Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ

ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК

На правах рукопису

# ТІШИН ОЛЕКСАНДР ЛЕОНІДОВИЧ

УДК: 619:615.5+615.9(043. 3/5)

**ТОКСИКОДИНАМІКА БОРОЦИНУ**

**16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата

ветеринарних наук

|  |  |
| --- | --- |
|  | Науковий керівник:Коцюмбас Ігор Ярославович,доктор ветеринарних наук |

# Львів – 2002

## ЗМІСТ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | стор. |
|  | **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ** | 4 |
|  | **ВСТУП** | 5 |
|  | ОСНОВНА ЧАСТИНА |  |
| 1. | РОЗДІЛ 1 |  |
|  | ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | 10 |
| 1.1. | Розповсюдження та терапія колібактеріозу і сальмонельозу птиці | 10 |
| 1.2. | Антибактеріальні препарати та проблема резистентності до них мікроорганізмів | 14 |
| 1.3. | Нові аспекти механізму дії фторхінолонів | 18 |
| 1.4. | Фармакотоксикологічна характеристика фторхінолонів | 25 |
| 1.5. | Застосування нових препаратів фторхінолонового ряду у практиці ветеринарної медицини | 30 |
| 2. | РОЗДІЛ 2  |  |
|  | МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ | 34 |
| 3. | РОЗДІЛ 3 |  |
|  | РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ | 44 |
| 3.1. | Установлення токсичності бороцину в дослідах на інфузоріях | 44 |
| 3.2. | Визначення гострої токсичності бороцину | 45 |
| 3.3. | Вивчення хронічної токсичності бороцину | 52 |
| 3.3.1. | Досліди на білих щурах | 52 |
| 3.3.1.1. | Патоморфологічні зміни у внутрішніх органах білих щурів за дії бороцину | 62 |
| 3.3.2. | Досліди на курчатах 10-добового віку | 75 |
| 3.3.3. | Досліди на курчатах 4-місячного віку | 82 |
| 3.4. | Визначення ступеня кумуляції бороцину в організмі білих щурів і курчат | 86 |
| 3.5. | Визначення фармакокінетики діючої речовини препаратубороцину | 89 |
| 3.6. | Вивчення мутагенних властивостей бороцину | 92 |
| 3.6.1. | Досліди на клітинах кісткового мозку білих щурів | 93 |
| 3.6.2. | Досліди на еритроцитах периферичної крові білих щурів | 95 |
| 4. | РОЗДІЛ 4 |  |
|  | АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ | 98 |
|  | ВИСНОВКИ | 118 |
|  | ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 120 |
|  | СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ | 121 |
|  | ДОДАТКИ | 144 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АлАТ | - аланінамінотрансфераза |
| АсАТ | - аспартатамінотрансфераза |
| **АТФ** | - аденозинтрифосфорна кислота |
| **ВЕРХ** | - високоефективна рідинна хроматографія |
| **ВООЗ** | - Всесвітня організація охорони здоров’я |
| **ГДК** | - гранично допустима концентрація |
| **ДНДКІ** | - Державний науково-дослідний контрольний інститутветеринарних препаратів та кормових добавок |
| **ДР** | - діюча речовина |
| **ККРА** | - кровокрапельна реакція аглютинації |
| **Ккум** | - коефіцієнт кумуляції |
| **КЛГ** | - кислотно-лужний гомеостаз |
| **КЛР** | - кислотно-лужна рівновага |
| **КЛС** | - кислотно-лужний стан |
| **КСТ** | - короткостроковий тест |
| **ЛДАВМ** | - Львіська державна академія ветеринарної медициниім. С.З. Гжицького |
| **ЛД (DL)** | - летальна доза |
| **ЛД50 (DL50)** | - середньо летальна доза |
| **ЛК** | - летальна концентрація |
| **ЛФ** | - лужна фосфатаза |
| **МПК** | - мінімальна порогова концентрація |
| **МТ** | - мікроядерний тест |
| **НДІ ВАТ** | - науково-дослідний інститут виробничого акціонерноготовариства |
| **ТХОК** | - трихлороцтова кислота |
| **ШОЕ** | - швидкість осідання еритроцитів |
| **%ο** | - проміле, кількість на тисячу |

ВСТУП

 **Актуальність теми.** Гострою проблемою промислового птахівництва за останній час стали шлунково-кишкові захворювання птиці. Серед хвороб птиці бактеріальної етіології найбільші економічні втрати господарства зазнають від колібактеріозу, сальмонельозу та змішаних інфекцій. Збитки, якi завдає пулоро-колiiнфекцiя, складаються із загибелi птиці, зниження приростiв і несучості, збільшення витрат на корми, лiкування та профiлактику захворювань [1, 2].

У більшості розвинутих країнах (США, Канаді, Великобританії та ін.) колібактеріоз і сальмонельоз знаходяться під пильною увагою ветеринарних спеціалістів [3].

Для профілактики та лікування згаданих захворювань використовують різні хіміотерапевтичні препарати. Серед них найбільш ефективні - антибіотики. Однак, в останні роки застосування їх різко знизилось внаслідок утворення та широкого розповсюдження антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [4, 5]. Резистентність до антибіотиків швидко настає у стафілококів, ешерихій, сальмонел, мікоплазм, протея, синьогнійної палички [6-8].

 Одним із перспективних способів запобігання розвитку антибіотикорезистентності мікрофлори є використання нового покоління протимікробних препаратів. Серед них на особливу увагу заслуговує офлоксацин - новий синтетичний засіб фторхінолонового ряду для лікування інфекційних захворювань, який широко застосовується в медицині [9-12]. На початку 90-х років препарати групи фторхінолонів почали застосовувати також у ветеринарній медицині [13, 14]. Вони не тільки значно ефективніші, але й економічно вигідніші, порівняно з відомими антибіотиками [15-19].

 Враховуючи високу ефективність фторхінолонів, за умов виникнення колібактеріозу і сальмонельозу, та для розширення асортименту антимікробних засобів і зниження їх вартості, нами у співпраці з НДІ ВАТ “Синтез” (м. Борислав, Львівської обл.) розроблено та впроваджено у виробництво препарат фторхінолонового ряду бороцин (4 % розчин офлоксацину) для лікування ешерихіозів, сальмонельозів, мікоплазмозів і пастерельозів птиці. До складу бороцину входять: офлоксацин, хлоридна кислота, гліцерин і вода.

Одним із основних етапів при розробці будь-якого нового засобу, препарату чи добавки є всебічне вивчення їх токсичності з врахуванням біохімічних та морфологічних змін в організмі тварин, кумуляції, побічної дії та віддалених наслідків [20-22]. При цьому, оцінка загальнотоксичної дії є обов’язковою як для окремих інгредієнтів, так і для готової лікарської форми в цілому [23-25].

Питання про можливість застосування у ветеринарній медицині препаратів на основі офлоксацину для профілактики та лікування інфекційних захворювань, за даними зарубіжної літератури, є маловивченим, а в Україні - розробляється вперше, що і зумовлює теоретичну та науково-практичну актуальність досліджень такого плану.

 **Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є окремим самостійним фрагментом наукових п’ятирічних програм лабораторії фармакології і токсикології та лабораторії контролю препаратів при незаразних захворюваннях Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (ДНДКІ ветпрепаратів) за період 1996-2000 роки:

 - № держреєстрації 0198U007874 “Удосконалити і впровадити науково-технічну систему токсикологічного контролю згідно міжнародних вимог”;

- № держреєстрації А 0196U003865 “Розробити (вдосконалити) і впровадити у виробництво методи контролю, провести порівняльну оцінку ефективності препаратів для профілактики і лікування акушерських, гінекологічних, шлунково-кишкових та респіраторних захворювань сільськогосподарських тварин”.

 **Мета і задачі дослідження.** Вивчити токсикодинаміку бороцину та визначити параметри його токсичності в гострих і хронічних дослідах на інфузоріях, мишах, щурах та птиці. Встановити його кумуляцію, ступінь мутагенної дії та фармакокінетичні властивості діючої речовини препарату. На основі вивчення фізіологічного стану організму, токсикологічних, гематологічних, біохімічних і гістологічних досліджень визначити переносимі дози бороцину.

Для досягнення мети поставлено такі завдання:

 - визначити орієнтовну токсичність бороцину на інфузоріях Paramecium caudatum;

 - установити параметри гострої токсичності бороцину та вивчити його кумулятивні властивості в дослідах на лабораторних тваринах і птиці;

 - вивчити вплив бороцину в хронічному досліді на окремі показники обміну у крові білих щурів і птиці;

 - провести гістологічні дослідження печінки та нирок щурів після застосування бороцину в різних дозах у гострому та хронічному дослідах;

 - визначити динаміку всмоктування офлоксацину та виведення його з організму щурів за умов одноразового внутрішньошлункового введення бороцину в терапевтичній дозі;

 - вивчити ступінь мутагенної дії бороцину в цитогенетичних дослідах на кістковому мозку та еритроцитах крові білих щурів.

*Об’єкт дослідження:* встановлення параметрів токсикодинаміки та віддалених наслідків на інфузоріях, лабораторних тваринах і птиці.

*Предмет дослідження:* гостра, хронічна токсичність, токсикодинаміка, фармакокінетика, кумуляція, віддалені наслідки (мутагенність) бороцину.

*Методи дослідження:* фармакотоксикологічні (гостра та хронічна токсичність, кумуляція, фармакокінетика, мутагенність); гематологічні (кількість еритроцитів і лейкоцитів, концентрація гемоглобіну, рівень гематокриту); біохімічні (вміст загального білка, білкових фракцій, холестерину, активність АсАТ, АлАТ і ЛФ, рівень креатиніну, фосфору та кальцію, загальних ліпідів, тригліцеридів); гістологічні та гістохімічні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше вивчено токсикодинаміку бороцину - нового антибіотика з групи фторхінолонів, установлено його токсичні параметри в гострих і хронічних дослідах на лабораторних тваринах та птиці. Визначено мутагенну дію бороцину та його здатність до кумуляції в організмі шурів і птиці. Встановлено динаміку змін коефіцієнтів маси внутрішніх органів, гематологічних і біохімічних показників крові у щурів та молодняку птиці за умов хронічних токсикологічних досліджень препарату. Вивчено гістологічну структуру внутрішніх органів і процеси регенерації в щурів за його тривалого застосування. Встановлені кінетичні характеристики діючої речовини препарату.

**Практичне значення одержаних результатів**. На основі результатів токсикологічних досліджень розроблені технічні умови ТУ У 46.15.577 – 2001 на препарат “Бороцин – 4 % розчин для ветеринарної медицини” (Додаток А), які затверджені Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України 05. 03. 2001 р. Розроблена та затверджена “Настанова щодо застосування препарату бороцину 4 % для ветеринарної медицини” (Додаток Б). На даний час препарат бороцин широко впроваджено у практику ветеринарної медицини.

 **Особистий внесок здобувача** при виконанні дисертаційної роботи полягав у тому, що автор самостійно проводив пошук і аналіз даних літератури, підбір груп тварин і птиці, експериментальні та лабораторні дослідження, статистичну обробку та обгрунтування одержаних результатів. Вивчення мутагенних властивостей препарату проводили спільно з науковими співробітниками лабораторії фармакології і токсикології ДНДКІ ветпрепаратів. Патоморфологічні і гістологічні дослідження та визначення мутагенної дії проводили разом із співробітниками кафедр патологічної анатомії і гістології та паразитології і рибництва ЛДАВМ ім. С.З. Гжицького, які є співавторами окремих спільних публікацій.

 **Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались і отримали схвалення на вчених радах ДНДКІ ветпрепаратів, науково-технічних радах Державного департаменту ветеринарної медицини України з 1997 по 2002 роки; на Міжнародній науковій конференції “С.З. Гжицький і сучасна аграрна наука”, присвяченій 100-річчю від дня народження С.З. Гжицького (м. Львів, 4-6 травня 2000 р.); на ІІІ Міжнародному симпозіумі Україна-Австрія “Сільське господарство: Наука і практика” (м. Чернівці, 14-16 вересня 2000 р.); на ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції “Проблеми неінфекційної патології тварин” (м. Біла Церква, 3-4 листопада 2000 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції “Ветеринарна наука на порозі ХХІ віку”, присвяченій 85-річчю від дня народження академіка І.М. Гладенка (м. Харків, 14-15 листопада 2000 р.); на Всеросійській науковій конференції “Удосконалення методів контролю, стандартизації та сертифікації ветеринарних препаратів” (м. Москва, 14-15 лютого 2001 р.); на ІІ Всеукраїнській науково-практичній конференції ветеринарних патологів (м. Київ, 21-24 листопада 2001 р.);. на Міжнародній науково-практичній конференції “Молоді вчені у вирішенні проблем аграрної науки і практики” (м. Львів, 26-27 червня 2002 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 8 у фахових виданнях, перелік яких затверджено ВАК України.

# ВИСНОВКИ

 **1. Вивчено токсикодинаміку бороцину - нового антибіотика з групи фторхінолонів, встановлено його токсичні параметри, визначено мутагенну дію, здатність до кумуляції та кінетичні властивості діючої речовини. Крім цього, вивчено гістологічну структуру внутрішніх органів і процеси регенерації в щурів у хронічному досліді при дослідженні токсичних властивостей препарату.**

2. За токсичністю бороцин належить до 4-го класу (малотоксичні речовини), а його діюча речовина офлоксацин - до 3-го класу токсичності (помірно токсичні речовини) для лабораторних тварин і курчат.

3. У результаті токсикологічних досліджень установлено, що середньосмертельна доза бороцину становить для білих мишей – 80960 мг/кг, білих щурів - 86880 і курчат - 43516 мг/кг маси тіла. Коефіцієнт кумуляції препарату для білих щурів складає - 8,25, а для молодняку курей - 4,43 одиниці, що свідчить про низький рівень його кумуляції.

4. За 30-добового введення бороцину в терапевтичній дозі (253 мг/кг) мутагенна дія препарату відсутня, а при одноразовому його застосуванні у дозах 1/2 DL50 (43516 мг/кг) і DL16 (64768 мг/кг) та за тривалого введення в дозі 1/10 DL50 (8703 мг/кг) - можливий мутагенний ефект.

5. Офлоксацин швидко всмоктувався зі шлунково-кишкового тракту і через 30 хвилин його концентрація досягала максимального рівня в крові щурів після одноразового внутрішньошлункового введення бороцину у терапевтичній дозі.

6. За тривалого введення бороцину білим щурам і курчатам у терапевтичній дозі (253 мг/кг) препарат не впливав на кровотворні процеси та функціональну здатність органів, однак, в їх крові виявлені зміни вмісту деяких фракцій білків і окремих класів ліпідів.

7. Препарат у терапевтичній дозі (253 мг/кг) в умовах хронічного досліду на білих щурах викликав у гепатоцитах та епітелію проксимальних канальців нирок зернисту дистрофію, яка зникала на 12-ту добу після припинення введення тваринам бороцину.

8. За період відновлення (10-12 діб) в організмі курчат, яким до того тривалий час уводили бороцин у терапевтичній дозі, біохімічні показники поверталися до нормальних величин, однак у щурів, за цих умов, ще виявлялися в крові зміни деяких показників обміну білків і ліпідів.

9. Бороцин у дозах, вищих за терапевтичну (від 1478 до 8703 мг/кг у щурів і від 1017 до 4048 мг/кг у курчат) за умов його тривалого введення, впливав на обмін білків, ліпідів і мінеральних речовин, а в щурів, крім цього, на кровотворні процеси та функціональний стан печінки і легень, а у курчат 10-добового віку – на функціональну здатність нирок.

10. Тривале введення білим щурам бороцину у дозі 1478 мг/кг викликало в печінці розвиток зернистої дистрофії різного ступеня вираженості, а в нирках - дистрофічно-некробіотичні зміни епітелію звивистих канальців, які ще більш були виражені після введення препарату у дозі 8703 мг/кг.

11. За 30-добового введення препарату в дозах, більших за терапевтичну (від 1478 до 8703 мг/кг у щурів і від 1017 до 4048 мг/кг у курчат), вказаний період відновлення (10-12 діб) недостатній для нормалізації біохімічних показників крові та гістоструктури окремих органів.

12. За введення білим щурам бороцину в зростаючих дозах, які сумарно складали на одного щура 717946 мг/кг, установлено вплив препарату на кровотворні процеси та деякі сторони обміну білків і ліпідів в їх організмі, функціональну здатність легень, а також виявлено його нефротоксичну дію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На препарат бороцин розроблено та затверджено технічні умови України 46.15.577 – 2001 і настанову по застосуванню. Рекомендуємо використовувати бороцин для лікування птиці при колібактеріальних інфекціях, сальмонельозі, мікоплазмозі та пастерельозі (перорально у дозі 8-10 мг/кг маси тіла за діючою речовиною).

2. Для визначення нешкідливості за показником “токсичність” бороцин потрібно вводити лабораторним тваринам внутрішньошлунково дворазово з інтервалом 3-4 години у наступних дозах:

мишам (маса 19-21 г) – 1 мл (2 рази по 0,5 мл);

щурам (маса 180-210 г) – 10 мл (2 рази по 5,0 мл).

3. Отримані дані про токсичну дію бороцину рекомендуємо використати в курсах клінічної біохімії, фармакології та токсикології для студентів вищих навчальних закладів ветеринарного і біологічного профілів III та IV рівнів акредитації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артемьева С.А. Колибактериоз птиц. – Л.: Колос, 1977. – 95 с.

 2. Roberts T. Salmonellosis control: Estimated economic costs //Poultry Sc.-1988.-Vol.67, № 6.-P.936-943.

 3. Куликовский А.В., Панин А.Н., Соснина В.В. Токсигенные эшерихии – актуальная проблема ветеринарии и медицины // Ветеринария. – 1997. - №3. - С. 25-27.

 4. Байдевлятов А.Б., Прокудин А. “Старение” помещений // Птицеводство. – 1983. - №7. – С. 35-36.

5. Противирусный пеносанатор ВВ-5 / А. Байдевлятоа, Ю. Байдевлятов, Б. Бессарабов, А. Богосьян // Птицеводство. – 1997. - №4. – С. 28-29.

6. Канюка О.І., Скорохід В.Й., Гуфрій Д.Ф. Клінічна ветеринарна фармакологія: Навчальний посібник. – К.: УСГА, 1993. – 344 с.

7. Хмельницький Г.О., Хоменко В.С., Канюка О.І. Ветеринарна фармакологія. – Харків: Парітет ЛТД, 1995. – 480 с.

8. Хоменко В., Хоменко Н. Раціональне використання антибіотиків // Ветеринарна медицина України. - 1997. - №11. - С. 29-30.

 9. Буш В., Далхофф А., Цайлер Х.Й. Настоящее и будущее хинолонов / обзор // Антибиотики и химиотерапия. - 1993. - Т. 38, №2-3. - С. 3-8.

 10. Нью Г.С. Применение новых фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия. - 1993. - Т. 38, №2-3. - С. 8-14.

### 11. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. - М.: Биоинформ, 1995. – 220 с.

 12. Навашин С.М., Навашин П.С. Фторхинолоны – современное значение в антибактериальной терапии, перспективы развития // Антибиотики и химиотерапия. - 1996. - Т. 41, №9. - С. 4-10.

 13. Марченков Ф.С. Енрофлоксацин // Ветеринарна медицина України. - 1996. - №5. - С. 24.

 14. Березовський А.В. Хінолони на ринку ветпрепаратів України // Ветеринарна медицина України. - 1997. - №11. - С. 15.

 15. Redmann T., Glunders G., Schilder B. Therapieversuch mit Enrofloxacin (Baytril) in einer. Legehennenberde mit Pullorum-Salmonellose //Dt. tierдrzte. Wschr.-1989.-Vol.96, № 3.-P.137-138.

 16. Байтрил – ефикасно средтсво за намаляване загубите от бактериалии инфекции в птицеводство / Гюров Б., Найденов Ц., Андонова Х., Лазаров Т., Герданов И. // Ветер. Сб. - 1990. – Т. 88, №4. – С. 61-64.

 17. Панікар І.І., Сєдих Т., Булгакова І. Застосування байтрилу для профілактики сальмонельозу перепелів // Ветеринарна медицина України. - 1997. - №10. - С. 35.

 18. Бібен І., Шевчук В. Порівняльна характеристика енроксилу та левоміцетину при колібактеріозі птиці // Ветеринарна медицина України. - 1997. - №5. - С. 43.

 19. Цімох П., Колбасіна Т. Фторхінолонові препарати і їх антибактеріальна ефективність // Ветеринарна газета. - 1998. - №3. - С. 6.

 20. Котляров А.І., Вовк Я.С., Булка Р.Є. Продуктивність відгодівельних бичків та інтенсивність обміну фосфатів у їх організмі при згодовуванні різних доз параамінобензойної кислоти // Передгірне та гірське землеробство і тваринництво. – Львів. – 2000. – Вип. 42. – С. 185-187.

 21. Кравців Р.Й., Романишин В.П., Кравців Ю.Р. Ветеринарна гематологія: Навчальний посібник. - Львів: ТесРус, 2001. – 328 с.

 22. Малик О.Г., Патерега І.П., Лунь М.І. Фітопрепарати у ветеринарній медицині України // Ветеринарна медицина України. – 2001. - №2. – С. 30.

23. Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин: Методичні рекомендації / Косенко М.В., Малик О.Г., Коцюмбас І.Я., Патерега І.П., Чура Д.О. - К., 1997. - 34 с.

**24. Коцюмбас І.Я. Система токсикологічного контролю засобів захисту тварин та кормових добавок (розробка, апробація та впровадження): Автореф. дис… д-ра. вет. наук: 16.00.04 / Ін-т експеримент. і клінічн. ветер. медицини УААН. – Харків, 2001. – 39 с.**

**25. Розробка, апробація та впровадження системи токсикологічного контролю ветеринарних препаратів / Коцюмбас І.Я., Малик О.Г., Патерега І.П., Тішин О.Л., Смук В.А. // Ветеринарна медицина України. – 2002. - №7. – С. 30-33.**

**26. Скутарь И.Г. Борьба с инфекциями в промышленном птицеводстве (диагностика и профилактика). – Кишинев: Штиница, 1980. - 212 с.**

27. Гюров Б. Колиинфекциите в промишленото птицевъдство // Ветер. Сб. - 1987. - Т. 85, №4. - С. 22-24.

28. Jorge M.A., Pasilva E.N., De Castro A.F. Pathogeniciti factors in Escherichia coli isolated from chickens //Arg. Brasil. Med. Veter. Zootech. Belo Horizonte.-1988.-Vol.40, № 1.-P.35-48.

29. Nafie E.K., Rehawy M., Ibrahim A.A. Studies on E.coli in poultry. 1. Most prevalent serotypes //Assiut veter. med. J.-1989.-Vol.21, № 41.–P.52-54.

30. Sukhon S.N. Incidence of Escherichia coli in chicken affections //Indian. J. anim. Sci.-1990.-Vol.60, № 3.-P.263-267.

31. Бальчюнас И., Валайтис В. Бактерицидная эффективность аэрозольных препаратов фурановой группы и фермента колитина при колибактериозе птиц // Труды Литовского научно-исследовательского института ветеринарии. – Том 10. – Вильнюс: ЛНИИВ. - 1986. – С. 29-36.

32. Ibrahim A.A., Shahata M.A. Some observations on coli-septicaemia of laying chickens //Assiut veter. med. J.-1985.-Vol.14, № 27.-P.235-241.

33. Balani D.K. Important poultry diseases, their prevention and treatment //Poultry Guides.-1986.-Vol.23, № 5.-P.21-35.

34. Asdrubali G., Franciosini M.P., Pimeuta-Ferrato M.E., Coletti M. Sindrome della testa gonfia (S.Н.S.) nel broiler //ODV Obiettivi Doc. veter.-1989.-Vol.10, № 7/8.-P.49-52.

35. Halloran H.R. Readers respond to yolk color discussion //Feedstuffs.-1984.-Vol.56, № 6.-P.10-11.

36. Pomeroy B.S. An overview: colibacillosis in turkeys //Poultry Dig.-1984.-Vol.43, № 16.-P.138-140.

37. Sondermann R., Stiehler S., Janz I., Beer K. Zur Strategie der Salmonellenbekämpfung //Tierzucht.-1986.-Vol.40, № 10.-P.437-438.

38. Гусев А.А., Чурукба Т.Х., Козак С.С. Профилактика сальмонеллезов и снижение микробной обсемененности на тушках птицы // Ветеринария. – 1997. - №10. - С. 52-53.

 39. Murray Michael J. Salmonella: virulence factors and enteric salmonellosis //J. Amer. Vet. Med. Assos.-1986.-Vol.29, № 2.-P.145-147.

40. Ахмедов А.М. Сальмонеллезы молодняка. - М.: Колос, 1983. - 240 с.

41. Padron M. Controlling fowl typhoid in broiler breeders //Poultry.-1988.-Vol.4, № 5.-P.52 55.

42. Verma K.C., Kataria J.M. Egg transmitted infections //Poultry Guide.-1990.-Vol.27, № 3.-P.23-26.

43. Ликов Б., Паранжилова М. Епизоотичен процес, причинен от няколко салмонелни вида в бройлерни стада // Ветер. мед. науки. - 1985. – Т. 22, №7. – С. 22-26.

44. Първулов Б. Нашият опит в борбата с тиф-пулорозоста по птиците // Ветер. Сб. - 1987. – Т. 81, №12 – С. 31-33.

45. Milaković-Novak L., Tadić V., Nemanič A. Epizootiolosko i gospodarsko značenje salmonelnin infekcija peradi u inintencivnoj peradarskoj proizvodnji u S R Hrvatskoj //Veter. Arh.-1983.-Vol.53, № 3.-P.99-115.

 46. Tripathy D.N., Wittek R. Regulation of foreign gene in fowlpox virus by a vaccinia virus romoter //Avian Dis.-1990.-Vol.34, № 1.-P.218-220.

47. Shahata M.A., Timawy A.A.M., Dimerdash M.Z. Some studies on salmonellosis of turkeys //Assiut veter. med. J.-1984.-Vol.11, № 22.-P.203-208.

48. Alstad A.D., Krogh D., Fisher K. Salmonellosis in North Dakota animals and poultry //N. D. Farm Res.-1984.-Vol.41, № 6.-P.24-25.

49. Gross W.B. Stress and Escherichia coli interactions //Poultry Dig.-1984.-Vol.43, № 36.-P.148.

50. Murakami S., Okazaki Y., Kazama T. Adual infection of Clostridium perfringens and Escherichia coli in broiler chicks //J. Japan Veter. Med. Assn.-1989.-Vol.42, № 6.-P.405-409.

 51. Verma R., Kumar A., Chandiramani N.K., Kulshreshtha R.C. Coryza in chickens associated with mixed infections //Poultry Guide.-1986.-Vol.23, № 4.-P.97-99.

 52. Nakamura K., Maida M., Imada Y., Imada T., Skio K. Pathology of spontaneous colibacillosis in a broiler flock //Vet. Pathol.-1985.-Vol.22, № 6.-P.592-597.

53. Gross W.B., Domermuth C.H. Factors influencing the severity of Escherichia coli and avian adenovirus group II infections in chickens //Avian Dis.-1988.-Vol.32, № 4.-P.793-797.

54. Дорутина В.В., Морозова Т.И. Характеристика культур, выделенных от больной и павшей птицы в неблагополучных по сальмонеллезу и колибактериозу птицехозяйствах // Труды Ленинградского ветеринарного института. – Том 107. – Ленинград. - 1990. – С. 21-22.

55. Богданов В.Г. Влияние хронических бактериальных инфекций на рост бройлеров // Инфекционные болезни с/х животных. – М, 1983. – С. 146-149.

 56. Коза Н.М., Исаева Н.В. О взаимосвязи эпизоотического и эпидемического процессов сальмонеллезов на предприятии промышленного птицеводства // Острые кишечные инфекции. – 1986. - №10. – С. 44-46.

 57. Izat A.L., Waldroup P.W. Salmonellosis causes and cures //Poultry.-1989.-Vol.5, № 4.-P.16-17.

 58. Samberg Y. Salmonella enteritidis a worldwide problem // Proc. Annu. Convention, Israel branch, Worldґs poultry assoc. - Zichron Yaacov. – 1989. - P. 41-42.

 59. Reilly W.J., Forbes G.I., Shar, J.C.M. Poultry-borne salmonellosis in Scotland //Epidemiol. Infect.-1988.-Vol.101, № 1.-P.115-122.

 60. Гласкович А.А. Длительность бактерионосительства у гусей при экспериментальном сальмонеллезе // Ветерная наука - производству. - 1989. - №27. - С. 58-61.

61. Froyman R. Epidemiology of respiratory infections //Intern. hatchery Practice.-1989.-Vol.3, № 5.-P.5,7,9,11.

 62. Kosugi Y., Baba E., Fukata T., Arakawa A. Effects of cage contamination with coccidia and salmonella on acute salmonellosis in young chikens //Avian Dis.-1986.-Vol.30, № 2.-P.313-318.

63. McCapes R.H., Ekperigiu H.E., Camerou W.J. Effect of a new pelleting process on the level of contamination of poultry mash by Escherichia coli and salmonella //Avian Dis.-1989.-Vol.33, № 1.-P.103-111.

 64. Hertrampf J. Salmonella – worldwide hazard //Poultry intern.-1989.-Vol.28, № 4.-P.40.

65. Sefton T. Cullenges facing the poultry industry // Speavers summaries. Annu. Symp. “Biotechnol. in the feed industry”. - Lexington. - 1989. - P. 11

 66. Грампанис В.Э. Лечебно-профилактические свойства ампицилина, гентамицина и левомицетина при колибактериозе молодняка кур: Автореф. дис… канд. вет. наук: 16.00.03 / Ленинград. ветер. ин-т. – Л., 1984. – 13 с.

 67. Эффективность апрамицина при колибактериозе и сальмонеллезе цыплят / Сазонова Е.М., Ковалев В.Ф., Виолин Б.В., Сидорова Т.М., Музыка В.П. // Вестник сельскохозяйственной науки. – 1991. - №4. – С. 82-86.

 68. Виолин Б.В., Ковалев В.Ф., Листков Г.И. Терапевтическая эффективность биофузола при колибактериозе цыплят // Труды научно-производ. конф. “Система мероприятий по обеспечению эпизоотического благополучия и рентабельности птицеводческих предприятий”. - Том 2. – Ломоносов. - 1985. – С. 72.

 69. Патерега І.П. Токсичність, фармакокінетика палехіну і його терапевтична ефективність при колібактеріозі курчат: Автореф. дис… канд. вет. наук: 16.00.04 / Ін-т експерим. і клініч. ветер. медицини УААН. - Харків, 1995. – 21 с.

 70. Розробити (вдосконалити) і впровадити у виробництво методи контролю, провести порівняльну оцінку ефективності препаратів для профілактики і лікування акушерських, гінекологічних, шлунково-кишкових та респіраторних захворювань сільськогосподарських тварин: Звіт про НДР (заключн.) / Державн. науково-дослідний контрольн. ін-т ветеринарн. препаратів та кормових добавок. - МАП України УДК 619: 636.081.4535/088.8/ КП; № ДР А. 0196U003865. - Львів, 2000. - 78 с.

 71. Фторхінолони проти акушерських, гінекологічних, шлунково-кишкових та респіраторних захворювань тварин / Косенко М.В., Сергієнко О.І., Чайковська О.І., Панич О.П., Музика В.П. // Ветеринарна медицина України. – 2001. - №2. – С. 26-27.

 72. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии: Справочник / Ковалёв В.Ф., Волков И.Б., Виолин Б.В., Ортман Р.А., Хоменко В.С. – М.: Агропромиздат, 1988. – 223 с.

73. Навашин С.М., Сазыкин Ю.О. Фундаментальные основы создания новых эффективных антибиотиков // Антибиотики и химиотерапия. - 1992. - Т. 37, №4. - С. 5-11.

74. Навашин С.М., Сазыкин Ю.О. Антибиотики: новые механизмы передачи резистентности // Антибиотики и химиотерапия. - 1998. - Т. 43, №6. - С. 3-6.

75. Gast R.K. Transferable drug resistance in Salmonella arizonae //Poultry Dig.-1984.-Vol.43, № 51.-P.376-377.

 76. Gast R.K., Stephens J.F. Effects of kanamycin administration to poultry on the proliferation of drug-resistant Salmonella //Poultry Sc.-1988.-Vol.67, № 5.-P.689-698.

 77. Little Thomas W.A., Sojka Witold J., Wray Clifford. Consequences on emergence of resistant bacteria from the use of antibacterials in animal husbandry //Seand. J. Infec. Diseases.-1986.-Vol.18, № 49.-P.124-128.

78. Chulasiri M., Suthienkul O. Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolated from chickens //Veter. Microbiol.-1989.-Vol.21, № 2.-P.189-194.

79. Thereltall E.J., Brown D., Rowe B., Ward L.R. Multiple drug-resistant strains of Salmonella typhimurium an poultry //Veter. Rec.-1989.-Vol.124, № 20.-P.538.

 80. Terada A., Gohara S., Obata K. Antimicrobial resistance of Salmonella typhimurium and Salmonella gallinarum from quails //Bull. Nippon Veter. Zootechn. Coll. Tokyo.-1988.-№ 37.-P.72-78.

81. Стефанов В., Колев К., Стефанов М. Чувствителност на изолирани от птици салмонели кõм лекарствени средства // Ветер.-мед. науки. – 1986. – Т. 23, №4. – С. 25-30.

82. Чувствительность к антибактериальным препаратам сальмонелл, выделенных из различных источников в Санкт-Петербурге и Ленинградской области / Козлова Н.С., Иванов В.П., Кузьмин В.А., Липатова Л.А., Гладин Д.П. // Антибиотики и химиотерапия. - 1995. - Т. 40, №3. - С. 35-42.

83. Bottarelli E., Lucidi E. Monitoraggio delláttività in vitro di antibiotici diversisu batteri di interesse veterinario //Arch. veter. ital.-1986.-Vol.37, № 1.-P.33-42.

84. Bećirević Marija, Popović Miroslava. Nalaz multirezistentnih sojeva enterobakterija na jajima //Veterinaria (SFRJ).-1986.-Vol.35, № 3.-P.355-359.

85. Косенко М.В., Музика В.П. Сучасна антибіотикотерапія: здобутки і проблеми // Ветеринарна газета. - 1998. - №3. - С. 1,3-4.

86. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия: Справочник. - М.: Медицина, 1982. – 496 с.

87. Selbitz H., Liebermann H., Paul Simone. Die Bedeutung des Nachweises von Virulenzplasmiden für die bakteriologische Grundlagenforschung und Epizootiologie, (Ubersichtsreferat) //Monatsh. Veterinдrmed.-1987.-Vol.42, № 9.-P.330-334.

88. Gast R.K., Stephens J.F. In vivo transfer of antibiotic resistance to a strain of Salmonella arizonae //Poultry Sci.-1986.-Vol.65, № 2.-P.270-279.

 89. Дудник Ю.В. Перспективы создания препаратов, активных в отношении устойчивых форм бактерий // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. – Т. 44, №12. - С. 15-18.

90. Pai H., Lyu S.L., Lee J.H., Kim J., Kwon J. Survey of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae //Journal of Clinical Microbiology.-1999.-Vol.37, № 6.-P. 1758-1763.

91. Предисловие. Комбинированные препараты полусинтетических пенициллинов и ингибиторов β-лактамаз: способ преодоления резистентности и расширение терапевтических возможностей // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. – Т. 45; №3. - С. 3.

92. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Антибиотики и проблемы фармакоэнзимологии // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45; №9. - С. 3-6.

93. Taniguchi K., Nakamura A., Tsurubuchi K., Ishii A., Ohara K. Appearance in Japan of highly macrolide-resistant Escherichia coli producing macrolide 21-phosphotransferase II //Microbios.-1999.-Vol.97, № 38.-P.137-144.

94. Сазыкин Ю.О., Швец А.В., Иванов В.П. Антибиотикорезистентность и системы активного выброса ксенобиотиков у бактерий // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. – Т. 44, №9. - С. 3-6.

95. Навашин С.М. Наука об антибиотиках: ретроспектива и взгляд в будущее // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. - Т. 42, №5. - С. 3-8.

96. Сидоренко С.В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44; №12. - С. 19-22.

97. Механизмы устойчивости к хинолонам и современный уровень чувствительности клинически значимых микроорганизмов к офлоксацину / Сидоренко С.В., Резван С.П., Макарова Р.А., Макаров А.Н., Козлова Н.С. // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. - Т. 41, №9. - С. 33-38.

 98. Фадеева Н.И., Шульгина М.В., Глушков Р.Г. Молекулярно-биологические особенности антибактериального действия производных 4-хинолонов-3-карбоновой кислоты / Обзор // Химико-фармацевтический журнал. – 1993. - №5. - С. 5-19.

 99. Smith J.T., Lewin C.S. Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials // “The Quinolones”, Ed. Andriole V., Academ. - Press. - 1988. - P. 23-82.

100. Hooper D.C., Wolfson J.S. Fluoroquinolone antimicrobial agents //New England J. Med.-1991.-Vol.324.-P.384-394.

101. Залаудек Г. Применение офлоксацина при инфекциях, трудно поддающихся лечению // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. - Т. 41, №9. - С. 11-12.

 102. Падейская Е.Н. Антимикробная активность и механизм действия офлоксацина // Антибиотики и химиотерапия. - 1996. – Т. 41, №9. - С. 13-23.

 103. Karlowsky J.A., Jones M.E., Thornsberry C., Critchley I., Kelly L.J. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999 //Int. J. Antimicrob. Agents.-2001.-Vol.18, №2.-P.121-127.

 104. Colodner R., Keness Y., Chazan B., Raz R. Antimicrobial susceptibility of community-acquired uropathogens in northern Israel //Int. J. Antimicrob. Agents.-2001.-Vol.18, №2.-P.189-192.

 105. Gupta K., Scholes D., Stamm W.E. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women //JAMA.-1999.-Vol.281.-P.736-738.

 106. Goldstein F.W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France //Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.-2000.-Vol.19.-P.112-117.

 107. Fussel M. The battle on the farm //Word Poultry.-1990.-Vol.54, № 12.-P.26-27.

108. Алеутская Л.К., Бурдейный В.В., Воробушков О.У. К вопросу неспецифической профилактики колисептицемии кур в промышленном птицеводстве. // Сб. науч. тр. Московсковской ветеринарной академии. – М.: Московская ветеринарная академия. – 1980. – С. 82-87.

109. Сидоренко С.В. Перспективы контроля распространения антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, №7. - С. 3-6.

 110. Терешин И.М. Преодоление лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний. – Л.: Медицина, 1977. – С. 61-123.

 111. Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов // Провизор. – 1998. - №14. – С. 38-41.

 112. Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств // Клиническая антибиотикотерапия. – 2001. – Т. 4, №4. – С. 14-17.

113. Егоров А.М., Сазыкин Ю.О. Фторхинолоны и проблемы молекулярного механизма их действия // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - Т. 45, №8. - С. 3-5.

 114. Исследование количественной взаимосвязи структура - антибактериальная активность производных хинолона / В.А. Потемкин, М.А. Гришина, А.В. Белик, О.Н. Чупахин // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, №1. – С. 22-25.

115. Hooper D.C., Wolfson J.S. Mechanism of quinolone action and bacterial killing // “Quinolone Antimicrobial Agents”. - Washington. - 1993. - P. 53-75.

 116. Stein G.E. Review of the bioavailability and pharmacokinetics of oral norfloxacin //Amer. J. Med.-1987.-Vol.82, № 6B.-P.18-21.

117. Wadworth A.N., Goa K.L. Lomefloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use //Drugs.-1991.-Vol.42.-P.1018-1060.

 118. Verho M., Korn A., Badian M. Dose linearity testing of intravenous ofloxacin, a novel gyrase inhibitor //Chemotherapy (Basel).-1988.-Vol.34.-P.170-177.

119. Todd P.A., Faulds D. Ofloxacin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacology and therapeutic use //Drugs.-1991.-Vol.42.-P.825-876.

 120. Debbia E.A., Pesce A., Schito E.C. In vitro assessment of the postantibiotic effect of lomefloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens //Am. J. Med.-1992.-Vol.92, № 4A.-P.455-475.

121. Deppermann K.M., Lode H. Fluoroquinolone: interaction profile during enteral absorption //Drugs.-1993.-Vol.45, № 3.-P.65-72.

 122. Avril J.L., Couete I., Travert M.F., Autuly F., Plessis P. Susceptibility to quinolones of Salmonella isolated from man or animal //Pathol. Biol.-1995.-Vol.43, № 4.-P.270-273.

 123. Фторхінолони у ветеринарній медицині / Косенко М.В., Музика В.П., Купецька О.В., Святоцька Л.О., Хом’як О.І. // Праці Міжнар. наук.-практ. конф. „Сучасні пробл. біол., ветер. медиц., зооінженерії та технол. продук. тваринництва“. Львів: Львіська академія ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. - 1997. - С. 192-193

124. Шентаг Дж.Дж. Экономические преимущества лечения ципрофлоксацином // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. - Т. 38, №2-3. - С. 37-40.

125. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. - Т. 44, №12. - С. 27-30.

126. Офлоксацин и ципрофлоксацин в терапии инфекций, передаваемых половым путем / Беднова В.Н., Бакалова Л.А., Бугров А.В., Наволоцкая Т.И., Кисина В.И. // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. - Т. 37, №5. - С. 42-44.

127. Höffner S.E., Kratz M., Olsson-Liljequist B., Svenson S.B., Kallenius G. In-vitro synergistic activity between ethambutol and fluorinated quinolones against Mycobacterium avium complex //J. Antimicrob. Chemother.-1989.-Vol.24, № 3.-Р.317-324.

128. Howard B.M.A., Pinney R.J., Smith J.T. Antagonism between bactericidal activities of 4-quinolones and coumarins gives insight into 4-quinolone Killing mechanisms //Microbios.-1994.-Vol.77, № 311.-P.121-131.

 129. Яковлев В.П. Фармакокинетические свойства офлоксацина /обзор// Антибиотики и химиотерапия. - 1996. – Т. 41, №9. - С. 24-32.

130. Karabalut N., Drusano G.L. Pharmacokinetics of the quinolone antimicrobial agents // “Quinolone Antimicrobial Agents”, 2nd ed., Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. – Washington. - 1993. - P. 195-223.

131. Эффективность ломефлоксацина и офлоксацина в комплексном лечении инфекций у обожженных / Крутиков М.Г., Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Гришина И.А., Елагина Л.В. // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. - Т. 43, №10. - С. 27-31.

132. Усенко Л.В. Современные подходы к рациональной антибиотикотерапии в условиях ОРИТ // Клиническая антибиотикотерапия. – 2002. – Т. 16, №2. – С. 12-19.

133. Leroy O., Borsa F., Humbert G. The pharmacokinetics of ofloxacin in healthy adult male volunteers //Eur. J. Clin. Pharmacol.-1987.-Vol.31.-P.629-630.

134. Farinotti R., Trouvin J.H., Bocquet V. Pharmacokinetics of ofloxacin after single and multiple intravenous infusion in healthy subjects //Antimicrob. Ag. Chemother.-1988.-Vol.32.-P.1590-1592.

135. Lode H., Höffken G., Olschowski P. Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral administration //Antimicrob. Ag. Chemother.-1987.-Vol.31.-P.1338-1342.

 136. Lode H., Höffken G., Borner K., Koeppe P. Unique aspects of quinolone pharmacokinetics //Clin. Pharmacokinetics.-1989.-Vol.16, № 1.-P.1-4.

 137. Shiiki K. Penetration of new quinolones into saliva //Chemotherapy.-1989.-Vol.37, № 5.-Р.604-609.

138. Warlich R., Korting H.C., Schäfer-Korting M., Mutschler E. Multiple-dose pharmacokinetics of ofloxacin in serum, saliva, and skin blister fluid of healthy volunteers //Antimicrob. Agents Chemother.-1990.-Vol.34, № 1.-Р.78-81.

 139. Wise R., Lockley M.R. The pharmacokinetics of ofloxacin and a review of its tissue penetration //J. Antimicrob. Chemother.-1988.-Vol.22, № 1C.-P.59-64.

140. Pederzoli P., Falconi M., Bassi C., Girelli R., Vesentini S. Ofloxacin penetration into bile and pancreatic juice //J. Antimicrob. Chemother.-1989.-Vol.23, № 5.-Р.805-807.

141. Bitar N., Claes R., Van der Auwera P. Concentrations of ofloxacin in serum and cerebrospinal fluid of patients without meningitis receving the drug intravenously and orally //Antimicrob. Agents Chemother.-1989.-Vol.33, № 10.-Р.1686-1690.

 142. Okezaki E., Terasaki T., Nakamura M., Nagata O., Kato H. Serum protein binding of lomefloxacin, a new antimicrobial agent, and its related quinolones //J. Pharm. Sci.-1989.-Vol.78, № 6.-Р.504-507.

 143. Lode H., Höffken G., Boecke M. Quinolone pharmacokinetics and metabolism //J. Antimicrob. Chemother.-1990.-Vol.26, № 4B.-P.41-49.

144. Яковлев В.П. Фармакокинетическое взаимодействие между фторхинолонами и другими лекарственными средствами // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. - Т. 43, №7. - С. 36-44.

145. Sörgel F., Kinzig M. Pharmacokinetics of gyrase inhibitions., part 2: renal and hepatic elimination pathways and drug interactions //Amer. J. Med.-1993.-Vol.94, № 3A.-P.56-69.

146. Harder S., Staib A.H., Beer C. 4-quinolones inhibit biotransformation of caffeine //Eur. J. Clin. Pharmacol.-1988.-Vol.35.-P.651-656.

147. Vorster W., Liramore D.J. A preliminary study on the effect of ofloxacin on the developmentot Gallus //J. Anat.-1996.-Vol.18, № 2.-P.497.

148. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents //Clinical Infectious Diseases.-1999.-Vol.28, № 2.-Р.352-364.

 149. Мамырбаев А.А. Фтор и его токсикология / Аналитический обзор // Алма-Ата: Казанский НИИНТИ, 1990. - 60 с.

 150. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V - VIII групп: Справочное издание / Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д., Гудзовский Г.А., Давыдова В.И. / Под ред. В.А. Филова – Л.: Химия, 1989. - 592 c.

151. Tatsumi H., Senda H., Yatera S. Toxicological studies on pipemidic acid. Effect on diartroidal joints of experimental animals //J. Toxicol Sci.-1978.-Vol.3.-P.357-367.

152. Содержание фтора в кости и хряще у детей, получавших ципрофлоксацин (на модели дистального отдела бедренной кости) / Постников С.С., Каменев А.И., Витер И.П., Семыкин С.Ю., Капранов Н.И. // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. - Т. 45, №10. - С. 19-21.

153. Падейская Е.Н. Артротоксичность хинолонов и фторхинолонов в эксперименте: характер поражений и возможный механизм действия // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. - Т. 45, №8. - С. 36-41.

154. К вопросу о безопасности офлоксацина / Постников С.С., Семыкин С.Ю., Ефременкова О.В., Соколов А.В., Капранов Н.И. // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. - Т. 44, №10. - С. 20-21.

155. Олавиндокс и другие хинолоны в ветеринарии. Ветеринарная газета. – 1992. - №5. - C. 5.

 156. Scheer M. BayVp2674 – ein neues chemotherapeutikum //Dt. Geflügelwirtsch. Schweinprod.-1986.-Vol.38, № 20.-P.591-593.

 157. Культура клітин як біологічна модель для визначення токсичності засобів захисту тварин / Коцюмбас І.Я., Авдосьєва І.К., Засадна З.С., Урус Р.В., Гонцар Г.В. // Біологія тварин. – 1999. – Т. 1, №2. - С. 156-160.

158. Токсикологічний контроль засобів захисту тварин, кормів та кормових добавок з використанням інфузорії Paramecium caudatum: Метод. рекомендації / Коцюмбас І.Я., Малик О.Г., Патерега І.П., Чура Д.О., Дітчук О.Р. - К.: Тріада Плюс, 1999. - 30 с.

159. Голубкова Э.Г. Paramecium caudatum Ehrenberg как токсикологический тест-объект // Гидробиол. журн. – 1978. – Т.14, №2. – С. 95-99.

 160. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медицина, 1963. - 152 с.

 161. Litchfield J.T., Wilcoxon I. A simplified method of evaluating dose-effect experiments //J. Pharmacol. Exp. Ther.-1949.-Vol.96, № 2.-P.99-113.

 162. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. – 1962. - №1. – С. 115-119.

 163. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ / Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Р., Кудрина В.Н., Маненко А.К. // Гигиена и санитария. - 1980. - №10. - С. 49-51.

 164. Меркулов Г.А. Курс патологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.

 165. Lim K.S., Rink K.G., Glass H.G. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses //Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.-1961.-Vol.130.-P.336-353.

 166. Штабский Б.М., Каган Ю.С. К оценке кумулятивных свойств химических веществ по индексу и стандартизованному коэффициенту кумуляции // Гигиена и санитария. - 1974. - №3. - С. 65-68.

 167. Сидоров К.К. О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта // Токсикология новых промышленных химических веществ. Вып. 9. - Л.: Медицина, 1967. - С. 19-27.

 168. Елизарова О.Н., Жидкова Л.В., Кочеткова Т.А. Пособие по токсикологии для лаборантов. - М.: Медицина, 1974. - 165 с.

 169. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: Справочное издание / Кондрахин И.П., Курилов Н.В., Малахов А.Г., Архипов А.В., Белов А.Д. - М.: Агропромиздат, 1985. - 287 с.

 170. Седых Н.А. Лабораторные исследования в ветеринарии. – М.: Колос, 1974. – 320 с.

 171. Болотников И.А., Соловьев Ю.В. Гематология птиц. - Л.: Наука, 1980. – 116 с.

 172. Исследования системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца и В.А. Макарова. – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.

 173. Лабораторные методы исследования в клинике / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П., Андреева З.М., Анкирская А.С. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

 174. Способ определения свободного и общего холестерина в сыворотке крови: А.с. 074705/31-16 СССР, МПК G 01n / Н.А. Станкевичене (СССР); Заявлено V 66; Опубл. 01.IV.69, Бюл. №13. – 2 с.

 175. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985. – 464 с.

 176. Mocek J., Pláček P. Determination of ofloxacin in human plasma using highperformance liquid chromatography and florescence detection //J. Chromatogr. B.-1995.-Vol.67, № 2.-P.316-319.

 177. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423 с.

 178. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В. Основы клинической фармакологии. Фармакокинетика: Учебное пособие. – Ростов-на Дону: Полиграфия, 1981. – 126 с.

 179. Маланин Л.П., Морозов А.П., Селиванова А.С. Методические указания по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве // Ветеринарные препараты: Справочник / Под ред. А.Д. Третьякова. – М.: Агропромиздат, 1988. – С. 239-289.

 180. Методы анализа хромосомных абераций у человека / Под ред. К. Бактон, Г. Эванса. – Женева, Всемирная организация здоровья: Медицина, 1975. – 64 с.

 181. Purchase G.F.H. An appraisal of predictive test for carcinogenicity //Mutat. Res.-1982.-Vol.99, № 1.-P.53-71.

 182. Худолей В.В., Плисс Г.В. Перспективы использования краткосрочных тестов для первичной профилактики рака // Вопросы онкологии. – 1984. – Т. 30, №8. – С. 3-12.

 183. Влияние некоторых канцерогенных веществ на клетки костного мозга у мышей СВА / Н.Н. Ванчугова, Л.И. Привалова, О.В. Комисарова, С.А. Гребенщиков // Экспериментальная онкология. – 1985. – Т. 7, №7. – С. 65-66.

184. Schmid W. Chemical mutagen testing on in vivo Somatic mammalis cells //Agents and acting.-1973.-№ 3.-Р.47-85.

 185. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патологическая физиология и экспериментальные исследования. Терапия. – 1960. - №4. – С. 76-79.

 186. Токсичність бороцину для лабораторних тварин, птиці та найпростіших / О.Л. Тішин, О.Р. Дітчук, І.П. Патерега, О.Г. Малик / Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. – 2000. – Т. 2 (№2), ч. 1. – С. 185-188.

 187. Тішин О.Л. Визначення токсикодинаміки бороцину – нового вітчизняного антибіотика // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. - 2002. – Т. 4 (№1). – С. 104-108.

 188. Kosenko M.V., Muzyka V.P., Tishyn A.L. Some aspects of fluoroquinolone preparations use in Ukraine // Ukraine-Österreich Symposium „Landwirtschaft: Wissenschaft und Praxis“. – Tschernivci. – 2000. – P. 87.

 189. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Класификация и общие требования безопасности. – Введ. 01.01.77. – Проверен 01.10.81; Изменён №1; Переиздан 01.12.81. – М.: Изд-во стандартов, 1982. – 6 с.

 190. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. – М.: Медицина, 1975. – 328 с.

 191. Тишин А.Л. Некоторые аспекты токсичности и кумуляции препарата бороцин // Тезисы докл. Всероссийской науч. конф. “Совершенствование методов контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов”. – М.: Всероссийский государственный научно-контрольный институт. - 2001. - С. 180-181.

 192. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: Учебное пособие / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.

 193. Показники крові у щурів при тривалому введенні бороцину / Тішин О.Л., Малик О.Г., Патерега І.П., Шкодяк Н.В., Тесарівська У.І. // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. - Біла Церква. - 2001. - Вип. 16. - С. 197-204.

 194. Коцюмбас Г.І., Коцюмбас І.Я., Тішин О.Л. Патоморфологічна характеристика печінки та нирок щурів при тривалому введенні бороцину // Науковий вісник Національного аграрного університету. – К. – 2001. - №46. – С. 37-41.

 195. Тішин О.Л. Деякі параметри токсичної дії бороцину на організм молодняку птиці при тривалому введенні препарату // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. – 2001. - Т. 3 (№1). - С. 129-132.

196. Тішин О.Л. Встановлення коефіцієнтів кумуляції бороцину в щурів і птиці та можливість його побічних впливів у лабораторних тварин // Ветеринарна медицина. – Харків: Саммит-Харьков. – 2000. – Т. 2, №78. - С. 216-219.

 197. Тішин О.Л. Показники крові щурів при дослідженні здатності бороцину до кумуляції // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. - Біла Церква. - 2000. - Вип. 13, ч. 2. - С. 174-178.

 198. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 344 с.

 199. Скакун Н.П. Клиническая фармакокинетика. – К.: Здоров’я, 1981. – С. 84-97.

 200. Фармакокінетика діючої речовини бороцину / Патерега І.П., Тішин О.Л., Ткаченко В.І., Самарська Л.К., Музика В.П. // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів. - 2002. – Т. 4 (№1). – С. 95-97.

 201. Вивчення мутагенної дії бороцину на клітинах кісткового мозку та еритроцитах щурів / Тішин О.Л., Кісців О.С., Патерега І.П., Малик О.Г., Філіппова О.Б., Стибель В.В. // Ветеринарна медицина України. - 2001. - №2. - С. 32-33.

 202. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.

 203. Голиков С.Н. Гомеостаз и химическая патология // Всесоюзн. учред. конф. по токсикологии. – М. – 1980. – С. 7-9.

 204. Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. – М.: Медицина, 1975. – С. 6-94.

 205. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. – К.: Здоров’я, 1981. – С. 22-25, 31-33.

 206. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко / Под ред. И.М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 208 с.

 207. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. – Сан-Петербург, 1999. – 242 с.

 208. Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени. – Будапешт: Академии наук Венгрии, 1961. – 216 с.

 209. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 1985. – С. 395-398.

 210. Струков А.И., Серов В.В., Саркисов Д.С. Общая патология человека: Руководство. – М.: Медицина, 1982. – 656 с.

 211. Maudour T., Wynn V., Kissebach A.H. Mechanism of oestrogen and progesterone effects on lipid and carbohydrate metabolism: alteration in theinsulin, glucagon molar ratio and hepatic enzyme activity //Eur. J. Clin. Invest.-1977.-Vol.7, № 3.-P.181-187.

 212. Пермяков М.А., Зимина Л.Н. Острая почечная недостаточность. - М.: Медицина, 1982. – 240 с.

 213. Радкевич П.Е. Ветеринарная токсикология: Учебное пособие. – М.: Колос, 1972. – 232 с.

214. Мозгов И.Е. Фармакология. - М.: Колос, 1974. - 455 с.

215. Мозгов И.Е. Фармакология. - М.: Агропромиздат, 1985. - 416 с.

 216. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия: Учебник / Под ред. С.С. Дебова. – М.: Медицина, 1983. – 752 с.

 217. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 3. Клиническая биохимия: Учебное пособие / Базарнова М.А., Гетте З.П., Кальнова Л.И., Каменецкая Т.И., Циркина А.С. / Под ред. М.А. Базарновой, В.Т. Морозовой. – К.: Выща школа, 1990. – 319 с.

 218. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. – К.: Здоровья, 1989. –640 с.

 219. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. 2: Пособие для врачей. – М.: Медицина, 1994. – 688 с.

 220. Червяков Д.К., Евдокимов П.Д., Вишнер А.С. Лекарственные средства в ветеринарии: Справочник. – М.: Колос, 1977. – 496 с.

 221. Сидоров И.В. Лекарственные вещества в птицеводстве. М.: Колос, 1976. – 240 с.

 222. Токсикометрия химических веществ загрязняющих окружающую среду. (Программа ООН по окружающей среде, ЮНЕП) / Под ред. Р.А. Каспарова, И.В. Саноцкого. – М.: ЦМП ГКИТ, 1986. – 426 с.

 223. Патологическая физиология сельскохозяйственных животных / Журавель А.А., Савойский А.Г., Григорян М.С., Иванов И.К., Косых В.П. / Под ред. А.А. Журавель, А.Г. Савойского. – М.: Агропромиздат, 1985. – 383 с.

 224. Гематологические показатели в оценке состояния адаптации у лиц, имевших контакт с малыми дозами ионизирующего излучения / Пласкина Г.В., Теодор И.Л., Талалаева Т.Г., Старшенбаум Л.В., Васюкова Ф.А. // Адаптация и дизадаптация в патологии / Под ред. В.А. Одиноковой. – М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. – 1989. – С. 132-135.

 225. Никитин В.Н. Атлас клеток крови сельскохозяйственных и лабораторных животных. - М.: Сельскохозяйственная литература, 1949. – 48 с.

 226. Гижларян М.С. Новые данные к применению гексеналовой пробы в токсикологическом эксперименте // Гигиена труда и профессионального заболевания. – 1976. - №10. – С. 49-50.

 227. Трахтенберг И.М., Тимофиевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей / Под ред. И.М. Трахтенберг. – Рига: Зинатне, 1987. – 172 с.

 228. Ангельскі С., Якубовскі З., Домінічак М. Г. Клінічна біохімія: Пер. з поль. – Львів: Наутілус, 1998. – 451 с.

 229. Метаболические реакции печени при интоксикации четырёххлористым углеродом и их коррекция антиоксидантами растительного происхождения / Рахманин Ю.А., Кушнерова Н.Ф., Гордейчук Т.Н., Фоменко С.Е., Спрыгин В.Г. // Гигиена и санитария. – 1997. - №1. - С. 30-32.

 230. Finlayson N.D. The adverse effects of drugs on the livel //Brit. Clin. Pract.-1973.-Vol.27, № 8.-P.117-118.

 231. Старцева Н.Н., Климова Л.И., Литвинов А.М. Побочные действия полусинтетических антибиотиков при лечении новорожденных детей // Педиатрия. – 1979. - №5. – С. 50-52.

 232. Либов А.Л. Ошибки и опасности лечения инфекционных болезней у детей. – Л.: Медицина, 1981. – 344 с.

 233. Пигарёва Э.Д., Герштейн Л.М., Буснюк М.М. К биохимическим основам адаптационных и компенсаторных процессов в центральной нервной системе // Труды Всесоюз. симпоз. “Компенсаторные и адаптивные процессы в центральной нервной системе”. – Вып. 139. – Иркутск: Иркутский ГМИ. – 1977. – С. 103-106.

 234. Определение естественной резистентности и обмена веществ у сельскохозяйственных животных / В.Е. Чумаченко, А.М. Высоцкий, Н.А. Сердюк, В.В. Чумаченко. – К.: Урожай, 1990. – 136 с.

 235. Патологическая физиология: Учебник / Бутенко Г.М., Быць Ю.В., Горбань В.А., Данилова Л.Я., Зайко Н.Н. / Под ред. Н.Н. Зайко. – К.: Вища школа, 1977. – 608 с.

 236. Поступаев В.В. Особенности метаболизма углеводов в глюконеогенных тканях в условиях разреженной атмосферы // Труды II зональной конф. биохим. Западной Сибири и Урала “Биохимия экстремальных состояний”. – Томск: Томский мед. ин-т. – 1980. – С. 65-66.

 237. Бондаренко Л.Б., Коваленко В.М. Мембранні механізми віддалених ефектів алкілуючих агентів // Современные проблемы токсикологии. – 2000. - №1. – С. 13-17.

 238. Правдин Н.С. Руководство по промышленной токсикологии. – М., 1934. – 24 с.

 239. Блюгер А.Ф. Предисловие // Компенсаторно-приспособительные процессы в патологии. – Рига: Зинатне. - 1987. – С. 5-6.

 240. Погорелов Ю.В. Предисловие // Морфология компенсаторных процессов. – Иваново: Ивановский ГМИ им. А.С. Бубнова. - 1982. – С. 3-5.

 241. Блюгер А.Ф., Терентьева Л.А. Адаптивные и компенсаторные процессы в патологии // Компенсаторно-приспособительные процессы в патологии. – Рига: Зинатне. - 1987. – С. 7-13.

 242. Меерсон Ф.З. Пластическое обеспечение функций организма. – М.: Медицина, 1967. – 318 с.

 243. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1-2: Учебное пособие / Базарнова М.А., Воробьев А.И., Баркаган З.С., Захария Е.А., Идельсон Л.И. / Под ред. М.А. Базарновой, А.И. Воробьева. – К.: Выща школа, 1991. – 615 с.

 244. Бороцин 4 % розчин для ветеринарної медицини. Технічні умови: ТУ У 46.15.577-2001: Косенко М.В., Паздерський Ю.А., Полудненко В.Г., Музика В.П., Купецька О.В., Святоцька Л.О., Тішин О.Л., Янович Д.В., Ткаченко В.І.; Затв. Держав. департам. ветер. мед. М-ва аграр. політ. України 05.03.2001: Термін дії встановлений з 01.06.01 до 01.06.06. – Львів, 2001. – 16 с.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>