

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ ПОДОПЫТНЫХ КРЫС В
ОЦЕНКЕ ОСТРОЙ ОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВЕТОМА 20.76 НА ОСНОВЕ
ХИЩНОГО ГРИБА *ARTHROBOTRYS OLIGOSPORA***

Р.Г. Уткина, соискатель

Г.А. Ноздрин, доктор ветеринарных наук, профессор

Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, Россия

E-mail: vrsunlight@list.ru

Ключевые слова: доклинические исследования, острая токсичность, острая оральная токсичность, *Arthrobotrys oligospora*, Ветом 20.76, биохимические исследования крови.

Реферат. Показано воздействие опытного препарата Ветом 20.76 на основе *Arthrobotrys oligospora* на биохимические показатели крови подопытных крыс. Комплекс доклинических исследований по изучению острой токсичности был проведен на белых нелинейных крысах (самках) в возрасте 8 недель. Было сформировано четыре опытных и одна контрольная группы. Животным из опытных групп был однократно введен исследуемый препарат в диапазоне испытуемых доз (5; 50; 300 и 5000 мкл/кг). Наблюдения за подопытными животными велись ежедневно в течение 14 дней. Животные опытных групп имели положительную динамику роста и развития даже при дозировке препарата 5000 мкл/кг. В ходе доклинических исследований у подопытных животных был определен комплекс биохимических показателей крови: общий белок (г/л), альбумин (г/л), глобулин (г/л), креатинин (мкмоль/л), АЛТ (Ед/л), глюкоза (ммоль/л), фосфор (ммоль/л), кальций (ммоль/л), калий (ммоль/л), натрий (ммоль/л) и общий холестерин (ммоль/л). По окончании исследования констатировали улучшение показателей, характеризующих обменные процессы, защитную функцию организма подопытных крыс в результате применения препарата как относительно первоначальных данных, так и по сравнению с аналогами из контроля. На протяжении исследования все биохимические показатели сыворотки крови подопытных крыс в исследуемых группах оставались в пределах физиологической нормы, что говорит о безопасности препарата. У животных не регистрировали нежелательных побочных эффектов даже при применении Ветома 20.76 в максимальной дозе. Ветом 20.76 был отнесен к четвертому классу токсичности согласно ГОСТ 12.1.007-76.

**BIOCHEMICAL STUDIES OF BLOOD OF EXPERIMENTAL RATS IN THE
ASSESSMENT OF ACUTE ORAL TOXICITY OF VETOM 20.76 BASED ON THE
PREDATORY FUNGUS *ARTHROBOTRYS OLIGOSPORA***

R.G. Utkina, Applicant

G.A. Nozdrin, Doctor of Veterinary Sciences, Professor

Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, Russia

E-mail: vrsunlight@list.ru

Keywords: preclinical studies, acute toxicity, acute oral toxicity, *Arthrobotrys oligospora*, Vetom 20.76, blood biochemical studies.

Abstract. The effect of the experimental preparation Vetom 20.76 based on *Arthrobotrys oligospora* on the biochemical blood parameters of experimental rats was shown. A complex of preclinical studies to study acute toxicity was carried out on nonlinear white rats (females) at eight weeks of age. Four experimental and one control group were formed. Animals from the experimental groups were injected once with the test drug in the range of test doses (5 μ l/kg, 50 μ l/kg, 300 μ l/kg, 5000 μ l/kg). The experimental animals were observed daily for 14 days. The animals of the experimental groups had positive growth and development dynamics even at the drug dosage of 5000 μ l/kg. A complex of blood biochemical studies was investigated during preclinical studies in experimental animals. The primary biochemical indicators of blood serum studied during the experiment: total protein (g/L), albumin (g/L), globulin (g/L), creatinine (μ mol/L), ALT (U/L), glucose (mmol/L), phosphorus (mmol/L), calcium (mmol/L), potassium (mmol/L), sodium (mmol/L) and total cholesterol (mmol/L). At the end of the study, we stated the improvement of indicators characterizing metabolic processes and protective function of the body of experimental rats as a result of using the drug, both relative to the original data and compared with counterparts from the control. During the study, all biochemical indices of the blood serum of the experimental rats in the studied groups remained within the physiological norm, indicating the drug's safety. Furthermore, no undesirable

side effects were recorded in the animals, even when using Vetom 20.76 at the maximum dose. Therefore, Vetom 20.76 was assigned to the fourth toxicity class according to SS (State Standard) 12.1.007-76.

Гриб *Arthrobotrys oligospora* семейства Orbiliaceae обладает доказанным нематофаговым действием. Однако о его влиянии на биохимический профиль крови животных известно крайне мало: в ранних исследованиях, сфокусированных на антипаразитарном действии гриба, учёные иногда отслеживали динамику сывороточного пепсиногена в крови подопытных животных [1, 2].

Между тем исследование биохимических показателей крови явилось важной составляющей в ряде задокументированных в научной литературе опытов с применением различных грибов, проведённых на крысах. Так, к примеру, был экспериментально подтверждён гипогликемический эффект экстракта гриба *Cordyceps militaris* [3, 4]. Скармливание экзополисахаридов грибов *Cerrena unicolor*, *Coprinus comatus* и *Lenzites betulina* также привело к снижению уровня глюкозы в плазме крыс, больных диабетом [5]. Содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), альбумина и общего билирубина в сыворотке крови крыс изучалось в рамках исследования на крысах, по результатам которого было подтверждено гепатопротекторное действие гриба *Trichurus spiralis* Hasselbr. [6]. В настоящей работе АСТ и общий билирубин не были включены в список биохимических показателей сыворотки крови подопытных животных ввиду затруднительности интерпретации колебаний данных параметров [7].

Целью настоящего исследования является выявление влияния нового микробиологического препарата серии Ветом на основе хищного гриба *A. oligospora* на биохимические показатели крови подопытных животных.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эксперимент выполняли на белых нелинейных крысах, прошедших карантин 14 дней. В опыте были использованы нерожавшие самки в возрасте 8 недель со средней массой тела 203 г. Разница в массе тела у подопытных животных была менее 10%. При пероральном введении исследуемого препарата по принципу сбалансированных групп-аналогов были сформированы группы по 5 лабораторных животных в каждой.

Температура в лабораторной комнате составляла 20 ± 3 °С, освещение – искусственное в последовательности 12 ч свет, 12 ч темнота. При кормлении была использована обычная лабораторная диета («Крупы Востока» – корм для лабораторных крыс и мышей) с неограниченным количеством питьевой воды.

Исследуемый препарат Ветом 20.76 вводили фиксированными объемами (1,0–5,0 мл) в диапазоне испытываемых доз в жидком состоянии с разбавлением дистиллированной водой: 1-я опытная группа – 5 мкл/кг массы, 2-я – 50, 3-я – 300, 4-я – 5000 мкл/кг. Контрольной группе препарат не вводили. Дозы вводимого препарата были приготовлены незадолго до его введения. Препарат вводился разовой дозой через шприц с резиновой канюлей. Перед введением дозы испытываемого препарата животные были ограничены в пище (т.е. крысы не были накормлены со вчера, но напоены – водопой вволю), взвешены. После введения препарата крыс не кормили 3 ч.

Взятие крови производилось через ретро-орбитальное сплетение при помощи пастеровской микропипетки до начала исследования, затем на 7-е и 14-е сутки с начала дачи препарата.

Биохимические исследования сыворотки крови проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Minitecno (ISE S.r.l., Италия) и полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology, США) с применением реагентов от различных фирм-производителей. Исследованы следующие биохимические показатели сыворотки крови: общий белок (г/л), альбумин (г/л), глобулин (г/л), креатинин (мкмоль/л), АЛТ (Ед/л), глюкоза (ммоль/л), фосфор (ммоль/л), кальций (ммоль/л), калий (ммоль/л), натрий (ммоль/л) и общий холестерин (ммоль/л).

Статистическая обработка экспериментальных данных выполнялась с помощью программы R-statistics. Применялся двусторонний U-критерий Манна-Уитни при сравнении опытных и контрольной групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Биохимические показатели сыворотки крови исследуемых крыс, полученные до начала проведённого нами научного исследова-

ния, представлены в табл. 1. Их анализ показывает, что до начала исследования значения всех биохимических показателей практически не различались между исследуемыми группами. Статистически значимых различий между выборками не выявлено. Данное об-

стоятельство позволяет утверждать о чистоте эксперимента.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови подопытных животных на 7-е сутки с начала дачи исследуемого препарата показаны в табл. 2.

Таблица 1

Биохимические показатели крови подопытных крыс до исследования, Me±SD
Biochemical blood parameters of experimental rats before the study, Me±SD

Показатель	Норма	Группа				
		1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная	4-я опытная	контрольная
Общий белок, г/л	59–84	63,50±0,80	64,40±0,99	64,30±0,28	63,80±0,67	64,20±1,01
Альбумин, г/л	32–43	33,30±0,63	33,70±0,48	33,80±0,51	33,50±0,63	33,50±0,63
Глобулин, г/л	29–48	30,70±0,31	30,50±0,98	30,60±0,26	30,60±0,70	30,80±0,95
Креатинин, мкмоль/л	35–200	63,70±5,51	69,00±3,54	64,70±4,74	65,20±7,51	62,10±5,63
АЛТ, Ед/л	17,5–30,2	22,60±0,33	22,90±0,40	22,90±0,45	21,90±0,34	22,50±0,43
Глюкоза, ммоль/л	5–10	5,71±0,46	5,91±0,34	5,78±0,30	5,28±0,33	5,33±0,36
Фосфор, ммоль/л	2,0–2,6	2,10±0,17	2,02±0,13	2,15±0,10	2,18±0,14	2,12±0,10
Кальций, ммоль/л	2,4–2,8	2,59±0,14	2,62±0,13	2,69±0,07	2,60±0,14	2,74±0,12
Калий, ммоль/л	4,6–6,0	5,24±0,21	5,16±0,31	5,55±0,52	5,16±0,18	5,01±0,29
Натрий, ммоль/л	129–150	136,90±0,93	137,20±0,72	137,40±0,49	136,70±0,73	137,00±1,12
Холестерин, ммоль/л	1,3–2,6	2,14±0,31	1,77±0,25	1,90±0,21	1,46±0,86	1,64±0,38

Таблица 2

Биохимические показатели крови подопытных крыс на 7-е сутки исследования, Me±Se
Biochemical blood parameters of experimental rats on the 7th day of the study, Me±Se

Показатель	Норма	Группа				
		1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная	4-я опытная	контрольная
Общий белок, г/л	59–84	64,60±1,04	65,40±0,27	66,0±0,70	66,50±0,30	64,60±1,39
Альбумин, г/л	32–43	33,40±0,29	34,00±0,23	33,90±0,49	34,20±0,25	33,40±0,81
Глобулин, г/л	29–48	31,20±0,89	31,40±0,37	32,30±0,46*	32,30±0,48*	30,70±0,74
Креатинин, мкмоль/л	35–200	69,00±4,92	67,80±1,91	71,50±2,75	68,70±4,45	71,40±6,53
АЛТ, ед/л	17,5–30,2	23,80±0,61	23,20±0,31	23,20±0,87	24,50±0,83	23,20±0,55
Глюкоза, ммоль/л	5–10	5,78±0,32	5,43±0,22	5,95±0,52	5,94±0,25	5,88±0,30
Фосфор, ммоль/л	2,0–2,6	2,18±0,04	2,10±0,20	2,27±0,13	2,24±0,17	2,11±0,16
Кальций, ммоль/л	2,4–2,8	2,64±0,12	2,55±0,09	2,60±0,13	2,52±0,13	2,52±0,09
Калий, ммоль/л	4,6–6,0	5,12±0,26	5,21±0,46	5,18±0,20	5,32±0,42	5,48±0,17
Натрий	129–150	141,60±0,75	140,50±4,00	142,0±0,66	141,10±0,32	141,40±1,14
Холестерин	1,3–2,6	1,81±0,40	1,67±0,41	1,63±0,28	2,05±0,24	1,83±0,17

* Статистически значимое отличие от контроля, U < 0,05.

Из табл. 2 следует, что на 7-е сутки от начала применения исследуемого препарата значения содержания общего белка в сыворотке крови крыс контрольной и 1-й опытной групп совпадали, в то время как во 2-й опытной группе оно было выше относительно кон-

троля на 1,20%, в 3-й – на 2,16, в 4-й опытной группе – на 2,94%. Соответственно, назначение препарата в дозе 5000 мкл/кг живой массы и 300 мкл/кг оказало вдвое больший эффект по сравнению с дозой 50 мкл/кг живой массы. При этом ни в одной группе значения

не превышали диапазона референсного значения, принятого для крыс.

Содержание альбумина в сыворотке крови 1-й опытной группы также совпадало с контрольной, у 2-й опытной группы оно превышало контроль на 1,79%, у 3-й – на 1,49, а у 4-й – на 2,39%.

Надёжность сывороточного альбумина как индикатора состояния скелетных мышц в последние годы подвергается сомнению, однако величины данного показателя в пределах интервала нормы следует интерпретировать как отсутствие патологического влияния на печень, почки животных, а также воспалительных процессов в организме [8].

Увеличение сывороточной концентрации общего белка и альбуминовой фракции под влиянием препаратов класса Ветом ранее также наблюдалось в исследованиях под руководством Г. А. Ноздрина [9–11].

Содержание глобулина у опытных групп превышало контрольную на 1,62% в 1-й группе, на 2,28 – во 2-й, на 5,21% – в 3-й и 4-й группах ($U < 0,05$).

Таким образом, уже на данном этапе эксперимента в организме опытных грызунов, по всей видимости, протекал более интенсивный белковый обмен сравнительно с аналогами из контроля, у них был сформирован большой белковый резерв.

Содержание сывороточного креатинина, по некоторым данным, положительно кор-

релирующее с мышечной массой [12], было ниже по сравнению с аналогичным показателем животных контрольной группы на 3,36% в 1-й группе, на 5,04 – во 2-й, на 3,78% – в 4-й группе (в пределах нормы). В 3-й опытной группе данный показатель был на уровне контрольной группы.

По концентрации АЛТ в сыворотке крови подопытных животных наблюдали незначительное превышение данного показателя в пределах физиологической нормы по сравнению с контрольной группой: на 2,6% – в 1-й группе, на 5,6% – в 4-й.

О лучшей липидной функции у 4-й опытной группы крыс может свидетельствовать содержание сывороточного холестерина, которое в пределах нормальных значений превышало контроль на 12,02%. В 1-й опытной группе данный показатель был ниже, чем в контрольной, на 1,09%, на 8,74% – во 2-й, на 10,92% – в 3-й, однако все значения находились в пределах физиологической нормы.

В показателях минерального обмена регистрировали равномерную динамику, без статистически значимых различий между исследуемыми группами. Все показатели оставались в пределах физиологической нормы.

В табл. 3 отображены результаты, полученные спустя 14 суток с начала применения препарата.

Таблица 3

Биохимические показатели крови подопытных крыс на 14-е сутки исследования, $M \pm Se$
Biochemical blood parameters of experimental rats on the 14th day of the study, $M \pm Se$

Показатель	Норма	Группа				
		1-я опытная	2-я опытная	3-я опытная	4-я опытная	контрольная
Общий белок, г/л	59–84	65,70±0,75	66,00±0,64	67,50±1,25	68,10±1,18*	65,00±0,90
Альбумин, г/л	32–43	34,00±0,51	34,20±0,70	34,50±0,75	34,50±0,70	33,50±0,80
Глобулин, г/л	29–48	31,50±0,40	32,00±0,39	32,80±1,03*	32,40±0,94*	31,50±0,23
Креатинин, мкмоль/л	35–200	70,40±4,56	64,50±3,79	69,40±4,33	73,30±7,73	73,90±5,94
АЛТ, ед/л	17,5–30,2	24,00±0,69	24,10±0,07	24,50±0,33	24,40±0,25	24,50±0,416
Глюкоза, ммоль/л	5–10	5,85±0,75	5,79±0,37	5,79±0,42	5,84±0,65	5,73±0,78
Фосфор, ммоль/л	2–2,6	2,37±0,21	2,13±0,20	2,26±0,17	2,11±0,17	2,24±0,11
Кальций, ммоль/л	2,4–2,8	2,49±0,13	2,63±0,12	2,60±0,09	2,58±0,12	2,42±0,16
Калий, ммоль/л	4,6–6,0	4,99±0,54	5,10±0,32	5,41±0,48	5,43±0,44	5,40±0,28
Натрий, ммоль/л	129–150	140,5±0,81	140,4±1,23	139,7±1,00	146,1±2,88*	139,8±1,35
Холестерин, ммоль/л	1,3–2,6	1,79±0,21	1,82±0,36	2,31±0,17	1,58±0,49	1,76±0,29

* Статистически значимое отличие от контроля, $U < 0,05$.

На завершающем этапе эксперимента также не регистрировали значений за пределами физиологической нормы. Содержание общего белка превышало контрольную величину на 1,07% в 1-й опытной группе, на 1,53 – во 2-й, на 3,84 – в 3-й и на 4,76% ($U < 0,05$) – в 4-й опытной группе, относительно первоначальных данных оно было выше на 3,46; 2,48; 4,97 и 6,73% соответственно. В контроле аналогичный показатель вырос на 1,24 % к результату, полученному до начала исследования.

В альбуминовой фракции наблюдали превышение контроля на 1,49% в 1-й группе, на 2,08 – во 2-й, на 2,98 – в 3-й и 4-й, это на 2,10; 1,48; 2,07 и 2,98% соответственно выше первоначальных данных.

Содержание сывороточного глобулина в 1-й опытной группе совпадало с контрольной, во 2-й группе превышало контроль на 1,58, в 3-й – на 4,12, в 4-й – на 2,85 и было выше первоначальных данных на 2,60; 4,91; 7,18 и 5,88% соответственно. В контрольной группе данный показатель возрос относительно значения, полученного до исследования, на 2,27%. Как видим, на данном этапе каждое увеличение дозы Ветомы снова приводило ко всё более выраженному эффекту.

Концентрация сывороточного креатинина была меньше, чем в контрольной группе, на 4,74% (на 10,51 % выше первоначальных данных) в 1-й группе, на 12,71 (на 6,52 % ниже первоначальных данных) – во 2-й, на 6,08 (на 7,26 % выше первоначальных данных) – в 3-й группе и на 0,8% (на 12,42% выше первоначальных данных) – в 4-й группе.

Количество АЛТ в плазме животных по отношению к первоначальному уровню повысилось на 5,24–11,41%, что можно объяснить крайне высокой дозировкой препарата. По окончании исследования 1-я группа уступала контролю по содержанию АЛТ в сыворотке крови на 2,04%, 2-я – на 1,63, 4-я – на 0,4%.

В сывороточном уровне глюкозы на протяжении эксперимента не выявлено значительных колебаний в зависимости от величины суточной дозы назначаемого препарата: относительно первоначальных данных итоговые значения были повышены на 0,17–10,00%.

За время исследования содержание сывороточного фосфора в контрольной группе увеличилось на 5,66 %, в опытных группах – на 5,11–12,85%.

Содержание кальция в плазме подопытных крыс в контроле уменьшилось на 11,67%, в 1-й опытной группе – на 3,58%, в 3-й – на 3,43, в 4-й – на 0,76%. Исключение составила 2-я группа, где наблюдали повышение содер-

жания кальция на 0,38%. Однако все изменения были в пределах референсных значений.

Прирост в концентрации сывороточного калия составил в контрольной группе 7,78% относительно первоначальных данных, в 4-й опытной группе – на 5,23%. При этом в 1-й опытной группе данные показатели были ниже на 4,77%, во 2-й – на 1,16, в 3-й – на 2,52%, но также находились в пределах референсных значений.

В содержании натрия не прослеживается однозначной тенденции: значения показателя во всех группах по окончании эксперимента оказались ниже тех, что наблюдались на 7-е сутки применения препарата. Тем не менее, если в контроле показатель за экспериментальный период увеличился на 1,45%, то в опытных группах – на 1,67–6,87% ($U < 0,05$).

В целом можно говорить о положительном воздействии препарата на состояние показателей электролитов в сыворотке крови исследуемых животных.

Уровень холестерина в 1-й опытной группе был на нижнем уровне референсных значений, снизившись на 16,35%. Уровень холестерина в других контрольных группах (2–4-я) был выше первоначальных данных на 2,82–21,57%. При этом значения не достигли даже медианы диапазона физиологической нормы, поэтому подобный прирост не следует рассматривать как изменение патологического характера.

ВЫВОДЫ

1. Уже на 7-е сутки от начала применения Ветомы 20.76 регистрировали его благотворное влияние на биохимический состав крови исследуемых крыс. В группах, где препарат назначали в суточных дозах 300 и 5000 мкл/кг живой массы, регистрировали достоверно большую (на 5,21%, $U < 0,05$) в сравнении с контрольным значением концентрацию сывороточного глобулина, что не противоречит ранее проведенным исследованиям [13–15].

2. По окончании исследования констатировали улучшение показателей, характеризующих обменные процессы, защитную функцию организма подопытных крыс, в результате применения препарата как относительно первоначальных данных, так и по сравнению с аналогами из контроля. Содержание общего белка превышало контрольную величину на 1,07% в 1-й опытной группе, на 1,53 – во 2-й, на 3,84 в 3-й, и на 4,76% ($U < 0,05$) – в 4-й и

было выше первоначальных данных на 3,46; 2,48; 4,97 и 6,73% соответственно.

3. На протяжении исследования все биохимические показатели сыворотки крови подопытных крыс в исследуемых группах

оставались в пределах физиологической нормы, что говорит о безопасности препарата. У животных не регистрировали нежелательных побочных эффектов даже при применении Ветома 20.76 в максимальной дозе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Attempts to control infection with Ostertagia ostertagi (Trichostrongylidae) in grazing calves by adding mycelium of the nematode-trapping fungus Arthrobotrys oligospora (Hyphomycetales) to cow pats* / J. Gronvold, S.A. Henriksen, P. Nansen [et al.] // Journal of Helminthology. – 1989. – Vol. 63, N 2. – P. 115–126.
2. *An attempt to implement the nematode-trapping fungus Duddingtonia flagrans in biological control of trichostrongyle infections of first year grazing calves* / J. Wolstrup, J. Gronvold, S.A. Henriksen [et al.] // Journal of Helminthology. – 1994. – Vol. 68, N 2. – P. 175–180.
3. *Improvement of insulin resistance and insulin secretion by water extracts of Cordyceps militaris, Phellinus linteus, and Paecilomyces tenuipes in 90% pancreatectomized rats* / S.B. Choi, C.H. Park, M.K. Choi [et al.] // Bioscience, biotechnology, and biochemistry. – 2004. – Vol. 68, N 11. – P. 2257–2264.
4. *Hypoglycemic activity of the fungi Cordyceps militaris, Cordyceps sinensis, Tricholoma mongolicum, and Omphalia lapidescens in streptozotocin-induced diabetic rats* / G. Zhang, Y. Huang, Y. Bian [et al.] // Applied microbiology and biotechnology. – 2006. – Vol. 72, N 6. – P. 1152–1156.
5. *Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by Cerrena unicolor, Coprinus comatus, and Lenzites betulina isolates in streptozotocin-induced diabetic rats* / M. Yamac, M. Zeytinoglu, G. Kanbak [et al.] // Pharmaceutical biology. – 2009. – Vol. 47, N 2. – P. 168–174.
6. *Pretreatment hepatoprotective effect of the marine fungus derived from sponge on hepatic toxicity induced by heavy metals in rats* / N.M. Abdel-Monem, A.M. Abdel-Azeem, E.S.H. El-Ashry [et al.] // BioMed research international. – 2013. – Vol. 2013. – P. 510879–510879.
7. *Thapa B.R., Walia A. Liver function tests and their interpretation* // The Indian Journal of Pediatrics. – 2007. – Vol. 74, N 7. – P. 663–671.
8. *Serum albumin in relation to change in muscle mass, muscle strength, and muscle power in older men* / C.K. Snyder, J.A. Lapidus, P.M. Cawthon [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2012. – Vol. 60, N 9. – P. 1663–1672.
9. *Влияние пробиотического препарата ветом 1 на гематологические и биохимические показатели телят чёрно-пёстрой породы в ЗАО «Мышланское» Сузунского района Новосибирской области* / Г.А. Ноздрин, О.В. Лагода, Н.А. Готовчиков, Д.И. Ноздрин // Актуальные проблемы агропромышленного комплекса: сб. тр. науч.-практ. конф. преподавателей, студентов, магистрантов и аспирантов Новосиб. ГАУ. – Новосибирск, 2017. – С. 185–187.
10. *Изучение влияния ветома 20.76 и ветома 1 на общий белок и его фракции в сыворотке крови гусей* / Н.С. Яковлева, Г.А. Ноздрин, М.С. Яковлева [и др.] // VI Всероссийская (национальной) научная конференция с международным участием. – Новосибирск, 2021. – С. 759–761.
11. *Determining the Acute Toxicity of New Preparation Vetom 20.76 on Geese and Ducks* / G. Nozdrin, R. Utkina, A. Lelyak, Y. Novik // Sarhad Journal of Agriculture. – 2020. – Vol. 36, N 2. – P. 470–477. – DOI: 10.17582//2020/36.2.470.477.
12. *Макаров В.Г. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник* / под ред. В.Г. Макарова, М.Н. Макаровой, Т.В. Абрашова. – СПб.: Лема, 2013. – С. 116–118.
13. *Ноздрин Г.А., Дёмина Е.Н. Хронофармакологические аспекты влияния пробиотического препарата Ветом 1.1 на содержание общего белка и его фракций в крови у здоровых телят* // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2007. – № 8. – С. 74–79.
14. *Ноздрин Г.А., Уткина Р.Г. Оценка скорости роста гусят и утят в доклиническом исследовании на острую токсичность нового микробиологического препарата ветом* // Актуальные проблемы агропромышленного комплекса. – Новосибирск, 2020. – Т. 5. – С. 73–76.

15. Уткина Р.Г., Ноздрин Г.А. Доклинические исследования по определению класса токсичности нового пробиотического препарата ветома 20.76 // Актуальные проблемы агропромышленного комплекса. – Новосибирск, 2018. – С. 128–132.

REFERENCES

1. Gronvold J., Henriksen S.A., Nansen P. [et al.], Attempts to control infection with *Ostertagia ostertagi* (Trichostrongylidae) in grazing calves by adding mycelium of the nematode-trapping fungus *Arthrobotrys oligospora* (Hyphomycetales) to cow pats, *Journal of Helminthology*, 1989, Vol. 63, No. 2, pp. 115–126.
2. Wolstrup J., Gronvold J., Henriksen S.A. [et al.], An attempt to implement the nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* in biological control of trichostrongyle infections of first year grazing calves, *Journal of Helminthology*, 1994, Vol. 68, No. 2, pp. 175–180.
3. Choi S.B., Park C.H., Choi M.K. [et al.], Improvement of insulin resistance and insulin secretion by water extracts of *Cordyceps militaris*, *Phellinus linteus*, and *Paecilomyces tenuipes* in 90% pancreatectomized rats, *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2004, Vol. 68, No. 11, pp. 2257–2264.
4. Zhang G., Huang Y., Bian Y. [et al.], Hypoglycemic activity of the fungi *Cordyceps militaris*, *Cordyceps sinensis*, *Tricholoma mongolicum*, and *Omphalia lapidescens* in streptozotocin-induced diabetic rats, *Applied microbiology and biotechnology*, 2006, Vol. 72, No. 6, pp. 1152–1156.
5. Yamac M., Zeytinoglu M., Kanbak G. [et al.], Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by *Cerrena unicolor*, *Coprinus comatus*, and *Lenzites betulina* isolates in streptozotocin-induced diabetic rats, *Pharmaceutical biology*, 2009, Vol. 47, No. 2, pp. 168–174.
6. Abdel-Monem N.M., Abdel-Azeem A.M., El-Ashry E.S.H. [et al.], Pretreatment hepatoprotective effect of the marine fungus derived from sponge on hepatic toxicity induced by heavy metals in rats, *BioMed research international*, 2013, Vol. 2013, pp. 510879–510879.
7. Thapa B.R., Walia A., Liver function tests and their interpretation, *The Indian Journal of Pediatrics*, 2007, Vol. 74, No. 7, pp. 663–671.
8. Snyder C.K., Lapidus J.A., Cawthon P.M. [et al.], Serum albumin in relation to change in muscle mass, muscle strength, and muscle power in older men, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012, Vol. 60, No. 9, pp. 1663–1672.
9. Nozdrin G.A., Lagoda O.V., Gotovchikov N.A., Nozdrin D.I., *Aktual'nye problemy agropromyshlennogo kompleksa* (Actual problems of the agro-industrial complex), Proceedings of the Conference Title, Novosibirsk, 2017, pp. 185–187. (In Russ.)
10. Jakovleva N.S., Nozdrin G.A., Jakovleva M.S. [i dr.], *VI Vserossijskaja (nacional'noj) nauchnaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem*, Proceedings of the Conference Title, Novosibirsk, 2021, pp. 759–761. (In Russ.)
11. Nozdrin G., Utkina R., Lelyak A., Novik Y., Determining the Acute Toxicity of New Preparation Vetom 20.76 on Geese and Ducks, *Sarhad Journal of Agriculture*, 2020, Vol. 36, No. 2, pp. 470–477, DOI: 10.17582//2020/36.2.470.477.
12. Makarov V.G., *Fiziologicheskie, biohimicheskie i biometricheskie pokazateli normy jeksperimental'nyh zhivotnyh* (Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals), Sankt-Peterburg: Lema, 2013, pp. 116–118.
13. Nozdrin G.A., Djomina E.N., *Sibirskij vestnik sel'skohoz'jajstvennoj nauki*, 2007, No. 8, pp. 74–79. (In Russ.)
14. Nozdrin G.A., Utkina R.G., *Aktual'nye problemy agropromyshlennogo kompleksa* (Actual problems of the agro-industrial complex), Proceedings of the Conference Title, Novosibirsk, 2020, T. 5, pp. 73–76. (In Russ.)
15. Utkina R.G., Nozdrin G.A., *Aktual'nye problemy agropromyshlennogo kompleksa* (Actual problems of the agro-industrial complex), Proceedings of the Conference Title, Novosibirsk, 2018, pp. 128–132. (In Russ.)