

МЕТОДИКА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Экспериментальное изучение свойств мышечных релаксантов производится только под общей анестезией с ИВЛ. В данной статье авторами приводится анализ различных методик анестезии у животных. Подробно описывается премедикация, индукция, поддержание анестезии и выведение из анестезии животных в условиях лабораторного эксперимента при изучении новых мышечных релаксантов. Авторы ссылаются на оригинальные методики проведения ингаляционной анестезии и интубации трахеи у различных животных, приводят примеры проведения общей анестезии.

Ключевые слова: общая анестезия, анестезия у животных, экспериментальная анестезиология, премедикация, вводная анестезия.

O.B. Pavlov, S.S. Gratchev

METHODS OF ANESTHESIA MANAGEMENT OF EXPERIMENTAL ANIMALS

Experimental study of the properties of the muscle relaxants made only under general anesthesia with mechanical ventilation. In this article, the authors of an analysis of different methods of anesthesia in animals. Details the premedication, induction, maintenance of anesthesia and removal of anesthesia animals in laboratory experiments in the study of new muscle relaxants. The authors refer to the original methods of inhalation anesthesia and tracheal intubation in different animals, show examples of general anesthesia.

Key words: general anesthesia, anesthesia in animals, experimental anesthesiology, premedication, induction of anesthesia.

Периферические мышечные релаксанты — вещества, избирательно блокирующие передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах скелетных мышц [5,6]. Значение периферических миорелаксантов в комплексе современной анестезии и интенсивной терапии трудно переоценить. Впервые с их помощью анестезиологи получили возможность направленной регуляции определенной функции организма, что явилось не только одним из новых тактических приемов, но и позволило также пересмотреть принципиальные взгляды на общую анестезию [5,15,16]. Появилась возможность и целесообразность ведения наркоза на поверхностном уровне, а также условия для применения ИВЛ, что позволило выяснить чрезвычайно важную роль управления газообменом во время операции. Таким образом, были заложены основы прогрессивной концепции многокомпонентности анестезии. Миорелаксанты заняли прочное положение в анестезиологии, и, в настоящее время, вряд ли можно представить современную общую анестезию без их применения. Расслабление скелетных мышц, достигаемое с помощью миорелаксантов, составляет один из основных компонентов комбинированной анестезии [1,2]. В настоящее время четко определены основные показания к применению миорелаксантов в клинике. Их применяют при хирургических вмешательствах в комбинации с наркотическими анальгетиками и общими анестетиками, не обеспечивающими достаточного расслабления скелетной мускулатуры; при операциях на органах грудной полости с искусственной вентиляцией легких; для расслабления мускулатуры при проведении интубации трахеи и эндоскопических манипуляций, вправлении вывихов, репозиции отломков костей; при глубоких расстройствах газообмена различной этиологии для исключения спонтанного дыхания и обеспечения условий для проведения искусственной вентиляции легких; при гипотермии для устранения дрожи в период охлаждения и последующей ригидности мышц во время операции; для купирования судорожного синдрома при эклампсии, эпилепсии [5,14].

Разнообразие клинических условий, в которых применяются миорелаксанты, обуславливают необходимость иметь в

наличии у анестезиологов ряд соответствующих препаратов с разной фармакологической характеристикой. Для здравоохранения Республики Беларусь в настоящее время миорелаксанты являются препаратами, импортируемыми из стран дальнего зарубежья, потребность в них составляет около 2-х миллионов ампул в год (из них 1,5 миллиона недеполяризующих миорелаксантов) [3,8]. Очевидно, что создание отечественных периферических недеполяризующих миорелаксантов среднего и короткого действия приведет к оптимизации оказания медицинской помощи населению и экономии бюджетных средств. Поэтому, создание отечественных недеполяризующих миорелаксантов периферического действия и внедрение их в клиническую практику является актуальным.

В процессе создания новых, более совершенных миорелаксантов используют разнообразные методы исследования. Миопаралитическую активность миорелаксантов исследуют на различных животных и на их нервно-мышечных препаратах. Изучение эффекта мышечных релаксантов проводят на животных в условиях общей анестезии, а также после децеребрации [6,9]. Чувствительность к миорелаксантам у человека наиболее близка к таковой у кошки, а продолжительность действия наиболее близка к таковой у собаки, поэтому, именно эти животные используются на заключительном этапе исследования миорелаксантов перед их клиническими испытаниями [7,8,14]. Более существенная информация о фармакодинамических эффектах миорелаксантов может быть получена на экспериментальных животных в условиях наркоза [14]. В настоящее время запрещено проведение исследований на животных в условиях тотальной миорелаксации без адекватной анестезии [9,17]. Изучение фармакологических эффектов миорелаксантов на собаках требует проведения надежной защиты (общей анестезии) от агрессивных факторов внешней и внутренней среды, ИВЛ, контроля за жизненно-важными функциями организма [10,11,13]. Погрешности при проведении ИВЛ — необеспечение проходимости дыхательных путей, неадекватные параметры ИВЛ (дыхательный объем и минутный объем дыхания) — отрицательно сказываются на резуль-

татах экспериментов и приводят к гибели животного [3,4,12]. В доступной литературе этот вопрос освещен недостаточно, что и послужило основанием для написания данной статьи.

Целью настоящей работы явилось повышение эффективности и безопасности методов общей анестезии у животных в эксперименте при изучении действия мышечных релаксантов.

При выполнении работы была усовершенствована методика исследования новых миорелаксирующих веществ, и уточнено содержание анестезиологического обеспечения, необходимого при различных вмешательствах у лабораторных животных. Под анестезиологическим обеспечением понимается комплекс мероприятий, направленный на защиту живого организма во время эксперимента от факторов внешней и внутренней среды, приводящих к стрессу, развитию тяжелых патологических реакций, искажению результатов эксперимента, страданиям и смерти животного. Этот комплекс мероприятий включает в себя: 1) подготовку животного к эксперименту и наркозу (премедикация); 2) собственно анестезию (вводную и основную); 3) динамическое наблюдение и регистрацию предусматриваемых исследованием специфических параметров; 4) поддержание жизненно – важных функций организма и коррекцию их нарушений во время вмешательства и в раннем постнаркозном периоде. С целью изучения свойств миорелаксантов при проведении общей анестезии была предложена техника интубации трахеи и методика эндотрахеального наркоза у кроликов, применение медицинской резиновой перчатки для проведения общей ингаляционной анестезии у собак, кошек и кроликов, проведение ИВЛ у животных. Все указанные оригинальные методики подтверждены удостоверениями на рационализаторские предложения

Эндотрахеальный наркоз у кроликов в эксперименте может применяться при оперативном вмешательстве на органах грудной и брюшной полости, крупных сосудах, операциях, требующих тотальной миорелаксации и проведения ИВЛ, а также при исследованиях новых лекарственных препаратов. Эндотрахеальный наркоз позволяет адекватно оксигенировать животное, значительно уменьшить дозу общих анестетиков, надежно защитить организм от агрессивных факторов внешней среды во время проведения эксперимента, предупредить аспирацию желудочного содержимого.

По данным ряда авторов (Г.Н. Гиммельфарб, 1984; А.А. Бунятян, 1994; и др.) интубация трахеи у кроликов очень сложная манипуляция и не проводится, поэтому проведение эндотрахеального наркоза у кроликов не практикуется, что значительно снижает качество эксперимента.

Сотрудниками кафедры анестезиологии и реаниматологии (О.Б. Павлов, О.Т. Прасмыцкий, 1998) была предложена методика интубации трахеи и проведения эндотрахеального наркоза у кроликов, массой от 3 до 6 кг, заключающаяся в следующем: через 30 мин. после неспецифической премедикации (димедрол 1% раствор 10-20 мг/кг и атропин 0,1% раствор 0,6-0,8 мг/кг внутримышечно или тиопентал натрия 1% раствор 30-50 мг/кг и атропин 0,1% раствор 0,6-0,8 мг/кг внутримышечно) кролик фиксируется на операционном столе в положении на спине. В краевую ушную вену вводится тиопентал натрия 1% раствор 30-40 мг/кг до хирургической стадии наркоза, дитилин 0,03 мг/кг. Через 30 с. возникает апноэ. Грудная клетка кролика приподнимается подкладыванием под спину 5 см валика, а голова опускается. Прямой клинок №2 ларингоскопа вводится в глотку по средней линии языка; в открывшуюся голосовую щель вводится эндотрахеальная трубка №3,0 без раздувной манжетки на 3-5 см, клинок ларингоскопа извлекается, полость глотки рыхло тампонируется марлевыми салфетками, проводится ИВЛ через эндотрахеальную трубку в режиме нормовентиляции с дыхательным объемом в мл, рассчитанным, исходя из массы тела кролика: кг умножить на 10. Анестезия поддерживается ингаляционным методом (запись азота и кислорода в соотношении 1:1 и фторотан до 1,1 об%)

и ингаляционным (тиопентал натрия дробно через каждые 30 мин. в дозе 5-8 мг/кг или препаратами НЛА – дроперидол 10-12 мг/кг через каждые 60 мин., фентанил 0,01-0,012 мг/кг через каждые 30 мин. внутривенно). Экстубация производится при восстановлении адекватного самостоятельного дыхания и защитных рефлексов. Постнаркозная депрессия продолжается в течение 40-60 мин после окончания эндотрахеального наркоза.

Собаки, кошки и кролики широко используются в научно-исследовательском и учебном процессе; кроме этого, им проводятся хирургические операции при той или иной патологии. Все манипуляции с учебной, экспериментальной и лечебной целью на животных должны проводиться под наркозом. Наиболее доступным, безопасным, легко управляемым методом анестезии является масочный наркоз, при проведении которого необходимо применять специальные маски, через которые общий ингаляционный анестетик попадает в дыхательные пути. Учитывая различное строение дыхательных путей и их размеры у собак, кошек и кроликов, необходимость индивидуального подбора резиновых масок, соблюдение их герметичности, отсутствие промышленного выпуска масок для проведения ингаляционного наркоза у животных, делает проблему актуальной.

Сотрудниками кафедры анестезиологии и реаниматологии БГМУ предложено использовать для проведения ингаляционного наркоза у животных вместо резиновых специальных стандартных масок резиновые медицинские перчатки. Методика заключается в следующем: в резиновой перчатке у основания обрезается 3-ий палец. В образовавшееся отверстие вставляется патрубок адаптера. С целью уменьшения мертвого дыхательного пространства остальные пальцы перчатки перевязываются у основания и привязываются к адаптеру резинкой. Проксимальная часть резиновой перчатки натягивается на лицевой череп животного выше наружных носовых ходов и фиксируется с помощью кольцевой резинки. Метод обеспечивает герметичность, что предотвращает загрязнение операционной ингаляционными анестетиками и адекватную вентиляцию легких у животных; позволяет проводить общую ингаляционную анестезию по полуоткрытому контуру, а также ВИВЛ и ИВЛ.

ИВЛ проводится животным при эндотрахеальном наркозе с экспериментальной и лечебной целью, при явлениях острой дыхательной недостаточности, при проведении оперативных вмешательств на органах грудной и брюшной полости, а также при исследовании новых миорелаксирующих препаратов. Погрешности при проведении ИВЛ – необеспечение проходимости дыхательных путей, неадекватные параметры ИВЛ (дыхательный объем, минутный объем дыхания) – отрицательно сказываются на результатах эксперимента и приводят к гибели животного. Методы обеспечения проходимости дыхательных путей, адекватной ИВЛ и контроля за животными во время проведения ИВЛ недостаточно освещены в отечественной литературе. Предлагаемая методика обеспечения проходимости дыхательных путей, проведения адекватной ИВЛ и контроля за животными (собаками и кошками) во время ИВЛ заключается в следующем (О.Б. Павлов, 1998): через 40 мин после неспецифической премедикации животное укладывается на операционный стол в положении на спине и фиксируется. Проводится пункция и катетеризация подкожной вены бедра и с целью вводной анестезии внутривенно вводится тиопентал натрия 5,08 мг/кг до наступления хирургической стадии наркоза, затем дитилин 0,3 мг/кг. Через 40 с. проводится интубация трахеи под прямой ларингоскопией у собак с массой тела до 10 кг эндотрахеальной трубкой №-7,5; с массой тела 11-20 кг – эндотрахеальной трубкой №-9,0; с массой тела свыше 20 кг – эндотрахеальной трубкой №-11,0 с раздувной манжеткой. Кошки массой тела 2-4 кг интубируются эндотрахеальной трубкой №-3,0 без раздувной манжетки. ИВЛ проводится респи-

В помощь практикующему врачу

ратором РО-6Н или МК-1 воздушно-кислородной смесью (содержание кислорода во вдыхаемой смеси до 50%) в режиме нормовентиляции. Дыхательный объем в мл у собак рассчитывается, исходя из их массы тела:

- с массой тела до 8 кг – кг умножаются на 20;
- с массой тела от 8 до 14 кг – кг умножаются на 15;
- с массой тела от 14 до 25 кг – кг умножаются на 12;
- с массой тела свыше 25 кг – кг умножаются на 10;

Дыхательный объем в мл у кошек рассчитывается умножением кг на 10.

Контроль за адекватностью ИВЛ проводится по цвету видимых слизистых оболочек (язык – розовый), давлению на вдохе (по манометру респиратора давление в пределах 8-12 см. вод. ст.), экскурсии и аускультации грудной клетки (дыхательные шумы проводятся одинаково с обеих сторон), кардиомониторингу (стабильность показателей: числа сердечных сокращений, артериального давления, отсутствие признаков гипоксии и ишемии на ЭКГ), показателям КОС смешанной крови (стабильность показателей КОС).

Пример методики в эксперименте:

Подготовка животных начиналась с лишением их пищи за 24 часа до эксперимента. Прекращалось кормление собак с целью опорожнения желудка и кишечника, что предотвращало возможные осложнения (рвота, регургитация и аспирация желудочного содержимого в дыхательные пути). За 40 минут до начала вводного наркоза проводилась неспецифическая премедикация, заключающаяся во внутримышечном введении фармакологических препаратов, с целью обезболивания, седации и устранения вагусных эффектов. Эффективность премедикации оценивали по клиническим признакам. Если животное поступало в операционную в сонном состоянии, слабо реагировало на фиксацию на операционном столе и катетеризацию периферической вены, не отмечалось саливации, третья стадия наркоза развивалась без возбуждения, то эффект премедикации считали хорошим. Если у животного отмечались проявления возбуждения, реакция сопротивления при укладке и фиксации на столе и внешние раздражители, то эффект премедикации определялся как недостаточный. По результатам исследования следует признать эффективной в условиях эксперимента методику премедикации у собак и кошек, включающую сочетание наркотического анальгетика, М-холиноблокатора и антигистаминного препарата, а также сочетание опиатов с бензодиазепинами.

После проведенной *неспецифической премедикации* животные поступали в операционную в спокойном состоянии, фиксировались на операционном столе в положении лежа на спине. В условиях асептики и антисептики производились следующие манипуляции: пунктировалась и катетеризовалась вена конечности, производился забор крови для биохимических исследований, начиналась инфузия коллоидно-кристаллоидных растворов и глюкозы, накладывались электроды для записи ЭКГ и миограммы.

Вводный наркоз осуществлялся неингаляционными и/или ингаляционными общими анестетиками. Эффективность вводной общей анестезии определяли по клиническим критериям. Если период вводного наркоза протекал гладко (без выраженного возбуждения и осложнений), быстро развивалась хирургическая стадия наркоза (в течение 30-60 сек), вводная анестезия считалась хорошей. В случае выраженного возбуждения, появления различных осложнений в виде рвоты, нарушения сердечного ритма, замедления наступления хирургической стадии наркоза вводная анестезия считалась недостаточной. В ходе проведенного исследования у животных была эффективна вводная анестезия барбитуратами, прополом, кетаминем, ингаляционным анестетиком, а также сочетание барбитуратов с фентанилом и дроперидолом, кетаминем с бензодиазепинами.

При достижении хирургической стадии наркоза части жи-

вотных внутривенно струйно вводился дитилин, а части – непосредственно исследуемый миорелаксант. На фоне тотальной миорелаксации под контролем прямой ларингоскопии проводилась интубация трахеи эндотрахеальными трубками с раздувной манжеткой. Глубина наркоза определялась клинически (по уровню АД, по частоте пульса, форме и реакции на свет зрачка, выраженности ресничного и роговичного рефлексов). Фармакологические свойства миорелаксанта изучались на фоне третьей стадии наркоза, поддерживаемой различными сочетаниями ингаляционных и неингаляционных общих анестетиков. Адекватность ИВЛ контролировалась по цвету видимых слизистых оболочек (язык – розовый), давлению на вдохе (по манометру респиратора в пределах 8 – 12 см. водного столба), экскурсии и аускультации грудной клетки (дыхательные шумы проводились одинаково с обеих сторон), кардиомониторингу (стабильность показателей числа сердечных сокращений и уровня АД, отсутствие признаков гипоксии и ишемии на ЭКГ), показателям кислотно-основного состояния капиллярной крови (стабильность показателей КОС и газового состава крови).

С целью изучения влияния исследуемого миорелаксанта на электрическую активность миокарда проводился анализ электрокардиограмм у собак на фоне его введения. Запись ЭКГ осуществлялась одноканальным аппаратом типа Салют на 2-ом стандартном отведении. ЭКГ снималась до введения миорелаксанта, через 3 мин и 60 мин после введения миорелаксанта. Расшифровывали ЭКГ общепринятым способом, обращая внимание на сердечный ритм, критерии проводимости и возбудимости миокарда.

Скорость развития нервно – мышечной блокады, длительность миоплегии, скорость восстановления нервно – мышечной проводимости регистрировались с помощью электромиографа, а также акцелерографа. Для этой цели проводилось чрезкожное раздражение локтевого нерва животного супрамаксимальными ритмичными прямоугольными стимулами продолжительностью 0,5 – 1,0 мс, которое наносилось как одиночными (10 – 20 стимулов в 1 мин), так и короткими сериями с регистрацией сокращений мышц пальца. Суть метода акцелерометрии заключается в измерении ускорения, возникающего в результате сокращения мышцы на стимуляцию периферического двигательного нерва. В основе метода лежит второй закон Ньютона – $F=ma$, из чего следует, что если масса неизменна, то ускорение прямо пропорционально силе. Таким образом, возможно измерение не только силы сокращения мышцы, но и ускорения. Для проведения акцелерометрии применяется керамический пьезоэлектрический трансдюсер – миниатюрный датчик давления, который прикрепляется к дистальной фаланге лапы. В ответ на стимуляцию происходит сокращение мышцы, трансдюсер получает ускорение, в результате чего груз давит на тензозлемент с силой, пропорциональной ускорению движения. Полученный электрический сигнал обрабатывается анализатором, усиливается, измеряется и выводится на дисплей или распечатывается [1,5,6].

В зависимости от этапа операции и цели исследования чаще всего применяются следующие виды нервно-мышечной стимуляции:

- одиночная стимуляция с частотой 1 Гц и 0,1 Гц;
- четырехразрядная стимуляция.

Режим одноразрядной (одиночной) стимуляции применяется в начале операции до достижения оптимальных условий интубации трахеи, а также при работе с деполяризующими миорелаксантами. Для стимуляции используются единичные супрамаксимальные стимулы шириной 200 мкс. В режиме одиночной стимуляции на нерв подается переменный ток с частотой не более 1 Гц. Амплитуда мышечного сокращения (TW1) сопоставляется с контрольной величиной (TWc), полученной до введения миорелаксанта, принятой за 100 %. Чем меньше амплитуда ответа по сравнению с контрольной, тем больше вы-

раженность нервно-мышечного блока.

Четырехразрядная стимуляция – режим TOF. Суть данного режима заключается в том, что на локтевой нерв каждые 10 секунд подается четыре супрамаксимальных разряда при частоте 2 Гц. TOF % - отношение TW4/TW1, где TW4 и TW1- амплитуды ответов на 4-ый и 1-ый стимулы в серии из 4 – x стимулов. В присутствии недеполяризующего миорелаксанта, при амплитуде 25 % от базового значения отклик на 4-ый стимулирующий импульс (TW4) в TOF пропадает. Отклики на 3-ий и 2-ой импульсы (TW3 и TW2) пропадают при значениях TW1=20 % и TW1=10 % амплитуды соответственно. Если для миоплегии применяется деполяризующий миорелаксант, то все четыре ответа будут иметь одну величину (TW1=TW4), постепенно и одинаково снижаясь по мере углубления нервно-мышечного блока или возрастая по мере уменьшения его выраженности. В большинстве случаев стабильного состояния релаксации, соответствующего 90 %-ному снижению амплитуды (TW=10 %), то есть в состоянии, когда выявляется один- единственный отклик на стимуляцию в режиме TOF, сохраняются удовлетворительные условия мышечной релаксации на время операции.

Завершение анестезии: через 60 мин. после начала вводного наркоза подача общих анестетиков прекращалась. На фоне пробуждения при восстановлении самостоятельного адекватного дыхания и защитных гортанно – глоточных рефлексов животные были отключены от респиратора и экстубированы. При восстановлении нервно – мышечной проводимости животные становились на лапы, передвигались самостоятельно и отводились в виварий, где за ними проводилось динамическое наблюдение в течение 4 часов.

Таким образом, оптимизированное анестезиологическое пособие, заключающееся в простой и надежной методике, может широко применяться у собак, кошек и кроликов при проведении различных оперативных вмешательствах и манипуляциях, как с научно-исследовательскими, так и лечебными целями.

Литература

1. Богданов, А.А. Тенденция развития новых лекарственных средств в анестезиологии. // [http:// www. Rusanesth. com](http://www.Rusanesth.com).
2. Изучение нового отечественного миорелаксанта дитолония в эксперименте / А.С. Захаревский, О.Т. Прасмыцкий, Л.А. Мелентович, О.Б. Павлов // Актуальные вопросы искусственной вентиляции легких» Матер. Международная конф. врачей-анестезиологов.- Мн., 1997.-С.16-18.

3. Изучение миорелаксирующей активности в ряду бисчетвертичных аммониевых солей амидов дикарбоновых кислот. / Л.А. Мелентович, А.С. Захаревский, Э.А. Хионида, А.Н. Буянова, О.Б. Павлов, Н.Д. Таганович / Матер. конф., посвященной 25-летию ЦНИЛ БелГИУВ. Минск, 1997. Кн. 1. С. 195-197.

4. Искусственная вентиляция легких у животных / О.Т. Прасмыцкий, О.Б. Павлов, Э.А. Хионида / Актуальные вопросы искусственной вентиляции легких. Матер. Международная конф. врачей- анестезиологов. – Минск, 1997. – С. 58-59.

5. Лекманов, А.У. Мышечные релаксанты в практике анестезиолога- реаниматолога. – Смоленск: Альфа-Принт, 1995.

6. Новые миорелаксанты. (химия, фармакология, клиника) / Под ред. Д.А. Харкевича.- М.: Медицина.- 1983.- 272 с.

7. Павлов, О.Б. Влияние неспецифической премедикации на фармакологические свойства нового отечественного недеполяризующего миорелаксанта периферического действия дитолония. Матер. 4-го съезда анестезиологов – реаниматологов РБ. Гродно, 2000. С. 83.

8. Павлов, О.Б., Прасмыцкий О.Т., Захаревский А.С. Изучение фармакологических свойств новых отечественных миорелаксирующих препаратов. Матер. пленума анестезиологов- реаниматологов РБ. Минск, 1999. С. 73-74.

9. Павлов, О.Б., Прасмыцкий О.Т., Мелентович Л.А., Хионида Э.А. Проведение анестезиологического пособия у экспериментальных животных. Методические рекомендации МЗ РБ. Минск, 1999.

10. Павлов, О.Б. Проведение анестезиологического пособия у собак при исследовании фармакологических свойств новых миорелаксирующих препаратов. Труды молодых ученых МГМИ. Минск, 1998. С. 223-227.

11. Проведение анестезиологического обеспечения экспериментов у крупных лабораторных животных. / О.Б. Павлов, О.Т. Прасмыцкий, Л.А. Мелентович, И.Н. Жук, И.Н. Никифорова / Матер. Белорусско- Британского симпозиума. Минск, 1998. С. 20-21.

12. Проведение эндотрахеального наркоза у экспериментальных животных. / О.Т.Прасмыцкий, О.Б. Павлов, Л.А. Мелентович / Матер. Белорусско- Британского симпозиума. Минск, 1998. С. 21-22.

13. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ: Метод, рекомендации / ФК МЗ СССР.- М., 1985.- 19с.

14. Фармакология миорелаксантов /Под ред. Д.А. Харкевича.- М. Медицина, 1989.-287с.

15. Харкевич, Д.А. Фармакология курареподобных средств.- М.: Медицина, 1969.-318с.

16. Харкевич, Д.А. Новые курареподобные и ганглиоблокирующие средства. М., 1976.

17. Этические вопросы использования животных в учебной работе и научных исследованиях: Материалы Белорусско- Британского симпозиума. – Минск, 1998. – 28 с.

Поступила 8.07.2013 г.