает быстрое повышение альвеолярной концентрации при введении в наркоз и быстрое снижение после прекращения ингаляции. Быстрое выведение севофлурана из лёгких сводит к минимуму его метаболизм. Побочное действие: угнетение и сонливость после выхода из наркоза, может быть дыхательные нарушения, усиление кашля. Повышенное слюноотделение, аллергические реакции, повышение уровня лейкоцитов и глюкозы. Озноб, лихорадка.

Кетамин (ketamine – кеталар, кетанест, калипсол) +-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино) циклогексанон - неингаляционный наркотический анестетик, обладающий, помимо снотворного, ещё и анальгетическим свойством [232]. Кетамин, антагонист NMDA-рецепторов. Препарат наиболее эффективен в сочетании с другими препаратами для полевой седации и обезболивания. Фармакокинетика: кетамин липофильное соединение поэтому легко проникает через ГЭБ и быстро распределяется в хорошо кровоснабжаемые органы и

быстро оказывает эффект в 4-5 раз превышая концентрацию в плазме, пик плазменной концентрации достигается через 1 минуту после в/венного введения и через 15-20 минут после в/мышечного и в амбулаторных условиях может длиться 15-20 минут и в условиях стационара до 6-7 часов. Связывание с белками плазмы незначительное 12%. Преобразуется в печени до метаболита – норкетамин, обладающего 1/3-1/5 силы исходного вещества. Продукты гидролиза выводятся почками. Механизм действия: кетамин блокирует NMDA-рецепторы, препятствуя выбиванию Mg^{2+} глутаматом и субстанцией P, препятствуя проникновению Ca^{2+} и возбуждению клетки. Взаимодействует с опиодными рецепторами, устраняет развитие нейропатической боли независимо от степени активации NMDA-рецепторов. Избирательно действует на ЦНС, вызывает диссоциативную анестезию, где функция одних отделов ЦНС угнетается, а других стимулируется. Угнетается передача импульсов в ретикулярной формации, блокируются афферентные ноцицептивные стимулы из спинного мозга в высшие мозговые центры. Кетамин вызывает повышение АД, учащение ЧСС, однако он не угнетает гемодинамику, дыхание, гортанно-глоточные рефлексy. Кетаминoвый наркоз применяется в различных вариациях, как в/венный мононаркоз, в/мышечный мононаркоз, так и в/венный кетаминoвый наркоз в сочетании с релаксантами и ИВЛ, в/венный либо в/мышечный вводный наркоз и общая анестезия в комбинации с др. анестетиками. К недостаткам анестетика относится выраженное и продолжительное послеоперациoнное угнетение сознания.

Лидокаина гидрохлорид – Lidocaine Hydrochloride относится к фармакотерапевтической группе местных анестетиков амидного типа (Рисунок 4), 2 диэтиламино-2,6 ацетоксилидида гидрохлорид [233]. Синтезирован в 1943г. - N.Lofgren. В 2 раза токсичнее новокаина и эффективнее в 4 раза, действует быстрее, сильнее и продолжительнее, что позволило ему стать самым популярным анестетиком. Сильное местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую. Механизм действия местно-анестезирующего лидокаина заключается в стабилизации нейрональной мембраны, снижении ее проницаемости для ионов натрия, что препятствует возникновению потенциала действия и проведению импульсов. В результате снижается скорость деполяризации и повышается порог возбуждения, приводя к обратимому местному онемению. Быстро гидролизуется в слабощелочной среде тканей и после короткого латентного периода действует в течение 60-90 минут. Эффективен при всех видах местного обезболивания - возникает терапевтический эффект, достаточный для снятия болевого синдрома, без развития системного эффекта. Расширяет сосуды. Не оказывает раздражающего действия на ткани. При проводниковой анестезии возникает блокада периферических нервов, в том числе блокада нервных сплетений.

В медицине лидокаин широко и успешно применяется в кардиологии при остром инфаркте миокарда, фибрилляции желудочков, при желудочковой экстрасистолии и тахиаритмии, в послеоперациoнном периоде. Используют при всех видах местной анестезии: поверхностная, инфильтрационная,

проводниковая, эпидуральная, спинальная, интралигаментарная, при оперативных вмешательствах, болезненных манипуляциях, эндоскопических и инструментальных исследованиях, в виде пластин при болевом синдроме, при вертебро-генных поражениях, миозите, постгерпетической невралгии.

Обладает быстрым началом действия около 1 минуты после внутривенного введения и 15 минут после внутримышечного, быстро распространяется в окружающие ткани. Действие продолжается 10-20 минут и около 60-90 минут после внутривенного и внутримышечного введения, соответственно. Для инфильтрационной анестезии применяют 0,125 %, 0,25 % и 0,5 % растворы; для анестезии периферических нервов - 1 % и 2 % растворы; для эпидуральной анестезии - 1 % - 2 % растворы; для спинальной анестезии 2 % растворы. Относительная токсичность лидокаина зависит от концентрации раствора. В малой концентрации - 0,5% существенно не отличается по токсичности от новокаина, с увеличением концентрации 1% и 2% токсичность повышается на 40-50%. Количество раствора и общая доза лидокаина зависят от вида анестезии и характера оперативного вмешательства. С увеличением концентрации общую дозу лидокаина снижают. Для инфильтрационной и проводниковой анестезии используют 2% раствор лидокаина. В 2-х мл 2 %-ного раствора для инъекций содержится 40 мг активного вещества (в пересчёте на 100%), лидокаин гидрохлорида и вспомогательных веществ: натрия хлорида, натрия гидрооксид, вода для инъекций. Растворы лидокаина совместимы с адреналином, прибавляют *ex tempore* 1 % раствора адреналин гидрохлорида по 1 капле на 10 мл раствора, но не более 5 капель на всё количество раствора.

Противопоказания препарата: гиперчувствительность к компонентам препарата и к анестетикам амидного типа, сердечной недостаточности.

Диазепам (*diazepam*, седуксен, сибазон) - производное бензодиазепина, по фармакологическому действию – транквилизатор [233]. Синтетический препарат относится к фармакологической группе анксиолитики. Оказывает седативное, снотворное, миорелаксирующее, противосудорожное и анксиолитическое действие. Используется для премедикации - уменьшает страх, повышенную возбудимость и агрессивность животного. Механизм действия - угнетение биосинтеза и высвобождение нейронных медиаторов серотонина, норадреналина и допамина с блокадой соответствующих рецепторов, что обуславливает торможение проведения импульсов в центральных синапсах. Фармакокинетика: имеет 3 активных метаболита, десметилдiazepam, оксазепам и темазепам, что и определяет общую продолжительность его действия. Препарат действует через 20-30 минут после введения и продолжается 6-8 часов. Максимальное действие наступает через 2-3 часа и зависит от дозы. Диазепам применяется в/мышечно и *per os*. Побочные действия: аллергические реакции, артериальная гипотензия после парентерального введения, брадикардия, тахикардия.

Ксилазин (Xylazine) N-(2,6-dimethylphely) -5,6 dihydro-4H-1,3-thiazin-2amine. Ксилазин - Альфа-2 агонист - это очень мощное седативное средство, которое также обеспечивает некоторую анальгезию путем ингибирования афферентного болевого пути, механизма положительной обратной связи для

высвобождения норадреналина [234]. Механизм действия в стимуляции центральных α_2 -адренорецепторов, способствующих снижению выделения норадреналина и его стимуляции на цнс. Лекарственное средство в форме раствора для инъекций, предназначено для применения в качестве седативного, анальгезирующего, анестезирующего и миорелаксирующего средства. Системное введение, внутривенное или внутримышечное введение может быть полезно для успокоения животных, а также для обеспечения некоторой кратковременной анальгезии. Побочные эффекты, возможно кратковременное снижение кровяного d, учащение пульса и дыхательных движений. При передозировке и остановке дыхания необходимо массаж грудной клетки и душ холодной водой.

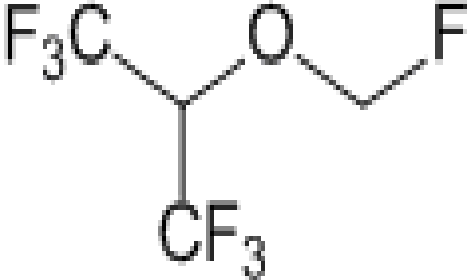
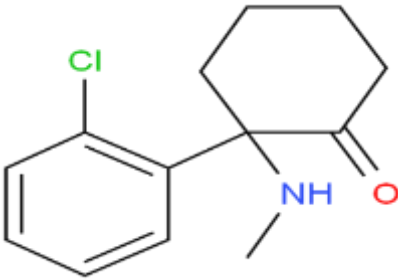
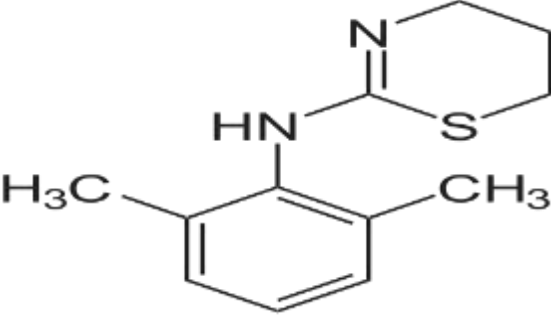
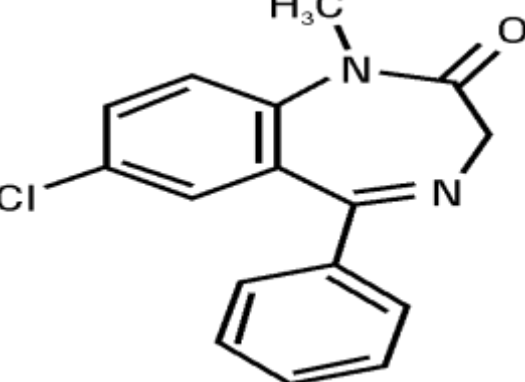
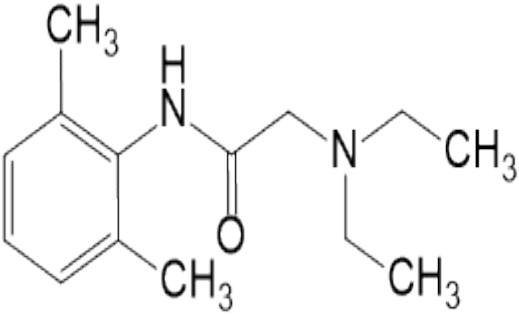
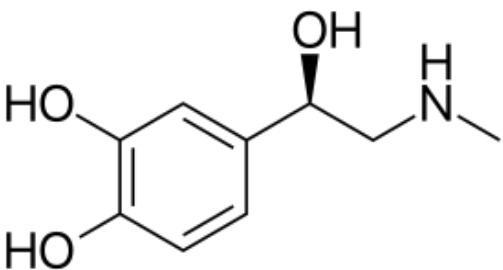
Севофлуран	Кетамин
	
Ксилазин	Диазепам
	
Лидокаин	Адреналин
	

Рисунок 4 – Структурная формула препаратов с анальгетическим эффектом

Адреналина гидрохлорид – относится к природным гормонам (Рисунок 4) [235]. Образуется путем метилирования норадреналина и депонированием вновь созданного адреналина в хромоаффинной ткани мозгового вещества надпочечников. В очень низких дозах при скорости введения меньше 0,01мкг/кг/минуту снижает артериальное кровяное давление, вследствие расширения сосудов скелетной mus. При скорости введения 0,04-0,1 мкг/кг/минуту увеличивает ЧСС и их силу, ударный V крови и минутный V крови, снижает общее и периферическое сосудистое сопротивление, доза выше 0,02мкг/кг/минуту - суживает сосуды, повышает артериальное кровяное давление - систолическое и общее периферическое сосудистое сопротивление. Адреналина гидрохлорид расслабляет гладкие мышцы бронхиальной трубки, увеличивает зрачки глаз, способствует снижению продукции внутриглазной жидкости и внутриглазного d. Действуя на α -адренорецепторы, расположенных в слизистых оболочках, коже и внутренних органах, вызывает сужение сосудов, снижение скорости всасывания местноанестезирующих препаратов, увеличивает продолжительность действия и снижает токсическое влияние местной анестезии. Терапевтический эффект при внутривенном введении развивается мгновенно продолжительность действия составляет 1-2 минуты, через 5-10 минут после подкожного введения и максимальный эффект наступает через 20 мин, при внутримышечном введении время начала эффекта вариабельно. Фармакокинетика. После внутримышечного или подкожного введения адреналин быстро всасывается, его максимальная концентрация в крови достигается через 3-10 минут. Период полувыведения при внутривенном введении составляет 1-2 минуты. Экскреция метаболитов осуществляется почками.

2.2 Методы исследований

2.2.1 Методы мониторинга болезненных процедур с животными

Для сбора информации о болезненных процедурах, проводимых на животных в Республике Казахстан, и сборе сведений об анальгетических средствах применяемых животным, нами совместно с профессором Марио Джиорджи была разработана анкета на 3-х языках (Приложение Г). Анкета подготовлена на основе опросников, используемых в ряде европейских исследованиях, касающихся боли у животных. Были составлены две формы анкет - для сельскохозяйственных животных и непродуктивных животных - кошек и собак. Анкета предназначалась для практиков, фермеров, работающих с сельскохозяйственными животными и птицей, а также для ветеринарных врачей. Вопросы в анкете закрытого и открытого типа, в них нет правильного или неправильного ответа и вся информация конфиденциальна. В анкете имеются три вопроса по персональным данным участника: пол (мужчина, женщина), возраст (22-44 года, 45-65 лет, >65 лет), ветеринар или фермер/владелец животного.

Опрос респондентов проводился в бумажной форме и дистанционно с использованием интернета. Для эффективного сбора информации был создан сайт, в котором представлена анкета. Статистический анализ различий между

показателями, предоставленных респондентами были оценены с помощью ранговых критерий Вилкоксона (PROC NPAR1WAY в версии SAS 9.2).

Статистическая значимость различий в пропорциях, соглашающихся с различными заявлениями о боли и обезболивании были оценены с помощью логистической регрессии (биномиальное распределение) фермером или ветеринаром, как объясняющей переменной (PROC GENMOD).

2.2.2 Фармакокинетические исследования

2.2.2.1 Дизайн фармакокинетических исследований

Фармакокинетические исследования проводились согласно методическим рекомендациям проведения доклинических испытаний фармакокинетических свойств лекарственных препаратов профессора Пизанского университета Марио Джорджио.

Любое фармакокинетическое исследование состоит из двух главных этапов: биоаналитического метода и собственно расчетов фармакокинетических параметров. Биоаналитический метод включает 2 компонента:

- подготовка образца - экстракция из биологической матрицы - плазмы крови анальгетического препарата или его метаболитов;
- детектирование соединения после хромато-графического отделения от других компонентов, присутствующих в биологической матрице.

Эксперименты проводились на лошадях и козах, которым парентерально вводился анальгетический препарат метамизол натрия (МТ), согласно дизайна исследований (Таблица 1).

Таблица 1 – Дизайн опыта фармакокинетических исследований

группа	вид животных	количество голов	парентеральное введение МТ	доза препарата	кратность введения
А	лошади	6	внутривенно	25 мг/кг	1-кратно
В	лошади	6	внутримышечно	25 мг/кг	1-кратно
А	козы	3	внутривенно	25 мг/кг	1-кратно
В	козы	3	внутримышечно	25 мг/кг	1-кратно

Постановка опытов на лошадях. Для проведения исследований были отобраны 12 взрослых кобыл в возрасте от 5-ти до 10-ти лет, с массой тела от 450 до 550 кг. У всех исследуемых животных, на основании клинического обследования и гематологических анализов, физиологические показатели организма были в пределах нормы. До начала эксперимента в течение 8 часов, без ограничения водопоя, животных держали на голодной диете. Животные были рандомизированы на две опытные группы (А n=6 и В n=6) для проведения 2-х периодного введения препарата, согласно дизайну эксперимента. Предварительно, за день до исследования животным, участвующим в опыте, в

яремные вены обеих сторон шеи были вшиты два внутривенных катетера (один для введения МТ, второй для сбора образцов крови) (Рисунок 2).

Животным вводили метамизол натрия (инъекционный раствор биоветалгин 500 мг/мл, производства Биовет, Дрвалев, Польша), опытной группе А внутривенно вводили однократную дозу 25 мг/кг МТ, животным группы В внутримышечно инъецировали препарат в той же дозе. Доза препарата подбиралась на основании рекомендаций листа-вкладыша к нему.



Рисунок 5 – Фиксация сосудистого катетера в яремной вене

После проведения каждого эксперимента, животным предоставлялся покой в течение 7 дней, для обеспечения полного метаболизма и выведения (период вымывания) метаболита МАА из организма. По истечении этого периода группы животных были смешаны и вновь проводили перекрестное исследование. К концу исследования каждая лошадь получила МТ по двум административным курсам.

Отбор и подготовка проб. В период эксперимента у каждого лошади через вставленные в вены катетеры брали кровь в количестве 2-3 мл через определенные промежутки времени: 0, 15, 30, 45 минут и 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 и 36 часов. Отобранную кровь помещали в пробирки, содержащие гепарин лития. Образцы центрифугировали при 1,006 x g в течение 30 минут, полученную плазму немедленно замораживали и хранили при температуре -20°C. Образцы после их сбора анализировали в течение одной недели. Непосредственно перед анализом образцы оттаивали при комнатной температуре.

Постановка опытов на козах. Были сформированы 2 опытные группы коз по 3 головы в каждой группе. В группе А метамизол натрия (Биоветальгин, раствор для инъекций 500 мг/мл, BioWet, Drwalew, Польша) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг массы тела через катетер правой яремной вены. Козы группы В получали метамизол натрия в дозе 25 мг/кг массы тела, внутримышечно в верхний квадрат ягодичной мышцы. Катетер был промыт физиологическим раствором для завершения инъекции препарата. Во время эксперимента неблагоприятных признаков у коз не наблюдалось.

Отбор и подготовка проб крови. Образцы крови были собраны до введения лекарства, катетером имплантированным слева яремной вены. Между заборами крови катетер промывали гепаринизированным солевым раствором, и образцы крови в обеих группах животных отбирали после введения МТ через определенные промежутки времени: 0,08, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10 и 24 часа в литиево-гепаринизированные пробирки. После сбора крови образцы центрифугировали 3000 g в течение 15 минут для сбора плазмы, и плазму хранили при минус 80 ° С до анализа.

После 2-недельного интервала вымывания препарата, опыты вновь повторялись, чтобы соответствовать перекрестному экспериментальному плану.

2.2.2.2 Высокоэффективная жидкостная хроматография - ВЭЖХ

Для изучения фармакокинетических свойств препарата метамизола натрия в организме животных применяли аналитический метод основанный на ранее описанной методике (Domínguez-Ramírez et al., 2012), с небольшими изменениями (Giorgi et al., 2015). Исследования проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектированием. Аналитический метод основан на определении в биоматериале, в частности плазме крови животных, концентрации исследуемого вещества.

Известно, что в организме животных (крупного рогатого скота и свиней) метамизол натрия быстро гидролизуется до первичного метаболита 4-метиламиноантипирин (МАО) и является активным метаболитом (Levy et al. 1995; Vlahov et al. 1990, Levy et al. 1995, Rogosch et al. 2012). В этой связи, в опытах с лошадьми метаболит МАО был выбран в качестве маркерного остатка для расчета MRL (Anonymus, 2003). А в опытах с козами были выбраны два основных активных метаболита метамизола - МАО и АА для определения концентрации метаболитов в крови.

Были подобраны оптимальные условия хроматографии, обеспечивающие получение стабильных результатов при анализе проб. Система ВЭЖХ серии LC Jasco состояла из четвертичной градиентной системы (*PU 2089 PLUS*), в соответствии с ультрафиолетовым детектором (*JascoUV-975*), установленным на 254 Нм. Хроматографический разделительный анализ проводился с помощью аналитической колонки Luna C18(2) (внутренний диаметр 250мм×4,6мм, размер частиц 5 мкм [Phenomenex, Болонья, Италия]), которой предшествовала защитная колонка с той же неподвижной фазой (C18(2)). Система поддерживалась на уровне температуры - 25°C. Подвижная фаза состояла из АСН: раствора АсОНН₄ (20 мм), рН 5 (20:80, В/В) при расходе 1 мл/мин. Подвижные фазы LC фильтровались через мембранные фильтры ацетата целлюлозы 0,2 мкм (Sartorius Stedim Biotech S.A., Aubagne Cedex, France), растворителем с помощью фильтрационного аппарата. Элюирование веществ осуществлялось в изократическом режиме. Водные и органические компоненты подвижной фазы с дегазацией под давлением смешивались ВЭЖХ.

Препараты и реагенты.

Аналитически чистый стандарт МАА (основной метаболит метамизола натрия) с чистотой более 99.0% (Торонто, Канада), порошок метоклопрамида внутреннего стандарта (*IS*) (чистота >99,0%) (Sigma-Aldrich Сент-Луис, МО, США). Ацетонитрил марки ВЭЖХ (*ACN*), метанол (*MeOH*), дихлорметан (*CH₂Cl₂*) и этилацетат (*AcOEt*) (Merck, Дармштадт, Германия). Ацетат аммония (*AcONH₄*) (Милан, Италия), уксусная кислота (*CH₃COOH*) и гидроксид натрия (*NaOH*) производства Sigma-Aldrich (St.Louis, США). Деионизированная вода *Milli-Q Millipore* (Millipore, MA, США).

Приготовление стандартных растворов. Единичные растворы МАА и *IS* (внутренний стандарт) в *MeOH* (метанол) готовили в объемных колбах, каждый с концентрацией 500 мкг/мл. Растворы хранили при температуре - 80° С. Для получения растворов МАА и *IS* с рабочей концентрацией 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 25 и 100 мкг/мл в стеклянных пробирках (10 мл), готовили соответствующие разведения стандартных растворов путем последовательного разбавления 1 мл каждого раствора до 10 мл. Подготовленные растворы хранили при температуре - 20° С. Для подготовки пятиточечной калибровочной кривой анализируемых веществ была взята последняя концентрация (1 мкг/мл) и разбавлена в следующих концентрациях: 0,0100, 0,250, 0,500, 1 и 2,5 мкг/мл. Оба анализа оставались стабильными при хранении в течение 30 недель при температуре -20° С.

Извлечение образца.

Процедура проводилась в полипропиленовой пробирке объемом 15 мл. К 100 мкл раствора *IS* (25 мкг/мл) добавили 0,5 мл плазменной пробы. После интенсивного перемешивания в течение 30 секунд в образец был добавлен *NaOH* (1N) в количестве 0,1 мл и затем вновь перемешивание. В аликвоту добавляли 4 мл *EtAc: CH₂Cl₂* (3:7,v/v), затем перемешивали 30 секунд, встряхивали (60 ОСС/мин, 10 минут) и центрифугировали при 10,956 x g (радиус ротора 5 см) в течение 10 минут при 10° С. В новую пробирку (15мл) с винтовой крышкой было собрано 3 мл супернатанта. Органическую фазу испаряли под мягким потоком азота (40° С) и восстанавливали с помощью 100 мкл подвижной фазы, 50 мкл этого же раствора вводили в инжектор хроматографа.

Фармакокинетический анализ.

Фармакокинетические расчеты проводились с использованием профессиональной программы WinNonlin версии 5.3.1 (Pharsight Corp.). Подгонка кривой производилась методом неразделительного анализа.

В пробах плазмы крови животных рассчитывали следующие фармакокинетические параметры:

- *C_{max}* - максимальная концентрация;
- *C_{last}* - минимальная концентрация препарата;
- *T_{max}* - время достижения максимальной концентрации;
- *T_{last}* - время минимальной количественной концентрации;
- *AUCO-last* – основной параметр, характеризующий биологическую доступность вещества - площадь под плазменной концентрацией

пропорциональна кривой времени и зависит от дозирования до последней точки времени, в которой концентрация препарата была количественно минимальной (AUC_{0-last}) и площадь под кривой «концентрация-время» экстраполировалась до бесконечности AUC_{0-inf} , определяемая как $AUC_{0-last} + C_{last}/\lambda_z$, где, λ_z является константа скорости элиминации.

- $T_{1/2}$ - терминальный период полураспада (период полувыведения препарата) - это время в течение которого концентрация лекарства в плазме крови снижается на 50 %, был рассчитан с использованием линейного вверх/логарифмического вниз/трапециевидного метода: $T_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$. AUC_{0-last} .

Расчеты оценивались путем изучения степени экстраполяции для значений AUC_{0-inf} , поэтому также определялся процент экстраполированных AUC ($AUC \% Extrapol$). Фармакокинетические параметры представлены как среднее \pm стандартное отклонение.

Построена калибровочная кривая зависимости площади пика от концентрации (нг/мл) МАА. Были рассчитаны параметры регрессии наименьших квадратов для калибровочной кривой, а концентрации испытываемых образцов были интерполированы из параметров регрессии. Концентрации образцов определяли линейной регрессией по формуле: $Y = mX + b$, где, Y - площадь пика, X - концентрация эталона в нг/мл, m = наклон кривой и b - перехват с осью Y . Коэффициенты корреляции для каждой из калибровочных кривых были $> 0,98$. Для контроля качества одновременно исследовали контрольную и чистую пробу при анализе испытуемых проб в низких, средних и высоких концентрациях. Предел обнаружения (LOD) и количественная оценка (LOQ) были определены как концентрации аналита, дающие отношение сигнал/шум 3 и 10, соответственно. Точность количественного определения (относительная погрешность в процентах) для каждого калибровочного образца и коэффициент корреляции определялись в трех повторных анализах. Линейность регрессионной кривой в диапазоне 100-2,500 нг/мл оценивалась на основе остаточного графика, теста подгонки и обратного расчета в пределах 20% от известного количества.

Калибровочную кривую с плазмы коз строили с известными концентрациями МАА и АА (0,05–5 мкг/мл). Вторая калибровочная кривая была также получена с разбавленной плазмой в дистиллированной воде для анализа образцов с концентрациями в диапазоне 10–500 мкг/мл. Были рассчитаны параметры регрессии наименьших квадратов для калибровочной кривой, и концентрации тестируемых образцов были интерполированы из параметров регрессии. Коэффициент корреляции калибровочной кривой составлял $> 0,99$.

В пробах плазмы коз достоверность и точность внутри и между прогонами определяли с помощью повторного анализа образцов для контроля качества (образцов QC) с использованием различных уровней концентрации: предел количественного определения (LOQ) (0,05 мкг/мл), низкий QC (0,1 и 0,25 мкг/мл) средний QC (0,5 и 1 мкг/мл) и высокий QC (2 и 5 мкг/мл).

Метод валидировался в соответствии с руководящими принципами валидации биоаналитического метода (отчет ЕМА, 2011), включая стабильность подготовки проб и стабильность в повторных циклах замораживания - оттаивания, а также при разбавлении 1:10 в соотношении объема к объему не содержащей препарата в плазме.

Методы статистической обработки.

Для проведения сопоставлений различных методов обработки вначале были проверены различные параметры на предмет нормального распределения и однородности дисперсий. Фармакокинетические показатели между группами сравнивали с помощью t-теста Стьюдента. Во всех экспериментах, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

2.2.3 Фармакотерапевтические исследования

При изучении фармакотерапевтического эффекта разработанного протокола анестезии при проведении хирургической кастрации телят следовали дизайну исследований, представленному на рисунке 6.



Рисунок 6 - Дизайн проведения исследований

Для изучения фармакодинамического эффекта местно-анестезирующего препарата при хирургической кастрации телят выбрали наиболее доступный препарат лидокаин гидрохлорида.

Опыты проводились на здоровых телятах по разработанному протоколу. Для проведения опытов были отобраны бычки, которые были разделены по принципу аналогов на две равные группы, используя в качестве критерия массу тела 100-120 кг. В экспериментах по кастрации использовались телята, привыкшие к людям, обращению с ними и ограничению свободы. Эксперименты с животными проводили в естественных производственных условиях. Животные всех групп находились в одинаковых условиях кормления и содержания. Телят перед началом кастрации взвешивали и выдерживали на 6-часовой голодной диете. Перед проведением опытов проводили внутрикожную пробу с целью определения чувствительности животного к вводимому анестетику, во избежание аллергических реакций и анафилактического шока. В период исследования у животных контролировали состояния здоровья по клиническим показателям. С целью сведения к минимуму стресса при взятии крови, предварительно за день до опытов, в наружную ярёмную вену животным вшивали сосудистый катетер.

Хирургическая кастрация бычков – использовали кровавый открытый метод с полным удалением семенников и придатков: вскрытие мошонки, рассечение общей влагалищной оболочки, обнажение семенника и удаление с придатком. Наложение лигатуры на семенной канатик. Фиксация животного – стоячее положение.

Премедикация – седация, опытным группам телят за 20 минут до начала кастрации внутримышечно вводили транквилизатор – диазепам 0,5% в дозе 2 мг/кг массы тела.

Проводниковая анестезия – проводили перинеуральную анестезию периферических нервов – анестетик вводили вблизи нерва. Техника введения анестетика - в шейку с задней стороны мошонки глубоко (на всю иглу шприца) вводили 2%-ый раствор лидокаин гидрохлорида в количестве 2 мг/кг живой массы тела.

Инфильтрационная анестезия - введение анестетика последовательное, ступенчатое - внутрикожное, подкожное и внутримышечное. Инъекция препарата совершалась при вколе и выколе иглы с аспирационным тестом. В рассекаемые ткани по месту нанесения разреза послойная инфильтрация кожи мошонки, семенного канатика в несколько точек инъецировали 2%-ый раствор лидокаин гидрохлорида в количестве 2 мг/кг живой массы тела.

Клинические исследования - контролировали клинические показатели состояния здоровья: измеряли температуру тела, частоту пульса и дыхательных движений.

Гематологические исследования - определение эритроцитарного и лейкоцитарного профиля крови проводили на ветеринарном автоматическом гематологическом анализаторе Exigo (Швеция). Исследует до 19 параметров.

Биохимические исследования - определение содержания гемоглобина, общего белка, ферментов, щелочной фосфатазы с использованием биохимического анализатора Mars InfoPia Co LT.

Иммуноферментный анализ.

В качестве маркеров хирургического стресса у опытных групп животных использовали исследования сывороточных уровней кортизола методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) - основным методом количественного определения кортизола в образцах сыворотки крови - обладающим высокой чувствительностью, быстротой и точностью результатов.

ИФА проводили на спектрофотометр-анализаторе BioRad 680 (США) с фильтром на длине волны 450нм. Использовали тест систему - набор реагентов *Assay Genie Bovine Cortisol (Cortisol) (AssayGenie, Ирландия)* для диагностики и мониторинга физиологических/патологических состояний, связанных с сывороточным/плазменным кортизолом у крупного рогатого скота и родственных видов. Тип анализа – конкурентоспособный.

Чувствительность реагентов высокая - минимально определяемая доза составляет менее 0,23 нг/мл, диапазон обнаружения равен 1,56-100 нг/мл, специфичность теста - отличная специфичность для обнаружения кортизола крупного рогатого скота. Никакой существенной перекрестной реактивности или интерференции между бычьим кортизолом и аналогами не наблюдалось. Точность CV внутри анализа (%) <8%. Точность CV между анализами (%) <10%.

Состав теста: иммуносорбент–полистероловый 96-луночный разборный планшет с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок моноклональными антителами к кортизолу – 1 шт;

- конъюгат – кортизол, меченный пероксидазой хрена, прозрачная опалесцирующая жидкость розового цвета – 1 флакон 12 мл;

- 6 калибровочных проб на основе сыворотки крови телят, содержащие известные количества кортизола, прозрачные или опалесцирующие жидкости светло-желтого цвета;

- контрольная сыворотка на основе сыворотки крови с известным содержанием кортизола, прозрачная или опалесцирующая жидкость светло-желтого цвета – 1 флакон - 0,5 мл;

- промывочный раствор, 25-кратный концентрат, прозрачная слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость допустимо образование осадка, полностью растворяющегося при температуре от 35 до 39°C и встряхивании – флакон - 50 мл;

- ТМБ-субстратный раствор, прозрачная бесцветная жидкость, фл., 12 мл;

- стоп-реагент - 0,2М серной кислоты, прозрачная бесцветная жидкость – 1 флакон 15 мл.

Проведение ИФА. Исследуемые образцы сыворотки крови и все реагенты перед проведением анализа были тщательно перемешаны, доведены до комнатной температуры в течение 30 минут (Рисунок 7).

Подготовка планшета: после вскрытия пакета использовали в течении одного часа после установки. Приготовление промывочного раствора - в

мерный цилиндр внесли необходимое количество 25% фосфатно-солевого раствора с твином и добавляли соответствующее количество дистиллированной воды. Приготовление калибровочных проб и контрольной сыворотки - калибровочные пробы и контрольную сыворотку перед использованием встряхивали. Подготовка конъюгата - отбирали необходимое количество конъюгата в ванночку для реагента. Подготовка раствора тетраметилбензида плюс - отбирали необходимое количество раствора тетраметилбензида плюс в чистый флакон согласно инструкции. Использовали одноразовые наконечники.



Рисунок 7 – Внесение реагента в планшет ИФА

Процедура проведения анализа показана на рисунке 8.

Вносим во все лунки с той же скоростью и в той же последовательности, как и раствор тетраметилбензида плюс, по 100 мкл стоп-реагента. Встряхивали планшет на шейкере в течение 10-15 секунд, при этом содержимое лунок окрашивается в желтый цвет.

Регистрация результатов. Измеряли величину оптической плотности растворов в лунках на спектрофотометре вертикального сканирования в 2-х волновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм. Проводили измерение через 2-3 минуты после остановки реакции.

Учет результатов. По результатам строили калибровочный график зависимости оптической плотности (единица оптической плотности) от концентрации кортизола в калибровочных пробах (нмоль/л). Определяли концентрацию кортизола в контрольной и в анализируемых пробах по калибровочному графику.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel XP и пакета программ для статистического анализа Statistica 10.

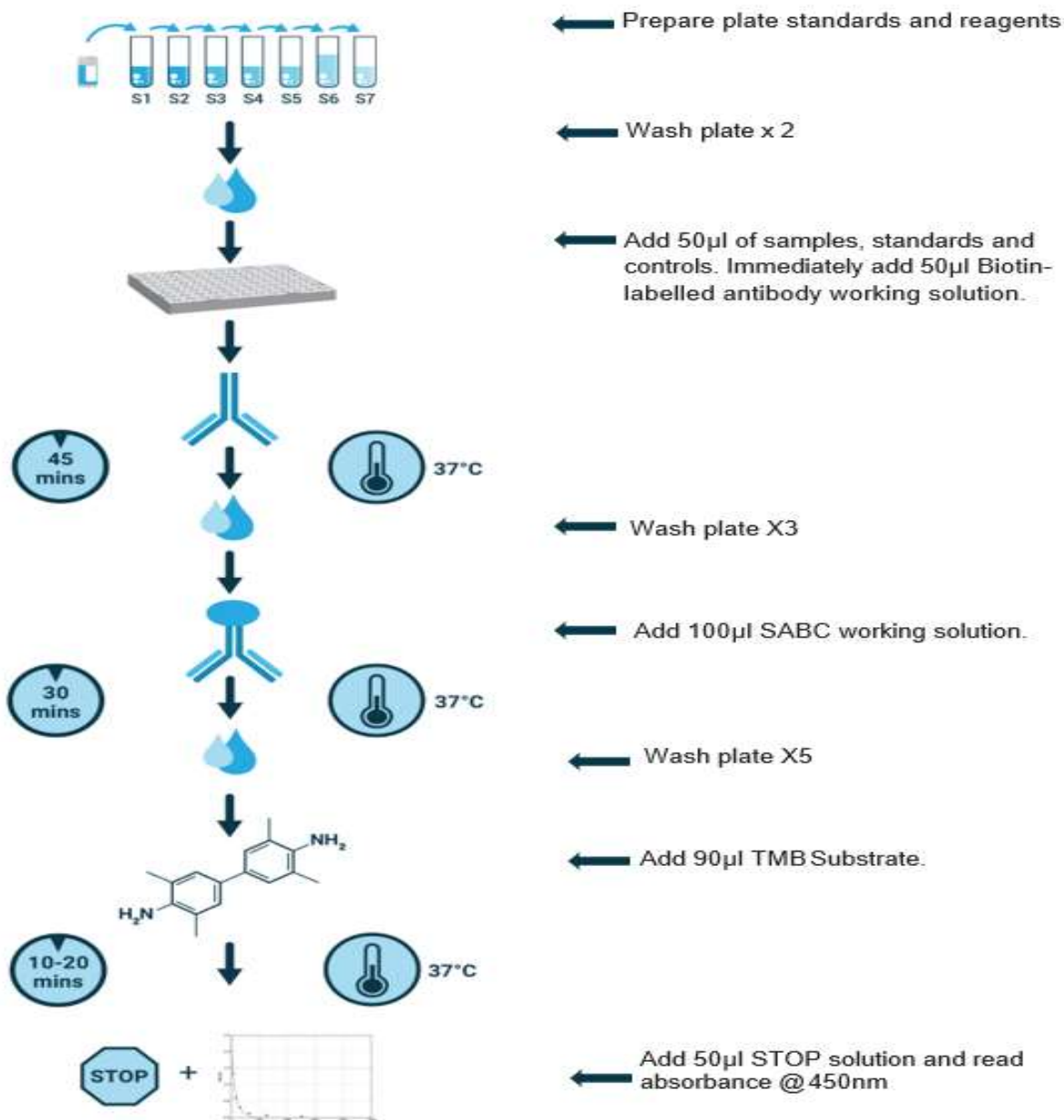


Рисунок 8 – Проведение ИФА кортизола

2.2.3.1 Комбинированная анестезия при хирургической кастрации жеребцов в условиях стационара ветеринарной клиники

Целью данной задачи было изучить эффективность применения ингаляционных анестетиков в сочетании с местной инфильтрационной анестезии при хирургической кастрации жеребцов.

Исследования проводились на базе клиники крупных животных факультета ветеринарной медицины Литовского университета наук здоровья, под курацией врача-анестезиолога, PhD доктора Зои Микниене. Опыты проводились на 6 жеребцах в возрасте 3-х лет весом 430-450 кг, принадлежащим владельцам частного сектора.

Оборудование для проведения анестезии. Операции проводились в операционной комнате специально оснащенной для крупных животных:

- наркозный аппарат для подачи кислородно-воздушной смеси;
- устройства для поддержания проходимости верхних дыхательных путей (воздуховоды разных размеров), интубации трахеи и обеспечения венозного доступа;
- станция инфузионная на 4 насоса;
- кислород в баллонах;
- отсасыватель, способный создавать отрицательное давление до 25 см H₂O;
- дефибриллятор;
- монитор;
- медикаментозные средства для обеспечения анестезии, седации и симптоматической терапии, антисептики, препараты для экстренной помощи;
- расходные материалы: катетеры для периферических вен, наборы катетеров трио, моно, шприцы, иглы, системы инфузионные для переливания растворов.

Общие требования к безопасности анестезии основываются на рекомендациях Всемирной Федерации обществ анестезиологов (WFSA) и предполагают тщательное предоперационное обследование с оценкой риска анестезии, адекватное оснащение оборудованием операционных (перевязочных и других помещений, в которых проводится анестезия), постоянный мониторинг состояния пациента по ходу анестезии и в послеоперационном периоде, дозирование анестетиков и других медикаментозных средств в соответствии с официально утвержденными дозами.

Подготовка животного к операции

Подготовка жеребцов к операции включала следующие процедуры:

- сбор анамнеза; - клиническое исследование каждого животного (измерение температуры, частоты дыхания, ЧЧС, аускультацию сердца и грудной полости);
- определение массы тела; - снятие подков;
- выдержка на голодной диете в течение 10 часов;
- установка в яремную вену в области трети части шеи внутривенного катетера положением «вниз» по направлению к сердцу. При постановке катетера область катетеризации подвергалась местной анестезии;
- гематологические исследования крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрит, лейкограмма;
- биохимические исследования сыворотки крови: общий белок, альбумин, печёночные ферменты (АЛТ, АСТ), щелочная фосфатаза, кортизол.

Премедикация предполагала непосредственную медикаментозную подготовку животного к проведению общей анестезии, преследующую несколько важных задач: - предотвращение предоперационного эмоционального стресса у жеребцов; - достижение нейровегетативной стабилизации; - снижение реакций на внешние раздражители; - уменьшение секреции желёз; - создание оптимальных условий для проявления действия

общих анестетиков; - профилактика аллергических реакций в ответ на использование в процессе анестезии лекарственных препаратов и инфузионных сред.

Эти задачи мы решали с помощью применения анальгетических препаратов, обладающих седативными, снотворными, миорелаксирующими, холиноблокирующими свойствами.

До введения в наркоз для минимального риска, животное помещали в «мягкий бокс». Внутривенно вводили 2 % ксилазин в дозе 1,1 мг/кг через 5 минут после наступления релаксации (знак релаксации выпадение пениса), вводилась инъекция 10% кетамина в дозе 2,2 мг/кг и диазепам 0,05 мг/кг. Двери в «мягкий бокс» закрывали, и наблюдали когда жеребец сам ляжет на пол. После жеребца переворачивали на левый бок и проводили эндотрахеальную интубацию для проведения ингаляционной анестезии.

Техника эндотрахеальной интубации. Для интубации использовали интубационную трубку с манжетой подходящего животному диаметра (Рисунок 9). Голова жеребца вытягивалась образуя ровную линию с трахеей. Вытаскивался язык и вводилась эндотрахеальная трубка до гортани. Анатомическими ориентирами были надгортанник, черпаловидные хрящи, мягкое нёбо, язык и верхняя челюсть. Лёгким движением трубка вводилась в трахею до полного введения, контролируя внешний манжет трубки. Трубку снаружи закрепляли на верхней челюсти. Раздували манжету пустым шприцем для полной фиксации трубки в трахее. На стационарном столе к трубке подключали ингаляционный аппарат для подачи газа севофлурана с примесью кислорода.



Рисунок 9 – Интубация трахеи жеребца.
(Фото с клиники крупных животных ЛУНЗ)

После интубации жеребца перенесли на операционный стол. Животному придавали необходимое для операции дорсальное положение, фиксировали

передние конечности крест на крест, задние конечности на распорку и закрепляли все четыре конечности специальными ремнями и крепили на тельфер (подъемник грузоподъемностью 1000 кг). Глазные яблоки смазывали антисептической офтальмологической мазью, под костные выступы лицевой части головы подкладывали мягкие валики.

Асептическая подготовка операционного поля – выстригали область операционного поля, промывали водой с мылом, затем сухо протирали и обрабатывали - 70⁰ спирт, 5% раствор йода.

Местное обезболивание 2% раствором лидокаин гидрохлорида в дозе по 10 мл интратестикалярно в каждый семенник.

При проведении общей анестезии руководствовались требованиями современной общей анестезии, которая включает следующие компоненты:

- аналгезия - блокада болевых (афферентных) импульсов;
- гипорефлексия – торможение вегетативных реакций;
- сон – торможение психического восприятия, выключение сознания;
- миорелаксация - выключение двигательной активности;
- управление газообменом; управление кровообращением;
- управление метаболизмом.

Мониторинг общего состояния животного в ходе операции включал:

- измерение температуры тела; - частота сердечных сокращений;
- количество растворенного в крови кислорода;
- концентрация углекислого газа во вдыхаемой и выдыхаемой смеси;
- неинвазивное измерение артериального давления.

Фаза поддержания анестезии – обеспечивалась следующим способом: наркотический ингаляционный препарат – севофлуран (sevoflo) доставлялся животному с помощью интубационной трубки через камеры для наркоза в виде смеси с кислородом (Рисунок 10).



Рисунок 10 - Подключение лошади к ингаляционному аппарату.
(Фото с клиники крупных животных, Зоя Микниене)

Для ингаляции был выбран препарат – севофлуран с характерным низким коэффициентом растворимости в крови, не стимулирующим саливацию и кашлевой рефлекс. Обладает бронхо-дилатирующим действием, минимальное влияние оказывает на дыхание и кровообращение, позволяет быстро изменять глубину анестезии.

В течение всего периода, начиная с предварительного клинического обследования животных и премедикации вели специальную анестезионную карту, в которую в течение хода операции через каждые 5 минут заносили данные: ЧСС, частота дыхания, цвет слизистых и время наполнения капилляров, наличие аритмии, и дозах применяемых препаратов. Регистрировали время анестезии, время от индукции до окончания инфузии, это время необходимое для выполнения асептической подготовки, время для проведения операции, время от окончания инфузии до лежания на груди и время от лежания на груди до поднятия животного (восстановления).

С целью контроля за функцией дыхательной системы при ингаляционной анестезии наблюдали за грудной стенкой животного и за дыхательным мешком аппарата. Для контроля во время операции за состоянием сердечно-сосудистой системы определяли следующие параметры: – ЧСС и сердечный ритм (с помощью фонендоскопа); – качество пульса (пульсограф); – оксиметрия; – цвет слизистых, время наполнения капилляров.

Подачу севофлурана прекращали за 5 минут до окончания операции, при этом увеличивали поток кислорода для более быстрой элиминации анестетика.

Период выхода из наркоза, является наиболее опасным для лошади при проведении анестезии. После окончания операции за 15 минут до перемещения жеребца в «мягкий бокс» прекращали введение внутривенных растворов. Перемещали животное в «мягкий бокс» и выжидали появления нистагма и глотательного рефлекса.

Для обеспечения безопасности анестезиолога, лошадь располагали спиной к выходу из бокса. Нижнюю грудную конечность максимально вытягивали вперед для того, чтобы снизить давление верхней грудной конечности на трицепс нижней конечности.

Из гортани извлекаем эндотрахеальную трубку после появления нистагма и глотательного рефлекса, когда животное непосредственно само обеспечивает репозицию мягкого неба, препятствуя развитию непроходимости верхних дыхательных путей.

2.2.3.2 Методы комбинированной анестезии при хирургической кастрации жеребцов в полевых условиях

Хирургическую кастрацию жеребцов в количестве 6 голов в возрасте 2,5–3-х лет, весом 380-420 кг, из них 4 жеребца принадлежали КХ «Е. Сейдахметов» и 2 жеребца с частного сектора.

Анестезия при кастрации важна в интересах благополучия животных для обеспечения безопасности животного, ветеринарного врача и лиц, осуществляющих уход во время хирургической операции.

Выбор и подготовка места для проведения процедуры: в частном секторе на сухой, ровной, покрытое травой поле. В хозяйстве непосредственно возле конюшни, где содержатся животные на земле располагали чистую солому, которые сверху покрывали брезентом. Соблюдалась тихая, спокойная обстановка, без наличия других животных.

Подготовка животного к операции: - сбор анамнеза; - взвешивание животного; - выдержка на голодной диете в течение 12 часов; - установка в яремную вену в области трети части шеи внутривенного катетера размером 13-14G (d-2,1-2,2 мм) положением «вниз» по направлению к сердцу. При постановке катетера область катетеризации подвергалась местной анестезии – аэрозоль лидокаина;

- клиническое исследование каждого животного (измерение t^0 тела, частоты дыхания, ЧЧС, аускультацию сердца и грудной полости);

- гематологические исследования крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина, гематокрит, лейкограмма;

- биохимические исследования сыворотки крови: общий белок, альбумин, печёночные ферменты (*АЛТ*, *АСТ*), щелочная фосфатаза, кортизол.

Премедикация. Использовали седативное средство 2% ксилазин гидрохлорида (*ADWIA, Pharma*, Египет) в дозе 1,1 мг/кг массы тела.

Общая анестезия внутривенная – кетамин 10% раствор (*Sigmatech Pharma*), в дозе 2,2 мг/кг в сочетании с диазепамом 0,05 мг/кг. Вся доза была введена достаточно быстро.

Жеребцов кастрировали открытым способом с наложением растворимой лигатуры на семенной канатик в лежащем в лежащем положении на земле. Животное валили на левый бок, применяя русский способ повала, правую тазовую конечность подтягивали к кольцу повальной веревки. (Рисунок 11).

Голову и шею животного вытягивали, чтобы были свободные дыхательные пути, под костные выступы лицевой части головы подкладывали мягкое полотенце.

Асептическая подготовка операционного поля. Область операционного поля промывали водой с мылом, затем сухо протерев, обрабатывали 70⁰ спиртом и 5% раствором йода.

Локальная инфильтрационная анестезия. Семенной канатик каждого яичка инфильтровали по 10 мл 2% лидокаин гидрохлорида для достижения интратестикулярной аналгезии. Время инфильтрации считалось временем начала операции.

В течение операции проводился постоянный мониторинг состояния центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем животного. С целью контроля за функцией дыхательной системы при анестезии наблюдали за грудной стенкой животного. Для контроля во время операции за состоянием сердечно-сосудистой системы определяли следующие параметры:

- ЧСС и сердечный ритм (с помощью фонендоскопа); – частоту дыхания в минуту; – цвет слизистых, время наполнения капилляров.



Рисунок 11 – Фиксация жеребца в лежачем положении для проведения кастрации. Асептическая обработка операционного поля.
(Фото в частном секторе)

3 Результаты исследований

3.1 Анализ государственного реестра ветеринарных препаратов и кормовых добавок РК за 2010-2020 гг.

Для полного и объективного представления применения болеутоляющих средств в ветеринарной практике нашей страны, провели анализ государственного реестра ветеринарных препаратов и кормовых добавок РК за период 2010-2020 гг.

Государственный реестр ветеринарных препаратов и кормовых добавок издается в соответствии с Законами Республики Казахстан «О ветеринарии» и «О безопасности пищевой продукции». В данный Реестр включены ветеринарные препараты и кормовые добавки, зарегистрированные в Республике Казахстан и разрешенные для продажи и применения в животноводстве и ветеринарии на ее территории.

Анализ государственного реестра ветеринарных препаратов и кормовых добавок РК показал, что за период 2010–2020 гг., зарегистрировано и внесено в государственный реестр 1842 лекарственных средств для животных, из них препараты для лечения и профилактики заболеваний животных - 8,7%, диагностические средства - 10,3%, белково-витаминные, кормовые добавки - 22,6%, антибиотики, ферменты, гормоны, аминокислоты - 47,7%, дезинфицирующие и дератизационные средства - 2,9% и обезболивающие средства составляют - 7,5 %.

По состоянию на 02.10.2020 года для применения в ветеринарии в установленном порядке зарегистрировано и внесено в государственный реестр 323 лекарственных средства, из них 61 обезболивающих лекарственных препаратов для животных. Начиная с 2016 года количество зарегистрированных наркотических лекарственных средств уменьшилось в 2 раза, а количество ненаркотических средств в 2017 году возросло в 2 раза, однако в 2018 сократилось также в 2 раза (Рисунок 12).

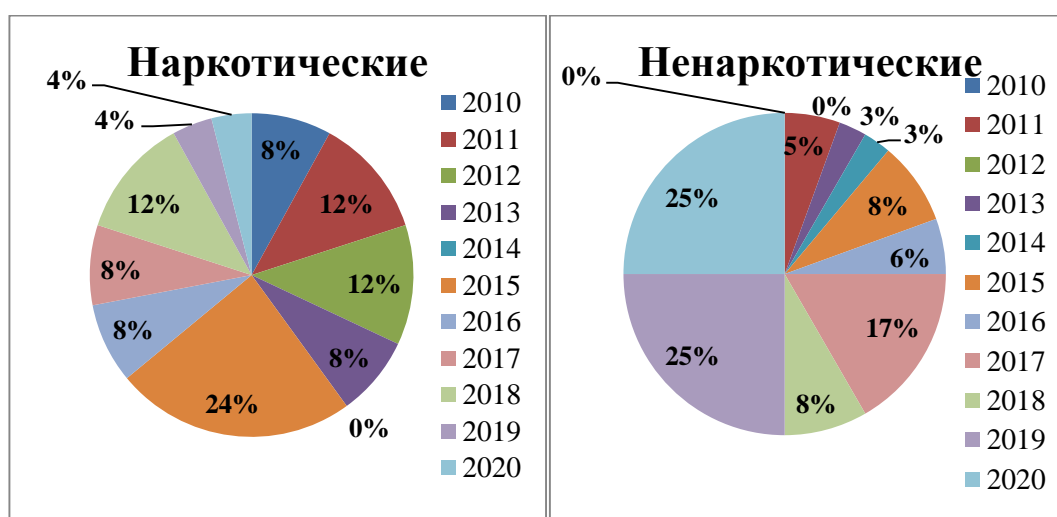


Рисунок 12 - Мониторинг наркотических и ненаркотических средств

Из наркотических лекарственных средств в государственном реестре представлены следующие обезболивающие препараты: пропован, седацил,

телазол, нековаль; из ненаркотических: комбистресс, эквадин, гуардизен М, кетапрофен.

Начиная с 2014 года количество зарегистрированных нестероидных противовоспалительных препаратов возросло в 1,5 раза, а количество глюкокортикостероидов и спазмолитиков осталось без изменений (Рисунок 13).

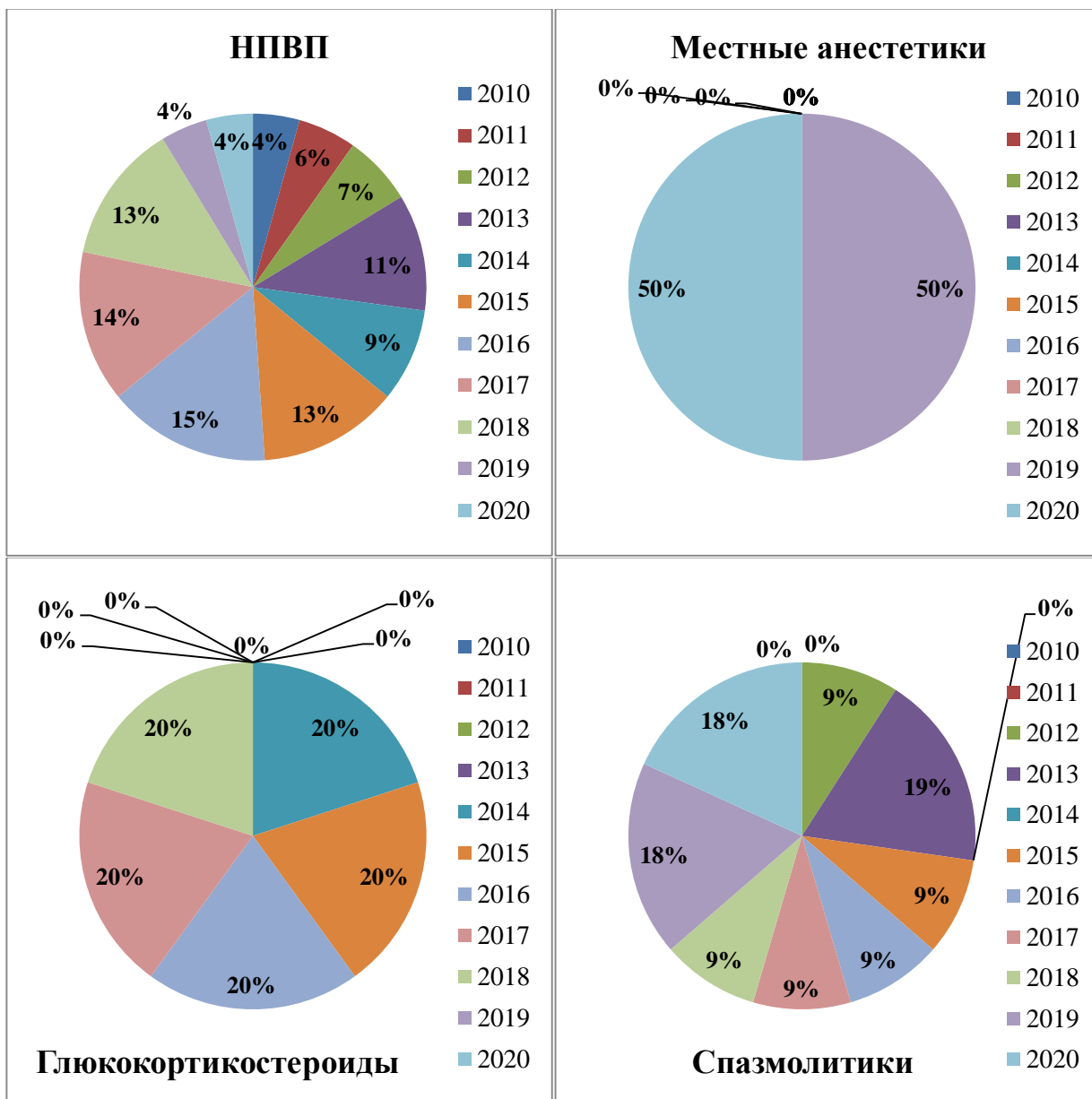


Рисунок 13 – Мониторинг обезболивающих препаратов за 2010–2020 гг.

В свою очередь, среди обезболивающих лекарственных средств по количеству лидируют нестероидные противовоспалительные препараты (61%), наркотические (16,7%) и ненаркотические обезболивающие препараты (13,1%), спазмолитические средства (5,1%), глюкокортикостероиды (3,6%) и местные анестетики (0%) (Рисунок 14).

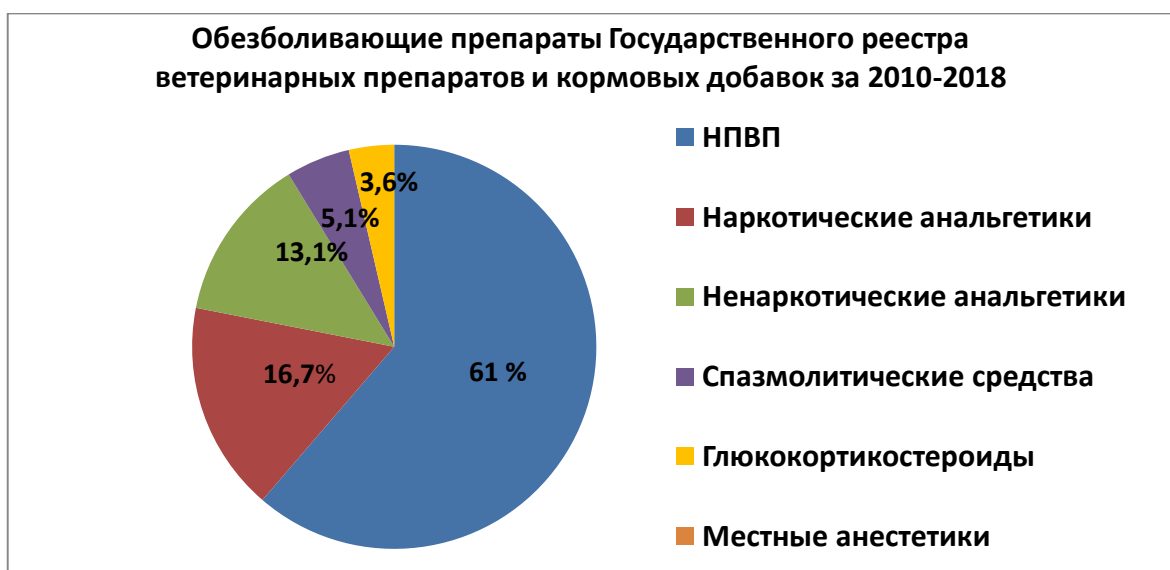


Рисунок 14 – Обезболивающие препараты

3.2 Результаты анкетирования применения анальгетических препаратов при болезненных процедурах у животных

Анкеты на русском и казахском языках были разосланы 3010 респондентам Костанайской и Северо-Казахстанской областей, включая областные города Костанай и Петропавловск. В анкетировании приняли участие 2005 человек, что составило 66,6% от общего числа опрашиваемых, из них ветеринарных специалистов - 1 295 и 710 животноводов, в том числе 59,2% мужчин и женщин 40,8%. Наибольшее число респондентов было представлено в возрастной группе 45-65 лет, что составило 60,6%, далее по возрасту следовало 22–44 года - 32 % и старше 65 лет - 7,4%. Статистическая разница ($P < 0,05$) была обнаружена у мужчин и женщин в группах старше 65 лет. Мужчины в анкетировании составляли больший процент (10,3%) по сравнению с женщинами (3,2%).

В анкетах наибольшее число ответов по животным составляли крупный рогатый скот (39,1%) из них молочный скот (23,5), а также лошадей (23,3), свиньи (8,7%), овец (4,2%) и верблюдов (1,2%).

Более 80% респондентов при лечении и проведении болезненных манипуляций с животными не применяют анальгетические препараты. Статистических различий в ответах мужчин и женщин, а также среди возрастных групп замечено не было. В ответах, существенная разница была у ветеринаров и фермеров. Фермеры и животноводы (владельцы) используют меньшее количество анальгезирующих препаратов.

На рисунке 15 представлены результаты опроса по одному вопросу относительно боли.



Рисунок 15 – Анальгетики, используемые на крупных животных

На вопрос «Сколько анальгетиков вы обычно используете в вашей практике на крупных животных?», респонденты давали следующие ответы: - 55,2 % выбрали ответ – «Никакие», 44,8% используют незначительное количество анальгетиков, причем в основном применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По средствам использования обезболивающих препаратов на вопрос: «С каким из нижеследующих утверждений вы больше согласны», наиболее выбираемые ответы 76,1%, как для фермеров, так и ветеринаров были ответы, (Рисунок 16), что

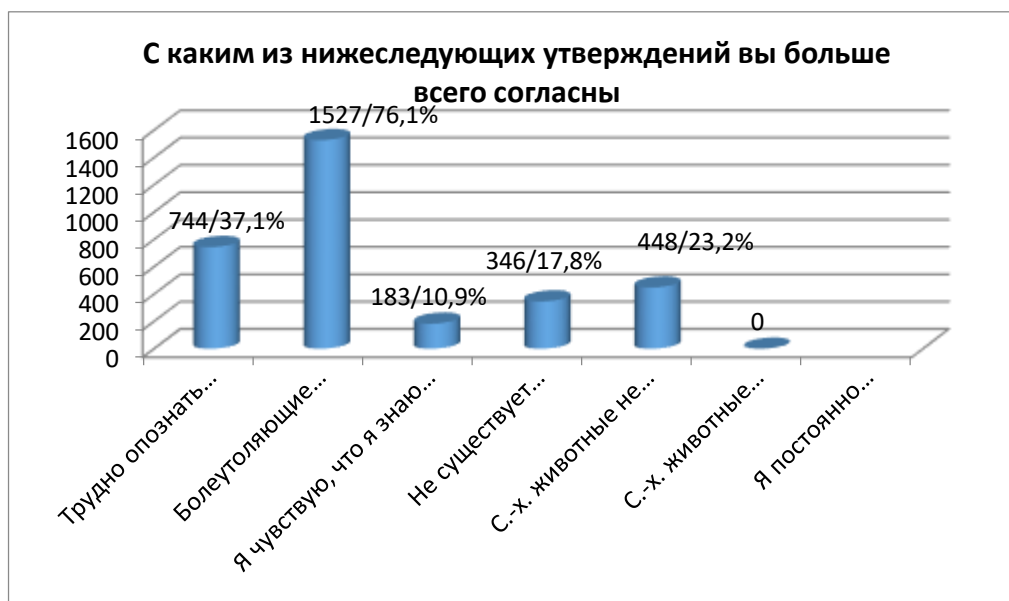


Рисунок 16 – По чувствительности к болям и применению анальгетиков

"Болеутоляющие препараты слишком дорогие чтобы использовать их регулярно", на вопрос "Трудно опознать наличие боли у с.-х. животных" ответили 37,1%.

Среди ветеринарных специалистов разница в ответах была следующая: вопрос "Не существует достаточного количества болеутоляющих препаратов, чтобы избавить животных от боли" ответы составили 17,8%, вопрос "Я чувствую, что я знаю достаточно о боли и как лечить боль у животных" отметили 10,9%, и "С.-х. животные не чувствительны к боли по сравнению с человеком"—23,2%. На последние два вопроса «С.-х. животные восстанавливаются лучше с использованием болеутоляющих средств», и «Я постоянно разговариваю насчёт боли и обезболивании с фермерами, владельцами животных, ветеринарами» ответов не было.

На рисунке 17 представлены ответы на вопрос: "Какие поведенческие и физиологические индикаторы лучше всего отражают наличие боли у животных?" с тремя критериями ответов: 1 – слабо болезненный; 2 – болезненный; 3 – сильно болезненный. На наш взгляд, это важные показатели наилучшим образом отражающие болезненное состояние животных. По всем позициям респонденты указали по 2-3 показателя, что подтверждает отсутствие единого, объективного показателя степени боли.

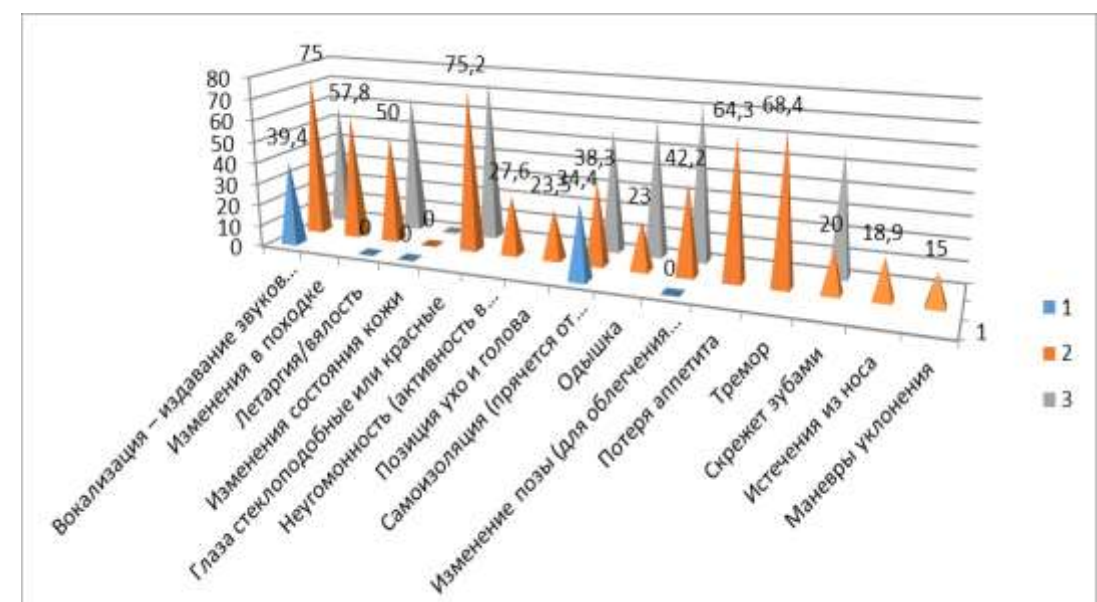


Рисунок 17 – Поведенческие и физиологические индикаторы боли

Как ветеринары, так и фермеры выбрали критерии “вокализации” и “самоизоляции”, как показатель высочайшей боли и только после них, как второй “глаза стеклоподобные или красные”. Большое количество респондентов отметили третий самый сильный показатель боли - летаргия/вялость.

На рисунках 18 и 19 показаны показатели оценки степени боли у животных по 10-ти бальной шкале.

Респонденты считают, что ни одна из этих процедур, не вызывает сильную боль, за исключением кесарева сечения.

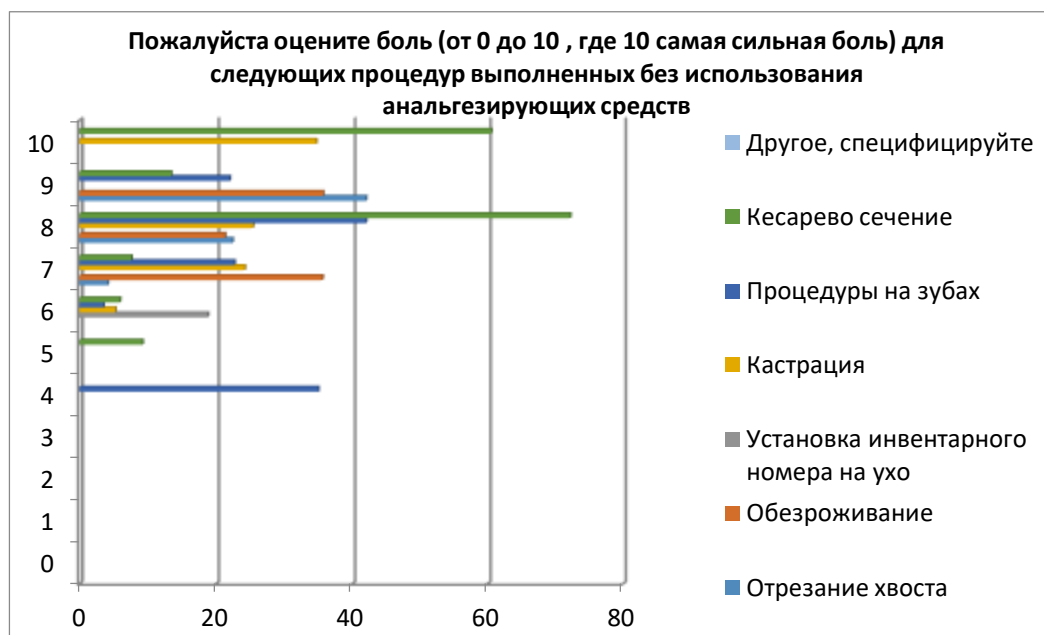


Рисунок 18 – Оценка боли

Существенное различие было замечено в ответах у ветеринаров и фермеров в оценке степени боли при различных патологиях.

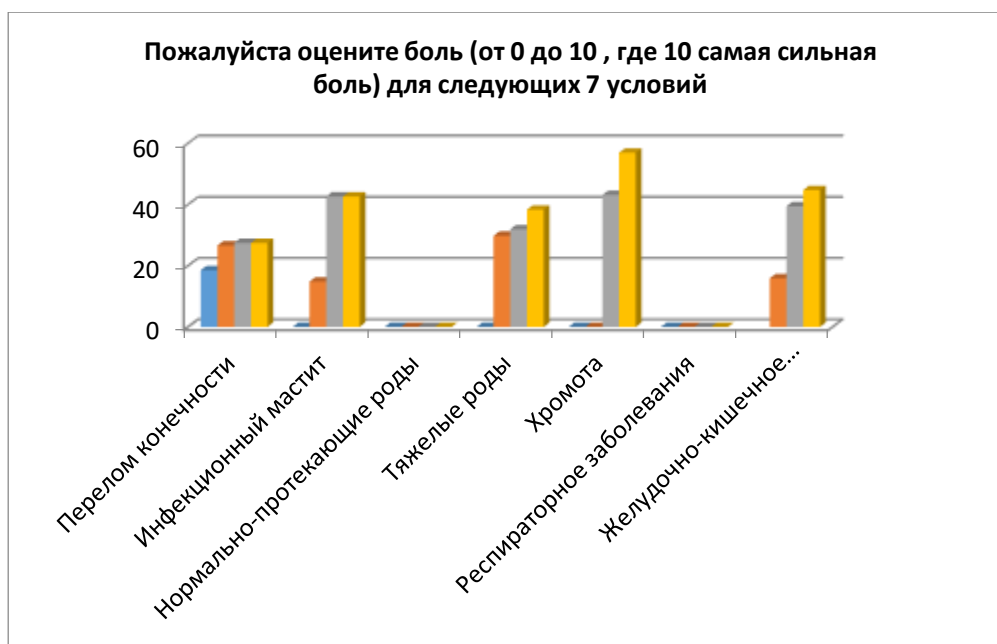


Рисунок 19 – Оценка степени боли

Ветеринары считали, что все представленные патологии являются очень болезненными. Фермеры считают наиболее болезненными лишь операции по удалению хвоста и обезроживание.

На рисунке 19 все показатели графика ответов не достигают оценки сверх боли. Сломанная нога и нормально-протекающие роды были определены как сильные, на самом деле они обладают меньшей болезненностью. Было отмечено, что фермеры указывали значительно меньшую степень болей у животных по всем заявленным состояниям по сравнению с ветеринарами.

Таким образом, по результатам анкетирования, следует выделить у сельскохозяйственных животных при ветеринарных процедурах несколько признанных источников сильных болей: кастрация и кесарево сечение, удаление рогов и купирование хвостов, процедуры на зубах. У плотоядных (кошек и собак) овариоэктомия, процедуры на зубах, купирование ушей и хвостов, подрезание когтей. В птицеводстве основными болезненными процедурами признаны подрезание клюва, кастрация, подрезание когтей.

3.3 Фармакокинетические свойства метамизола натрия в организме лошадей

При выборе анальгетических препаратов для исследований руководствовались в основном отсутствием конкретных инструкций применения для животных, в частности лошадей и коз, с учетом их положительной зарекомендованностью в медицинской практике, а также их доступностью и сравнительно недорогой ценой.

В настоящее время большое внимание уделяется проведению фармакокинетических (ФК) исследований, как при создании новых оригинальных лекарственных средств, так и при применении известных, так называемых генерических препаратов. Связано это, прежде всего, с тем, что только фармакокинетические исследования могут ответить на вопрос, какая доля введенной дозы препарата всасывается из места введения и поступает в системный кровоток и, соответственно, к месту биологического действия. Еще один важный этап на пути продвижения лекарственного препарата в клиническую практику - выбор оптимального способа введения препарата, дающего преимущества по проявлению желаемой фармакологической активности при минимальной дозировке действующего вещества. [1].

Цель настоящего исследования состояла в оценке фармакокинетических профилей метамизола натрия у здоровых лошадей после внутривенного (IV) и внутримышечного (им) введения для выяснения эффективности различных способов введения препарата и возможного применения в ветеринарной практике.

У исследуемых групп животных в период проведения опытов и после (до 7 дней), изменений показателей физиологического состояния и изменений поведенческих признаков не наблюдалось.

Для метамизола натрия было оптимизировано хроматографическое разделение, селективность и чувствительность обеспечивали путём измерения анализируемого вещества в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). В процессе проведения исследований, метод ВЭЖХ был перепроверен с использованием контрольной плазмы лошади.

Калибровочные графики строили с выполнением линейной аппроксимации и с использованием взвешенных значений ($1/x$). По оси абсцисс X – концентрация метаболита МАА, по оси ординат Y – время снижения концентрации вещества в плазме крови.

Установлено, что калибровочная кривая метаболита МАА была линейной динамической в диапазоне концентраций 100-2,500 нг/мл., при этом LOD составлял 33 нг/мл, а наименьшая концентрация составляла LOQ - 100 нг/мл. Когда параметры в образцах превышали верхнюю границу диапазона, они подвергались повторному анализу после соответствующего разбавления. При исследовании в течение дня повторяемость была ниже 5,3%, точность была ниже 4,9%.

Концентрации метаболита МАА в плазме крови у всех исследуемых лошадей после IV введения МТ определялись от 5 минут до 8 часов. После IM введения метамизола натрия, метаболит МАА во всех образцах плазмы крови можно было количественно наблюдать в течение 10 часов от (от 5 мин до 10 ч).

Полученные результаты, средние фармакокинетические кривые показаны на рисунке 20.

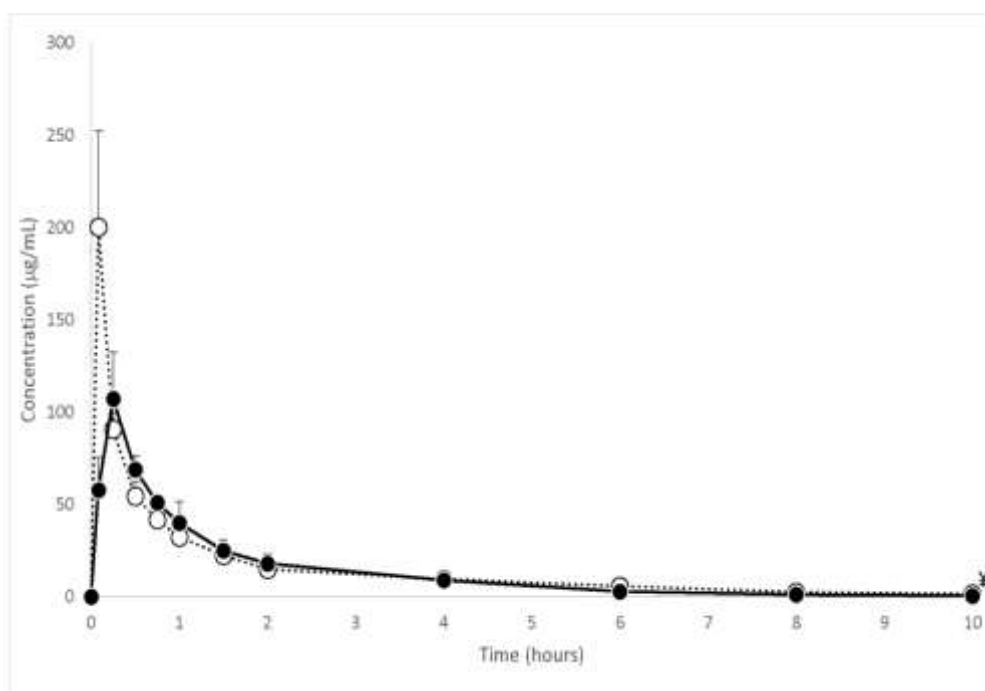


Рисунок 20 - Фармакокинетический профиль МАА в плазме крови лошадей после однократного IV и IM введения МТ в дозе 25 мг/кг

Основные параметры фармакокинетических свойств метаболита 4-метиламиноантипирина (МАА) после однократного IV ($n=6$) и IM ($n=6$) введения метамизола натрия в дозе 25 мг/кг здоровым лошадям представлены в таблице 3. Установлено, что основной параметр AUCO-last, (площадь под фармакокинетической кривой), характеризующий биологическую доступность вещества, увеличивается линейно с увеличением дозы вещества. Процент колебаний AUC, который был экстраполирован до бесконечности (AUC % Extrapol) во всех образцах плазмы крови животных был ниже 20%.

По полученным результатам измерений были рассчитаны точность и прецизионность (средняя ошибка измерения).

Основные фармакокинетические параметры представлены в таблице 1.

Таблица 2 - Фармакокинетические параметры после IV и IM введения МТ

Параметр	Внутривенно (IV)		Внутримышечно (IM)	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
R2	0.98 ± 0.01		0.98 ± 0.02	
λ_z (1/h)	0.24 ± 0.05		0.48 ± 0.04	
$t_{1/2 \lambda_z}$ (h)	5.01 ± 1.52		6.45 ± 2.28	
T max (h)*	0.39 ± 0.11		0.59 ± 0.29	
C max ($\mu\text{g/mL}$)*	200.21 ± 52.23		107.26 ± 25.23	
AUC 0-last (h $\mu\text{g/mL}$)	120.91 ± 15.48		107.00 ± 34.87	
AUC 0- ∞ (h $\mu\text{g/mL}$)	121.42 ± 21.25		119.04 ± 39.63	

R2 - коэффициент корреляции;
 λ_z - постоянная скорости конечной фазы;
 $t_{1/2 \lambda_z}$ - терминальный период полувыведения;
T max (h) - максимальное время;
Cmax - максимальная концентрация в плазме;
AUC0-last - область под кривой концентрации плазмы-время;
AUC 0- ∞ - область под концентрацией плазмы - кривая времени;
SD - стандартное отклонение.
* Статистически различное значение между опытными группами животных.

Анализ фармакокинетических параметров, представленных в таблице 3, показывает, что коэффициент корреляции (R2) в обеих кривых был равен 0,98.

Фармакокинетические профили метаболита МАА после IM и IV введения МТ были достаточно схожими. Единственно существенные различия отмечались между группами лошадей были T_{max} и C_{max} (P<0,01). Значительные различия в концентрации препарата в крови, обнаруженные в значениях максимальной концентрации C_{max}, были связаны с различными способами введения МТ. Внутривенное введение МТ в первые минуты вызывало более быстрое увеличение C_{max} метаболита МАА в плазме крови по сравнению с внутримышечной инъекцией, где соответственно происходила фаза абсорбции. Хотя, значения периода полураспада в обеих группах не имели существенных различий, период полураспада в группе А с IV был короче, чем в группе В с IM введением. Соотношение AUC_{IM}/AUC_{IV} составило 0,88. Минимальный период выведения препарата из организма, наблюдаемый в настоящем исследовании в промежутке между двумя дозировками, составил 5 дней.

Таким образом, фармакокинетические свойства метамизола натрия в организме лошадей после однократного IV и IM введения в дозе 25 мг/кг массы тела по активному метаболиту МАА характеризуются высоким значением максимальной концентрации анальгетика и коротким временем ее достижения значительным объемом распределения препарата и малой площадью под

фармакокинетической кривой, свидетельствующей о биодоступности препарата. Площадь под кривой «концентрация-время» показывала высокую скорость метаболизма и элиминации.

3.4 Фармакокинетический профиль метамизола натрия у коз

Фармакокинетические свойства метамизола натрия в организме коз после внутривенного (IV) и внутримышечного (IM) введения оценивали по двум основным активным метаболитам, 4-метиламиноантипирин (МАО) и 4-аминоантипирин (АА). У коз МТ быстро превращался в МАО, и средняя максимальная концентрация составляла 183,97 мкг/мл (через 0,08 ч) и 51,94 мкг/мл (через 0,70 ч) после внутривенного введения и администрирование IM, соответственно. Площадь под кривой и средние значения остаточного времени были выше у IM, чем у коз, которым вводили внутривенно. Средняя концентрация АА была ниже, чем МАО в обеих группах. Более 1 мкг/мл МАО было обнаружено в молоке (через 48 ч) после введения МТ IM. Метамизол был линейным в диапазоне 15-2500 нг/мл для плазмы крови. Предел обнаружения и количественного определения метаболитов в плазме крови составил: МАО-0,015 мкг/мл, а АА-0,05 мкг/мл. (LOD составлял 5 нг/мл, а LOQ-15 нг/мл). Когда концентрация в плазме превышала стандартный диапазон кривой, образцы разбавляли и повторно анализировали. Для образцов плазмы крови, восстановленные выходы метаболитов составляли 89% и 85%, соответственно. Внутрисуточная повторяемость для плазмы была ниже 4,6%, тогда как точность была ниже 6,2%. Средние концентрации в плазме МАО и АА после IV и IM введения в зависимости от времени показаны в форме кривых на диаграммах (Рисунки 21 и 22).

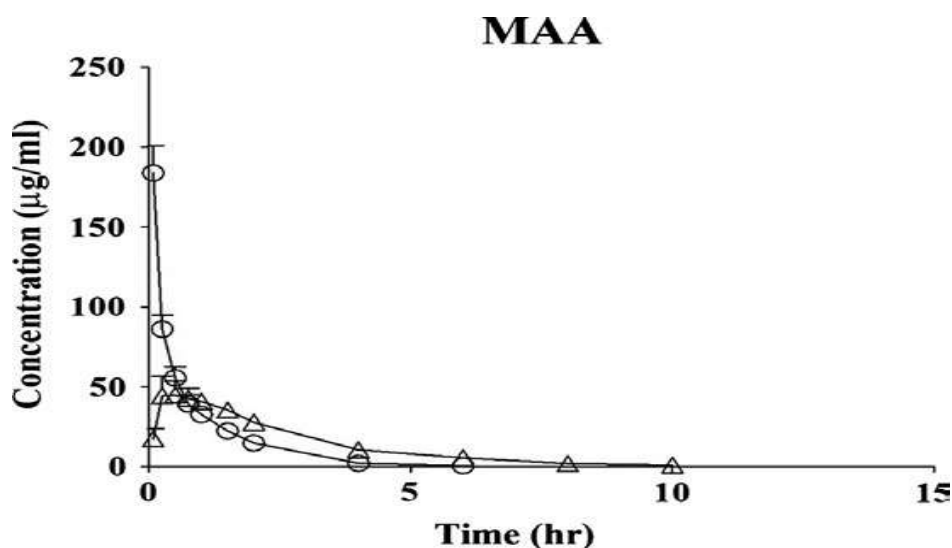


Рисунок 21 – Кривые средней концентрации в плазме крови МАО

Максимальная концентрация исследуемого вещества в плазме крови при внутривенном введении отмечалась через 5 минут. По кривой диаграммы на рисунке 21, видно, что метаболит МАО быстро обнаруживался в плазме, а его

концентрации после внутривенного и внутримышечного введения определялись до 6 и 10 часов, соответственно. (Таблица 3). Кривая диаграммы показывает, что средняя концентрация 4-метиламиноантипирина (МАО) у коз зависит от времени пребывания в плазме крови и способа введения препарата внутривенного (-○-) и внутримышечного (-△-) введения.

Столбцы представляют стандартное отклонение (SD), и столбцы отсутствуют, если значение SD недостаточно высокое, чтобы выразить его в рамках текущей шкалы.

Таблица 3 - Фармакокинетические профили МАО в плазме крови у коз

Параметры	Ед.изм.	Внутривенно	Внутримышечно
R ²		0,94 ± 0,04	0,98 ± 0,01*
λz	1/hr	0,22 ± 0,09	0,09 ± 0,02*
t _{1/2} λz	hr	3,91 ± 2,70	7,37 ± 1,43
T _{max}	hr	0,51 ± 0,36	2,16 ± 0,93*
C _{max}	μg/ml	0,58 ± 0,09	0,50 ± 0,09
AUC _{0-last}	hr*μg/ml	1,97 ± 0,61	4,09 ± 0,93*
AUC _{0-∞}	hr*μg/ml	2,15 ± 0,67	4,43 ± 0,88*
AUMC _{0-last}	hr*hr*μg/ml	6,52 ± 4,66	26,42 ± 7,90*
MRT	hr	3,06 ± 1,02	6,40 ± 0,24*
AUC _{EV/IV} ratio			2,16 ± 0,19

(среднее±стандартное отклонение) 4-метиламиноантипирин (МАО) у коз (n=6) после внутривенного (IV) и внутримышечно (IM) введения метамизола (25 мг/кг)
AUC_{0-last} - площадь под кривой в зависимости от концентрации в плазме и от времени;
AUC_{0-∞} - площадь под кривой в зависимости концентрации в плазме и от времени от нуля до бесконечности;
AUMC_{0-last} – площадь под кривой первого момента от нуля до последней измеряемой концентрации;
C_{max} – пиковая концентрация в плазме;
MRT_{0-last} – среднее время пребывания;
R² – коэффициент корреляции;
SD – стандартное отклонение;
t_{1/2} λz – конечный период полураспада;
T_{max} – время пика; λz – константа конечной скорости фазы;
* Значительно отличается от IV.

Маршрут кривой IV введения препарата показал более высокое значение клиренса, чем IM администрация со статистической значимостью. Различные пути введения приводили к статистическим различиям в фармакокинетических профилях, таких как константа скорости элиминации, период полувыведения, пиковая концентрация в плазме (C_{max}), время достижения C_{max} (T_{max}), площадь под кривой концентрация в плазме - время (AUC), клиренс, площадь под кривой первого момента (AUMC) и среднее время препарата в крови (MRT)

Средняя концентрация метаболита метамизола натрия - 4-аминоантипирина (АА) при различных способах введения препарата, показана на кривой графика рисунка 22.

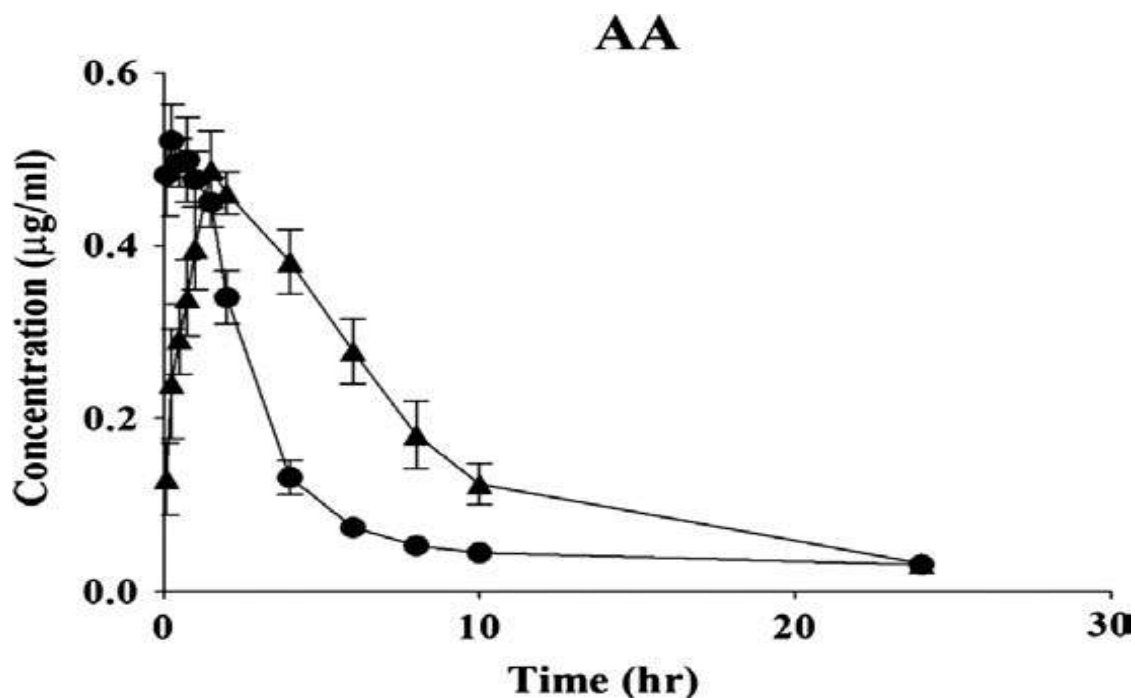


Рисунок 22 – Средняя концентрация в плазме крови AA

Кривые средней концентрации 4-аминоантипирина (AA) в плазме у коз (n=6) после введения метамизола (25 мг/кг) внутривенно (-●-) и внутримышечно (-▲-) зависят от времени. Столбцы представляют стандартное отклонение (SD), и столбцы отсутствуют, если значение SD недостаточно высокое, чтобы выразить его в рамках текущей шкалы.

На рисунке 22, кривая метаболита AA показывает, что средняя концентрация AA значительно ниже, чем у МАА после IV и IM введения. Тем не менее, концентрация была обнаружена до 24 часов после IV и IM администраций, хотя концентрация в последний момент времени была почти на уровне LOQ. Концентрация AA была измерена вскоре после введения (Таблица 4).

Данные таблицы 4 означают: AUC_{0-last} - площадь под кривой в зависимости от концентрации в плазме и от времени; $AUC_{0-\infty}$ - площадь под кривой в зависимости от концентрации в плазме и от времени от нуля до бесконечности; $AUMC_{0-last}$ - площадь под кривой первого момента от нуля до последней измеряемой концентрации; C_{max} - пиковая концентрация в плазме; MRT_{0-last} - среднее время пребывания; R^2 - коэффициент корреляции; SD - стандартное отклонение; $t_{1/2}$ λz - конечный период полураспада; T_{max} - время пика; λz - константа конечной скорости фазы; * Значительно отличается от IV.

Несмотря на то, что C_{max} была сходной между IV и IM введениями, несколько фармакокинетических профилей, включая константу скорости

элиминации, T_{max} , AUC , $AUMC$ и MRT , были различными со статистической значимостью.

Таблица 4 - Фармакокинетические профили АА в плазме крови у коз

Параметры	Ед.изм.	Внутривенно	Внутримышечно
R^2		$0,94 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,01^*$
λz	1/hr	$0,22 \pm 0,09$	$0,09 \pm 0,02^*$
$t_{1/2} \lambda z$	hr	$3,91 \pm 2,70$	$7,37 \pm 1,43$
T_{max}	hr	$0,51 \pm 0,36$	$2,16 \pm 0,93^*$
C_{max}	$\mu g/ml$	$0,58 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,09$
AUC_{0-last}	$hr \cdot \mu g/ml$	$1,97 \pm 0,61$	$4,09 \pm 0,93^*$
$AUC_{0-\infty}$	$hr \cdot \mu g/ml$	$2,15 \pm 0,67$	$4,43 \pm 0,88^*$
$AUMC_{0-last}$	$hr^2 \cdot \mu g/ml$	$6,52 \pm 4,66$	$26,42 \pm 7,90^*$
MRT	hr	$3,06 \pm 1,02$	$6,40 \pm 0,24^*$
$AUC_{EV/IV} \text{ ratio}$			$2,16 \pm 0,19$

(среднее \pm стандартное отклонение) 4-аминоантипирин (АК) у коз (n=6) после внутривенного (IV) и внутримышечно (IM) введения метамизола (25 мг/кг)

Максимальная концентрация исследуемого вещества в плазме крови при внутривенном введении отмечалась через 5 минут.

Таким образом, фармакокинетические исследования показывают, что средняя концентрация 4-метиламиноантипирина (МАО) у коз зависит от времени пребывания в плазме крови и способа введения препарата внутривенного (-○-) и внутримышечного (-Δ-) введения. Внутримышечное введение препарата считается наиболее лучшим способом введения с точки зрения его полного всасывания с длительным сохранением его в плазме. Однако этот терапевтический вариант следует рассматривать в свете вероятности наличия остаточных количеств препарата в молоке.

3.5 Фармакотерапевтические исследования

3.5.1 Протокол фармакотерапевтического эффекта локальной анестезии у бычков при кастрации

Большое значение имеет выбор препарата для анестезии – предпочтение отдавалось эффективным и безопасным средствам с минимальным количеством побочных эффектов и быстрым метаболизмом. При выборе анестезиологического обеспечения в проведении хирургической кастрации учитывали все аспекты конкретного вмешательства: препараты в зависимости от их разработанности, обеспечивающие оптимальные уровень и продолжительность анальгезии без риска осложнений как во время операции, так и после, а также доступность анестетика для дальнейшего использования в ветеринарной практике в большом масштабе.

Для проведения исследований выбрали анестетик – лидокаина гидрохлорид, относящийся к группе амидов, поскольку амиды интенсивно диффундируют в ткани в участке инъекции, действуют быстрее, активно

взаимодействуют с тканями, что препятствует поступлению местного анестетика в кровеносное русло.

Для опытов были отобраны бычки в возрасте 3-3,5 месяцев, которые были разделены по принципу аналогов на 5 равных групп, используя в качестве критерия массу тела 100-120 кг. Эксперименты с животными проводили в естественных производственных условиях. Животные всех групп находились в одинаковых условиях кормления и содержания. В экспериментах использовались телята, привыкшие к людям, обращению с ними и ограничению свободы. Телят перед началом кастрации взвешивали и выдерживали на 6-часовой голодной диете.

Перед проведением опытов проводили аспирационный тест с целью определения чувствительности животного к вводимому анестетику, во избежание аллергических реакций и анафилактического шока. В период исследования у животных контролировали состояния здоровья по клиническим показателям. С целью сведения к минимуму стресса при взятии крови, предварительно за день до опытов, в наружную яремную вену животным вшивали сосудистый катетер. Бычков опытных групп кастрировали открытым способом в стоячем положении.

С целью купирования боли у телят при хирургической кастрации был разработан протокол анестезии (Таблица 5).

Контроль (n=15) – интактные телята, не подвергавшиеся хирургической кастрации;

Группа А – опытная (n=15) - хирургическая кастрация телят без седации и без применения обезболивающих препаратов;

Группа В – опытная (n=15) - хирургическая кастрация бычков с предварительной за 20 минут до операции седацией 0,5%-ым раствором диазепама, внутримышечно в дозе 2 мг/кг, без применения обезболивающих средств;

Группа С – опытная (n=15) - хирургическая кастрация телят с предварительной седацией 0,5 % раствором диазепама, внутримышечно в дозе 2 мг/кг, с применением локальной проводниковой в сочетании с инфильтрационной анестезией 2%-ым раствором лидокаин гидрохлорида в дозе 2 мг/кг с вазоконстриктором 0,1 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида;

Группа D – опытная (n=15) - хирургическая кастрация с предварительным применением седативного препарата 0,5 %-го диазепама, внутримышечно в дозе 0,2 мг/кг с инфильтрационной анестезией 2 %-ым раствором лидокаин гидрохлорида в дозе 2 мг/кг с 0,1мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида.

Протокол локальной анестезии телят при кастрации включал следующие препараты:

- лидокаина гидрохлорид - местный анестетик короткого действия с эффектом возникновения 2-5 минут, действием около 45-90 минут. Препарат блокирует натриевые каналы и, таким образом, ограничивает нервную трансдукцию. В 2 мл 2% раствора для инъекций содержится 40 мг (в пересчете на 100%), активного вещества - лидокаин гидрохлорида. Для локальной

анестезии применяли 2 %-й раствор лидокаин гидрохлорида в дозе 2 мг/кг живой массы тела животного.

Подщелачивание раствора лидокаина – 0,2 мл 5%-ного NaHCO₃ на 2 мл 2%-го лидокаина. Подщелачивание раствора снижает болезненность самой инъекции, ускоряет начало действия препарата и удлиняет его продолжительность.

Таблица 5 – Протокол исследований анальгетического эффекта лидокаина гидрохлорида при кастрации бычков

Мероприятия	Группа животных				
	контроль n=15	опытная			
		группа А n=15	группа В n=15	группа С n=15	группа D n=15
Хирургическая операция	-	кастрация	кастрация	кастрация	кастрация
Седация за 20 минут до кастрации внутримышечно	-	-	0,5% р-р диазепама 2 мг/кг	0,5% раствор диазепама 2 мг/кг	0,5% раствор диазепама 2 мг/кг
Локальная проводниковая и инфильтрационная анестезия	-	-	-	2% раствор лидокаина 2 мг/кг	-
Локальная инфильтрационная анестезия	-	-	-	-	2% раствор лидокаина 2 мг/кг
Вазоконстрикция - в шприц с лидокаином	-	-	-	0,1% раствор адреналина 0,1 мл	0,1% раствор адреналина 0,1 мл
Послеоперационное содержание и лечение	-	Изоляция животных в течение 15 дней, регулярная замена подстилки, при необходимости местная обработка раны 0,5%-ным раствором хлоргексидина и «Чемиспрей».			

Седация - для уменьшения беспокойства и снижение реакций на внешние раздражители, животным за 20 минут до кастрации проводили премедикацию седативным препаратом - диазепам. Внутримышечно в дозе 2 мг/кг 0,5%-ный раствор диазепама.

Вазоконстрикция - для увеличения продолжительности местной анестезии, снижения артериального кровотечения при оперативном вмешательстве в раствор анестетика добавляли сосудосуживающее средство – 0,1 мл 0,1% раствора адреналин гидрохлорида.

Для локальной проводниковой анестезии вводили 2%-й раствор лидокаина гидрохлорида в количестве 2 мг/кг живой массы тела. (Рисунок 9).

Местную инфильтрационную анестезию проводили следующим образом: послойно пропитывали ткани мошонки и семенного канатика по месту разреза, с этой целью в несколько точек инъецировали 2%-ный раствор лидокаина гидрохлорида в количестве 2 мг/кг живой массы.

Для достижения анальгезирующего эффекта выжидали 2-5 минут, затем проводили кастрацию открытым способом - иссечение мошонки с выводом семенников наружу и удалением (с наложением лигатуры на семенной канатик). Операцию проводили в стоячем положении животного (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Введение местного анестетика в шейку мошонки
(Фото с ТОО «Ак кудук»)



Рисунок 24 – Открытый способ хирургической кастрации
(Фото с ТОО «Ак кудук»)

Операции проводили с соблюдением правил асептики и антисептики.

В течение 15 дней послеоперационного периода проводили ежедневное клиническое наблюдение, как за общим состоянием животного, так и за состоянием кастрационной открытой раны.

3.5.2 Оценка клинического состояния исследуемых животных

Клиническое исследование телят проводили по общепринятой методике с использованием доступных методов исследования. При этом определяли общее состояние животных, температуру тела, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания в минуту (Рисунок 25).

В ходе проведения предоперационного клинического осмотра бычков опытных животных, температура тела не превышала физиологическую норму для данного вида животного и составляла в среднем $38,1 \pm 0,16^0$ С, общее состояние было удовлетворительным, частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания в минуту находились в пределах нормы.

Анализ общего состояния опытных групп животных показывает, что в послеоперационный период в поведении бычков наблюдалось легкое угнетение, аппетит и жвачка отсутствовали. Показатели температуры тела, пульса и частоты дыхания повышались и значительно колебались, не выходя за пределы нормы (Рисунок 25).

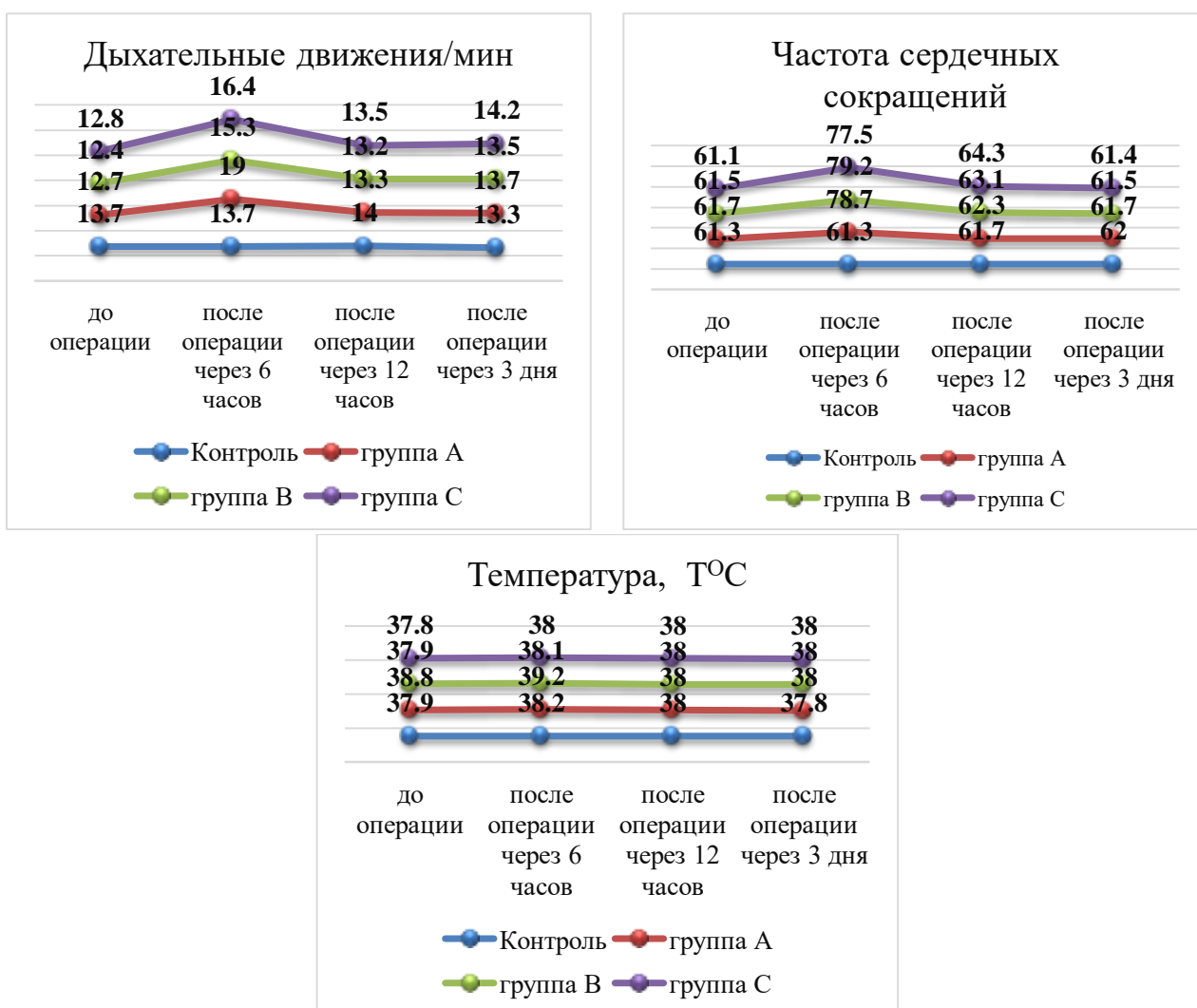


Рисунок 25 - Динамика клинических показателей у бычков до и после кастрации, n=15

Измерение величины давления телят до кастрации в среднем составляло 96/69 и после проведения кастрации - 163/136. В дальнейшем после завершения послеоперационных мероприятий, было отмечено, что такие признаки как угнетение, лихорадка, отсутствие аппетита встречались во всех опытных группах животных (Рисунок 25).

Таким образом, предполагаем, что это связано с выраженным болевым эффектом и значительным стрессовым влиянием самой операции.

Гематологические профили у бычков опытных групп. Для определения общего состояния животных до и после кастрации, а также после использования протокола анестезии проводили гематологические исследования крови, которые включали: определение числа эритроцитов и лейкоцитов, определение концентрации гемоглобина, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), выведение лейкограммы по общепринятым методикам. Результаты определения гематологических профилей до и после операции представлены в рисунках 26, 27, 28, 29.

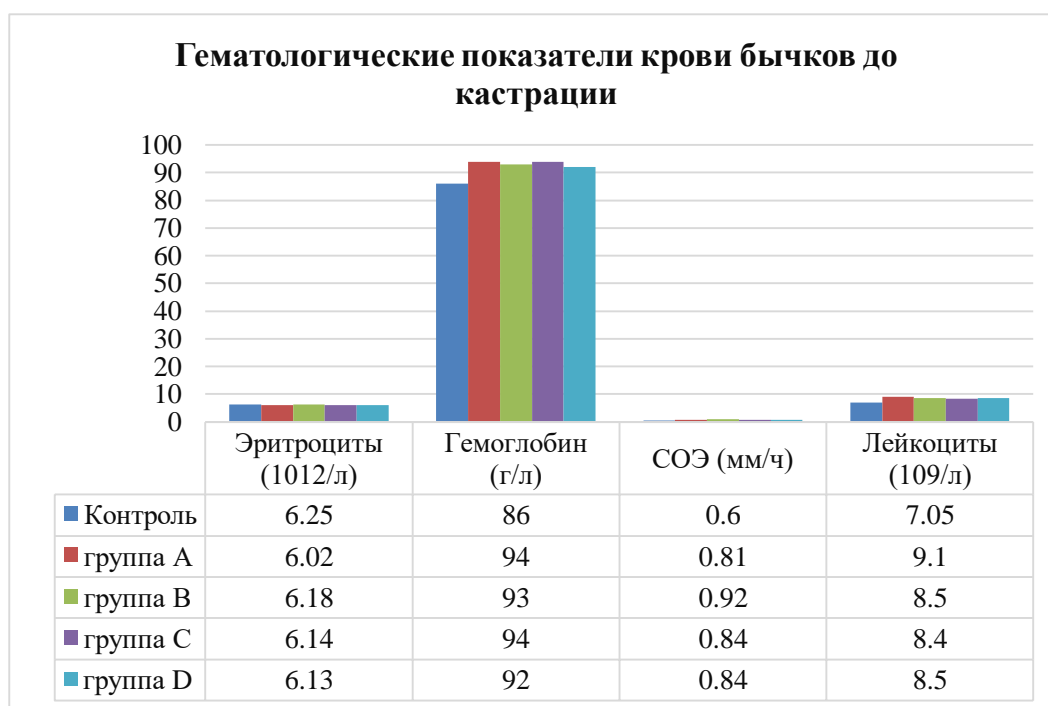


Рисунок 26 – Гематологические профили крови бычков до кастрации

Из рисунка 26 видно, что гематологические профили бычков контрольной и опытных групп до кастрации находятся в пределах нормативных показателей.

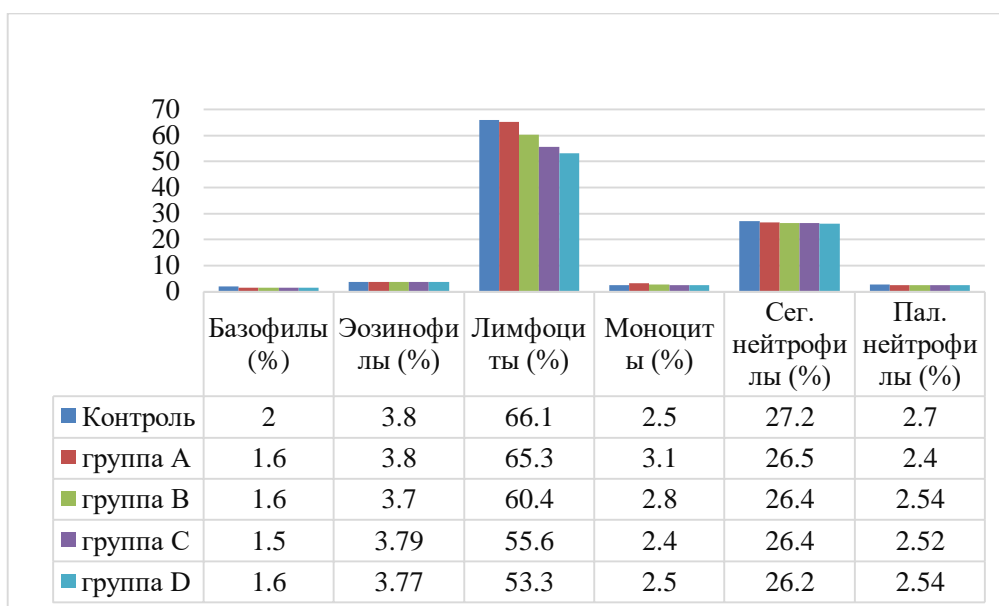


Рисунок 27 – Лейкоцитарная формула крови бычков до кастрации

Из данных диаграммы рисунка 27 видно, что соотношение лейкоцитов находятся в пределах нормативных показателей.

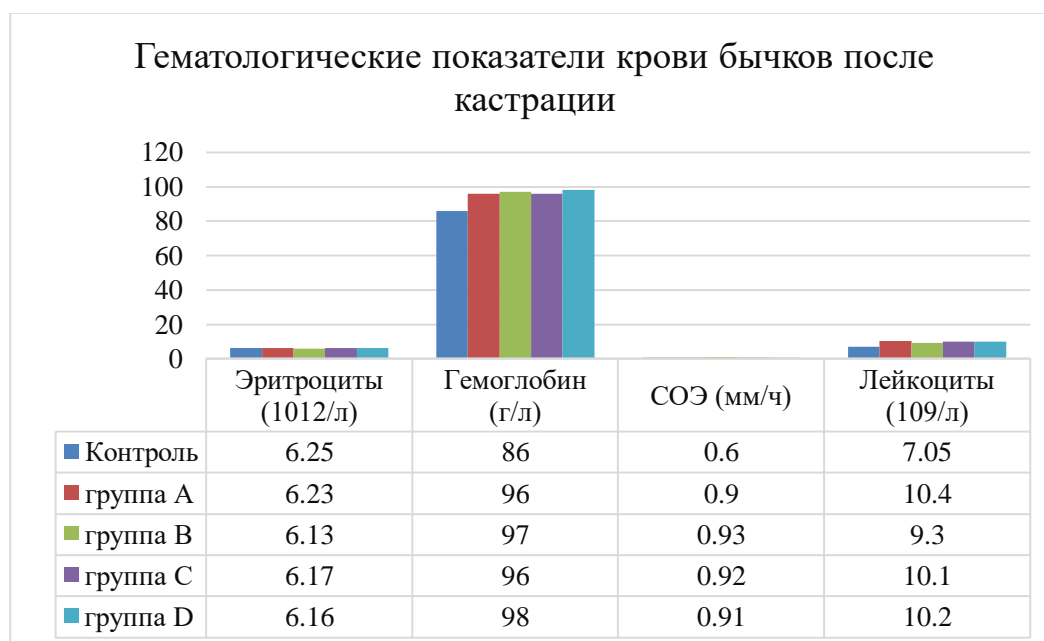


Рисунок 28 – Гематологические показатели крови бычков после кастрации

Диаграмма рисунка 28 показывает, что показатели крови у телят опытных групп после кастрации изменялись относительно показателей до кастрации: содержание эритроцитов в среднем по всем группам увеличивались на 1,9%.

Кастрация не оказывала существенного влияния на содержание эритроцитов у животных опытных групп, однако скорость оседания эритроцитов у бычков группы А и В были выше ($0,90 \pm 0,6$) исходных показателей, тогда как колебания СОЭ не были существенными. В

послеоперационный период у бычков группы А число лейкоцитов увеличилось в 1,1 раза, а у группы В в 1 раз. После кастрации количество эритроцитов у групп А ($6,23 \cdot 10^{12}/л$) и В ($6,23 \cdot 10^{12}/л$) незначительно увеличилось. Количество гемоглобина в крови животных опытных групп А и В увеличено на 32%, а в группах С и D изменялось незначительно (Рисунок 27).

Показатели крови у телят опытных групп С и D после кастрации с седацией и анестезией также повышались относительно показателей до кастрации: эритроциты в среднем по всем группам увеличивались на 3,9%, лейкоциты и общий белок - на 3,7%. Повышение уровня гематокрита после кастрации с анестезией составило на 5,38%.

Результаты лейкоцитарной формулы указывают на различные изменения морфологического состава крови у изучаемых опытных групп телят в ответ на болевой раздражитель (Рисунок 29).

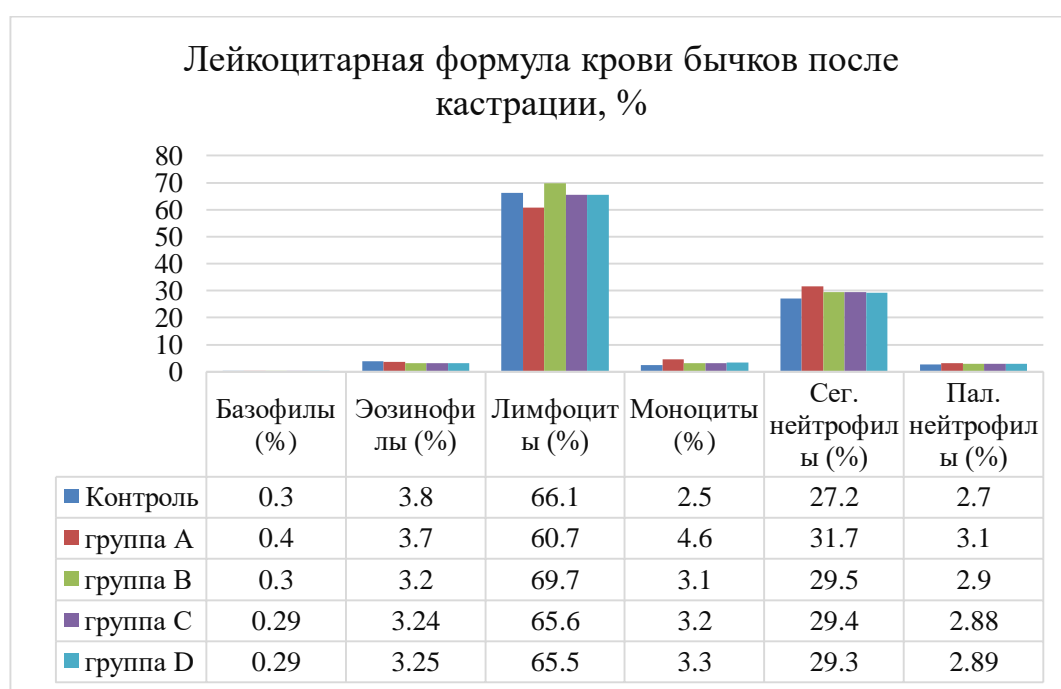


Рисунок 29 – Лейкоцитарная формула крови бычков после кастрации

После кастрации у телят группы А и В увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов с 2,40 до 3,1% и с 2,54% до 2,90%, соответственно и сегментоядерных нейтрофилов с 26,5% до 31,7% и с 26,4% до 29,5%, соответственно, а также отмечали возрастание моноцитов в группе А 3,1% до 4,6%, в В группе с 2,8% до 3,1%.

Таким образом, изменения в лейкоцитарной формуле после кастрации без анестезии являются прямым следствием реакции организма на хирургическое вмешательство и регенеративные послеоперационные процессы в поврежденных тканях. Результаты согласовываются и не отличаются от предыдущих исследований.

3.5.3 Результаты исследований уровня кортизола в сыворотке крови у бычков до и после кастрации

Хирургическая кастрация считается одним из самых стрессовых переживаний для животных. В качестве показателей физиологического стресса у животных были изучены концентрации кортизола в крови. Независимо от способа кастрации, концентрация кортизола увеличивается после операции, однако начало, величина и продолжительность могут варьироваться в зависимости от используемого способа. Хирургическая кастрация приводит к наиболее существенному повышению концентрации кортизола в плазме.

С целью изучения уровня болевых ощущений у телят до и после кастрации без обезболивания и с применением обезболивающих препаратов определяли уровень гормона кортизола как стресс-маркера в организме. Уровни плазменного кортизола оценивали в течение трёх разных стадиях проведения опыта: до кастрации, в момент операции и в послеоперационный период.

Уровни кортизола в сыворотке крови бычков в опытных группах до операции и в различные периоды после операции характеризуются значительной вариабельностью и представлены графически на рисунке 30.

Различия между средними значениями. Во всех экспериментах различия считались значимыми при $P < 0,05$.

В опытной группе А без анестезии и группе В с седацией, до операции уровень концентрации кортизола у бычков в сыворотке крови составлял $45,5 \pm 2,69$ нмоль/л и $43,75 \pm 2,83$ нмоль/л, соответственно. В момент проведения кастрации уровни кортизола в сыворотке крови у животных значительно повышались, так у бычков группы А уровень гормона увеличился от исходного в 2,8 раза, а у животных группы В ($P > 0,05$) в 2,5 раза по сравнению с уровнем до операции. После окончания операции в группе А без анестезии уровень кортизола увеличился ещё в 1 раз, а через 30 минут снизился также в 1 раз в сравнении с уровнем в период операции.

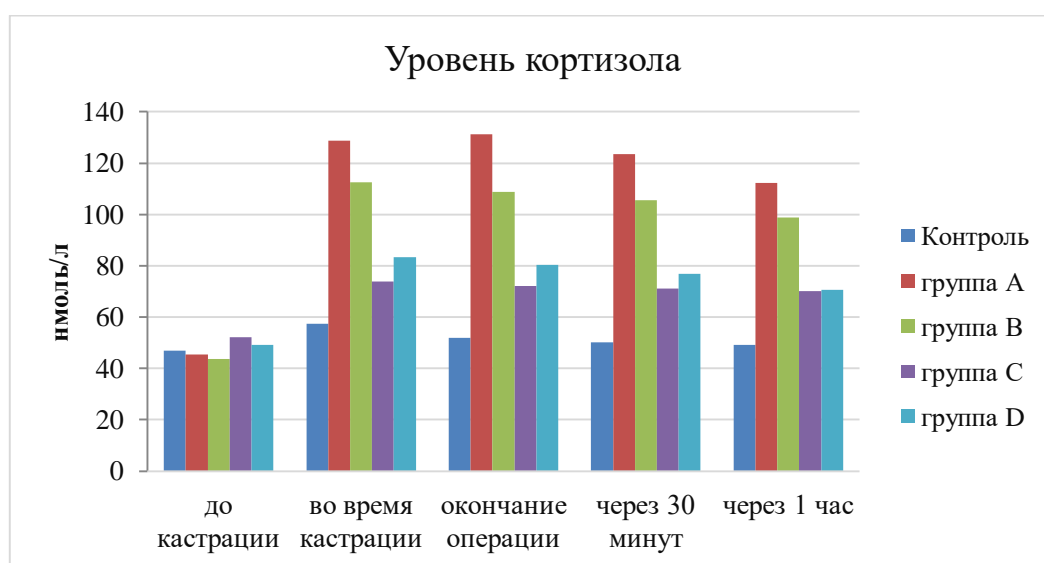


Рисунок 30 - Динамика кортизола в сыворотке крови у бычков до и в разные периоды после кастрации (нмоль/л), n=15

Через 1 час после операции уровень кортизола имел тенденцию к снижению до 112.2 ± 2.02 нмоль/л, но оставался повышенным от исходного уровня. А в группе В у телят с седацией содержание стресс-гормона увеличивалось в 2,5 раза в сравнении с исходным уровнем, затем по окончании операции и после через 30 и 60 минут, отмечалось незначительное снижение.

Изучение динамики изменений содержания кортизола в сыворотке крови у животных опытных групп С и D с седацией и локальной анестезией показывает, что концентрация кортизола в период операции увеличивается в среднем в 1,7 раза от исходного уровня. После окончания операции и после через 30 минут и 1 часа, уровни гормона начинают снижаться в группе С до $75,12 \pm 1,257$ нмоль/л, и в группе D до $70,5 \pm 1,67$ нмоль/л (Рисунок 30).

Сравнение уровней кортизола между группами показывает, что в ходе операции и в разные периоды после кастрации у телят из группы А (без обезболивания) уровень кортизола был значительно повышен - в 2,8 раза, что свидетельствовало о стрессовой реакции организма. В группе В только с седацией уровень гормона повышался в 2,5 раза, что также указывает на реакцию организма на кастрацию. В группе С, где бычкам применяли седацию, проводниковую и инфльтрационную анестезию, уровень гормона был повышен лишь в среднем 1,4 раза от исходных значений, что показывает благоприятное действие седативных и обезболивающих препаратов. У телят группы D, где применяли седацию с инфльтрационной анестезией, уровень гормона в крови повышался в 1,7 раза, что также доказывает эффективное действие седативных и обезболивающих препаратов.

Таким образом, кастрация открытым кровавым способом вызвала в организме у бычков ответную реакцию в виде значительного выброса в кровь кортизола, уровень гормона от исходного уровня увеличивался в 2,8 раза. В группе у телят, которым перед операцией проводили седацию уровень кортизола был повышен 2,5 раза, что является свидетельством болевой реакции организма. В опытных группах С и D, где за 20 минут до начала кастрации проводили премедикацию и затем локальную анестезию 2%-ым раствором лидокаина, уровень гормона от исходного повышался в 1,4 и 1,7 раза, соответственно, что объясняется действием введённых препаратов. После окончания операции и после через 30 минут и 1 часа, уровни гормона начинают снижаться в группе С до $70,12 \pm 1,257$ нмоль/л, и в группе D до $70,5 \pm 1,67$ нмоль/л. Следует отметить, что в группе С, где применяли проводниковую анестезию в сочетании с инфльтрационной ответная реакция организма на стресс-операцию была значительно ниже, чем в группе D с инфльтрационной анестезией, о чём свидетельствует концентрация гормона в сыворотке крови.

3.5.4 Протокол комбинированной анестезии при хирургической кастрации жеребцов в условиях операционной ветеринарной клиники

Кастрация жеребцов – это хирургическое вмешательство, которое, как и любое вмешательство в организм, может иметь свои последствия. Процедура обезболивания при хирургической кастрации жеребцов имеет большое значение и должно предшествовать его повалу.

Для проведения операции – кастрации жеребцов, совместно с исследователями Литовского университета был разработан протокол комбинированной анестезии (Таблица 6).

Анестезия поддерживалась севофлураном в кислороде, подаваемым через круговой анестезирующий дыхательный контур. Вентиляцию контролировали таким образом, чтобы поддерживать PaCO₂ на уровне приблизительно 80%. Показатели сердечно-сосудистой системы контролировались и поддерживались в течение операции (Рисунок 31). Средняя (+/-SD) продолжительность анестезии для лошадей составила 40-50 минут.

Таблица 6 – Протокол комбинированной анестезии при хирургической кастрации жеребцов

№	Мероприятия	Препараты	Доза на массу тела	Способ введения
1	Премедикация	Р-р ксилазина гидрохлорида 2%	1,1 мг/кг	Внутривенно
2	Индукция общей анестезии	Р-р кетамина	2,2 мг/кг	Внутривенно
		Р-р диазепамы	0,05 мг/кг	
3	Общая анестезия	Севофлуран	*МАК 1,3-1,5	Ингаляционно
4	Местная анестезия	Р-р 2 % лидокаина гидрохлорида	20 мл	Интратестикулярно

*МАК – концентрация анестетика в альвеолах при которой 50% животных не испытывает боли.

В протоколе хода хирургической операции регистрировали в течение 5 минут 1 раз основные показатели физиологического состояния животного, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела, характеризующие течение общей анестезии (Рисунок 31).

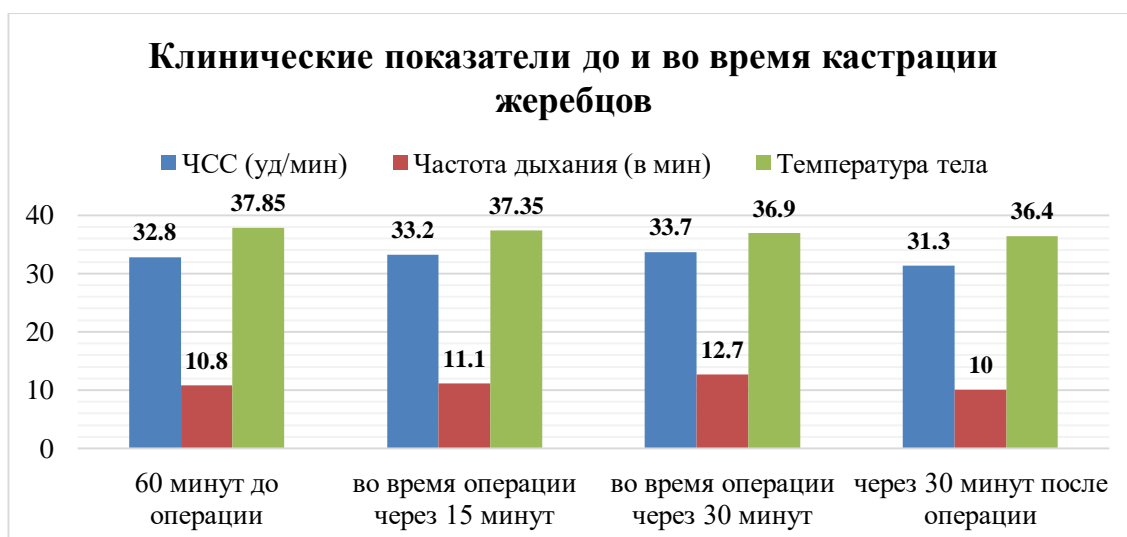


Рисунок 31 - Клинические показатели до и после кастрации жеребцов, n=6

Температура тела на 30 минуте операции снижалась до $36,9 \pm 0,16$ и через 30 минут после операции до $36,4 \pm 0,21$, по сравнению с исходным уровнем.

Сатурация у животных составила в среднем $88 \pm 0,2\%$, что является удовлетворительным значением при воздействии наркоза.

В течение операции дыхание было регулярным, ритмичным и глубоким. Частота дыхания во время операции увеличивалась на 15 ($11,1 \pm 1,07$) и 30 ($12,7 \pm 1,3$) минуте анестезии по сравнению с исходным уровнем.

Сердцебиение было ритмичным с частотой 31-33 ударов в минуту, характерной для лошадей (Рисунок 32).



Рисунок 32 – Мониторинг сердечных сокращений у лошади во время кастрации (Фото Абилова З. проводит аускультацию сердца)

В ходе проведения операции регистрировали продолжительность действия анальгетических препаратов (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры времени - анестезии, кастрации, восстановления жеребцов, n=6

Параметры	Время в минутах, $m \pm sd$
Время анестезии	$40,2 \pm 1,23$
Асептическая подготовка операционного поля	$5,9 \pm 0,2$
Время операции	$18,7 \pm 1,25$
Время от окончания инфузии до лежания на боку	$30,2 \pm 1,02$
Время поднятия животного	$31,12 \pm 1,45$
Количество попыток встать на конечности	1,3
Время восстановления животного	$63,8 \pm 2,02$

Из данных таблицы 7 видно, что на подготовку операционного поля ушло времени в среднем 5,9 минут, время проведения операции, включая и местную

анестезию, составляло в среднем $18,7 \pm 1,25$ минут. Время от окончания инфузии до лежания на боку составило $30,2 \pm 1,02$ минуты и время от лежания на боку до поднимания животного составило $31,12 \pm 1,45$ минут. Время восстановления животных - время от окончания инфузии до поднимания в среднем составило $63,8 \pm 2,02$ минут. Имелась индивидуальная разница в попытках стать на конечности, так два жеребца с 2-х попыток приняли стоячее положение.

Поскольку кровь является основным источником информации для диагностики нормального или патологического состояния организма проводили гематологические и биохимические исследования крови. Гематологические исследования включали изучение эритроцитарного профиля крови: общее количество эритроцитов, тромбоцитов, средний объем одного эритроцита, гематокрит, концентрацию гемоглобина (Hb, г/л), содержание гемоглобина в эритроците (Рисунок 33).

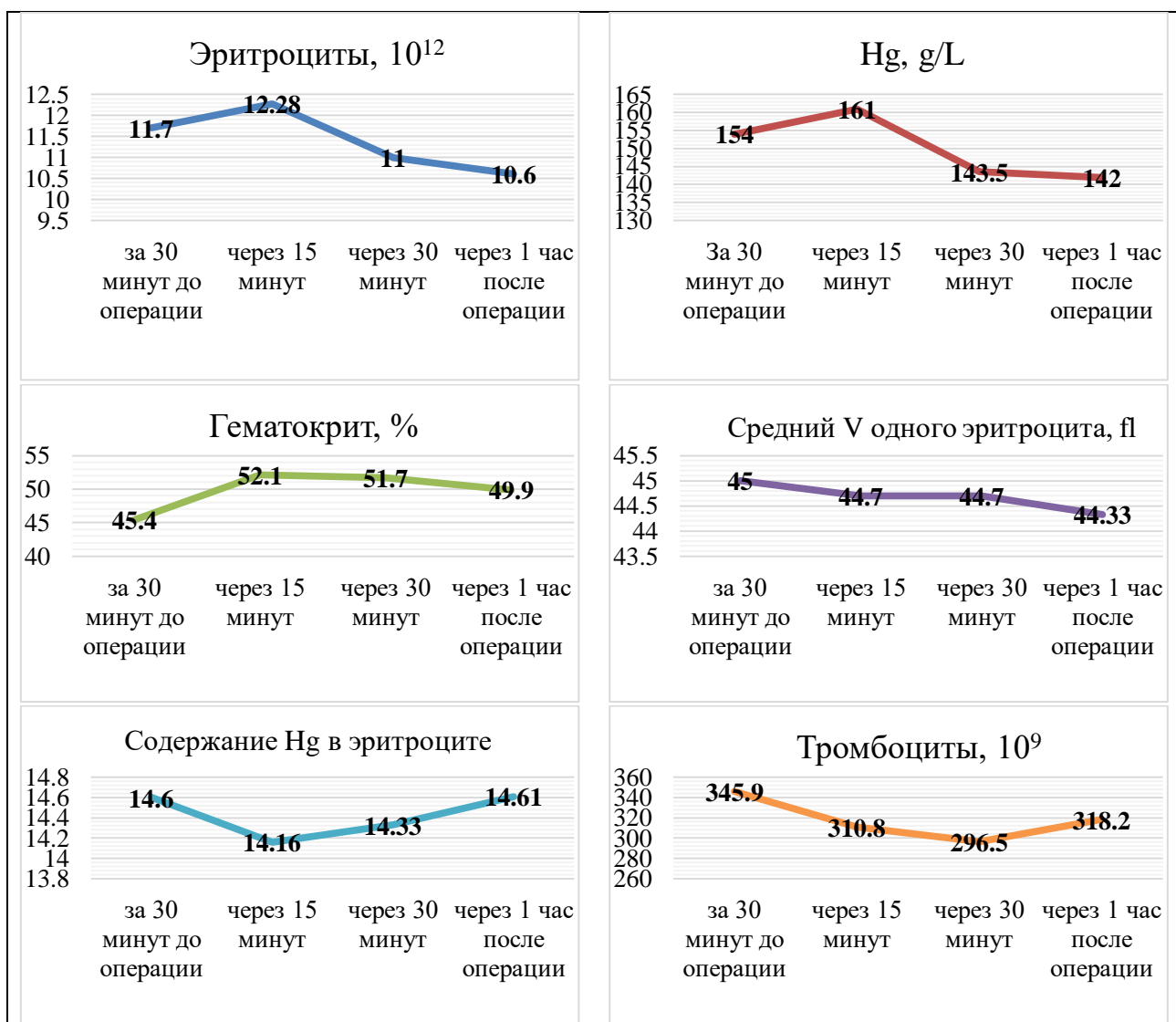


Рисунок 33 - Гематологические показатели крови жеребцов до и после операции, n=6

По результатам наших исследований показатели эритроцитарного профиля крови до операции, в течение и после операции колебались в пределах физиологической нормы для данного возраста жеребцов.

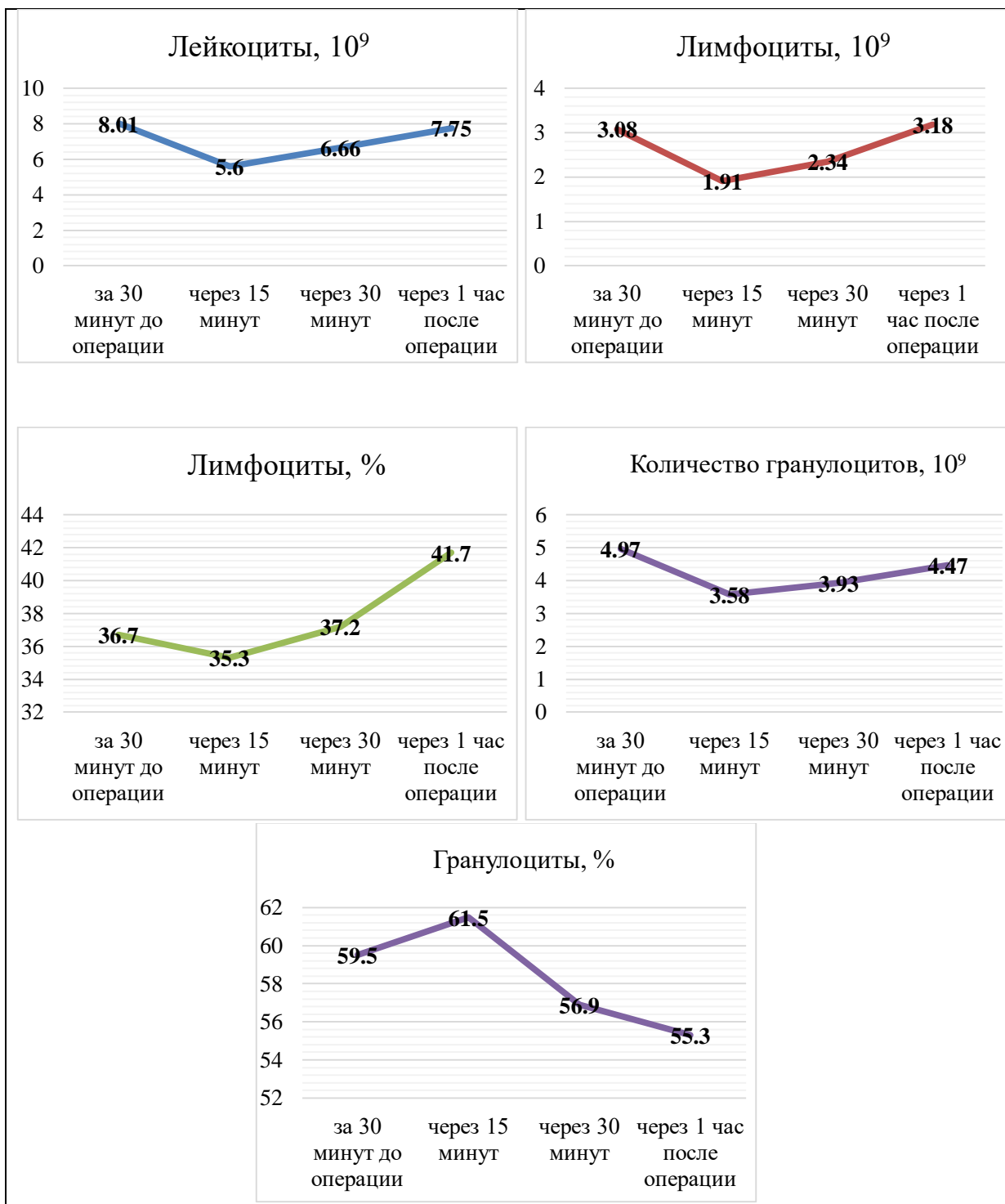


Рисунок 34 - Лейкограмма и общее количество лейкоцитов в крови у жеребцов до и после операции, n=6

Из данных рисунка 34 видно, что количество лейкоцитов через 15 минут хода операции снижалось на 30 % от исходного уровня, а через 30 минут начинает повышаться до $6,66 \pm 0,73$ и через час после операции до $7,75 \pm 0,42$.

Колебания показателей лимфоцитов и гранулоцитов в период операции находились в пределах физиологических норм. Это объясняется тем, что кастрацию, независимо от выбранного способа проводят исключительно на клинически здоровых животных.

С целью оценки влияния анестезирующих препаратов на функциональное состояние печени изучали в сыворотке крови уровень общего белка и альбумина, ферменты АЛТ и АСТ, щелочная фосфатаза (Рисунок 35), концентрацию кортизола (Рисунок 36).

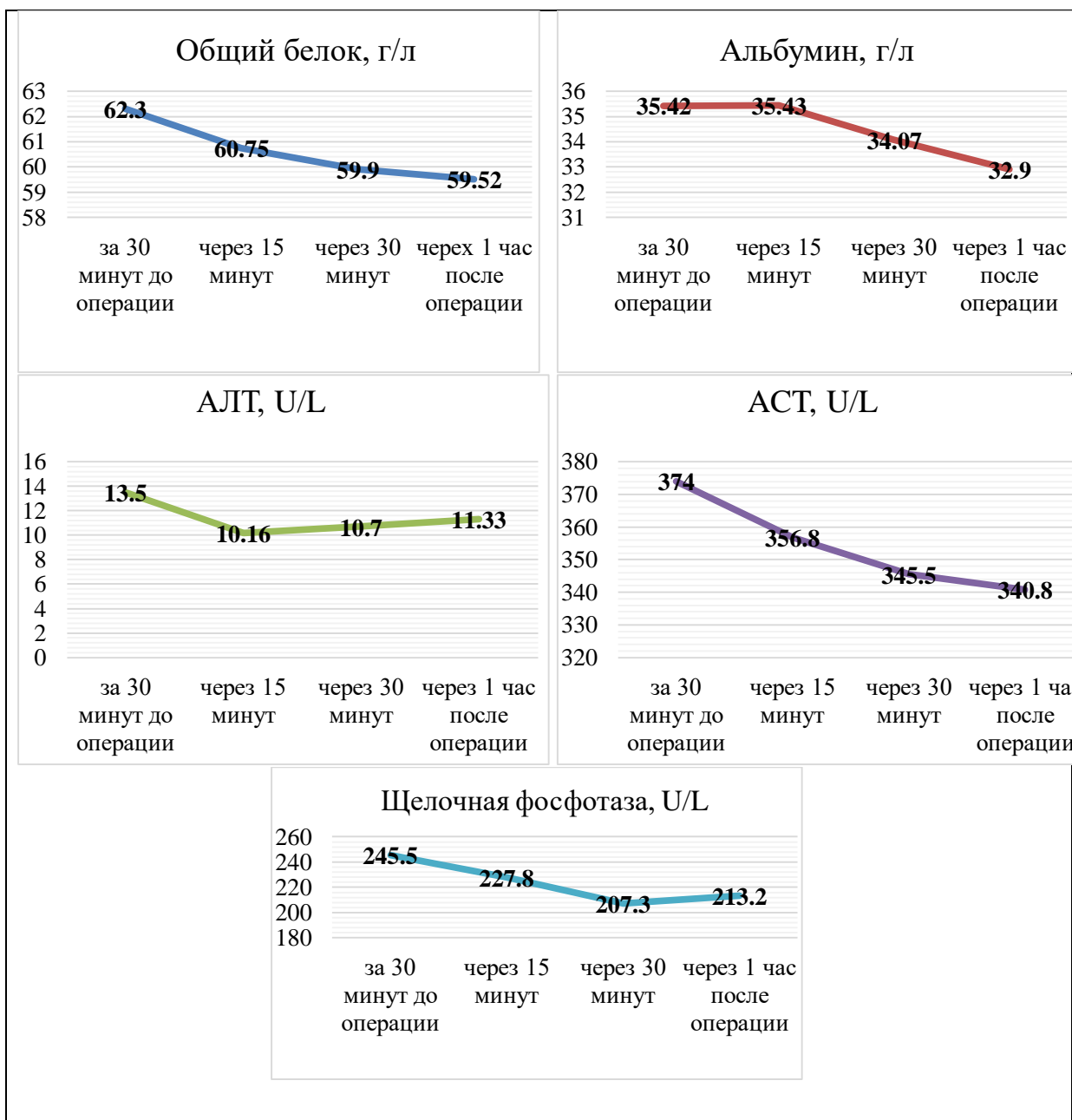


Рисунок 35 – Биохимические показатели в сыворотке крови у жеребцов до и после операции, n=6

Из показателей диаграммы (Рисунок 35) видно, что в процессе операции общий белок имел тенденцию к незначительному снижению, через 15 и 30

минут до $60,75 \pm 1,4$ и $59,9 \pm 2,45$, соответственно. Содержание в крови альбумина, также несколько снижалось. Отклонение уровня общего белка и содержания альбумина в сыворотке крови от исходного уровня, вероятно вызвано оперативным вмешательством, который носит временный характер и является относительной физиологической гипопроteinемией.

Уровень АЛТ в сыворотке крови под действием препаратов при кастрации снижался через 15 и 30 минут в среднем до $10,43 \pm 0,84$ ед/л., от исходного уровня, а через 1 час после операции имел тенденцию к увеличению до $11,33 \pm 0,46$ ед/л. Также, отмечается и снижение уровня АСТ в среднем до $354,3 \pm 8,5$ ед/л. Однако, колебания активности ферментов были в допустимых пределах. Щелочная фосфатаза, также колебалась в пределах допустимых норм.

Исследовали концентрацию кортизола в сыворотке крови как косвенного индикатора для измерения уровня стресса у жеребцов при кастрации (Рисунок 36).

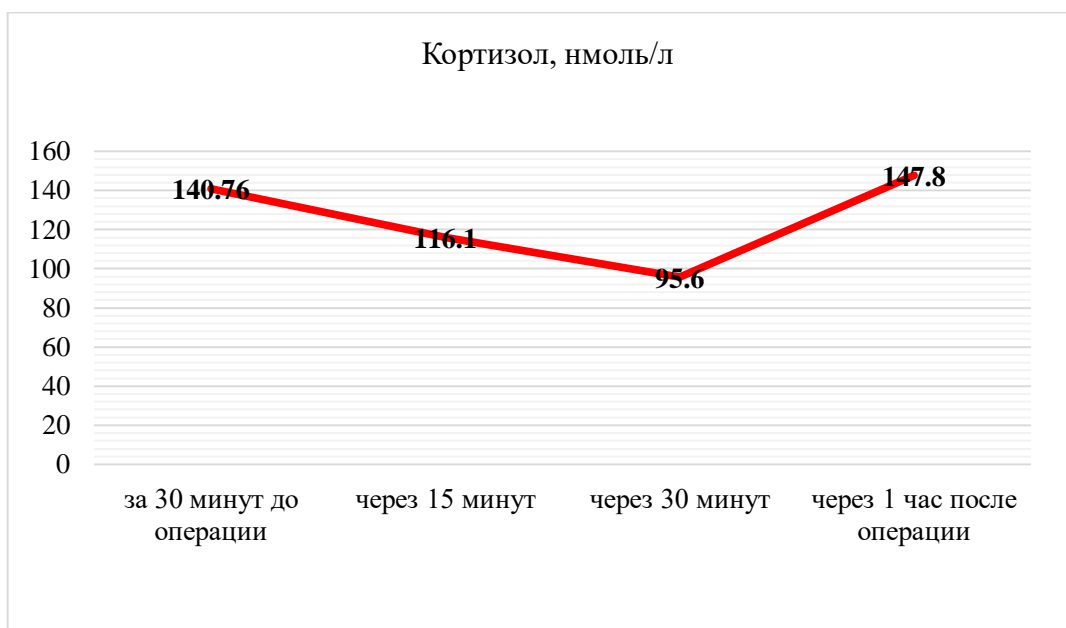


Рисунок 36 – Уровень кортизола в сыворотке крови у жеребцов до и после операции, n=6

Оценка уровня кортизола показала, что за 20 минут до операции концентрация гормона в сыворотке крови у жеребцов составляла $140,76 \pm 15,5$ нмоль/л, в течение операции наблюдалось снижение до $116,1 \pm 10,7$ и $95,6 \pm 9,6$ нмоль/л, и затем через 1 час после операции вновь концентрация кортизола повышалась до уровня $147,8 \pm 25,3$ нмоль/л. Колебания уровня гормона кортизола вероятно связана со стрессовой ситуацией до и после операции, а относительно низкий уровень с действием седативных и анестезирующих препаратов.

В послеоперационный период в течение 5 дней наблюдения за животными, не было отмечено ни одного случая побочных эффектов.

После кастрации в этот же день проведена шаговая проводка жеребцов в течение 30 минут.

Таким образом, результаты исследований показали, что разработанный протокол анестезии обеспечивает быструю индукцию анестезии, практически без побочных эффектов, что создает возможность управления и поддержания необходимой глубины наркоза и легкого пробуждения животного после оперативного вмешательства. Снижение общего количества лейкоцитов в крови на 15 минуте хода операции, вероятно связано с резким токсическим действием наркотического препарата, однако через 30 минут и через 1 час после операции показатели начинают повышаться и тенденция к выравниванию до исходной позиции. Снижение уровня кортизола от исходного показателя связано с действием седативных и анестезирующих препаратов. Введение севофлурана в сочетании с нейромышечными блокирующими препаратами обеспечивает стабильное и легко контролируемое обезболивание лошадей для плановой хирургической кастрации.

3.5.5 Протокол комбинированной анестезии при хирургической кастрации жеребцов в полевых условиях

В настоящее время в Республике Казахстан в ветеринарной практике хирургической кастрации жеребцов в полевых условиях не применяют комбинированную анестезию. В своих исследованиях, мы попытались в условиях хозяйств, провести общую и локальную анестезию при хирургической кастрации жеребцов. С этой целью разработали протокол комбинированной анестезии (Таблица 8), который включал внутривенную седацию, общую однокомпонентную анестезию в виде однократной внутривенной инъекции с серией повторных инъекций и локальную инфильтрационную анестезию.

Таблица 8 – Протокол комбинированной анестезии при хирургической кастрации жеребцов в полевых условиях

№	Мероприятия	Препараты	Доза на массу тела	Способ введения
1	Премедикация	2% р-р ксилазин гидрохлорида	1,1 мг/кг.	внутривенно
2	Индукция общей анестезия	10% р-р кетамина	2,2 мг/кг.	внутривенно
		Диазепам	0,05 мг/кг	внутривенно
3	Местная анестезия	2% р-р лидокаин гидрохлорида	20 мл	интратестикалярно

Премедикация – седатация применялась перед операцией по следующим причинам:

- для успокоения животного – снижения чувства страха, беспокойства, агрессивности;
- уменьшения эмоциональной и вегетативной реакции на боль;

- для мышечной релаксации;
- ограничения самопроизвольной активности;
- для обеспечения гладкого введения и пробуждение после общей анестезии;
- создание безопасных и комфортных условий для работы ветеринарных специалистов и обслуживающих работников.

Всем жеребцам проводили премедикацию 2%-ным ксилазин гидрохлоридом в дозе 1,1 мг/кг веса животного. Выжидали в течение 2-5 минут до наступления выраженного седативного действия препарата, при этом соблюдали тишину: шума, лишних движений не было.

Проводили наркоз, внутривенно инъецировали 10% кетамин в дозе 2,2 мг/кг в сочетании с диазепамом в дозе 0,05 мг/кг массы тела животного. В процессе введения раствора анестетика контролировали поведение животного. Признаками наступающего наркоза считали: появление пошатывания животного, заметное расслабление мышц, подгибание конечностей. В этот момент прекращали введение препарата и приступали к повалу и фиксации животного (Рисунок 37).



Рисунок 37 – Признаки общей анестезии у жеребца
(Фото в частном секторе)

Введение анестетика кетамина было начато сразу же после повала и фиксации лошади. Вся доза была введена достаточно быстро. Во время операции анестезия поддерживалась повторным введением ксилазина и кетамина через 12-13 минут в дозе равной 1/3 от первоначальной дозы. Основным критерием для введения дополнительной дозы анестетиков служило непосредственное состояние и реакции животного. Перед и после каждой инъекции катетер промывали небольшим количеством гепанизированного физиологического раствора.

Инфильтрационная анестезия семенного канатика, семенников и кожи мошонки 2 % лидокаином в дозе 20 мл, (по 10 мл в каждый семенник), с помощью иглы длиной 3-8 см, диаметром от 18 до 20 – подкожная инфильтрация кожи мошонки, введение иглы перпендикулярно коже в толщу семенного канатика на глубину 1-1,5 см, затем вводим иглу с анестетиком в паренхиму каждого семенника.

Для калибровки скорости инфузии в ходе операции наблюдали за состоянием глазных яблок, расслаблением мышц шеи, частотой дыхания и рефлекторными реакциями животного.

Наблюдения показали, что во время кастрации у двух животных отмечались признаки нистагма, а у одного жеребца небольшая степень сокращения задней конечности, находящейся в верхнем фиксированном положении, что соответственно привело к увеличению дозы кетамина до исчезновения указанных признаков.

Во время анестезии контролировали состояние животных по клиническим показателям, так каждые 5 минут измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания и температуру тела и регистрировали в анестезионной карте. Результаты измерений представлены на рисунке 38.

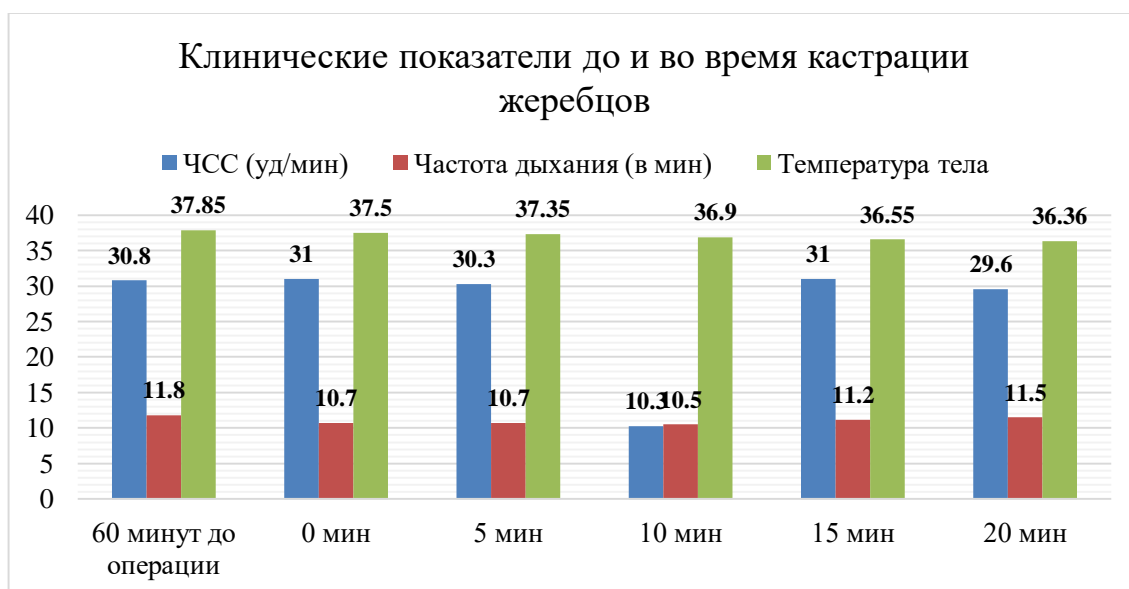


Рисунок 38 - Клинические показатели до и во время кастрации жеребцов, n=6

Из данных диаграммы рисунка 38 видно, что в клинических показателях существенных различий не отмечалось, так ЧСС в среднем составила $30,5 \pm 0,24$, частота дыхания $11,7 \pm 0,23$, и температура ректальная $37,09 \pm 0,26$, по сравнению с базовыми значениями.

В процессе операции регистрировали параметры времени каждого этапа операции (Таблица 9).

Регистрировали время анестезии – от начала индукции до окончания инфузии, время, необходимое для выполнения асептической подготовки животного, время для проведения операции (инфильтрация семенного канатика

и кастрация), время от окончания инфузии до лежания на боку и время от лежания на боку до поднимания животного (время восстановления).

Таблица 9 – Параметры времени - анестезии, кастрации, восстановления жеребцов, n=6

Параметры	Время в минутах, $m \pm sd$
Время анестезии	$32,25 \pm 0,24$
Асептическая подготовка операционного поля	$5,6 \pm 0,08$
Время операции	$20,5 \pm 0,17$
Время от окончания инфузии до лежания на боку	$27,2 \pm 0,34$
Время поднятия животного	$30,07 \pm 0,57$
Количество попыток встать	1
Время восстановления животного	$57,9 \pm 0,29$

Данные таблицы 9 показывают, что время, необходимое для выполнения асептической подготовки животного, составило $5,6 \pm 0,08$ минуты, а время проведения операции - инфильтрация семенного канатика и кастрация составили $20,5 \pm 0,17$ минуты. Время анестезии - от начала индукции до окончания инфузии, составило $32,25 \pm 0,24$ минут. Время от окончания инфузии до лежания на боку в среднем $27,2 \pm 0,34$, а время поднятия животного составило $30,07 \pm 0,57$ минут.

Следовательно, время восстановления - время от окончания инфузии до поднимания животного составило $57,9 \pm 0,29$ минут, что не считается продолжительным. Жеребцам потребовалась только одна попытка, чтобы принять стоячее положение.

Для предотвращения падения лошади на бок и безудержное движение вперёд, лошадь после вставания «растягивали» и поддерживали на длинных верёвках, одну часть прикрепляли к недоуздку, другой конец привязывали к хвосту. Затем водили лошадь шагом до полного восстановления координации движений и после возвращали в денник.

Для оценки общего состояния организма животных исследовали гематологические и биохимические показатели крови (Рисунок 39).

Показатели крови изучали в динамике: за 30 минут до операции, в течение операции через 15 минут, затем через 30 минут и через 1 час после операции.

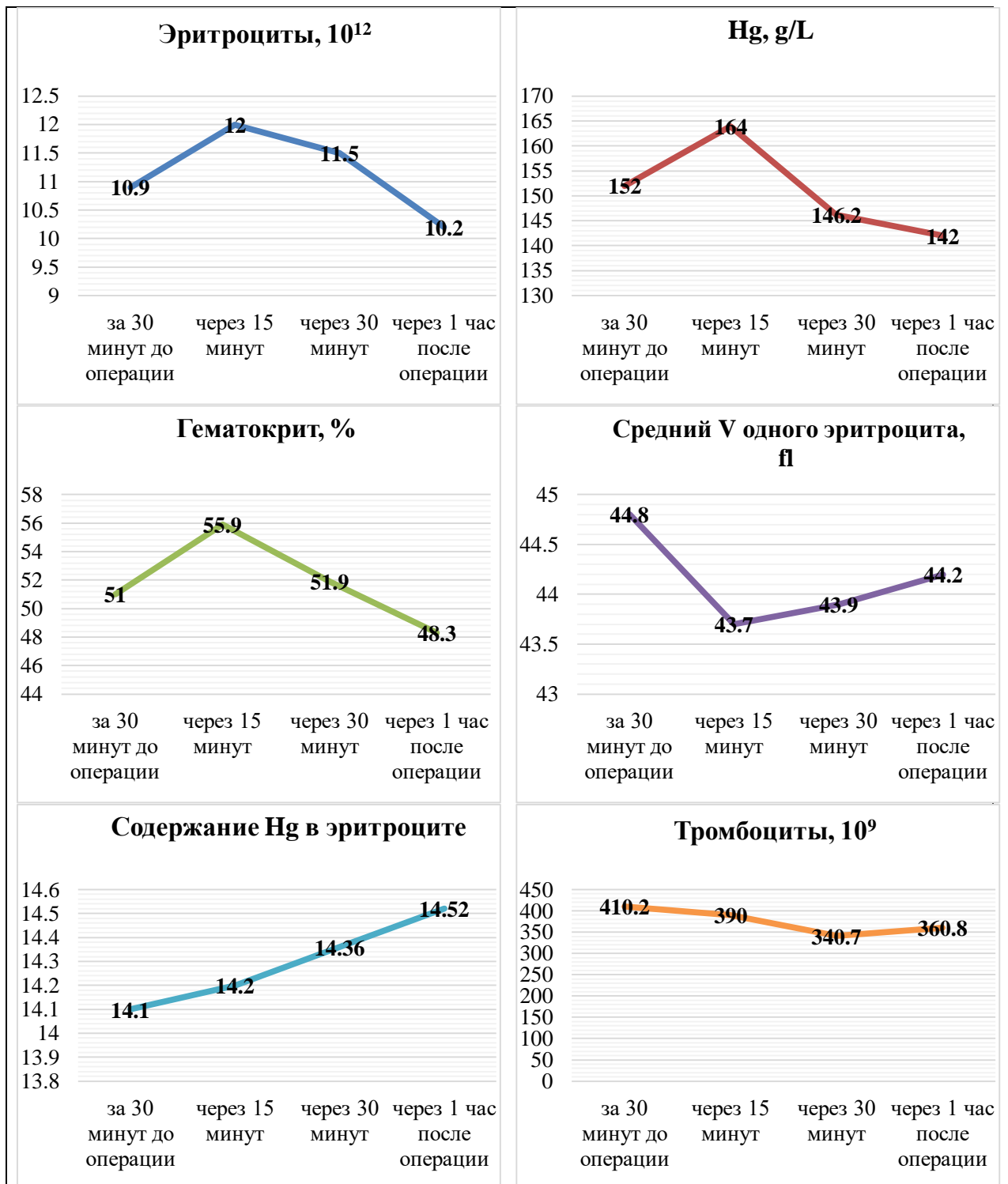


Рисунок 39 - Гематологические показатели крови жеребцов до и после операции, n=6

Показатели эритроцитарного профиля крови жеребцов до операции, в течение и после операции колебались в пределах физиологической нормы.

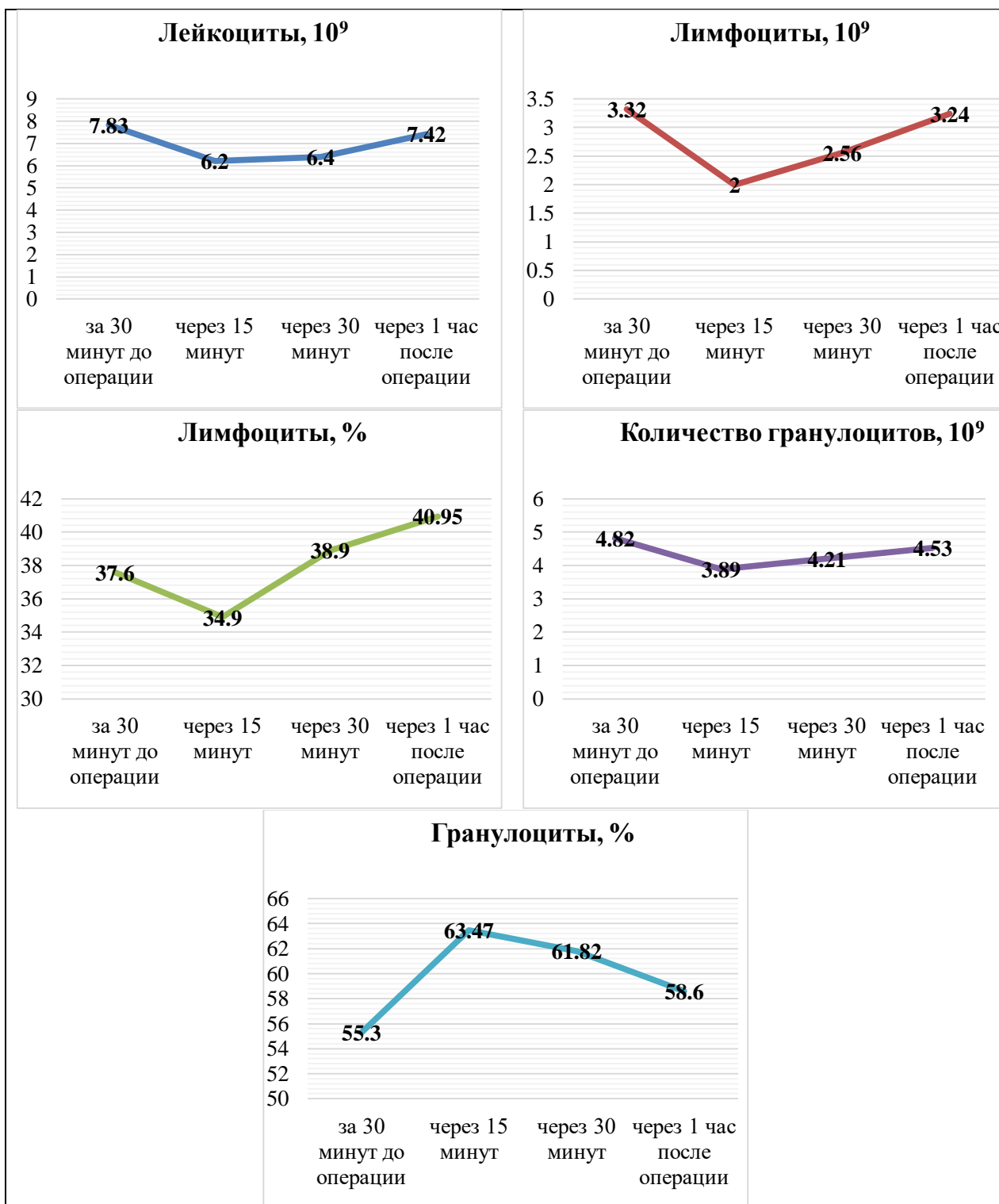


Рисунок 40– Общее количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула в крови у жеребцов до и после операции, n=6

Изучение лейкоцитарной формулы и общего количества лейкоцитов (Рисунок 40) показало уменьшение количества лейкоцитов на 20% при операции (через 15 минут после начала операции) и сохранение их количества на этом уровне при исследовании следующих 15 минут, через 1 час после окончания операции этот показатель повышался до $7,42 \pm 0,83$. Данные

показателей лимфоцитов и гранулоцитов на протяжении всего времени операции колебались, однако находились в пределах физиологических норм.

В сыворотке крови исследовали ферменты АЛТ и АСТ, уровень общего белка, альбумина, щелочная фосфатаза (Рисунок 41).

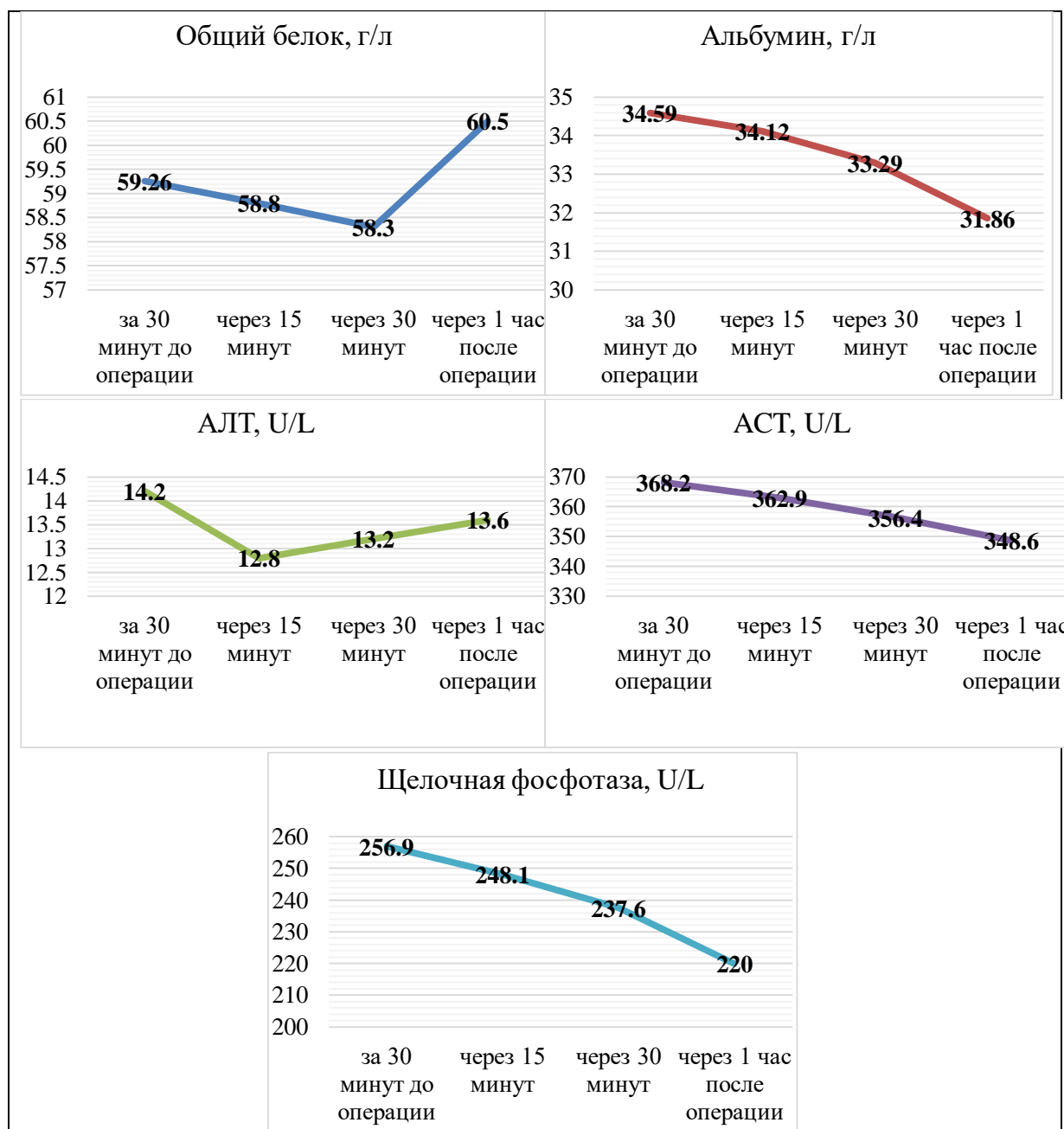


Рисунок 41– Биохимические показатели в сыворотке крови у жеребцов до и после операции, n=6

При исследовании биохимических показателей сыворотки крови (Рисунок 41), до и во время операции выявлено, что общий белок незначительно снижался, но через 1 час после окончания операции вернулся на прежний уровень. Содержание в крови альбумина, также несколько снижалось на протяжении всего исследования. Концентрация фермента АЛТ в сыворотке крови при кастрации жеребцов снижается с $14,2 \pm 0,38$ до $12,8 \pm 0,67$ U/L, затем

начинает постепенно подниматься до $13,6 \pm 0,89$ U/L. Фермент АСТ и щелочная фосфатаза, как видно из диаграммы, постепенно снижаются с исходного уровня $368,2 \pm 23,56$ и $256,9 \pm 37,8$ U/L до $348,6 \pm 19,4$ U/L и $220 \pm 42,78$ U/L, соответственно.



Рисунок 42 – Уровень кортизола в сыворотке крови у жеребцов до и после операции, n=6

При изучении уровня кортизола (рисунок 42) было выявлено, что через 15 и 30 минут после начала операции содержание гормона снижалось в 1,2 раза по сравнению с исходными данными, но через 1 час после окончания операции уровень его повысился до $128,1 \pm 19,7$ нмоль/л. Увеличение уровня кортизола свидетельствует о влиянии стресс-фактора на животное, а его снижение о действии на организм седативных и анестезирующих препаратов.

Таким образом, применение комбинированной общей и локальной анестезии при кастрации жеребцов в лежачем положении в полевых условиях по разработанному протоколу анестезии с седацией ксилазином и инфузией кетаминотом с диазепамом, а также инфильтрационной анестезией семенного канатика и семенников лидокаином гидрохлоридом, позволяет ввести животное в наркотическое состояние, характеризующееся удовлетворительным расслаблением мышц, без существенных различий в ЧСС, частоты дыхания, температуры и эффективно проводить оперативное вмешательство. Протокол обеспечивал лежачее положение через 2-3 минуты и хирургическую анестезию в течение 30-45 минут. В ходе операции и после у животных, анестезирующих и хирургических осложнений не отмечалось.

4 ОБОБЩЕНИЕ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Правила этичного отношения к животным, в особенности этика обращения с сельскохозяйственными животными, отличаются как в разных культурах, так и внутри одного общества. В Совете Европы уже много лет назад разработана Европейская конвенция по защите сельскохозяйственных животных (European Convention for the Protection of Animals Kept for Farming Purposes), которую подписали многие страны и ратифицировали все государства Европейского союза. В связи с этим, Совет министров ЕС (Еврокомиссия) 20 июля 1998 года принял директиву относительно защиты, содержащихся на фермах животных (Council directive 98/58/EC concerning the protection of animals kept for farming purposes), состоящую из 12 статей и 21 приложений. Последнее содержит общие минимальные требования к условиям содержания животных на фермах, обязательные для стран – членов Европейского Сообщества.

Во многих странах были проведены исследования на определение отношения фермеров и ветеринаров к боли у сельскохозяйственных животных, которые нашли свое отражение в отчетах с разными результатами. Например, в Дании фермеры считают, что большинство заболеваний вызывают сильные боли, однако они против применения анальгетиков. В Новой Зеландии фермеры, занимающиеся молочным скотоводством, продемонстрировали широкий спектр взглядов на боль у крупного рогатого скота. В Австралии свиноводы ставят благосостояние животных в качестве первоочередной задачи (Уилсон и соавт., 2014). В Великобритании, животноводы, занимающиеся разведением крупного рогатого скота считают, что животные чувствуют боль и необходимо использование анальгетиков, хотя их мнение не является свидетельством гарантирования того, что их скот получает соответствующие средства обезболивания [10].

Исследования о боли и болеутоляющих средствах у животных были проведены в развитых странах со строгими правилами защиты животных. В слаборазвитых и развивающихся странах сведения о состоянии обезболивания животных отсутствуют.

В Республике Казахстан, так же отсутствует информация о болезненных процедурах, проводимых с животными и о средствах обезболивания. [14,15]. Наша страна в 2015 году вошла в ВТО и, соответственно, требуется проведение гармонизации внутренних законодательств с законодательством ЕС.

Источниками боли у животных являются не только травмы, ушибы, раны и различные заболевания, но и необходимые хозяйственные и ветеринарные процедуры [19,23,24]. В процессе выращивания сельскохозяйственные животные подвергаются болезненным процедурам: удаление рогов, кастрации, стерилизации, обрезанию хвоста, нанесение клейма, удалению зубов, и т.д., что вызывает у животных стресс-фактор, ставит под угрозу рост и развитие организма, а также влияет на их продуктивность [21,25].

В настоящее время в нашей стране отсутствуют исследования в области изучения источников боли у сельскохозяйственных животных, болезненных процедурах наносимых животным, и о состоянии средств обезболивания.

Диссертационные исследования предусматривали получение сведений о состоянии болезненных процедур наносимых сельскохозяйственным животным в Казахстане, изучение состояния адекватного контроля боли и купирования боли анальгетическими средствами. Результаты мониторинга Государственного реестра ветеринарных препаратов и кормовых добавок РК за 2010–2020 гг. показали, что среди всех зарегистрированных препаратов -обезболивающие средства в среднем составляют 7,5% с ежегодным незначительным их возрастанием. В свою очередь, среди препаратов с анальгетическим эффектом значительное количество - 61% составляют нестероидные противовоспалительные препараты, 16,7% занимают наркотические средства, 13,1% приходится на ненаркотические анальгетические препараты, 5,1% спазмолитические средства, а местных анестетиков – 0%. Считаем, что ограниченная доступность фармацевтических препаратов с анальгетическим эффектом является препятствием на пути к применению обезболивающих средств животным.

Для сбора информации о болезненных процедурах, проводимых на животных в Республике Казахстан, и сборе сведений об анальгетических средствах применяемых животным, нами совместно с профессором Марио Джиорджи была разработана анкета на 3-х языках. Анкета подготовлена на основе опросников, используемых в ряде европейских исследованиях, касающихся боли у животных. Были составлены две формы анкет, для сельскохозяйственных животных и непродуктивных животных кошек и собак. Анкета предназначалась для практиков, владельцев, фермеров, работающих с сельскохозяйственными животными и птицей, и для ветеринарных врачей. Результаты анкетирования с респондентами, имеющими отношение к животным, показали, что практически 99% болезненных манипуляций проводимых на сельскохозяйственных животных в Северном регионе Казахстана: кастрация жеребцов, бычков, баранчиков, хряков, обезроживание телят, обрезание хвостов у коров, вскрытие абцессов, удаление зубов, обработка хирургических ран - проводятся без применения анестезии, местной анальгезии, средств расслабляющих мускулатуру и средств успокаивающих животных. Анализ отношения к болевым ощущениям у животных, показал, что 23,2% фермеров и владельцев животных считают, что «С.-х. животные не чувствительны к боли по сравнению с человеком», и 55,2% считают нецелесообразным применение анальгетических средств животным.

И это тогда, когда в мире приняты законы гуманности по отношению к животным, в статье 7.1.2 Основные принципы благополучия животных «Использование животных предполагает этическую ответственность за их защиту» [4]. Кроме того, в обществе имеются известные религиозные каноны этики и гуманности, и даже в отношении убоя и умерщвления животных.

В статье 7.1.5 Общие принципы благополучия животных в системах животноводческого производства, говорится, что «В случае невозможности

отказа от болезненных процедур боль должна купироваться принятыми способами. При обращении с животными следует добиваться установления хороших отношений между человеком и животными, не допускать их травмирования, приведения в состояние беспокойства, паники, длительного страха и стресса [4].

Законодательство Казахстана не содержит принципа гуманного отношения к животным, критерием которого является благополучие животных и человека в рамках общепринятых этических ценностей. В Уголовном кодексе Республики Казахстан нет меры пресечений за жестокое обращение с животными с целью причинения им боли, страданий и хулиганские или корыстные побуждения, повлекшее их гибель или увечье.

Анализ законодательной базы, а также многолетняя практика зоозащитных организаций показывают, что казахстанскому законодательству о животных не хватает как концептуальных регуляций на законодательном уровне, так и решения отдельных важных вопросов.

В настоящее время перечень анальгезирующих препаратов доступных ветеринарным специалистам для обезболивания различных патологий, сопровождающихся синдромом боли, довольно незначителен по сравнению с активными ингредиентами, используемых в медицине человека [37]. Широкая распространенность болевых синдромов у животных диктует необходимость поиска и разработки новых путей эффективного купирования боли и, по возможности, устранения причин, вызывающих боль.

В последнее время большое внимание уделяется проведению фармакокинетических (ФК) исследований, как при создании новых оригинальных лекарственных средств, так и при применении известных, так называемых генерических препаратов. Связано это, прежде всего, с тем, что только фармакокинетические исследования могут ответить на вопрос, какая доля введенной дозы препарата всасывается из места введения и поступает в системный кровоток и, соответственно, к месту биологического действия.

В своих исследованиях, мы предприняли попытки применения у сельскохозяйственных животных уже известных и положительно зарекомендованных в медицинской практике анальгетических препаратов: неопиодного анальгетического препарата - метамизола натрия (МТ) и местного анестетика - лидокаина гидрохлорида. Совместно с командой итальянского профессора фармакологии Марио Джорджио изучали фармакокинетические свойства метамизола натрия в организме лошадей и коз.

В настоящее время существует мало сведений о фармакокинетических свойствах МТ в организме у животных, хотя фармакокинетика МТ в организме человека достаточно описана (Levy et al., 1995). По обзору источников известно изучение его фармакокинетики и применение в ветеринарной практике для лечения собак, крупного рогатого скота и свиней.

Самое интересное, метамизол натрия успешно используется уже более 90 лет, но его механизмы действий до сих пор не до конца выяснены, о чём свидетельствуют работы Chandrasekharan et al. 2002, Schug и Manopas 2007, Muñoz и соавт. 2010, Giorgi M et al. 2015, 2018.

Метамизол натрия (МТ) является производным пиразолона, это один из самых сильных неопиоидных обезболивающих препаратов, применяемых в медицине и ветеринарии для купирования боли и лихорадки (Baumgartner et al. 2009). В течение многих лет существовало утверждение, что метамизол натрия принадлежит к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), но сегодня он классифицируется, как неопиоидный анальгетик (Vazquez et al. 2005, Chaparro et al. 2012, Escobar et al. 2012).

Известно, что метамизол взаимодействует как с рецептором N-метил-D-аспартата (Khodai, 2008), так и с опиоидной системой (Tortorici et al., 1996), однако, точный механизм анальгетического действия остается неясным.

В некоторых странах метамизол натрия запрещен для использования (Швеции, Японии, США, Великобритания, Австралия, Иран), но во многих странах ЕС, страны Азии и Южной Америки в виде рецептурных препаратов и странах СНГ свободно без рецептуры, его широко используют в медицине и ветеринарии (Edwardsetal. 2001, Wesseletal. 2006, Baumgartneretal. 2009, Imagawaetal. 2011). Хотя МТ является относительно безопасным препаратом (Bigalet al., 2002; Imagawaet al., 2011), по сравнению с другими неопиоидными анальгетиками. Однако, имеются некоторые сведения, которые не приняты единогласно, что после длительного введения МТ может нанести некоторый ущерб гемопоэтической системе, вызывая лейкопению, агранулоцитоз у человека (Hedenmalm & Spigset, 2002; Garcia-Martinez et al., 2003; Basaket al., 2010).

Однако, ветеринарные данные Фармаконадзора показали, что частота побочных реакций у животных очень низкая (Комитет по ветеринарным лекарственным препаратам, ЕС 2003). В последние несколько лет МТ переживает возрождение, его применяют для лечения боли в медицине и ветеринарии, имеются фармакокинетические исследования у продуктивных животных (Giorgi et al., 2015; Aupanun et al., 2016; Burmanczuk et al., 2016; Giorgi et al.,) и исследования фармакодинамики на собаках (Imagawa et al., 2011; Teixeira et al., 2013; Kalchofner Guerrero et al., 2015; Zanuzzo et al., 2015; Schuutter et al., 2016).

Метамизол натрия присутствует на медицинском и ветеринарном рынках нескольких стран Европейского Союза, Азии и Южной Америки, однако был изъят из оборота в Швеции, США, Японии, Великобритании, Австралии и Иране из-за проблем безопасности человека.

По сравнению с другими неопиоидными анальгетиками метамизол натрия является относительно безопасным лекарством (Бигал и др. 2002, Imagawa et al. 2011). Имеются некоторые сведения, которые единогласно не приняты мировым научным сообществом, предполагается, что длительное применение МТ может вызвать некоторые повреждения кроветворной системы, вызывает лейкопению, агранулоцитоз и даже апластическую анемию у людей (Hedenmalm and Spigset 2002, Garcia-Martinez et al. 2003, Basak et al. 2010).

Данные фармакологического надзора ветеринарии показывают, что было продано более 1,5 миллиона доз препаратов метамизола натрия для использования на животных (крупный рогатый скот, лошади, собаки), в

результате не было зарегистрировано ни одной неблагоприятной реакции (Anonymous, 2003).

В медицинской практике МТ используют перорально в дозе 500-1000 мг на человека, от 1 до 4 раз в день, а в ветеринарии назначают парентерально и в зависимости от массы тела животного в дозе 20-50 мг/кг.

Метмизол натрия в организме быстро гидролизуется до первичного метаболита 4-метиламиноантипирина (МАО). МАО далее метаболизируется до 4-формиламиноантипирина (ФАА), который является конечным метаболитом, и до 4-аминоантипирина (АА) (Levy et al. 1995). Главным и активным метаболитом является 4N-метиламиноантипирин (МАО). Метаболиты 4N-ацетиламиноантипирин и 4N-формиламиноантипирин не обладают фармакологической активностью.

Цель исследований состояла в оценке фармакокинетических профилей метамизола натрия у здоровых лошадей после внутривенного (IV) и внутримышечного (IM) введения для выяснения эффективности различных способов введения препарата и возможного применения в ветеринарной практике. Оценка содержания лекарственного средства в плазме крови помогает ускорить уточнение дозы и способа введения, способствует более быстрому и надежному достижению целей лекарственной терапии.

В настоящее время применение метамизола натрия в терапии болезней лошадей было возрождено, имеется достаточно доказательств, показывающих хороший профиль эффективности и меньшие побочные эффекты по сравнению с классическими НПВП. Наиболее важные показания при описании характеристик анальгетических препаратов, содержащих метамизол натрия, являются: симптоматическое лечение боли, в том числе колики, острые и хронические ревматические болезни, а также при воспалении нервов, суставов, мышц и сухожильных влагалищ. Для лошадей большинство указанных патологий являются классическими, и оценка фармакокинетического профиля активного метаболита МАО является существенным показателем, чтобы лучше понять связанные с ними клинические эффекты.

В наших исследованиях, как и предполагалось, метамизол был полностью преобразован в метаболит МАО. Хотя исследования показали метаболическую модель МТ у лошадей (Стэнли, 2000), однако еще не ясно, как протекает его метаболизм. Дальнейшие специальные исследования по метаболизму МТ должны осуществляться до любого расчета Cl и Vd .

Изучение фармакокинетических профилей активного метаболита МАО (всасывание, распределение, биотрансформация, экскреция и биодоступность), показала схожесть колебаний кривых графика в плазме крови у лошадей и коз после внутривенного и внутримышечного введения. Существенные различия, обнаруженные в C_{max} значении, объясняются способами введения метамизола натрия в организм. Полное внутривенное введение метамизола в сосудистое русло создавало в первые минуты более быстрый метаболизм, повышение C_{max} МАО по сравнению с внутримышечной инъекцией, где абсорбционная фаза требует ожидания (процессы всасывания). Резкий пик концентрации МАО в плазме крови после внутривенного введения, каких-либо побочных эффектов у

животных не показал. Различные пути введения приводили к статистическим различиям в фармакокинетических профилях, таких как константа скорости элиминации, период полувыведения, пиковая концентрация в плазме (C_{max}), время достижения C_{max} (T_{max}), площадь под кривой концентрация в плазме - время (AUC), клиренс, площадь под кривой первого момента (AUMC) и среднее время препарата в крови (MRT).

Все манипуляции, проводимые во время эксперимента, соответствовали требованиям международных правил гуманного отношения к животным положениями Директивы Совета ЕС 2010/63/ЕС.

При выборе для исследований местного анальгезирующего препарата лидокаина гидрохлорида в качестве обезболивающего средства руководствовались в основном их доступностью и положительно зарекомендованных в медицинской практике. Для купирования боли была выбрана болезненная процедура - кастрация бычков и жеребцов. Кастрация является необходимой практикой содержания крупного рогатого скота. Хотя преимущества кастрации широко признаны, все методы кастрации вызывают физиологические, нейроэндокринные и поведенческие изменения, связанные с болью и дистрессом (Coetzee 2013; Canozzi et al.2017). Проблема лечения послеоперационной боли остается весьма актуальной как в нашей стране, так и за рубежом. Несмотря на большой арсенал анальгетических препаратов различной направленности действия. Острая боль и физиологический стресс, возникающие в результате хирургической кастрации, должны быть сведены к минимуму, чтобы обеспечить общее благополучие животного.

Экспериментально-клинические исследования с животными проводились на базе животноводческих предприятий Костанайской области ТОО «Ак-кудук» Костанайского района, на ферме коз ИП Р.Булудов Житикаринского района, а также в ветеринарной клинике крупных животных Литовского университета наук здоровья (г. Каунас, Литовская Республика).

Гипотеза наших исследований заключается в том, что острая болевая, стрессовая реакция, гематологические и биохимические изменения в организме телят, вызванные хирургической кастрацией, будут уменьшены при проведении анестезии.

Для проведения опытов были отобраны бычки, которые были разделены по принципу аналогов на 5 равных групп, используя в качестве критерия массу тела 100-120 кг. Эксперименты с животными проводили в естественных производственных условиях. С целью купирования боли у телят при хирургической кастрации был разработан протокол анестезии: при локальной проводниковой и инфильтрационной анестезии применяли – 2% раствора лидокаина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг с вазоконстрикцией 0,1 мл 0,1% раствора адреналина гидрохлорида, с предварительной седацией 0,5 % раствором диазепам, внутримышечно в дозе 2 мг/кг.

До проведения операции и после в динамике оценивали клиническое состояние исследуемых животных: определяли общее состояние животных, температуру тела, частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания в минуту, поведенческие реакции. Показатели клинического состояния значительно

колебались, но не были критическими, восстанавливались с течением времени. В послеоперационный период в поведении бычков наблюдалось легкое угнетение, аппетит и жвачка отсутствовали. Предполагаем, что это связано с выраженным болевым эффектом и значительным стрессовым влиянием самой операции. В дальнейшем после завершения послеоперационных мероприятий, было отмечено, что такие признаки как угнетение, лихорадка, отсутствие аппетита встречались во всех опытных группах животных.

Оценка биохимических исследований и эритроцитарного профиля у телят с кастрацией без анестезии показала, что колебания показателей крови находились в пределах допустимых норм. Однако, отмечались изменения морфологического состава лейкоцитарной формулы: количества моноцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов было увеличено, что указывает на ответ на болевой раздражитель. Таким образом, изменения в лейкоцитарной формуле после кастрации без анестезии являются прямым следствием реакции организма на хирургическое вмешательство и регенеративные послеоперационные процессы в поврежденных тканях. Результаты согласовываются и не отличаются от предыдущих исследований.

Известно, что при различных формах стресса в организме происходит усиление секреции стресс реализующих гормонов, способствующих мобилизации и перераспределению депонированных форм питательных веществ, в результате в сыворотке крови существенно повышается уровень глюкозы, гормона кортизола, аминокислот и липидов. Концентрация кортизола десятилетиями использовалась в качестве физиологического маркера стресса у животных (Yates et al., 2008). Концентрация кортизола в плазме широко используется для измерения дистресса, вызванного кастрацией, поскольку величина реакции, на которую указывают высота пика, интервал до пика и интегрированный ответ, пропорциональна степени тяжести различных процедур кастрации (Canozzi et al. 2017).

С целью изучения уровня болевых ощущений у телят до и после кастрации без обезболивания и с применением обезболивающих препаратов определяли уровень гормона кортизола как стресс-маркера в организме. Уровни плазменного кортизола оценивали в течение трёх разных стадий проведения опыта: до кастрации, в момент операции и послеоперационный период в динамике.

Кастрация открытым кровавым способом вызывала в организме у бычков ответную реакцию в виде значительного выброса в кровь кортизола, уровень гормона от исходного уровня увеличивался в 2,8 раза. В группе у телят, которым перед операцией проводили седацию, уровень кортизола был повышен 2,5 раза, что является свидетельством болевой реакции организма. В 2-х опытных группах, где за 20 минут до начала кастрации проводили премедикацию и затем локальную анестезию 2%-ым раствором лидокаина, уровень гормона от исходного повышался в 1,4 и 1,7 раза, соответственно, что объясняется действием введённых препаратов. Причём, в группе телят которым применяли проводниковую анестезию в сочетании с инфильтрационной ответная реакция организма на стресс-операцию была значительно ниже, чем в

группе с инфильтрационной анестезией, о чём свидетельствует концентрация гормона в сыворотке крови.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение местной анестезии и введение анальгетиков обладают потенциалом минимизировать и купировать операционные и послеоперационные боли и стресс, связанные с хирургической кастрацией бычков. Так, применение протокола локальной проводниковой в комбинации с инфильтрационной анестезии 2 %-ым раствором лидокаина гидрохлорида позволяет обеспечить эффективную и безопасную анестезиологическую защиту при хирургической кастрации бычков, о чём свидетельствуют поведенческие реакции и физиологические реакции стресс-маркера гормона кортизола. Считаем, что обезболивание достигается за счет проводниковой анестезии - введения анестетика в ткани, непосредственно окружающие нерв, при этом временно наступает паралич нерва и прекращается проведение нервных импульсов. Сочетанное применение инфильтрационной анестезии усиливает терапевтический эффект.

Анализ литературных данных по вопросу анестезиологического обеспечения в хирургической практике кастрации лошадей, позволил установить, что рассматриваемая проблема остаётся актуальной и до конца не решенной. Необходимость в повышении эффективности и безопасности анестезиологической защиты создаёт предпосылки для поиска новых методов анестезиологического обеспечения. В настоящее время имеются немногочисленные данные о возможности сочетанного применения современных ингаляционных и местных анестетиков при хирургической кастрации лошадей, в связи с чем изучение данной методики обезболивания с точки зрения эффективности и безопасности анестезии представляется актуальным.

Применение общей анестезии у любого вида животных несет риск летального исхода или каких-либо осложнений в особенности у лошадей. Согласно статистике летальность при анестезии лошадей при плановых операциях составляет приблизительно 1 из 100, а у собак 1 из 1000. Кроме того, анестезия у лошадей осложняется рядом проблем, связанных с большой массой тела, с их темпераментом и особенностями торакоабдоминальной анатомии. А также, введение в наркоз и период выхода из наркоза затрудняется из-за того, что лошадь при возникновении потенциально опасной ситуации впадает в панику и стремится убежать, соответственно могут быть травмы и переломы у лошади. Также имеется опасность нанесения травмы ветеринарным врачам и помощникам.

При прохождении научной стажировки в Литовском университете наук здоровья в клинике крупных животных нам представилась возможность в стационарных условиях с полным анестезиологическим обеспечением провести исследования по общей анестезии этих благородных животных. Совместно с исследователями клиники разработали протокол анестезии с индукцией севофлурана, применили при кастрации 6 жеребцов, получили эффективную адекватную анестезию. Разработанный протокол обеспечивает быструю

индукцию, без побочных эффектов, создает возможность управления и поддержания необходимой глубины наркоза и легкого пробуждения животного после оперативного вмешательства. Введение севофлурана в сочетании с нейромышечными блокирующими препаратами обеспечивает стабильное и легко контролируемое обезболивание лошадей для плановой хирургической кастрации.

Проведение наркоза при кастрации жеребцов в наших полевых условиях по разработанному протоколу с внутривенной премедикацией ксилазином и внутривенной инфузией кетамина в сочетании с транквилизатором диазепамом, а также местной инфильтрационной анестезии операционного поля, обеспечивает адекватную анестезию в течение 50-60 минут.

В послеоперационный период не было отмечено ни одного случая побочных эффектов. Из наркоза все животные выходили одинаково быстро, независимо от породы, возраста, продолжительности наркоза.

Таким образом, результаты проведённых исследований по поводу применения анальгетических медикаментозных средств и способах их введения в организм при хирургической кастрации бычков и жеребцов в различных условиях показали эффективный анестезирующий эффект.

Высокие современные требования, предъявляемые к уровню ветеринарного обслуживания в области лечения домашних и сельскохозяйственных животных, привели к тому, что многие ветеринарные врачи начинают осознавать необходимость принятия концепции адекватного контроля боли, которая позволит снизить до минимума развитие нежелательных побочных реакций, осложняющих и удлиняющих процесс выздоровления животного [16,17,18,19]. Изменение отношения к болезненным процедурам, наносимых животным стало толчком для разработки более эффективных и инновационных ветеринарных препаратов [20,21,22], и выяснения, вероятного источника боли у животных используемых в производстве продуктов питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные научные исследования и полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Анализ государственного реестра ветеринарных препаратов и кормовых добавок РК за период 2010–2020 гг. показал, что среди всех зарегистрированных препаратов обезболивающие средства составляют 7,5%, с незначительным ежегодным их возрастанием. Среди препаратов с анальгетическим эффектом значительное количество - 61% составляют нестероидные противовоспалительные препараты, 16,7% - наркотические, 13,1% - неопиодные анальгетические, 5,1% - спазмолитические препараты, 0% - местные анестетики. Отсутствие в реестре и ограниченная доступность анальгетических препаратов является одним из препятствий на пути к применению обезболивающих средств животным.

2. Результаты анкетирования с респондентами, имеющими отношение к животным, показали, что практически 99% болезненных манипуляций проводимых с сельскохозяйственными животными в Северном регионе Казахстана: кастрация жеребцов, бычков, баранчиков, хряков, декорнуация телят, купирование хвостов у коров, вскрытие абсцессов, удаление зубов, обработка хирургических ран - проводятся без применения анестезии, местной анальгезии, средств расслабляющих мускулатуру и успокаивающих животных. Анализ отношения к болевым ощущениям у животных, показал, что 23,2% фермеров и владельцев животных считают, что «С.-х. животные не чувствительны к боли по сравнению с человеком», 55,2% считают нецелесообразным применение анальгетических средств животным. Ветеринарные специалисты (53%), выделили несколько признанных источников сильных болей у сельскохозяйственных животных при ветеринарных процедурах: кастрация и кесарево сечение, удаление рогов и купирование хвостов, процедуры на зубах. Причем, 17,8% ветеринаров ответили, что "Не существует достаточного количества болеутоляющих препаратов, чтобы избавить животных от боли".

3. Фармакокинетические свойства метамизола натрия в организме лошадей после однократного внутривенного и внутримышечного введения в дозе 25 мг/кг массы тела по активному метаболиту МАА характеризуются высоким значением максимальной концентрации анальгетика ($C_{max}=200.21\pm 52.23$ мкг/мл; $C_{max}=107.26\pm 25.23$ мкг/мл), и коротким временем ее достижения ($t_{max}=0.39\pm 0.11$ h; $t_{max}=0.59\pm 0.29$ h), значительным объемом распределения препарата и малой площадью под фармакокинетической кривой ($AUC_{0-last}=120.91\pm 15.48$; 107.00 ± 34.87 μ g/mLh), свидетельствующая о биодоступности препарата. Соотношение AUC_{IM}/AUC_{IV} составило 0,88. Площадь под кривой «концентрация-время» $AUC_{0-\infty}$ 121.42 ± 21.25 и 119.04 ± 39.63 h μ g/mL, показывает высокую скорость метаболизма и элиминации.

4. Фармакокинетические свойства метамизола натрия в организме коз после внутривенного (IV) и внутримышечного (IM) введения оценивали по

двум основным активным метаболитам, 4-метиламиноантипирина (МАО) и 4-аминоантипирин (АА). У коз метамизол быстро превращался в МАО, и средняя максимальная концентрация после внутривенного введения составляла $C_{max}=183,97$ мкг/мл (через 0,08 ч) и 51,94 мкг/мл (через 0,70 ч) после ИМ администрирования. Площадь под кривой и средние значения времени были выше при ИМ введении, чем при внутривенном. В обеих группах средняя концентрация АА была ниже, чем МАО. Через 48 ч после ИМ введения МТ в молоке было обнаружено более 1 мкг/мл МАО. Лучшим способом введения с точки зрения его полного всасывания с длительным сохранением в плазме считается ИМ. Однако, этот терапевтический эффект следует рассматривать в свете вероятности наличия его остаточных количеств в молоке дойных коз.

5. Исследования уровня концентрации стресс-маркера кортизола в сыворотке крови у телят при хирургической кастрации, показали, что:

- в группе А - без обезболивания, уровень кортизола в сыворотке крови увеличивался в 2,8 раза выше уровня состояния до кастрации, что указывает на острую болевую реакцию организма;

- в группе В (без обезболивания) с применением только седации кортизол повышался в 2,5 раза выше уровня состояния до кастрации;

- у животных в группах С и D с обезболиванием на фоне седации, кортизол увеличивался в 1,4 и 1,7 раза, соответственно, что свидетельствует об эффективности применения протокола локальной анестезии, что позволяет обеспечить эффективную и безопасную анестезиологическую защиту при хирургической кастрации бычков. В группе С, где применяли проводниковую анестезию в сочетании с инфильтрационной ответная реакция организма на стресс-операцию была значительно ниже, чем в группе D с инфильтрационной анестезией, о чём свидетельствует концентрация гормона в сыворотке крови.

6. Изучена фармакотерапевтическая эффективность разработанного протокола локальной проводниковой анестезии в сочетании с инфильтрационной 2 %-ным раствором лидокаина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг с предварительной седацией 0,5 %-ным раствором диазепам в дозе 2 мг/кг, внутримышечно. Результаты исследований показали, что применение протокола при хирургической кастрации бычков, позволяет обеспечить эффективную и безопасную анестезиологическую защиту, о чём свидетельствуют поведенческие реакции, гематологические и физиологические реакции стресс-маркера гормона кортизола.

7. Оценка адекватности общей комбинированной анестезии (использование премедикации 2 %-ым раствором ксилазина в дозе 1,1 мг/кг, индукция 10%-го раствора кетамина в дозе 2,2 мг/кг и диазепам в дозе 0,05 мг/кг, поддержание общего наркоза севофлураном МАК 1,2-1,5 и проведение местной анестезии 2%-ым раствором лидокаина гидрохлорида по 10 мл в каждый семенник), при хирургической кастрации жеребцов в условиях стационара показала, что разработанный протокол обеспечивает быструю индукцию, без побочных эффектов, создает возможность управления и поддержания необходимой глубины наркоза и легкого пробуждения животного после оперативного вмешательства. Введение севофлурана в сочетании с

нейромышечными блокирующими препаратами обеспечивает стабильное и легко контролируемое обезболивание лошадей для плановой хирургической кастрации.

8. При хирургической кастрации жеребцов в полевых условиях, проведение комбинированной анестезии по разработанному протоколу: премедикация 2 %-ным раствором ксилазина гидрохлорида (внутривенно) в дозе 0,5 мг/кг., внутривенная инфузия 10%-го раствора кетамина в дозе 2,2 мг/кг, в сочетании с раствором диазепама в дозе 0,05 мг/кг массы тела животного и местной инфильтрационной анестезии 2%-ым раствором лидокаина гидрохлорида в каждый семенник по 10 мл, обеспечивает адекватную анестезию в течение 50-60 минут.

Практические предложения

1. Предложить дополнить Государственный реестр ветеринарных препаратов и кормовых добавок РК анальгезирующими препаратами для обезболивания у животных различных патологий, сопровождающихся синдромом боли и при оперативных вмешательствах.

2. Проводить обучающие семинары и курсы повышения квалификации для специалистов, фермеров и владельцев животных на тему купирования болей у животных при хирургических манипуляциях.

3. Рекомендовать ветеринарным врачам при хирургической кастрации:

- бычков применение протокола анестезии: предварительную седацию 0,5%-ым раствором диазепама в дозе 2 мг/кг, внутримышечно, локальная проводниковая анестезия в сочетании с инфильтрационной 2 %-ым раствором лидокаина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг.;

- жеребцов в полевых условиях проводить седацию 2%-ным раствором ксилазина гидрохлорида (внутривенно) в дозе 0,5 мг/кг., внутривенную инфузию 10%-ым раствором кетамина в дозе 2,2 мг/кг, в сочетании с раствором диазепама в дозе 0,05 мг/кг массы тела животного и местная инфильтрационная анестезия 2%-ым раствором лидокаина гидрохлорида по 10 мл в каждый семенник.

4. Распространение среди ветеринарных специалистов, работающих с крупными животными практических рекомендаций «Методы анестезии сельскохозяйственных животных при хирургической кастрации».

Научные стажировки: (Приложение Е)

- Клиника Илизарова Г.А. «Современное анестезиологическое сопровождение травматических и ортопедических операций», г.Курган, 2016 г.

- Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины «Анестезиология мелких домашних животных», ноябрь 2017 г.

- Клиника «Панацея» Курс анестезиологии, г.Челябинск, декабрь 2017 г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Государственная программа развития агропромышленного комплекса Республики Казахстан на 2017-2021 годы: утв. Приказом Президента Республики Казахстан от 12 июля 2018 года, № 423. - URL: <https://primeminister.kz/assets/media/gosudarstvennaya-programma-apk-rus.pdf> (дата обращения: 09.09.2021).

2 Постановление правительства Республики Казахстан от 24 сентября 2021 года № 671 «О проекте Закона Республики Казахстан «Об ответственном обращении с животными». - URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2100000671> (дата обращения: 09.10.2021).

3 Европейский экономический и социальный комитет (EESC). О благосостоянии животных 2012-2015гг. - URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM%3A2012%3A0006%3AREV1%3AEN%3АНТМЛ> (дата обращения: 09.10.2020).

4 Carvalho A.S., Martins Pereira S, Jacomo A., Magalhaes S., Araujo J., Hernandez-Marrero P. Ethical decision making in pain management: A conceptual framework//J. Pain Res. -2018. No. 11. – P. 967-976.

5 Директива ЕС 20 июля 1998 г. Council directive 98/58/EC concerning the protection of animals kept for farming purposes. - URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1998/58/oj> (дата обращения: 19.08.2020).

6 Кодекс здоровья наземных животных. Введение в рекомендации по благополучию животных. Статья 7.1.1 Основные принципы благополучия животных. (2019). – URL: https://www.fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/oie/oie_terrestrial_code_g_t1.pdf (дата обращения: 19.09.2020).

7 Кодекс здоровья наземных животных. Введение в рекомендации по благополучию животных. Статья 7.1.2 Основные принципы благополучия животных. (2019). – URL: https://www.fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/oie/oie_terrestrial_code_g_t1.pdf (дата обращения: 19.09.2020).

8 Кодекс здоровья наземных животных. Введение в рекомендации по благополучию животных. Статья 7.1.5 Основные принципы благополучия животных. (2019). – URL: https://www.fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/oie/oie_terrestrial_code_g_t1.pdf (дата обращения: 19.09.2020).

9 Федеральный закон ФЗ от 27 декабря 2018 г. №498 «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ». - URL: <https://baza.npa.ru/gd-rf-zakon-n498-fz-ot27122018-h4262875/> (дата обращения: 19.09.2020).

10 Полатайко О.Р. Ветеринарная анестезия // В.Д. Перископ, Киев. – 2009. – С.27-29.

11 Peterson N.C., Nunamaker E.A., Turner P.V. To Treat to Not to Treat: The Effects of Pain on Experimental Parameters//Comp.Med. -2017. No. 67. -P. 469-482.

12 Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Книга Управление болью.-М.: «АММ ПРЕСС», 2012. – 568 с.

13 Веремей Э.И., Власенко В.М., Елисеев А.Н., Ковалев М.И., Лебедев А.В., Лукьяновский В.А. и др.; Оперативная хирургия с основами топографической анатомии. под.общ. ред.- Мн.: Ураджай, 2001. - 537 с.

14 Кассиль Г.Н. Боль и обезболивание: учебник для вузов.-М.: Наука, 1965.- 229 с.

15 Долина О.А. Анестезиология и реаниматология: учебник под.ред. 4-е изд., перераб. и доп. -М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. -576 с.

16 Rault J.L., Lay Jr D.C., Marchant-Forde J.N. Castration induced pain in pigs and other livestock// Appl.Anim.Behav. Sci. -2011. No.135. P.214-225.

17 Лысенко Г.И., Ткаченко В.И. Проблема боли в общей врачебной практике: учебник для вузов. -Киев: Медкнига, 2007. -196 с.

18 Решетняк В.К. Нейрофизиологические основы боли и рефлекторного обезболивания. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Физиол.человека и животных, -1985. – С.54-59.

19 Кузнецов А.К. Новокаиновая терапия заболеваний животных. –М.: Россельхозиздат, 1970. - 104 с.

20 Alvarez-Roriguez J, Alberti P., Ropoll G., Blasco I., Sanz A. Effect of castration at 10 months of age on growth physiology and behavior of male feral beef cattle//Animal Science Journal, 2017.-Vol.88, -P.991-998.

21 Effect of maropitant, a neurokinin receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral of the ovary in dogs// Am.J Vet Res -2009. No. 72. -P.1576-1579.

22 Casarubea M., Sorbeta F., Santangelo A et.al. The effects of diazepam on the behavioral structure of the rat's response to pain in the hot plate test: anxiolysis vs.pain modulation//Neuropharmacology. -2012. Vol. 63, P.310-321.

23 Храмов Ю.В. Современное состояние проблемы обезболивания//Вестник ветеринарии: Научные труды Академии ветеринарной медицины. Оренбург. -2000. -С.124-126.

24 Raja S.N., Carr D.B., Coher M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain Concepts, challenges, and compromises//Pain -2020. Vol. 161, P.1976-1982.

25 McLennan K. Why Pain Is Still a Welfare Issue for Farm animals, and How Facial Expression Could Be the Answer//Agriculture. -2018. No. 8. P. 127.

26 Johnson C.B. Mechanisms of Pain// In Feline Anesthesia and Pain Management Jhn Wiley Sons Inc.: Hoboken. NJ.USA. -2017. P 183-198.

27 Hernandez E., Fawcett A., Brouwer E., Rau J., Turner P. Speaking Up. Veterinary Ethical Responsibilities and Animal Welfare Issues in Everyday Practice// Animals. -2018. No. 15. P.15.

28 Raekallio M., Heinonen K., Kuussaari J., Vainio O. Pain Alleviation in Animals: Attitudes and Practices of Finnish Veterinarians// Vet J. – 2003. Vol.165. P.131-135.

29 Anil L., Anil S.S., Deen J. Pain Detection and Amelioration in Animals on the Farm: Issues and Options. J. Appl. Anim. Welf. Sci. -2005. Vol. 8. P.261-278.

30 Международная ассоциация по изучению боли (IASP). – URL: <https://www.iasp-pain.org/> (дата обращения 15.09.2020).

31 Raja S.N., Carr D.B, Coher M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises//Pain. -2020. Vol.161. P.1976-1982.

32 Carvalho A.S., Martins Pereira S., Jacomo A., Magalhaes S., Araujo J. Hernandez-Marrero P. Efficacy decision making in pain management: A conceptual framework//J. Pain Res. -2018. Vol. 11. –P. 967-976.

33 Решетняк В.К. Нейрофизиологические основы боли и рефлекторного обезболивания: учебник для вузов. -М.: 1985.- С. 54-59.

34 Лысенко Г.И. Обезболивание в общеврачебной практике: учебник для вузов. - Киев: Медкнига, - 2007. -С. 5-12.

35 Яхно Н.Н. Боль (практическое руководство для врачей)/под. ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. -М.: Издательство РАМН. -2012. - 512 с.

36 Гаврикова Л.М., Македонова Ю.А., Дьяченко С.В. Эффективность комплексного купирования боли при лечении пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. //Российский журнал боли. -2020. т. 18, N 5, - С. 18-19.

37 Stewart M., Verkerk G.A., Stafford K.J., Schaefer A.L., Webster J.R. Noninvasive assessment of autonomic activity for evaluation of pain in calves, using surgical castration as a model// J Dairy Sci. -2010. No. 93. P 3602-3609.

38 Крыжановский Г.Н. Центральные патофизиологические механизмы боли // Боль и ее лечение. – 2000, № 12. – С. 2–4.

39 Санин А.В. Понятие стресса и стрессорных факторов// Ветеринарная клиника.-2005. - N 6.- С.8-11.

40 Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов//Обзоры по клинической фармакологии о лекарственной терапии. -2003. N 3. – С.2-15.

41 Рябов Н.И., Сиразетдинов И.Ф. Использование антистрессовых препаратов для нормализации физиологического состояния бычков при транспортировке// Научные и практические аспекты повышения сельскохозяйственной продукции: мат. Всеросс.науч.-практ. конф./г. Оренбург, (2004 г.) -С.123-124.

42 Стресс-факторы и резистентность животных //Животноводство.- 2000.- N 11.- С.20-21.

43 Шамберов Ю.Н., Эртуев М.М., Пахруев С.А. Использование фармакологических препаратов для снижения отрицательного действия стресс-факторов// Известия ТСХА. М., - 1987. №2. -С. 134-140.

44 Селье Г. Стресс без дистресса.- М.: Мир, 1979. -134 с.

45 Голиков А.Н., Любимов Е.И. Новое в физиологии нервной системы сельскохозяйственных животных. – М.: Колос, 1977. – С.192.

46 Clement P.M. Pain management in palliative cancer patients: a prospective observational study on the use of high dosages of transdermal buprenorphine//Acta.Clin.Belg. -2003. -Vol.68. P.87-91.

47 Волчков В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии/В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов//М.:МЕДпресс-информ, -2006. -320 с.

- 48 Brennan F., Carr D.B., Cousins M.J. «Pain Management: A Fundamental Human Right»//Anesthesia&Analgesia -2007. - Vol.105. P.205-221.
- 49 Клинические рекомендации. Ревматология, 2-е издание, исправленное и дополненное. Под.ред. Акад. РАМН Е.Л. Насонова: ГЕОТАР-Медиа, 2010. - 703 с.
- 50 Alahuhta S. Ala-Kokko T.I. Ropivacaine: a new agent for epidural labour analgesia // Acta Anaesthesiol. Scand -1998. –Vol.42. No. 8. P.887-889.
- 51 Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Степанова С.Б., Макарова Л.Д. Новые возможности фармакотерапии хронического болевого синдрома. //Российский журнал боли. т. 17, № S1, 2019. – С. 33-34.
- 52 Николенко В.Н., Шеломенцева Е.Н., Цветкова М.М. Ноцицепторы – новое в функциональной анатомии боли//Российский журнал Боли. Том 19. Спец.вып. -2021. – С.7-8.
- 53 Galatos, A. D. Anesthesia and analgesia in sheep and goats//Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice.- 2011. – Vol. 27. P.47-59.
- 54 Bushell M.C., Low L.A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain//Nat.Rev.Neurosci. -2013. – Vol. 30. P.502-511.
- 55 Фатеева Е.И. Общие принципы анестезии и аналгезии лабораторных животных/Е.И. Фатеева, А.С. Чернов, Г.Б. Телегин//Межд.вестник ветеринарии. -2014. №2. – С.97-103.
- 56 Тишна О. Спи, моя радость, усни:[общий наркоз у лошадей]/ О. Тишна// Золотой мустанг. -2013. №11. –С.106-109.
- 57 Livingston A. Pain and analgesia in domestic animals//Handbook of Experimental Pharmacology.-2010. -Vol.199. P.159-189.
- 58 Сапожников А.Ф. и соавт. Местное обезболивание и методы новокаиновой терапии у животных./ Санкт-Петербург. Москва. Краснодар. - 2011. -С.7.
- 59 Ludot, H. et al. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child // Anesth Analg. -2008. – Vol. 106. -P.1572-1574.
- 60 Yadav S. Anesthetic success of supplemental infiltration in mandibular molars with irreversible pulpitis: A systematic review/J Conserv Dent. -2015. No.18, P.182-186.
- 61 Яхно, М.Л. Кукушкин М.В. Чурюканов О.С. Давыдов, О.А. Бахтадзе Н.Н. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли//Российский журнал Боли. Т. 18 № 4. -2020. –С.5.
- 62 Yapp K.E., Hopcraft M.S., Parashos P. Dentists perceptions of a new local anaesthetic drug - articaine. Aust Dent J. -2012. Vol.57, P.18-22.
- 63 Preetinder Singh An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review/Dent Res J. (Isfahan). -2012. – Vol. 9, No.2. P.127-132.
- 64 Вейн А.М, Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. Под ред.. –М.: Медицина. -1997. – 280 с.
- 65 Пульняшенко П.Р. Анестезиология и реаниматология собак и кошек/П.Р. Пульняшенко. –М.:Аквариум ЛТД. -2000. -192 с.

66 Тимофеев С.В. Общая хирургия животных/С.В.Тимофеев, Ю.И. Филлипов, С.Ю. Концевая. –М.: Зоомедлит. -2007. - 687 с.

67 Филлипов Ю.И. Различные виды наркоза для мелких домашних животных/ Ю.И. Филлипов, С.В. Тимофеев, Н.Н. Волкова// Ветеринарная медицина. -2009. -№3. – С.52.

68 Козловская Н.Г. Оценка глубины анестезии по клиническим признакам у собак/ Н.Г. Козловская//Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. -2010.-№ 1. –С.2-5.

69 Акунц К.Б. Регионарное обезболивание/К.Б. Акунц. –М.: Триада Х.-2003. -120 с.

70 Hansen, G.R., & Streltzer, J. The psychology of pain. Emergency medicine clinics of North America, - 2005. – Vol. 23, No. 2. P. 339-348.

71 Левин Я., Демина Е., Добровольская Л. Велафакс в терапии хронических болей в спине // Врач. -2007. №10. – С. 62-66.

72 Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром/ М.Л. Кукушкин// Лечащий врач. -2010. №4.

73 Цибуляк Г.Н. Травма, боль, анестезия: монография/Г.Н. Цибуляк. -М.: Медицина. -1994.-224 с.

74 Seymour Ch. Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia/Ch.Seymour, T. Duke. – 2nd edition. –BSAVA. -2007. - P.280.

75 Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли.-М.: Медицина, 2004.- 144 с.

76 Местное и общее обезболивание животных/ В.А. Лукьяновский [и др.]. –СПБ.: Лань. -2004. -208 с.

77 Ashubum M.A., Rice L.J. eds. The Management of Pain. NY: Churchill Livingstone Inc. -1998. – Vol.2. P. 1-7.

78 Данилов А.Б. Давыдов О.С. Диагностические шкалы для оценки нейропатической боли. Боль. -2007. N 3(16). - С.11-15.

79 Рональд Каннер. Секреты лечения боли. Перевод с английского под общей редакцией доктора медицинских наук, профессора А.М. Овечкина. - 2006. –11 с.

80 Методические рекомендации по диагностике и лечению нейропатической боли. Под.ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. –М.: Изд-во РАМН. - 2008. –32с.

81 Barter L.S. & Kwiatkowski A. Thermal Threshold Testing for Evaluation of Analgesics in New Zealand White Rabbits // Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. -2013.- № 52. P. 44-47.

82 Крыжановский Г.Н., Физиологическая и патологическая боль. Патогенез. -2005. №1. -14 с.

83 Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е., Ениколопов С.Н. //Клинические и теоретические аспекты острой и хронической боли: материалы Российской научно – практической конференции 28 – 30 мая 2003 г.- Нижний Новгород, 2003.-С. 65-66.

84 Грицай А.Н. Влияние «упреждающей» аналгезии на формирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде: автореф. дис.кан.мед.наук:14.01.20/Грицай Александр Николаевич. –СПб., 2004. -24 с.

85 Yam M. Y., Loh Y., Tan C., Khadijah Adam S., Abudul Manan N., Basir R.// General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation//Int. J. Mol. Sci. -2018. – Vol. 24. -P. 2164.

86 Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание: учеб. для вузов/ А.М. Вейн, М.Я. Авруцкий. – М.: Медицина, -1997. - 279 с.

87 Жудко А.А. Острая боль в хирургической практике и её количественная оценка//Медицинские новости. -2007. -№7. –С.12-18.

88 Михайлович В.А., Игнатов Ю.Д. Болевой синдром: учеб. для вузов/ В.А. Михайлович, Ю.Д. Игнатов. -Л.: Медицина -1990.-330 с.

89 Сазантов, В.И. Раневой процесс и методы воздействия на его течение /В.И.Сазантов М.: Медгиз, 1951. – С.152-155.

90 Fox S.M. Chronic pain in small medicine, - 2010. -P. 45-48

91 Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery/J.P. Desborough// Br.j. anaesth. -2000.- Vol. 85. -P. 109-117.

92 Волков В. Е. Хирургический стресс и осложнения. /В.Е. Волков Чебоксары: Чувашкнигоиздат, 1976. – С.56-89.

93 Sheng J., Liu S., Wang Y., Cui R., Zhand X. The Link between Depression and Chronic Pain Neural Mechanisms in the Brain//Neural Plast. – 2017. – P 1-10.

94 Слободин Т.Н. Патогенез и современные подходы к лечению хронической боли// НЕЙРОNEWS. -2014. -№7(42). –С.34-40.

95 Данилов А.Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль//Российский журнал боли. -2010.№1 (26). –С.3-7.

96 Brown D.C., Bernier N., Shofer F Et al. Use of noninvasive dental dolorimetry to evaluate analgesic effects of intravenous and intrathecal administration of morphine in anesthetized dogs/ Am.J.Vet.Res -2002. – Vol. 63. P.1349-1353.

97 Кукушкин Патофизиологические механизмы болевых синдромов. //Боль. 2003. № 1.С. 11 -12.

98 Кашин А.С. Кастрация животных // Ветеринария.- №5.- 2000.- С.44-45.

99 Мирон Н.И. Модификация кастрации быков открытым способом// Ветеринария.– 2006. - №3. – С. 1036-137.

100 Семенов, Б.С. Кастрация животных// Б.С. Семенов, В.Н. Видении, В.В. Тиханин. СПб.- 2009. – 251 с.

101 Сагинаева А.Р. Эффективность препарата «Химкаст» для подавления половой активности бычков на откормочных площадках// Материалы Международной научно-теоретической конференции «Сейфуллинские чтения-16»: Молодежная наука формирования – будущее Казахстана. -2020. –Т.II. – С.70-71.

102 Daniel Simonet. Hypersensitive reactions to local dental anesthetics and patient information: critical review of a drug leaflet // Local and Regional Anesthesia. 2011. Vol.4. P. 35-40.

103 Grimm, K.A. & Lamont, L.A. & Tranquilli, W.J. & Greene, S.A. & Robertson, Sheilah. Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones. - 2017. – URL: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119421375>

104 Fox, S.M.. Pain Management in Small Animal Medicine. - 2013. – URL: <http://dx.doi.org/10.1201/b16360>

105 Поваженко И.Е, Братюха С.И. Общая ветеринарная хирургия. М.: Колос, 1971. – С.109-127.

106 Писменская, В. Н. Анатомия и физиология сельскохозяйственных животных / В.Н. Писменская, Е. М. Ленченко, Л.А. Голщина. – М.: Колос, 2006. – 279 с.

107 Кукушкин Патофизиологические механизмы болевых синдромов. //Боль.- 2003. - № 1.- С. 11 -12.

108 Оперативная хирургия с основами топографической анатомии / Э.И. Веремей, В.А. Лукьяновский и др.; Под. Общ. Ред. Э.И. Веремея, Б.С. Семенова. -Мн.: Ураджай, 2001. - 537 с.

109 Тимофеев, Е.П. Хирургическая и некоторая хозяйственно-экономическая оценка методов кастрации быков и хряков: автореф. дис. канд. вет. наук / Е.П. Тимофеев. – М., 1968. – 23с.

110 Hussain S.S., Kumar A. Epidural anaesthesia using lignocaine hydrochloride with and without amyl alcohol in buffaloes. Indian Journal of Animal Sciences 59. August 1989. - P. 961- 965.

111 Gramke H.F. et.al. Postoperative analgesia with femoral nerve block following lower extremity injury. //Ned Tijdschr.Geneeskd.-2009.-Vol.153. No. 20. P. 575-579.

112 Заболоцкий Д.В. Техника периферических блокад/ Д.В. Заболоцкий, Г.Э. Ульрих, А.О. Колосов.- СПб.: Родная Ладога, 2014. – 86 с.

113 Стресс-факторы и резистентность животных //Животноводство.- 2000.-№ 11.- С. 20-21.

114 Санин А.В. Понятие стресса и стрессорных факторов// Ветеринарная клиника.-2005. - № 6.- С. 8-11.

115 Городецкая И.В. Роль тиреоидных гормонов в адаптивных реакциях организма на антагонистические стрессоры // Пат. Физиология. -2000. № 3.- С.32.

116 Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. -2003. - № 3. – С. 2-15.

117 Городецкая И.В. Роль тиреоидных гормонов в адаптивных реакциях организма на антагонистические стрессоры // Пат. Физиология. -2000. - № 3.- С.32.

118 Haldane, S. Veterinary Emergency and Critical Care Procedures - By Hackett TB and Mazzaferro EM. Australian Veterinary Journal - AUST VET J. - 2007. Vol. 85. P. 55-55.

119 Биккулова Д.Ш. Проблемы службы острой боли/Д.Ш. Биккулова// Вестник интенсивной терапии. - 2007. - №2. – С.19-23.

120 Kissin I. Chronic postsurgical pain: still a neglected topic // Pain Res. - 2012. -Vol.5. P.473-489.

121 Banks S.M., Kerns R.D. Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress frame-work // Psycholical Bulletin – 1996. Vol. 119. P. 95-110.

122 Fishbain D.A., Cutler R., Roossomoff H.L. et al. Chronic pain associated depression. A review // Clin J Pain. – 1997. Vol. 13. P. 116-137.

123 Romano J.M., Turner J.A. Chronic pain and depressin // Psychol Bull. - 1985. – Vol. 97. P. 18-34.

124 Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs //Journal American Veterinary Medical Association.- 1999. – Vol. 214. P. 651-659.

125 Кайзер А.А Химический способ кастрации самцов северных оленей Ведение 40%-й молочной кислоты. / Кайзер А.А., Лайшев К.А. //Ветеринария.- 2006.- № 3.-С. 53-54.

126 Абилова З.Б., Рыщанова Р. М., Габитова А. Р. Профили кортизола в сыворотке крови у бычков в качестве маркеров хирургического стресса//LVII Международная научно-практическая конференция Достижения науки-Агропромышленному комплексу, Челябинск, Россия, - 2018 г. - С. 7-12.

127 Виденин, В.Н. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения у животных (профилактика и лечение). – СПб., - 2000. – 18 с.

128 Данилов А.Б. Боль в спине/А.Б. Данилов//Избранные лекции по неврологии//под.ред. В.Л. Голубева М. -2012. –С.181-192.

129 Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. Генераторные механизмы нейропатологических синдромов: учеб. Для вузов/ Крыжановский Г.Н.- М: Медицина, -1980. -360 с.

130 Батуев А.С. физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. –СПб.: Питер, -2010. – 317 с.

131 Бондаренко Д.А., Дьяченко И.А., Скобцов Д.И., Мурашев А.Н. модели для изучения анальгетической активности//Биомедицина. -2011. -№2. – С. 87-93.

132 Peyron R. Pathophysiology of choronic pain. Classification of three subtypes of pain/R.Peyron//Rev.Prat. -2013.- Vol. 63. P.773-778.

133 Новиков А.В., Яхно Н.Н. невропатическая боль. Патофизиологические механизмы и принципы терапии/РМЖ.-2001. -№7. – С.318-321.

134 Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. –Л.: Наука, -1976. -191 с.

135 Данилов А.Б. Типы и патофизиологические механизмы боли – значение для клинической практики// Manage pain. -2014. - №1. –С.4-9.

136 Местная анестезия в ветеринарной практике. Спектр применения показания и противопоказания, техника, дозировки/А.В. Каменова//Ветеринарный Петербург. -2013. -№3. –С.43-46.

137 Barrett L. F., Bliss-Moreau E. Chapter affect as a Psychological Primitive// Aduin. Exp. Soc. Psuc. – 2009. – Vol. 41. P. 167-218.

138 Rich B.A. Legacy of silence: Bioethics and the culture of pain// I. Med. Humanit -1997. – Vol. 8. P. 233-259.

139 Назаров, И.П. Анестезиология и реаниматология: учеб. для вузов/ И.П. Назаров. -Сер.: Высш. Обр. -М.: Феникс. -2007. -496 с.

140 Treede R.D. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes/ Neurology. -2008. – Vol. 70, No.18. P. 1630.

141 Morton C.M., Reid J., Scott E.M., Holton L.L., Nolan A.M. Application of a scfling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs//Fm.J.Vet.Res. -2005. - Vol 66. –P.2154-2166.

142 Oliveira F.A., Luna S.P., do Amaral J.D., Rodrigues K.A., Sant Anna A.C. Daolio V. Validation of the UNESH-Botucatu unidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cattle// BMC Vet. Res. – 2014. – Vol. 10. P. 200.

143 Ферранте М. Ф., Вейд Т.Р. Послеоперационная боль. Руководство. Пер. с англ./Под.ред. Ф. Майкла Ферранте, Тимоти Р. Вейд Бонкора. –М.: Медицина, -1998. -640 с.

144 Кузьменко В.В., Фокин В.А., Маттис и др. 1986. - №. Психологические методы количественной оценки боли.//Сов. медицина. -1986. - №10. – С.44-48.

145 Калюжный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. –М.: Медицина,1984, -215 с.

146 Бояркин М.В. оценка адекватности анестезиологического пособия с помощью спектрального анализа ритма сердца/М.В. Бояркин, А.Е. Вахрушев, В.Е. Марусанов//Анестезиология и реаниматология. - 2003. -№4. –С.7-10.

147 Basbaum A.I. Distinct neurochemical features of acute and persistent pain/A.I. Basbaum//Proc Nati Acd Sci USA. -1999. Vol. 6., No. 96 (14). P. 7739-7743.

148 Behrman R.E., Rliegman R., Jenson H.B. Nelson Texbook of Pediatrics // Philadelphia: Saunders, -2004. P. 204.

149 Bijtebier P., Vertommen H. The impact of previous experience on children's reactions to venepunctures //J Health. Psychol. -1998. –Vol.3. P.39-46.

150 Davis K.D. The neural circuitry of pain as explored with functional MRI/K.D. Davis// Neurol Res. - 2000. –Vol.22, No.3. P.313-317.

151 Соколов В.Д. Фармакология: учебник/под. ред. В.Д. Соколов. -3-е изд. – СПб.: Лань. -2010. -560 с.

152 Карамян А.С. обоснование применения современных лекарственных форм в терапии домашних животных/ А.С. Карамян, Ю.А. Ватников, Л.И. Чумакова// В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии. МГАВМиБ-МВА имени К.И. Скрябина. -2019. –С. 124-126.

153 Обезболивание хирургических пациентов: круглый стол с ветеринарными врачами С.Г. Антонов, А.Ю. Павлюченко, А.Н. Мальцевой, Е.А. Корнюшенковым // Ветеринарная клиника. -2017. - №2. – С.24-27.

154 Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. - М.:Медицина, 1997. -236 с.

155 Козыбаев А.Е., Камзаев Қ.М. Сравнительная оценка различных методов кастрации бычков на откормочных площадках// Материалы Международной научно-теоритической конференции «Сейфуллинские чтения-15»: Молодежь, наука, технологии – новые идеи и перспективы, приуроченной к 125-летию С. Сейфуллина. – 2019. –Т.1,Ч.1 – С.58-60.

156 Peyron R. Pathophysiology of chronic pain. Classification of three subtypes of pain //Rev.Prat. -2013. - Vol. 63. P.773-777.

157 Кассиль Г.Н. Наука о боли 2-е изд. -М.:Наука, 1975. – 400 с.

158 Франциянц Е.М., Котиева И.М., Шейко Е.А. Боль как самостоятельная форма болезни. //Российский журнал боли.- 2019. -Т. 17. - № 3. С. 46 – 51.

159 Кирячков Ю.А. Компьютерный анализ variability ритма сердца. Новые возможности для анестезиолога и врачей других специальностей/ Ю.А. Кирячков //Вестник интенсивной терапии. - 2002. - №1. –С. 3-8.

160 Лебедева Р.Н. Никола В.В. Контролируемая пациентом аналгезия как метод послеоперационного обезболивания // Анестезиология и реаниматология. - 1996. - №1. – С.66-68.

161 Бояркин М.В. Вахрушев А.Е., Марусанов В.Е. Оценка адекватности анестезиологического пособия с помощью спектрального анализа синусового ритма сердца // Анестезиология и реаниматология. - 2003.-№4. –С. 7-10.

162 Клюкин С.Д., Пудовкин Н. А., Салаутин В. Диагностика, основные причины, породная и возрастная предрасположенность собак и кошек к острой боли // Материалы 20-й национальной научно-практической конференции с международным участием по патологической анатомии животных. Башкирский ГАУ УФА. -2020. –С. 139-143.

163 Lorena S.E., Luna S.P., Lascelles B.D. Corrente J.E. Attitude of Brazilian veterinarians in the recognition and treatment of pain in horses and cattle//Vet.Anaesth.Analg. – 2013. Vol. 40. P.410-418.

164 Farm Animal Welfare Council, Second Report on Priorities for Research and Development in Farm Animal Welfare. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food.

URL: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/319292/Farm Animal Welfare in Great Britain - Past Present and Future.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/319292/Farm_Animal_Welfare_in_Great_Britain_-_Past_Present_and_Future.pdf) (дата обращения 15.08.2020).

165 Anil L, Anil SS, Deen J. Pain detection and amelioration in animals on the farm: Issues and options//Journal of Applied Animal Welfare Science.-2005. – Vol. 8. P. 261–278.

166 Калюжный Л.В. Механизмы болевого возбуждения. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности//Л.В. Калюжный// -М.: Медицина, 1984. –С. 6-62.

167 Абрамова А.Ю., Никенина Е.В., Козлов А.Ю., Перцов С.С. Ноцицептивные реакции у крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки. //Российский журнал боли. - 2018. - № 2. – С. 3 - 4.

168 Rutheford R.B., Baker J.D., Johnston K.W. et al. Recommended standards for reports with lower extremity ischemia revised version. *J.Vasc Surg* -1997. – Vol. 26. P 517-538.

169 Hefferan M.P. Spinal nerve injury activates prostaglandin synthesis in the spinal cord that contributes to early maintenance of tactile allodynia/M.P. Hefferan, P. Carter, M. Haley// *Paun* - 2003. –Vol. 101, No.1. P.139-147.

170 Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (Sf-36 BPS), and Measure of Intermittent and Contract Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. - 2011. – Vol. 63, No.11. –P. 240-252.

171 Волчков В.А. Игнатов Ю.Д., Страшнов В.И. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии. - М.:МЕДпресс-информ, 2006. -320 с.

172 Johnson C. Measuring pain. Visual analog scale versus numeric pain scale: what is the difference? // *J Chiropr Med*. - 2005. – Vol. 4. P.43-44.

173 Ельцова А.А., Бойко Т.В. Современный ассортимент обезболивающих средств у животных, разрешенных для применения на территории РФ //Актуальные вопросы ветеринарной хирургии: Междун.научно-практ.конф. посвящ. Дню Российской науки (г.Омск, 5 февраля,2016). – 2016. –С.62-72.

174 Абрамова А.Ю., Перцов С.С., Козлов А.Ю. Никенина Е.В., Коплик Е.В. Влияние ингибитора TOLL – подобных рецепторов на ноцицептивную чувствительность крыс после однократной длительной стрессорной нагрузки.//*Российский журнал боли*. - 2019. –Т. 17. - № 4. – С. 13-20.

175 Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain // *Pain* - 1976. – Vol. 2, No. 2. P.175-184.

176 Grimm, K.A., Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., Greene, S.A., & Robertson, S.A. // *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. – 2015. – URL: <https://doi.org/10.1002/9781119421375>

177 Лукьяновский В.А., Самошкин И.Б., Стекольников А.А., Тимофеев С.В. Местное и общее обезболивание животных. -М.: Лань, 2004. -207 с.

178 Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Пуринергические механизмы боли и обезболивания. //*Российский журнал боли*. – 2019. - Т. 17. -№ 1. С. 51-56.

179 Соколов, В.Д. Фармакология -М.: Колос, 2000- 492 с.

180 Yam M.Y., Loh Y., Tan C., Khadijah Adam S., Abudul Manan N., Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulayion//*Int.J.Mol.Sci*. -2018. – Vol. 19, No. 8. P.2164.

181 Анестезиология и реаниматология: учебник для вузов / Под ред. О.А.Долиной. - 3-е изд., 2007. - 576 с. : ил

182 Данилов А.Б., Гак С.Е. Ксефокам: возможности применения для лечения болевых синдромов // *РМЖ*.-2011. –С.37-39.

183 Coetzee J.F. Assessment and management of pain associated with castration in cattle// *Vet. Clin. N. Am.Food Anim.Pract*. -2013.- Vol. 29. P. 75-101.

184 Мальцева А.Н. Протоколы анестезии клинические случаи/А.Н.

Мальцева//VetPharma. -2017. -№2. –С.60-64.

185 Жоров И.С. Общее обезболивание (руководство для врачей анестезиологов). - М.: Медицина, 1964. -686 с.

186 Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2т.-М.: Медицинский совет, 2009. –Т.2, ч.1 -568 с.; ч.2 -560 с.

187 Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: ГЭОТАР – Медиа. - 2013.-760 с.

188 Машковский М.Д. Нейролептики //Лекарственные средства. – 15 –е изд. -М.: Новая волна. 2005. – 1200 с.

189 Khan M.I., Wash D., Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted //Am.J.Hosp.Palliat.Care. -2011. - Vol.28. P.378.

190 Раевский К.С. Современные нейролептики: взаимодействие с системами нейротрансмиссеров мозга.//Психиатрия и психофармакотерапия. - 2000. -Т.2. - №5. С. 32 -45.

191 Справочное руководство по психофармакологическим и противозепилептическим препаратам, разрешённым к применению в России./Под ред. Мосолова С.Н.. – М.: «Издательство БИНОМ». – 2004.-304 с.

192 Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В.,Зупанец И.А., Хоменко В.Н. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. /Под ред. проф. Перцева И.М. –Харьков: Издательство «Мегаполис». 2001. – 784 с.

193 Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия - М.: Универсум, 1993. - С. 366-367.

194 Winther J.E. , Nathalang B. Effectivity of a new local analgesic Ное 40045 // Scand J Dent Res. -1972. –Vol. 80. P.272-278.

195 Меженский А.А. Мониторинг анестезиологического обеспечения животных в ветеринарной хирургии // Ветеринария. -2009. - № 7. –С. 43-47.

196 Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А. Современные аспекты терапии боли: опиаты // Качественная клиническая практика. -2001. -№2.- С. 2-13.

197 Buvanendran A., Kroin J.S. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain //Curr.Opin.Anesthesiol. -2009. - Vol.22. P.588-593.

198 Gardiner S.J., Begg E.J. Pharmacogenetics, grup-metabolizing enzymes, and clinical practice // Pharmacological Reviews. -2006. –Vol.58, No. 3. P.521-590.

199 Davis M.P. Walsh Methadone for relief of cancer pain a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration // Support Care Cancer. -2001. - Vol.9. P. 73-83.

200 Vito, V. & Lebkowska-wieruszewska, Beata & Owen, H. & Kowaski, C.J. & Giorgi, Mario. Pharmacokinetic profiles of the analgesic drug flupirtine in cats // The Veterinary Journal – 2014. Vol. 202, No. 2. P. 109-115.

201 Mihaljevic, S. Vasoactive stress hormone (adrenaline, noradrenaline and cortisol) concentration in plasma after administration of low doses of S-(+)-ketamine epidurally // Periodicum biologorum. – 2009. – Vol. 111, No. 2. P. 257-261.

202 Etre L.S. MS Tswett and invention of chromatography: article// LC GC North Am. Advanstar Communications. -2003. Vol. 21, No.5. P. 458.

203 Lebkowska-Wieruszewska, B., Kim, W., Chea, B., Owen, H., Poapolathep, A., & Giorgi, M. Pharmacokinetic profiles og the two major active metabolites of

metamizole (dipyrone) in cats following three different routes of administration// Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic. -2017. – Vol. 41. P. 334-339.

204 Aupanum S. Laus F. Poapolatthep A. Owen H. Vullo C. Faillace V., Giorgi V. Pharmacokinetic assessment of the marker active metabolites 4-Methylamino-antipyrine and 4-Acetyl-amino-antipyrine after intravenous and intramuscular injection of Metamizole (dipyrone) in healthy donkeys//Journal of Equine Veterinary Science. – 2016. – Vol.47. P. 44-61.

205 Dominguez-Ramirez, A.M., Calzadilla,P.C., Cortes-Arroyo,A.R., y de la Pena, M.H., Lopez, J.R.M., Gomes-Hernandez,M., & Lopez-Munoz, F.J. High-performance liquid chromatographic assay for metamizole metabolites in rat plasma: Application to pharmacokinetic studies // J.Pharmaceutical and Biomedical Analysis. -2012. – Vol. 71. P. 173-178.

206 Giorgi, M., Aupanun, S., Lee, H. K., Poapolatthep, A., Rychshanova, R., Vullo, C., Laus, F. Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites in healthy horses // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic.-2017. – Vol. 40. P. 165-171.

207 Giorgi, M., De Vito V., Lee, H. K., Laus, F., Kowalski, C., Faillace, V., Vullo, C. Pharmacokinetic investigations of the marker active metabolite-4-methylamino-antipyrin after intravenous and intramuscular injection of metamizole in healthy sheep// Small Ruminant Research. -2015. – Vol. 132. P.143-146.

208 Yapp K.E., Hopcraft M.S., Parashos P. Articaine: a review of the literature// Br Dent J. - 2011. – Vol. 210. P.323-329.

209 Stephen McMahon & Martin Koltzenburg & Irene Tracey & Dennis C. Turk. Wall and Melrack's Textbook of Pain. 6th ed. Elsevier. - Saunders Philadelphia, PA, USA. – 2013. – 1184 p.

210 Bujedo B.M. A review of epidural and intrathecal opioids used in the management of postoperative pain//B.M.Bujedo, S.G. Santos, A.U. Azpiazu//J.Opioid Manag. -2012. -Vol.8. P.177-192.

211 Guesgen M.J., Beausoleil N.J., Stewart M. Effects of early human handling on the pain sensitivity of young lambs//Vet.Anaesth.Analg. – 2013. – Vol. 40. P.55-62.

212 Лысенко Г.И. Обезболивание в общей врачебной практике: учебник для вузов.-Киев: Медкнига, 2007. - С. 5-12.

213 Кузьмин Г.Н. Захаров В.И. К изучению нового анестетика тримекаина в ветеринарной хирургии и акушерстве. Профилактика незаразных болезней сельскохозяйственных животных. -М.: Колос. 1977.-С. 259-260.

214 Корнюшенков Е.А. Особенности анестезии и интенсивной терапии при выполнении радикальных онкологических операций мелких домашних животных // Балтийский форум ветеринарной медицины и продовольственной безопасности: тез.Х Межд.научн.-практ.конф. СПб. –2014. – С.53-55.

215 Осипова Н.А. Хронический болевой синдром в онкологии//Н.А. Осипова, Г.А. Новиков, Б.М. Прохоров. -М.:Медицина, 1998.-183 с.

216 Zink W., Graf B.M. Local anesthetic myotoxicity // Reg Anesth Pain Med. -2004. – Vol.29. P. 333-340.

217 Маячкин Р.Б. Неопиоидные анальгетики в терапии боли после обширных хирургических вмешательств // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - С.12-15.

218 Китиашвили И.З., Буров Н.Е. Алгоритм прогноза послеоперационных осложнений и выбора метода анестезии // Клиническая анестезиология и реаниматология. -2007. - №4.- С.56-61.

219 Хиновкер, В.В. Применение эпидуральной анестезии в сочетании с нейропептидами и нестероидными противовоспалительными препаратами для обезболивания пациентов после оперативного лечения сколиоза // автореф. дис..канд. мед. наук: 14.00.37. – Екатеринбург, 2007. -22 с.

220 Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации - М.: Алмаз. -2006.- 88 с.

221 Корнюшенков Е.А. Особенности клинической фармакологии препаратов для анестезии и седации м.д.ж. часть 1 // Рос.вет.журнал. Мелкие дом.и дикие животные. -2012. № 4. –С. 42-44.

222 Гимельфарб А. Альфа 2-агонисты в ветеринарной анестезии // Рос.вет.журнал. Мелкие дом.и дикие животные. -2011. -№2. –С. 42-45.

223 Giorgi, M., Lebkowska-Wieruszewska, B., Lisowski, Owen, H., Poapolathep, A., De Vito, V. Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites after four different routes of administration in healthy dogs // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic.-2017. – Vol. 41. P.428-436.

224 Agundez J.A., Martinez C and Benites J Determination of aminopyrine, dipirone and its metabolites in urine by high-performance liquid chromatography // Ther Drug Monit.-1994. – Vol. 16, No. 3. P.316-322.

225 Абилова З.Б., Марио Джиорджи, Рыщанова Р.М. Фармококинетические профили метамизола натрия в организме лошадей// Многопрофильный научный журнал «3I-интеллект, идея, инновации». -2019. - № 2. - С.4-12.

226 Kim T. W., Lebkowska-Wieruszewska B., Sitovs A., Poapolathep A., Owen H., Lisowski A., Abilova Z., Giorgi M. Pharmacokinetic profiles of metamizole (dipyrone) active metabolites in goats and its residues in milk//Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics – 2018. – Vol. 41, No. 5. P.1-6.

227 Даванков В.А. Хроматография. Основные понятия. Терминология. - Москва: Российская академия наук. -1999. – 48 с.

228 Giorgi, M., Lebkowska-Wieruszewska, B., Lisowski, Owen, H., Poapolathep, A., De Vito, V. Pharmacokinetic profiles of the active metamizole metabolites after four different routes of administration in healthy dogs// Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic.-2017. – Vol. 41. P.428-436.

229 Самотруева М.А. Биодоступность лекарственных средств. Лекция 12. Астрахань. – 2020. – URL: http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2020/04/07.05.20_12_Biodostupnost-LS.pdf. (дата обращения: 09.07.2021)

230 Guerrero K. K., Schwarz A., Wuhrmann R., Feldmann S., Harthanck S. & Bettschart-Wolfensberger, R. Comparison of a new metamizole formulation and

carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy// The Veterinary Journal, -2015. – Vol. 204. P. 99-104.

231 Справочник лекарственных средств VIDAL. Метамизол натрия (METAMIZOLE SODIUM). URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/667> (дата обращения: 01.07.2021).

232 Справочник лекарственных средств VIDAL. Кетамин (Ketamine). – URL: https://www.vidal.ru/drugs/ketamine_5010 (дата обращения: 01.07.2021).

233 Справочник лекарственных средств VIDAL. Лидокаина гидрохлорид (Lidocaine hydrochloride). URL: https://www.vidal.ru/drugs/lidocaine_hydrochloride_5167 (дата обращения: 01.07.2021).

234 Справочник лекарственных средств VIDAL. Ксилазин. – URL: <https://www.vidal.ru/veterinar/ksilazin-2-29242> (дата обращения: 01.07.2021).

235 Справочник лекарственных средств VIDAL. Адреналина гидрохлорид-Виал (Adrenaline hydrochloride-Vial). – URL: https://www.vidal.ru/drugs/adrenaline_hydrochloride-vial_24478 (дата обращения: 01.07.2021).

Приложение А

Учебно-методическое пособие

«Фармакологические группы лекарственных веществ» в учебный процесс

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН

Костанайский региональный университет имени Ахмета Байтурсынова

Рышанова Р.М.

Абилова З.Б.

Алешина Ю.Е.

Фармакологические группы лекарственных средств

Учебно-методическое пособие



Костанай, 2021

УДК 615 (0758)

ББК 52.81я73

Р 95

Авторы:

Рышанова Раушан Миранбаевна, PhD, профессор кафедры ветеринарной медицины
Сельскохозяйственного института им.Двуреченского

Абилова Зулкыя Бахытбековна, преподаватель кафедры ветеринарной медицины
Сельскохозяйственного института им.Двуреченского

Алешина Юлия Евгеньевна, магистр ветеринарных наук

Рецензенты:

Селунская Любовь Степановна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры
ветеринарной медицины Сельскохозяйственного института им.Двуреченского

Чужебаева Гульжан Джамбуловна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры
ветеринарной санитарии Сельскохозяйственного института им.Двуреченского

Туякова Рауза Какеновна, кандидат ветеринарных наук, доцент, заведующая отделом
КФ РГКП «РВЛ»

Р95 Рышанова Р.М., Абилова З.Б., Алешина Ю.Е.

Фармакологические группы лекарственных средств: Учебно-методическое пособие.-
Костанай.: КРУ им.А.Байтурсынова. 2021г.- 69

В пособии рассматриваются вопросы частной фармакологии, этапы создания и внедрения лекарственных препаратов. Дана классификация лекарственных препаратов, механизм их действия, показания к применению. Представлены фармакологические данные более чем о 800 лекарственных препаратах.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов, магистрантов, докторантов обучающихся в учреждениях образования, реализующих образовательные программы по специальностям «Ветеринарная медицина», «Ветеринарная санитария», а также будет полезно практикующим специалистам в области ветеринарии.

УДК 615 (0758)

ББК 52.81я73

©Костанайский региональный
Университет им.А.Байтурсынова, 2021

© Рышанова Р.М.,
Абилова З.Б.,
Алешина Ю.Е., 2021

ISBN 978-601-356-017-5

Приложение Б

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Костанайский региональный университет имени Ахмета
Байтурсынова

Методы анестезии сельскохозяйственных животных
при хирургической кастрации

Практические рекомендации



Костанай, 2021

УДК 636.2, 615
ББК 48.52

Авторы:

Абилова Зулкыя Бахытбековна, ст.преподаватель кафедры ветеринарной медицины КРУ им.А.Байтурсынова.

Рыщанова Раушан Миранбаевна, PhD, профессор кафедры ветеринарной медицины КРУ им.А.Байтурсынова.

Микниене Зоя, PhD, лектор Литовского университета наук здоровья, анестезиолог клиники крупных животных.

Рецензенты:

Сулейманова Куляй Уразгалиевна, кандидат биологических наук, профессор кафедры

Селунская Любовь Степановна, к.вет.наук, доцент кафедры ветеринарной медицины КРУ им.А.Байтурсынова.

Чужебаева Гульжан Джамбуловна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры ветеринарной санитарии КРУ им.А.Байтурсынова.

Абилова З.Б., Рыщанова Р.М.

Методы анестезии сельскохозяйственных животных при хирургической кастрации: Практические рекомендации.- Костанай.: КРУ им.А.Байтурсынова. 2021 – С.15

В рекомендации рассматриваются вопросы купирования болезненных процедур, проводимых с животными. Направлены на систематизацию подходов к анестезиологическому обеспечению операций. Даны практические рекомендации по общей и местной анестезии при хирургической кастрации жеребцов в операционной и полевых условиях. А также применение локальной проводниковой и инфильтрационной анестезии при хирургической кастрации бычков.

Рекомендации предназначены для ветеринарных врачей, работающих с крупными животными, студентов, магистрантов, докторантов обучающихся в учреждениях образования, реализующих образовательные программы по специальности «Ветеринарная медицина».

Костанайский региональный
Университет им.А.Байтурсынова, 2021
© Абилова З.Б.,
Рыщанова Р.М.
Микниене Зоя

Приложение В

Акт внедрения результатов научных исследований

Мы, ниже подписавшиеся: руководитель клиники Крупных животных ветеринарной академии Литовского университета наук здоровья А. Руткаускас, доктор PhD ветеринарной академии Литовского университета наук здоровья Зоя Микниене, ветеринарный врач И. Моцкайтис составили настоящий акт в том, что результаты диссертационной работы Абиловой Зулкьи Бахытбековны «Фармакотерапевтическое обоснование применения анальгетических препаратов у сельскохозяйственных животных», представленной на соискание учёной степени доктора философии (PhD), применяются специалистами ветеринарной клиники при кастрации жеребцов в условиях стационара.

Для проведения кастрации жеребцов используется протокол комбинированной анестезии: премедикация 2 %-ым раствором ксилазина в дозе 1,1 мг/кг, индукция 10%-го раствора кетамина в дозе 2,2 мг/кг и диазепам в дозе 0,05 мг/кг, поддержание общего наркоза севофлураном МАК 1,2-1,5 и проведение местной анестезии 2%-ым раствором лидокаина гидрохлорида по 10 мл в каждый семенник

А. Руткаускас,
руководитель клиники Крупных
животных ветеринарной академии
Литовского университета наук здоровья



З. Микниене,
ветеринарная академия Литовского
университета наук здоровья, доктор PhD



И. Моцкайтис, ветеринарный врач
клиники Крупных
животных ветеринарной академии
Литовского университета наук здоровья



**Акт
о внедрении материалов диссертационного исследования**

Настоящим актом подтверждаем, что результаты диссертационной работы старшего преподавателя кафедры ветеринарной медицины РКП на ПХВ «Костанайский государственный университет имени А. Байтурсынова» Абиловой Зулкыи Бахытбековны на тему «Фармакотерапевтическое обоснование применения анальгетических препаратов у сельскохозяйственных животных», внедрены в производство ТОО «Ак-Кудук».

Кастрацию проводили на 75 бычках голштинизированной породы в возрасте 3-3,5 месяцев, массой тела 100 – 120 кг.

Перед хирургической кастрацией бычков, согласно протоколу, проводили местную проводниковую и инфильтрационную анестезию, для чего использовали: 2%-й раствор лидокаина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг с вазоконстрикцией 0,1 мл 0,1% -м раствором адреналина гидрохлорида; с предварительной седацией 0,5 %-м раствором диазепам, внутримышечно, в дозе 2 мг/кг.

Эффект обезболивания возникал через 5-10 минут, продолжался около 60-90 минут. Жизненные показатели животного в период операции и в постоперационный период оставались в пределах физиологической нормы.

Ветеринарный врач ТОО «Ак-Кудук»



С. Мукушев

Докторант КГУ им А. Байтурсынова

З. Абилова

Главный ветеринарный врач
ТОО «Олга Агро».



Г. Мурзатаев

**Акт
о внедрении результатов научных исследований**

Настоящим подтверждаем, что результаты диссертационной работы Абиловой Зулкыи Бахытбековны «Фармакотерапевтическое обоснование применения анальгетических препаратов у сельскохозяйственных животных», представленной на соискание учёной степени доктора философии (PhD), были внедрены в КХ «Сейдахметов Е.С.».

Обезболивание при хирургической кастрации жеребцов в полевых условиях было проведено по протоколу с применением метода комбинированной анестезии.

Премедикация 2%-ным раствором ксилазина гидрохлорида в дозе 0,5 мг/кг веса животного, ожидание от 2 - 5 минут, до наступления выраженного седативного действия препарата.

Общий наркоз: внутривенно инъецировали 10% раствор кетамина в дозе 2,2 мг/кг, в сочетании с раствором диазепам в дозе 0,05 мг/кг массы тела животного. При появлении пошатывания, расслаблении мышц, подгибании конечностей, введение препарата прекращали и приступали к повалу и фиксации.

Внутривенно вводили 10%-й раствор кетамина, в дозе 2,2 мг/кг. Во время операции анестезия поддерживалась повторным введением ксилазина и кетамина через 12-13 минут в дозе равной 1/3 первоначальной дозы. Основным критерием для введения дополнительной дозы анестетиков служило состояние и реакции животного.

Местную анестезию семенного канатика, семенников и кожи мошонки осуществляли 2% -ным раствором лидокаина по 10 мл в каждый семенник, с помощью иглы длиной 3-8 см, диаметром от 18 до 20 мм. Проводили инфильтрацию кожи мошонки, вводили иглу перпендикулярно коже, в толщу семенного канатика, на глубину 1-1,5 см, затем вводили иглу с анестетиком в паренхиму каждого семенника.

Время общего наркоза жеребца составило 50 - 60 минут, что было достаточным для качественного проведения кастрации. Жизненные показатели по ходу операции и в послеоперационный период соответствовали физиологической норме.

Ветеринарный врач
КХ «Сейдахметов Е.С.»

Куженгаев Д.

Ветеринарный врач
КХ «Сейдахметов Е.С.»

Кожухметов А.Б.

Руководитель
КХ «Сейдахметов Е.С.»

Сейдахметов Е.С.



Приложение Г

АНКЕТЫ

Анкета по использованию анальгетиков на с\х животных казахстанскими ветеринарами и фермерами

Опрос предназначен для практиков и фермеров, работающих с сельскохозяйственными животными и птицей (лошади, крупно-рогатый скот, свиньи, овцы, верблюды и птицы), с целью определения использования анальгезирующих препаратов на практике.

В данном опросе нет правильного или неправильного ответа и вся информация конфиденциальна. Ваше имя не будет записано, информация будет представлена достаточно большим группам людей, чтобы исключить любую возможность идентификации личности исходя из представленной информации.

Персональные данные

- **Я являюсь:**
 - Фермером
 - Ветеринаром
- **Мой возраст составляет:**
 - 22-44
 - 45-65
 - >65
- **Мой пол:**
 - Мужчина
 - Женщина
- **Вид животных которых я выращиваю в больше всего (выберете один вариант):**
 - Лошади
 - Свиньи
 - Молочные коровы
 - Мясные коровы
 - Овцы
 - Верблюды

Использование анальгетиков на с.-х. животных

Анальгезирующие препараты интерпретируются как один или более нижеследующих препаратов или групп препаратов:

Локальные (местные) анестетики (например Лидокаин, Мепивикаин)

Нестероидные противовоспалительные препараты (например: Аспирин, Флуниксин, Кетопрофен)

Опиоиды (например: Бутарфанол)

Альфа-2 агонисты (например: Ксилозин, Детомидин, Ромифидин)

Диссоциирующие анестетики (напр. Кетамин).

Примечание: Если вы не знаете к какой группе принадлежит лекарство, пожалуйста напишите его коммерческое название в варианте «другое».

1 Как много анальгезиков вы обычно используете в вашей практике на крупных животных?

(позволено несколько вариантов ответа)

- Никакие
- Локальные анестетики (например: Лидокаин)
- Нестероидные противовоспалительные препараты (например Аспирин)
- Опиоиды (например: Бутарфанол)
- Альфа-2 агонисты (например: Ксилозин)
- Диссоциирующие анестетики ((например: Кетамин)
- Другое

2 Как часто вы используете анальгезирующие препараты на практике с крупными животными?

- Ежедневно
- Еженедельно
- Ежемесячно
- Ежегодно
- Никогда

3 С каким из нижеследующих утверждений вы больше всего согласны:

- Трудно опознать наличие боли у с.-х. животных
- Болеутоляющие препараты слишком дороги чтобы использовать их регулярно
- Я чувствую, что я знаю достаточно о боли и как лечить боль у животных
- Не существует достаточного количества болеутоляющих препаратов, чтобы избавить

животных от боли

- С.-х. животные не чувствительны к боли по сравнению с человеком
- С.-х. животные восстанавливаются лучше с использованием болеутоляющих средств
- Я постоянно разговариваю на счет боли и болеутоления с фермерами (вет врачами)

или моим ветеринарным доктором (фермером).

4 Пожалуйста оцените боль (от 0 до 10 , где 10 самая сильная боль) для следующих 7 условий:

- Перелом конечности ()
- Инфекционный мастит ()
- Нормально-протекающие роды ()
- Тяжелые роды ()
- Хромота ()
- Респираторное заболевания ()
- Желудочно-кишечное заболевания ()

5 Пожалуйста оцените боль (от 0 до 10 , где 10 самая сильная боль) для следующих процедур

выполненных без использования анальгезирующих средств:

- Обрезание хвоста ()
- Обезроживание ()
- Установка инвентарного номера на ухо ()
- Кастрация ()
- Процедуры на зубах ()
- Кесарево сечение ()
- Другое, специфицируйте..... ()

6 Какие поведенческие и физиологические индикаторы лучше всего отражают наличие

боли? Пожалуйста выберите 3 самых важных показателя:

- 1 – слабо болезненный
- 2 - болезненный
- 3 - очень болезненный

- Вокализация – издавание звуков (например: у коров – мычание и т.д.)
- Изменения в походке
- Летаргия/вялость
- Изменения состояния кожи
- Глаза стеклоподобные или красные
- Неугомонность (активность в поведении)
- Позиция уха и голова
- Самоизоляция (прячется от окружающих)
- Одышка
- Изменение позы (для облегчения боли: поза сидячей собаки, маятника)
- Потеря аппетита
- Тремор

- Скрежет зубами
- Истечения из носа
- Маневры уклонения

Етқоректілерге анальгетиктерді қолдану бойынша
Қазақстан мал дәрігерлері және иелерімен жүргізілетін
САУАЛНАМА

Бұл сауалнама тәжірибелі мал дәрігерлері мен жануарлар иелеріне тәжірибеде анальгетиктердің қолдануын анықтауға арналған.

Берілген сауалнамада дұрыс және бұрыс жауаптар жоқ, ал барлық мәлімет жасырын түрде келтірілген. Сіздің аты-жөніңіз жазылмайды, берілген мәліметтен жеке тұлғаны анықтауға мүмкіншілік туғызбайтын адамдардың ірі топтарынан алынған.

Жеке мәліметтер

- **Мен:**
 - жануар иесімін
 - мал дәрігері
- **Менің жасым:**
 - 22-44
 - 45-65
 - >65
- **Менің жынысым:**
 - ер
 - әйел
- **Жиі байқауға алатын жануар түрі немесе жануар иесі боып табыламын (бір нұсқасын тандаңыз)**
 - иттер
 - мысықтар

Етқоректі жануарларға анальгетиктер қолдану

Анальгетиктер төменде көрсетілген препараттар бір немесе бірнеше препараттар топтарының аталуы:

Локалды (жергілікті) анестетиктер (мысалы Лидокаин, Мепивикаин)

Нестероидты қабынуға қарсы препараттар (мысалы: Анальгин, Аспирин, Флуниксин, Кетопрофен)

Опиоидтар (мысалы: Бутарфанол)

Альфа-2 агонисттері (мысалы: Ксилозин, Детомидин, Ромифидин)

Диссоциирлеуші анестетиктер (мысалы. Кетамин).

Ескерту: Егер дәрі қай топқа жататынын білмесеңіз, «басқа»нұсқасына оның сауда белгісін жазуыңызды өтінеміз

1 Етқоректі жануарларға әдетте тәжірибеде қанша анальгетиктер қолданасыз? (бірнеше нұсқа көрсетуге рұқсат етіледі)

- ешқандай
- Локалды анестетиктер (мысалы: Лидокаин)
- Нестероидты қабынуға қарсы препараттар (мысалы Аспирин)
- Опиоидтар (мысалы: Бутарфанол)
- Альфа-2 агонисттері (мысалы: Ксилозин)
- Диссоциирлеуші анестетиктер ((например: Кетамин)
- басқа

2 Етқоректі жануарларға әдетте тәжірибеде қаншалықты жиі анальгетиктер қолданасыз?

- күн сайын

- апта сайын
- ай сайын
- жыл сайын
- ешқашан

3 Төмендегі тұжырымдардың қайсымен келісесіз:

- етқоректі жануарлардың ауруын анықтау қиын
- ауруды басатын препараттардың қымбаттылығынан оларды жиі қолдану мүмкін емес

- ауру туралы көп білгендіктен оларды қалай емдеу керектігін білемін
- жануарларды аурудан арылту үшін ауруды басатын препараттардың аздығы
- етқоректілер адамдармен салыстырғанда сезімтал емес
- етқоректі жануарлар ауру басатын дәрілер қолданғанда тез қалпына келеді
- мен иелерімен(мал дәрігерімен) ауру және ауруды басатын препараттар жайында жиі айтамын

4 Ауруды 0-ден 10-ға дейін белгілеуіңіз сұралады , 10 ең қатты ауру, ал қалғаны 7 келесі шарттарға арналған:

- Аяқтарының сынуды (___)
- Жұқпалы желінсау (___)
- Қалыпты өтетін төлдеу (___)
- Ауыр төлдеу (___)
- Ақсау (___)
- Респираторлық аурулар (___)
- Асқазан – ішек аурулары (___)

5 Ауруды 0-ден 10-ға дейін белгілеуіңіз сұралады , 10 ең қатты ауру, ал қалғаны ауруды басатын дәрісіз орындалған шартқа арналған:

- Құйрықты кесу (___)
- Құлақтарды кесу(___)
- Еркек малды пішу (___)
- Ұрғашы малды стерильдеу (___)
- Тістерге жасалатын процедура (___)
- Кесарев тілігі (___)
- басқасы, жіктеңіз..... (___)

6 Қандай мінез-құлықты және физиологиялық индикаторлар ауруды анықтауға мүмкіндік береді?Көрсеткіштердің 3 маңыздысын таңдаңыз:

- 1 – әлсіз ауырсынатын
- 2 - ауырсынатын
- 3 – өте ауырсынатын

- Вокализация – дыбыс шығару (мысалы: мысықтарда – мяулау және т.б.)
- жүрісі өзгеруі
- Әлсіздік
- тері жағдайының өзгеруі
- көздері шыны тәріздес немесе қызыл
- бағынбау (мінез-құлығындағы белсенділік)
- құлақ және бас қалпы
- тығылу (қоршаған ортадан тығылады)
- Демікпе
- тұрысының өзгеруі (ауруды жеңілдету үшін маятник тәріздес қалыпта болу)
- тәбеттің жоғалуы
- Тремор
- тіс қайрау
- мұрыннан сұйықтық ағу
- еңкею

А/ш малдарына анальгетиктерді қолдану бойынша
Қазақстан мал дәрігерлері және фермерлермен жүргізілетін
САУАЛНАМА

Бұл сауалнама ауылшаруашылық малдары мен құстармен (жылқылар, ірі қара мал, шошқалар, қойлар, түйелер мен құстар) жұмыс істейтін тәжірибелі мамандар мен фермерлер тәжірибеде анальгетиктердің қолдануын анықтауға арналған.

Берілген сауалнамада дұрыс және бұрыс жауаптар жоқ, ал барлық мәлімет жасырын түрде келтірілген. Сіздің аты-жөніңіз жазылмайды, берілген мәліметтен жеке тұлғаны анықтауға мүмкіншілік туғызбайтын адамдардың ірі топтарынан алынған.

Жеке мәліметтер

- **Мен:**
 - Фермермін
 - мал дәрігерімін
- **Менің жасым:**
 - 22-44
 - 45-65
 - >65
- **Менің жынысым:**
 - ер
 - әйел
- **Жиі өсіретін жануарлар түрі (бір нұсқасын таңдаңыз):**
 - жылқылар
 - шошқалар
 - сауын сиырлар
 - етті сиырлар
 - қойлар
 - түйелер

Анальгетиктерді а/ш малдарға қолдану

Анальгетиктер төменде көрсетілген препараттар бір немесе бірнеше препараттар топтарының аталуы:

Локалды (жергілікті) анестетиктер (мысалы Лидокаин, Мепивикаин)

Нестероидты қабынуға қарсы препараттар (мысалы: Анальгин, Аспирин, Флуникцин, Кетопрофен)

Опиоидтар (мысалы: Бутарфанол)

Альфа-2 агонисттері (мысалы: Ксилозин, Детомидин, Ромифидин)

Диссоциирлеуші анестетиктер (мысалы. Кетамин).

Ескерту: Егер дәрі қай топқа жататынын білмесеңіз, «басқа» нұсқасына оның сауда белгісін жазуыңызды өтінеміз

**7 Ірі қараға әдетте тәжірибеде қанша анальгетиктер қолданасыз?
(бірнеше нұсқа көрсетуге рұқсат етіледі)**

- ешқандай
- Локалды анестетиктер (мысалы: Лидокаин)
- Нестероидты қабынуға қарсы препараттар (мысалы Аспирин)
- Опиоидтар (мысалы: Бутарфанол)
- Альфа-2 агонисттері (мысалы: Ксилозин)
- Диссоциирлеуші анестетиктер ((например: Кетамин)
- басқа
- Никакие
- Локальные анестетики (например: Лидокаин)
- Нестероидные противовоспалительные препараты (например Аспирин)
- Опиоиды (например: Бутарфанол)
- Альфа-2 агонисты (например: Ксилозин)

- Диссоциирующие анестетики ((например: Кетамин)
- Другое

2 Ірі қараға әдетте тәжірибеде қаншалықты жиі анальгетиктер қолданасыз?

- күн сайын
- апта сайын
- ай сайын
- жыл сайын
- ешқашан

1 3 Төмендегі тұжырымдардың қайсымен келісесіз:

- ірі қараның ауруын анықтау қиын
- ауруды басатын препараттардың қымбаттылығынан оларды жиі қолдану мүмкін емес

- ауру туралы көп білгендіктен оларды қалай емдеу керектігін білемін
- жануарларды аурудан арылту үшін ауруды басатын препараттардың аздығы
- ірі қара мал адамдармен салыстырғанда сезімтал емес
- ірі қара мал ауру басатын дәрілер қолданғанда тез қалпына келеді
- мен иелерімен(фермермен) ауру және ауруды басатын препараттар жайында жиі

айтамын

4 Ауруды 0-ден 10-ға дейін белгілеуіңіз сұралады , 10 ең қатты ауру, ал қалғаны 7 келесі шарттарға арналған:

- Аяқтарының сынуы (___)
- Жұқпалы желінсау (___)
- Қалыпты өтетін төлдеу (___)
- Ауыр төлдеу (___)
- Ақсау (___)
- Респираторлық аурулар (___)
- Асқазан – ішек аурулары (___)

Ауруды 0-ден 10-ға дейін белгілеуіңіз сұралады , 10 ең қатты ауру, ал қалғаны ауруды басатын дәрісіз орындалған шартқа арналған:

- Құйрықты кесу (___)
- Құлақтарды кесу(___)
- Еркек малды пішу (___)
- Ұрғашы малды стерильдеу (___)
- Тістерге жасалатын процедура (___)
- Кесарев тілігі (___)
- басқасы, жіктеңіз..... (___)

1 6 Қандай мінез-құлықты және физиологиялық индикаторлар ауруды анықтауға мүмкіндік береді?Көрсеткіштердің 3 маңыздысын таңдаңыз:

- 1 – әлсіз ауырсынатын
- 2 - ауырсынатын
- 3 – өте ауырсынатын

- Вокализация – дыбыс шығару (мысалы: ірі қарада – мөңіреу және т.б.)
- жүрісі өзгеруі
- Әлсіздік
- тері жағдайының өзгеруі
- көздері шыны тәріздес немесе қызыл
- бағынбау (мінез-құлығындағы белсенділік)
- құлақ және бас қалпы
- тығылу (қоршаған ортадан тығылады)
- Демікпе
- тұрысының өзгеруі (ауруды жеңілдету үшін маятник тәріздес қалыпта болу)
- тәбеттің жоғалуы
- Тремор

- тіс қайрау
- мұрыннан сұйықтық ағу
- еңкею

Analgesic Use in Farm Animals by Kazakhstani Veterinarians and Farmers

This survey is intended for veterinary practitioners and farmers in Kazakhstan who work with farm animals (horse, dairy and beef cows, pigs, sheep, and camels). It is being conducted in order to determine how analgesic drugs are used and attitudes about analgesic drug use among farm animals practitioners in Kazakhstan.

This survey should take about 10 minutes to be completed. You will be asked to respond to questions regarding your use of analgesic drugs in farm animals and your opinions about analgesic drug use in farm animals. By responding to this survey, you acknowledge that you understand the following: your participation is voluntary; you can withdraw at any time; you may decline to answer any question(s); there are no risks or benefits to responding or not responding to this survey; and the researchers have your consent to publish materials obtained from the research.

There are no right or wrong answers, and all data are completely confidential. Your name will not be recorded, and information will be reported only for groups large enough to eliminate any chance of individuals being identified by other information.

Personal details

- **I'm a:**
 - Farmer
 - Veterinarian
- **My age group is:**
 - 22-44
 - 45-65
 - >65
- **My sex is:**
 - Male
 - Female
- **The animal species (most) bred/visited is (please select just one):**
 - Horse
 - Pig
 - Dairy cow
 - Beef cow
 - Sheep
 - Camel

USE OF ANALGESICS IN FARM ANIMALS The relate to your use following questions of analgesic drugs in farm animals.

Приложение Д

Информационная карта

5013 РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

01

Куда: 050096, Алматы,
ул. Бегенбай батыра, 221
Национальный центр
НТИ РК
т. 3780519

5418 Исходящий №, дата

5436 Номер госрегистрации

0115PKO1586

5517 Измененный номер госрегистрации

Сроки выполнения работы

7353 Начало

7362 Окончание

февраль 2015 г.

декабрь 2017 г.

7146 Основание для проведения работы

- 07 Государственная программа
- 08 Республиканская научно-техническая программа (РНТП)
- 09 Отраслевая (секторальная) программа
- 10 Программа фундаментальных исследований (ПФИ)
- 11 Программа прикладных исследований
- 12 Инновационный проект
- 13 Поисковый (рисковый) проект (фонд науки)
- 17 Грант
- 25 Межгосударственная программа
- 61 Региональная программа
- 34 Задание министерства
- 52 Договор с организацией
- 43 Инициативная

7137 Источники и объем финансирования по календарным годам (тыс. тенге)	7353 Начало				7362 Окончание			
	февраль 2015 г.				декабрь 2017 г.			
	Все го	1-ый год	2-ой год	3-ий год	Все го	1-ый год	2-ой год	3-ий год
13 Средства госбюджета								
22 Средства заказчика								
04 Собственные средства								
14 Отечественные гранты		7000,0						
21 Фонд науки								
15 Международные гранты, фонды								
31 Прочие								

7191 Вид работы

- 39 Научно-исследовательская работа фундаментальная
- 48 Научно-исследовательская работа прикладная
- 57 Опытно-конструкторская, проектно-конструкторская
- 66 Проектно-технологическая

7020 Шифр программы

Г.2015

Сведения об основной организации

2457 Код ОКПО 38891533 2934 Телефон +7(7142) 21-12-00 2394 Факс +7(7142) 51-11-73 3033 Электронный адрес Raushan5888@mail.ru 2754 Город г. Костанай

1332 Сокращенное наименование министерства (ведомства)

МОН РК

2151 Полное наименование организации

РГП «Костанайский государственный университет имени Ахмета Байтурсынова»

2358 Сокращенное наименование организации

РГП «КГУ им. А. Байтурсынова»

2655 Местонахождение организации (индекс, республика, область, город, улица, дом)

110000 Республика Казахстан, г. Костанай, ул. Байтурсынова, 47

2142 Организации-соисполнители

Университет г. Пиза, Италия

9126 Заказчик

ГУ «Комитет науки Министерства образования и науки Республики Казахстан»

7021 Шифр задания программы, в рамках которой выполняется работа _____

9027 Наименование работы

Изучение реальных и потенциальных источников боли у различных видов животных и разработка стратегии применения анальгезирующих препаратов.

9153 Ожидаемые результаты

Сбор и оценка информации о болезненных процедурах, которые осуществляются с животными в Казахстане.

Выбор наиболее эффективных препаратов с анальгетической активностью при различных болезненных процедурах на животных.




Применение и изучение фармакокинетики препаратов с анальгетической активностью у здоровых животных.

Применение и изучение фармакокинетики препаратов с анальгетической активностью у животных, подвергшихся болезненным процедурам с целью их возможного использования для уменьшения боли.

Будут отработаны дозы введения анальгетических препаратов животным разных видов при различных источниках боли.

5436

015 000 1586

	Фамилия, имя, отчество	Ученая степень, ученое звание	Подпись	Место печати
Руководитель организации	6111 Наметов Аскар Мырзахметович	6210 д.в.н., профессор		
Руководитель работы	6120 Рыщанова Раушан Миранбаевна	6228 к.в.н.,		

5634 Индексы УДК

619:615.038

5274 Шифр геофонда

7434 Дата

27.05.2024

5616 Коды тематических рубрик

68.41.37

68.41.43

5643 Ключевые слова

боль

анальгетические препараты

экстраполяция доз

фармакокинетика

фармакодинамика

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Повышение квалификации в Санкт-Петербургской государственной академии ветеринарной медицины







AGROVETCONSULTING
• дизайн • регистрация • семинары

Эндовет™

1 ноября 2016 г., г. Курган

СЕРТИФИКАТ

Настоящим удостоверяется, что

Абилова Зуркыя Бахытбекова

прослушал/прослушала курс лекций по темам:

- ❖ «Применение малоинвазивных методов лечения при сложных переломах костей»
- ❖ «Применение аппарата ОРТО-СУВ при лечении многоплоскостных деформаций у собак»
Докладчик: Усов Станислав Юрьевич, ветеринарный врач - ортопед, травматолог, ветеринарная клиника «Нежный Зверь», г. Колпино, руководитель проекта «Ortho-Vet», Ленинградская область, г. Колпино
- ❖ «Чрескостный остеосинтез при переломах костей предплечья у карликовых пород собак»
- ❖ «Применение интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза при лечении патологий у собак»
Докладчик: Еманов Андрей Александрович, к.в.н., старший научный сотрудник ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова. Входит в состав Правления общества молодых ученых РНИЦ ВТО.
- ❖ «Применение чрескостного остеосинтеза при переломах бедра и плеча у мелких домашних животных»
Докладчик: Степанов Михаил Александрович, к.в.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гнойной остеологии и замещения дефектов конечностей ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова».
- ❖ «Лечение кошек с повреждениями таза и тазобедренного сустава методом чрескостного остеосинтеза»
Докладчик: Антонов Николай Иванович, к.б.н., научный сотрудник ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова, ветеринарный врач.
- ❖ «Современное анестезиологическое сопровождение травматологических и ортопедических операций»
Докладчик: Атанасова Снежана Георгиевна, руководитель хирургического отделения и ОРИТ, старший анестезиолог-реаниматолог СВК «Свой доктор» г. Москва, анестезиолог - ВетЭндоШколы.
- ❖ «Современный подход к диагностике и лечению заболеваний суставов у собак»
Докладчик: Шуруп Игорь Васильевич, к.в.н., доцент кафедры ветеринарии РУДН, награжден медалью имени профессора Митина В.Н. в 2015 г. Является действительным членом травматологов и ортопедов России.
- ❖ «Повреждения крестовидных связок и менисков у собак»
Докладчик: Чернов Александр Владимирович, к.в.н., научный руководитель ВетЭндоШколы VESK™ KARL STORZ в России и бывших стран СССР, руководитель тренинг курсов по современной ветеринарной хирургии, директор ветеринарной клиники «Эндовет™» (г. Москва, г. Курган).
в объеме 9 часов.

Организатор: ООО «АВК»,
г. Москва, Федеративный проспект, д.9, к.2,
тел.: +7 (495) 256 0881
www.vetseminar.ru



Партнер:

Globalvet*
group



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

СЕРТИФИКАТ

Абилова Зулкья Бахытбековна

в период с 13.11.2017 г. по 17.11.2017 г. года прошла научную стажировку

по программе: «Анестезиология мелких домашних животных»

в объеме 18 часов



Регистрационный № 1054

Ректор академии,
профессор



Александров Александрович Стекольников

17 ноября 17
« » 20 г.
Санкт-Петербург