

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Государственный аграрный университет Северного Зауралья»

На правах рукописи

ГАЛЬЦЕВА
Арина Андреевна

**Клинико-экспериментальное изучение алиментарно-токсической
пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни) на белых мышах**

**4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология**

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, доцент
Глазунова Лариса Александровна

Тюмень – 2025

Оглавление

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Общие сведения об алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни).....	12
1.2 История возникновения и теории этиологии «гаффской» болезни	12
1.3 Патогенез «гаффской» болезни.....	22
1.4 Факторы и предикторы вспышек «гаффской» болезни.....	25
1.5 Эпидемиологические ретроспективные данные по «гаффской» болезни..	27
1.6 Эпидемиологические данные в очаге «гаффской» болезни в Тюменской области в период с 2019-2024 гг.....	41
1.7 Клиническое проявление «гаффской» болезни у людей.....	44
1.8 Клиническое проявление «гаффской» болезни у животных	46
1.9 Диагноз и дифференциальная диагностика	47
1.10 Лечение	48
1.11 Профилактика	49
Заключение по обзору литературы	50
ГЛАВА 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Материалы и методы проведения исследований.....	51
2.2 Природно-географическая характеристика региона исследования.....	62
2.3 Результаты собственных исследований.....	65
2.3.1 Особенности клинического проявления «гаффской» болезни у белых мышей.....	65
2.3.2 Особенности функционального состояния белых мышей при биологической пробе на алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию	72
2.3.3 Основные патоморфологические изменения у белых мышей при «гаффской» болезни.....	75

2.3.4 Изменение интенсивности токсического процесса алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии	82
2.3.4.1 Озеро Андреевское	83
2.3.4.2 Озеро Ишменевское	89
2.3.5 Определение роли водных и прибрежно-водных высших растений в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии	97
2.3.5.1 Определение роли горца земноводного <i>Persicaria amphibia</i> (L.) в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии	101
2.3.5.2 Определение роли камыша озёрного <i>Schoenoplectus lacustris</i> (L.) в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии	103
2.3.5.3 Определение роли хвоща топяного, или речного <i>Equisetum fluviatile</i> L. в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии	104
2.3.5.4 Определение роли белокрыльника болотного в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии.....	108
2.3.5.5 Определение роли кувшинки чисто-белой в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии.....	112
2.3.5.6 Определение роли кубышки желтой в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии	115
2.3.6 Разработка элементов системы мониторинга «гаффской» болезни	119
2.3.6.1 Установление вспышки заболевания	119
2.3.6.2 Прогнозирование вспышек АТПМ	121
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	135

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	136
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	156

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Пищевые и кормовые отравления широко распространены и представляют серьезную угрозу для здоровья человека и животных. Зачастую, клинические проявления токсикозов имеют схожую картину, что затрудняет постановку диагноза и назначение адекватного и своевременного лечения. Особую озабоченность вызывает применение диагностических критериев при выявлении отравления невыясненной этиологии [40]. Одним из таких заболеваний является «гаффская» болезнь, которая периодически регистрируется в разных странах [1, 3, 15, 29, 44, 58, 87, 90, 118, 135, 139-141].

Алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия (АТПМ), или «гаффская» болезнь, является малоизученным токсикозом, который за последние сто лет возникал 31 раз в разных уголках земного шара [69, 102, 144, 151]. Длительность вспышек, в большинстве случаев, составляла около трех лет, и за это время не удавалось детально изучить причины возникновения, механизм развития, клинические и патоморфологические изменения, а лечение в основном было направлено на купирование симптомов [23, 35-37, 44, 100, 101].

Для «гаффской» болезни у людей характерно развитие острой почечной и печеночной недостаточности, кардиомиопатии, гепатита и миокардита [53]. Смертность людей от токсикоза колеблется от 1 до 5%. Гибель наступает от острой сердечной, почечной недостаточности или от асфиксии в результате поражения дыхательной мускулатуры [44, 53, 89, 90]. Основным методом, позволяющим определить состояние водного объекта и наличие токсина АТПМ в рыбе, свидетельствующее о неблагополучии водоема по «гаффской» болезни, является биологическая проба [1, 41, 59, 65, 143]. Диагностические критерии, позволяющие достоверно определить наличие токсина в рыбе, варьируют в зависимости от вспышки и её длительности [25-27]. В связи с этим необходим консолидированный подход к интерпретации данных результатов биологических проб на основании всей имеющейся информации.

Отсутствие знаний о факторах, которые приводят к накоплению токсина в водоемах, ограничивает возможности в проведении профилактических мероприятий [15, 46, 49, 87, 93, 106, 131, 146].

Происхождение и структура токсина, который проникает в тело промысловых рыб и по пищевой цепи вызывает развитие АТПМ у людей и животных, до настоящего времени неизвестно. Существующие предположения о его природе (сточные воды, цианобактерии, спорынья, пестициды, палитоксин, ядовитые растения и др.) не получили подтверждения или недостаточно изучены. Таким образом, проблема этиологии «гаффской» болезни и предрасполагающих факторов до сих пор остается нерешенной.

Для определения факторов, способствующих образованию и накоплению токсина «гаффской» болезни в водоеме и рыбе, необходимо экспериментальное подтверждение в рамках биологической пробы и критический взгляд на полученные результаты.

В Тюменской области «гаффская» болезнь зарегистрирована во второй раз за последние двадцать лет [1, 25-27, 64, 87]. Известно, что причиной первой вспышки, произошедшей при употреблении карасей, выловленных из осушительных каналов и озер Тарманской группы, являлся хвощ речной [15]. Данная гипотеза не подтвердилась при возникновении токсикоза в Бурятии [118] и других вспышках.

Выделить токсин и разработать экспресс-метод выявления неблагополучия водоема по «гаффской» болезни до сегодняшнего дня не удалось. Определить состояние водного объекта на причастность к АТПМ возможно лишь при проведении биологической пробы, которая выполняется в соответствии с Методическими указаниями, утвержденными 23.10.2003 года Минсельхозом РФ. Описание клинических признаков в методике очень краткое, не учитывает токсическую нагрузку, в связи с чем не позволяет рационально и оперативно реагировать на возникновение вспышки. Именно поэтому необходимо более детальное изучение и подробное описание симптомов алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии, выявление длительности периодов болезни с учетом интенсивности токсического процесса.

Степень разработанности темы. В современной научной литературе представлены работы отечественных и зарубежных ученых, направленные на изучение отдельных вспышек «гаффской» болезни [15, 51, 52, 55, 87, 100, 102, 115, 117, 130, 152, 154, 155 и др.]. Имеющиеся научные статьи в основном посвящены клиническому описанию данного токсикоза [58, 102, 115, 154 и др.]. Многие авторы пытались экспериментальным путем установить этиологию заболевания [15, 59, 65, 88, 102 и др.], а также внесли свой вклад в изучение патологоанатомических изменений при «гаффской» болезни [48, 74, 80-86 и др.].

Цель и задачи исследований. Цель исследований – изучить влияние токсина, вызывающего «гаффскую» болезнь, на лабораторных животных, определить интенсивность токсического процесса и роль водных и прибрежно-водных высших растений в возникновении вспышки «гаффской» болезни.

Для достижения цели были определены следующие задачи:

1. Изучить влияние токсина, вызывающего «гаффскую» болезнь, на лабораторных животных.
2. Определить основные функциональные и морфологические изменения при «гаффской» болезни у белых мышей.
3. Установить интенсивность токсического процесса «гаффской» болезни методом биологической пробы на лабораторных животных.
4. Определить роль водных и прибрежно-водных высших растений в возникновении вспышки «гаффской» болезни.

Научная новизна. Впервые определено значение водных и прибрежно-водных высших растений в возникновении вспышки «гаффской» болезни. Разработаны элементы системы мониторинга «гаффской» болезни, включающие установление вспышки и её прогнозирование. Разработана методика по определению источника токсических веществ, вызывающих «гаффскую» болезнь в водных растениях. Усовершенствована методика по определению токсических веществ, вызывающих «гаффскую» болезнь в рыбе. Получены данные о морфофункциональном состоянии органов и тканей лабораторных животных при «гаффской» болезни. Выявлены особенности биологической пробы и

интенсивность токсического процесса «гаффской» болезни на лабораторных животных. Дополнены критерии клинического проявления «гаффской» болезни у лабораторных животных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные позволяют выяснить причины «гаффской» болезни, в том числе роль водных и прибрежно-водных высших растений, которые способствуют накоплению токсина в рыбе. Изучены клинические критерии, позволяющие диагностировать «гаффскую» болезнь методом биологической пробы. Установлена интенсивность токсического процесса «гаффской» болезни в период текущей вспышки. Разработаны рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни.

Результаты исследований внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья и ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, используются в научной деятельности Тюменского филиала ФГБНУ «ВНИРО» (Госрыбцентр), а также используются в практической деятельности Тюменской областной ветеринарной лаборатории и Управления ветеринарии Тюменской области.

Методология и методы исследования. Методологические подходы и методы исследования были подобраны с учётом цели и задач исследования, а также используемых объектов. Результаты проведенных исследований получены при использовании теоретических (в том числе исторического) и эмпирических методов, включая эксперимент, наблюдение, измерение и сравнение полученных клинических, токсикологических, микроскопических, гистологических и статистических методов исследований.

Научные исследования выполняли в период с 2021 по 2025 гг. на базе кафедры морфологии, физиологии и общей патологии, ветеринарной клиники и лаборатории экологии и рыбохозяйственных исследований ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья, а также в Тюменском филиале ФГБНУ "ВНИРО" (Госрыбцентр) и ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России при реализации государственных контрактов № 002-1/21ЭК от 27.09.2021 года «Определение состояния поверхностного водного объекта (оз. Андреевское и оз. Ишменевское

Тобольского района) и выявление возможных причин возникновения «гаффской» болезни. Разработка рекомендаций по диагностике и профилактике «гаффской» болезни (АТПМ)» и № 007-3/23ЭЗК от 18.09.2023 года по теме: «Изучение влияния физических факторов на токсин, вызывающий алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию («гаффскую болезнь»)».

*Объектом исследования являлись лабораторные животные (белые мыши *Mus albus officinarum*), рыба (*Carassius gibelio*), водные и прибрежно-водные высшие растения.*

Предмет исследования – эксперимент, клинические и патоморфологические особенности, морфофункциональные показатели лабораторных животных при биологической пробе.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность проведенных исследований подтверждается использованием современных методов исследований, сертифицированного оборудования и применением статистической обработки данных. Обработка числовых данных производилась с использованием прикладных программ «Microsoft Excel». Полученные результаты исследований были опубликованы в рецензируемых источниках и апробированы на научных конференциях.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на LVI научно-практической конференции «Успехи молодежной науки в агропромышленном комплексе» (Тюмень, 2021, 2022), Внутривузовском форуме «Неделя молодежной науки» (2022, 2023), Национальной научно-практической конференции «Интеграция науки и образования в аграрных вузах для обеспечения продовольственной безопасности России» (Тюмень, 2022, 2023), на Всероссийском конкурсе на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых высших учебных заведений Министерства сельского хозяйства Российской Федерации (2022), XXIV Всероссийская агропромышленная выставка «Золотая осень 2022» (2022), Всероссийский конкурс на лучшую научную работу среди студентов, аспирантов и молодых ученых аграрных образовательных и научных организаций России (2023, 2025), XXXII Агропромышленной выставке

«АГРОРУСЬ» (2023), XXV Российской агропромышленной выставке «Золотая осень 2023» (2023), Международной научно-практической конференции «Аграрная наука в АПК: от идей к внедрению» (2023), XVI Всероссийском Тимирязевском конкурсе научно-исследовательских, опытно-конструкторских, технологических и социальных проектов молодежи в сфере агропромышленного комплекса «АПК-Молодежь, наука, инновации» (2024). Результаты исследований доложены на заседаниях оперативного штаба по предупреждению распространения «гаффской» болезни (2021-2024 гг.).

Личный вклад соискателя. Представленная диссертация является результатом четырех лет научных исследований группы ученых, включая автора диссертационной работы. Разработка плана, подготовка и проведение экспериментов в лабораторных условиях, анализ и статистическая обработка полученных результатов проведены лично автором под руководством опытных ученых и практиков. Доля участия соискателя в выполненных работах составляет более 80%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология: пункты 6, 7, 22.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Определена частота встречаемости и сроки появления основных клинических признаков «гаффской» болезни: взъерошенность, загрязненность волосяного покрова, потеря аппетита, снижение двигательной активности, конъюнктивит, блефароптоз, прыгающая походка, трепет, принятие поз «лягушки» и «треугольника».
2. Длительность периодов «гаффской» болезни зависит от интенсивности токсического процесса в неблагополучных водоемах.
3. Установлена этиологическая роль хвоща речного, белокрыльника болотного, кубышки желтой, кувшинки чисто-белой, горца земноводного и камыша озерного в возникновении «гаффской» болезни.

Внедрение. Результаты исследований внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья и ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, в научно-исследовательскую деятельность Тюменского филиала ФГБНУ «ВНИРО» (Госрыбцентр), и в практическую деятельность Тюменской областной ветеринарной лабораторий и Управления ветеринарии Тюменской области.

Публикации результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, 1 база данных, охраняемая авторскими правами, и 1 рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 168 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, собственные исследования, результаты исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические предложения, список использованной литературы. Иллюстрационный материал диссертации включает 64 рисунка и 26 таблиц. Список использованной литературы включает 181 наименование, в том числе 60 - иностранных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1Общие сведения об алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни)

Алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия – (АТПМ, «гафская», «сартланская», «котокельская», «юковская» болезнь) – это орфанное, новое и, вследствие этого, недостаточно изученное заболевание человека и некоторых видов животных (млекопитающих и птиц, употребляющих гидробионтов), которое возникает после поглощения рыбы, приобретшей в постэмбриональный период токсичные свойства, и клинически характеризуется преимущественным поражением скелетных мышц, нервной системы и вторично – почек [1, 3, 10, 15, 22, 30, 52, 102].

Инкубационный период заболевания длится от 2 до 72 часов, но чаще клиническая картина начинает развиваться в течение первых суток с момента употребления гидробионтов. Для «гаффской» болезни человека свойственно резкое начало с появлением острой, сковывающей движения, боли в мышцах, которая локализуется главным образом в животе, а также спине, пояснице и конечностях. Кроме того, регистрируется лихорадка, и в первые часы болезни могут быть поражены межреберные мышцы и диафрагма, что приводит к асфиксии и смерти [102]. В дальнейшем развиваются общие симптомы отравления: слабость, недомогание, головная боль; возможна рвота. Также высока вероятность развития острой почечной недостаточности с потемнением мочи до черновато-коричневого цвета, миоглобинурией и выраженной протеинурией [25, 30, 108].

1.2История возникновения и теории этиологии «гаффской» болезни

Впервые «гафская» болезнь была выявлена летом и осенью 1924 года у населения, употреблявшего рыбу из Фриш-Гаффского залива Балтийского моря (Восточная Пруссия, ныне Вислинский залив в Калининградской области РФ) [25].

По месту возникновения болезнь и получила свое название (от нем. Haff – залив). Другие наименования заболевания произошли также по местам возникновения: вспышка на Юксовском (1934-1936), Сартланском (1947-1948, 1984), Котокельском (2011) озерах.

Первая вспышка наблюдалась преимущественно среди рыбакского населения, которое, согласно литературным источникам, употребляло в пищу щуку, судака и угря. Немаловажным является факт гибели домашних животных, а также рыбоядных птиц близ залива.

После первой вспышки в период с 1924 по 1935 года немецкими учеными было опубликовано около семидесяти работ с выдвижением различных теорий этиологии. Первой теорией, однако, принято считать предположение о причастности сточных вод промышленных предприятий [52]. В 1932 году выдвинуто суждение о возникновении «гаффской» болезни в заливе из-за поступления в него отходов производства целлюлозы [52], конкретно смоляных кислот. Однако эти теории были опровергнуты, поскольку озера Сартлан и Юксовское, на которых вспышки «гаффской» болезни происходили в 1947-1948, 1984 годы и 2008-2010 года соответственно, не имели промышленного загрязнения [21, 22, 50, 102].

Вторая вспышка «гаффской» болезни произошла на территории нынешней Российской Федерации в 1934-36 годах, на тот период токсичность была обнаружена у рыб, выловленных из озера Юксовское Ленинградской области. В период этой вспышки Ленинградским облздравотделом была организована экспедиция, целью которой явилось изучение этиологии и клинических признаков этого неизученного заболевания. Учеными вышеупомянутой организации были проведены эпидемиологические обследования жителей близлежащих деревень, а также экспериментальное изучение причин и условий возникновения болезни. В 1937 году состоялась конференция среди ученых Института им. Пастера, на которой были освещены итоги проведенных исследований [52].

В ходе данной конференции ученые безоговорочно приняли решение, что «юксовская» болезнь является самостоятельным специфическим заболеванием и

должна рассматриваться отдельно от «гаффской» болезни. Исследователи выяснили, что клиническая картина этого нового заболевания заключалась во внезапных острых мышечных болях и изменении цвета мочи. Гибель больных людей наступала по причине удушья. Также наблюдалось множественное проявление заболевания у человека, что выражалось в появлении приступов заболевания в различные сроки. В семьях, где регистрировались заболевшие, также отмечался падеж домашних кошек, кормящихся обедками, в т.ч. рыбой, со стола. У кошек основным клиническим признаком являлся паралич тазовых конечностей [52].

Основным источником токсина для человека оказалась молодь окуня, после употребления которой в течение нескольких часов проявлялись клинические симптомы болезни. Также отмечается, что, несмотря на употребление рыбы наравне с взрослым населением, у которого наблюдались приступы болезни, дети до десятилетнего возраста не были предрасположены к заболеванию [52].

Вспышка «юковской» болезни была ликвидирована лишь после изъятия молоди рыбы в 1934 году, которую в дальнейшем использовали для проведения биологических проб на кошках. Суть биологической пробы заключалась в скармливании лабораторным животным (кошкам) изъятой молоди окуня с целью получения у них основных симптомов болезни — параличей. Проведенная биологическая пробы оказалась положительной. Было выяснено, что токсическое вещество, находится главным образом в жире и внутренних органах рыбы, является термоустойчивым, а также лишается токсичных свойств по истечении шести месяцев [52].

В период вспышки было замечено нетипично яркое цветение воды, что свидетельствует о развитии сине-зеленых водорослей и других объектов фитопланктона [40, 52, 72, 105, 117]. Токсические виды данных цианобактерий могут выделять, а рыба соответственно накапливать, токсины, которые влияют на выработку тиамина. Авитаминоз В1, вызванный на этом фоне, проявляется у рыб потемнением тела, параличами и конвульсиями, во время которых и происходит гибель. Однако цветение воды — это нередкое явление, особенно для стоячих

водоемов, при котором лишь в единичных случаях, считающимися совпадениями, происходит гибель рыб, когда в большинстве своем этого не происходит [22].

Аналогично в 1954 году ученые предположили, что изменение гидрологических условий водоемов может влиять на разрастание сине-зеленых водорослей. Цветение воды происходит в летне-осенний период, когда температура воды достигает своего максимума [52]. Также большое влияние оказывают сточные воды, содержащие пестициды, а конкретно карбаминовая кислота, которую используют для борьбы с вредителями и болезнями растений, а также с переносчиками опасных заболеваний человека и животных. Данное предположение было выдвинуто после вспышки «гаффской» болезни на озере Котокельское в Бурятии, когда специалисты ветеринарной службы обнаружили в тканях погибшей рыбы карбаматы. В патологоанатомическом заключении погибшего больного также была установлена положительная реакция на производные карбаминовой кислоты [23, 58, 86].

В 1936 году на основании данных, полученных при изучении ила с Юксовского озера, была выдвинута гипотеза об этиологии заболевания – микроскопические грибы спорыньи, поражающие семена тростника и камыша на берегу, влияют на токсичность рыбы [22, 52, 105]. Подкрепление этой гипотезы видели в высоком поражении спорыней тростника, растущего по берегам озера Юксовское, а также затем и на озерах Сартлан и Убинское [22]. Однако имеются данные о том, что берега озера Юксовское не содержали в большом количестве зарослей камыша, так как являлись посевной площадкой. В дальнейшем эту гипотезу также изучали в 1958 году [22, 105].

В 1935 году предположили, что механизм развития указанного заболевания связан не с воздействием токсина, а с аллергической реакцией организма на вещества, находящиеся в воде и донных отложениях залива. Сенсибилизация происходит из-за потребления большого количества сырой рыбы. Однако подтвердить эту гипотезу экспериментально не удалось. Исследования на лабораторных животных выявили у морских свинок симптомы анафилактического

шока, тогда как у кошек чаще наблюдались одышка, рвота и понос. Таким образом, воспроизвести полную клиническую картину «гаффской» болезни не удалось [52].

В 1946 году было отмечено, что заболеванию более подвержены мужчины, особенно если после приема рыбы в пищу производилась тяжелая физическая работа. Также любые виды движений во время приступа болезни, будь то активные или пассивные, обязательно приводят к усилению болевой реакции [117].

В 1942-43 годах в сельской местности Швеции, возле небольшого озера Имсен, произошла следующая вспышка заболевания. Было зафиксировано 11 случаев, из которых 2 закончились летальным исходом. Одновременно наблюдалась высокая смертность среди рыб и перелетных птиц озера, а также среди домашних кошек местного населения. На близлежащей ферме, где животных кормили рыбой, от схожего заболевания погибло много лисиц. В связи с этим возникло предположение, что «гаффская» болезнь может быть связана с наличием в рыбе вещества, инактивирующего витамин В1, по аналогии с параличом Частека у лисиц. Однако такой компонент должен быть термолабильным, поскольку вся съеденная больными рыба была тщательно приготовлена. При этом анализы воды, растений, ила из озера и внутренних органов рыбы не выявили токсинов или инфекционных агентов [128].

В 1946-47 годах в деревнях Укшозеро и Пески в республике Карелия было зафиксировано 24 случая заболевания «гаффской» болезнью. Заболевание характеризовалось внезапными и сильными мышечными болями, которые проявлялись после физической активности. Местные жители сообщали, что с октября 1946 года подобные симптомы наблюдались и у кошек, и к июню 1947 года все кошки в деревнях Укшозеро и Пески погибли. Единственная выжившая кошка страдала от крайнего истощения и паралича задних конечностей. В результате опросов стало известно, что весной и летом этих лет в озере произошла массовая гибель рыбы, и к осени на берег было выброшено большое количество мёртвой рыбы [10].

В работе «Острый алиментарный миозит» (1948) автор описывает известные на тот период данные о «гаффской» болезни и токсичности рыбы, а также освещает

инциденты отравлений с похожей симптоматикой. Все описанные случаи имеют в качестве этиологического фактора семена жабрея, которые попадали в организм в составе пожаренного хлеба, растительного масла или свинины. Схожесть данных токсикозов заключается в проявлении их внезапными болями в мышцах во время физических нагрузок при отсутствии явлений со стороны пищеварительного тракта [115]. В дальнейшем при проведении опытов на кошках, установили, что клиники данных токсикозов различны. Также отмечена низкая чувствительность кошек к жабрею, в то время как к «гаффской» болезни, наоборот, именно кошки, имеют наиболее высокую чувствительность [22, 108].

Довольно часто вспышкам заболевания предшествует повышение уровня воды в весенне-летний период, при котором происходит затопление близлежащих к водоему участков, следующее за регистрацией наиболее низкого уровня воды в водоеме [22]. Данное явление было зарегистрировано на озерах Сартлан и Убинское [22].

На озере Сартлан Новосибирской области «гаффская» болезнь была зарегистрирована дважды: 1947-48 гг. и в 1984-86 гг. За период этих вспышек ученые отработали все известные на то время теории этиологии, при этом было выявлено затопление близлежащих болот до начала вспышки, а также тростник, произрастающий на берегу озера, был поражен спорыней. После вспышки на озере Сартлан были проведены работы по осушению и засеванию многолетними травами прилегающих болот, что в дальнейшем, возможно, послужило отсутствию вспышек «гаффской» болезни среди населения [10, 22, 45].

1960-65 года характеризовались появлением «гаффской» болезни в Житомирской и Харьковской областях Украины [18, 55].

Группа ученых в 1965 году экспериментальным путем вызвала у подопытных животных – мышей и кошек, - симптомы «гаффской» болезни. В это время предполагалось, что токсический агент – это неизвестное жирорастворимое, термостабильное вещество пресноводных водорослей, который концентрируется в водной среде [55, 122].

В Каргапольском районе Курганской области на озере Иткуль также была зафиксирована вспышка «гаффской» болезни в 1970-72 годах. Во время вспышки не было зарегистрировано летальных случаев заболевания среди людей, однако погибло около 100 кошек, 6 собак и 2 свиньи [18, 102, 109].

На озере Большое Островное Алтайского края «гаффская» болезнь регистрировалась в 1975-76 гг. [19].

Следующая вспышка произошла в 1984-86 гг. на озере Убинское Новосибирской области, во время которой было зарегистрировано 115 случаев заболевания человека, количество летальных случаев составило шесть. Считается, что «гаффская» болезнь на этом озере возникла при затоплении близлежащих болот, произошедшем после длительной межени [3, 19, 102].

По данным некоторых источников, вспышка «гаффской» болезни на Сартланском озере дала ей официальное медицинское название – алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия.

В различных штатах США случаи «гаффской» болезни после употребления в пищу гидробионтов, чаще рыбы-быка (рыба-буйвол, буффало), регистрировались с 1984 года. 1984 г – Техас, 2 случая; 1985 г. – Лос-Анжелес, 2 случая; 1986 г. – Сан-Франциско, 2 случая; 1997 г. – 6 случаев в Калифорнии и Миссури; 2001, 2008, 2013-14 гг. – Северная Каролина [141, 142, 146, 171].

В 2001 году в госпитали Луизианы были доставлены пациенты с подозрением на инфаркт миокарда. Из прочих клинических признаков, по сообщениям Центра общественного здравоохранения, были отмечены одышка, тошнота, боли в груди и усиленное потоотделение, - все симптомы возникли после употребления в пищу вареных раков, купленных у одного и того же продавца морепродуктов, что может свидетельствовать о еще одной незафиксированной вспышке «гаффской» болезни [122].

В Тюменской области первая вспышка была зафиксирована в 2000-2002 гг. среди жителей поселков Нариманова и Новотарманский вследствие употребления карасей, выловленных в озерах Тарманской группы в западной части Тарманского болотно-озерного комплекса. Так называемый Тарманский очаг состоял из

следующих озер: Большое, Среднее, Нижнее Тарманское, Копанец, Шайтанское и сетью осушительных Наримановских каналов [15, 22, 23, 87, 88, 102].

Многие из существующих гипотез этиологии «гаффской» болезни проанализированы в период Тарманской вспышки, но экспериментально ни одна из теорий не была подтверждена, в частности теория о сточных водах, отравлении спорыней и токсинами сине-зелёных водорослей [22].

Данная вспышка активно изучалась учеными Всероссийского НИИ ветеринарной энтомологии и арахнологии и Госрыбцентра, целью которых было выяснение причин возникновения «гаффской» болезни на озерах Тюменской области. В этот период Бурундуковой Т.С. и Размашкиным Д.А. (2005) была выдвинута еще одна теория касательно этиологии [22]. Предшественником данной вспышки «гаффской» болезни было повышение уровня воды в группе озер и, как следствие, затопление близрасположенных территорий. В связи с этим, было проведено исследование флоры затопленных участков для выявления растущих здесь токсичных растений. Из найденных растений наиболее подходящим по симптоматике отправления оказался хвощ речной *Equisetum fluviatile* L. Еще одной предпосылкой для изучения данной теории явилась схожесть клинических признаков отравления хвощем у лошадей с таковой у кошек при «гаффской» болезни. На основании выделенных фактов были проведены биологические пробы на лабораторных мышах, что позволило экспериментально доказать схожесть данных токсикозов. Таким образом, было выяснено, что рыба приобретала токсические свойства за счет подъема уровня воды в водоемах и затопления земель с произрастающим на них хвощем. В связи с этим обстоятельством была выдвинута теория о влиянии токсина хвоща речного на этиологию [15, 22, 88, 102].

В настоящее время выявлено несколько очагов распространения «гаффской» болезни в Тюменской области – это озера Андреевское (с 2019 года), Ишменевское (с марта 2021), Иземетское (с 2022 года) и Эйхлыкуль (с 2023 года). Из озер были отобраны пробы с целью определения источника заболевания. В настоящее время эти озера считаются неблагополучными по АТПМ, использование их для вылова

водных биоресурсов запрещено. Запрет на вылов рыбы будет снят после получения 2-х отрицательных биологических проб [1, 22, 33, 34, 92].

В 2008-2010 гг. в Республике Бурятия также была зафиксирована вспышка «гаффской» болезни на озере Котокель. При выяснении этиологии заболевания в условиях протекающей вспышки было проведено изучение теории Бурундуковой Т.С. о влиянии хвоща речного. В процессе проведенных биологических проб с лабораторными крысами, было выяснено, что хвощ действительно обладает токсичными свойствами по отношению к животным, но не вызывает миоглобинурию и рабдомиолиз, вследствие чего не может являться этиологическим фактором. В этот же период, на основе результатов патологоанатомических вскрытий рыбы, была высказана теория о влиянии карбаминовой кислоты на этиологию заболевания [86, 118].

В 2009, 2016-17 и 2020-21 гг. в Сальвадоре были зарегистрированы вспышки «гаффской» болезни. В результате последнего случая была выдвинута гипотеза, что болезнь может быть вызвана отравлением палитоксином, присутствовавшим в морепродуктах. Палитоксин относится к самым сильным и сложным белковым токсинам природного происхождения. Продуцентами данного токсина являются морские динофлагелляты рода *Ostreopsis*, зоантиды (т. е. *Palythoa*) и, возможно, цианобактерии рода *Trichodesmium*, распространенные в тропических и субтропических водах, включая побережье Бразилии [50, 68]. Аналоги палитоксина часто являются причинами отравления людей, в том числе со смертельным исходом, однако подтверждение их наличия в образцах морепродуктов происходит редко [22].

В связи с недостаточностью оснащения лабораторий, низкой эффективностью известных методов обнаружения веществ, палитоксин довольно сложно выделить из образцов, что не позволяет доказать или опровергнуть предложенную теорию.

В Китае вспышки «гаффской» болезни возникают с 2000 года, когда она была обнаружена в Пекине. В дальнейшем вспышки возникали в Ляньчжоу и Ляннане, провинция Гуандун, в 2009 г., а также в провинциях Цзянсу-Нанкин, Янчжоу,

Хуайань и Яньчэн. С 2010 года отдельные случаи регистрировались и в других городах, таких как Шицзячжуан, Юэян, Шанхай, Уху, Баодин, Шэнъчжэнь и Гонконг (где случаи были завозными из Шэнъчжэня). Вспышки обычно возникали летом и были связаны с употреблением раков [131].

В 2009 году в Японии были зафиксированы случаи заболеваний, возникшие после употребления в пищу рыб-кузовков. Все они сопровождались выраженной мышечной болью, появлением «черной» мочи, повышенным уровнем креатинфосфокиназы и отсутствием нейротоксических явлений. В ходе исследования случаев было установлено, что причиной интоксикации является миотоксин, который накапливается в морских рифовых рыbach [122].

Учитывая историческую справку о «гаффской» болезни, можно выделить следующие теории этиологии:

1. О влиянии сточных вод промышленных предприятий;
2. О токсичности спорыни;
3. Об отравлении рыб токсинами сине-зеленых водорослей при цветении воды;
4. Влияние семян жабрея, или пикульника;
5. Токсин хвоща речного;
6. Теория о палитоксине.

Отсутствие достоверных сведений о причинах возникновения «гаффской» болезни не позволяет сосредоточить усилия на профилактических мероприятиях, возможно фиксировать случаи возникновения и оказывать симптоматическую помощь пострадавшим. Отсутствие доказательств может быть объяснено сложностью получения образцов, недостаточностью оснащения лабораторий и несовершенностью используемых методов. Также стоит учитывать тот факт, что в некоторых исследованиях не удалось обнаружить какие-либо биотоксины, независимо от используемого теста. Учитывая отсутствие достоверных данных о возникновении болезни и наличии природного очага, необходимо продолжать исследования по изучению особенностей «гаффской» болезни [22].

1.3 Патогенез «гаффской» болезни

Несмотря на довольно длительную историю существования «гаффской» болезни, патогенез её еще не выяснен и недостаточно изучен. Известно лишь, что в организме рыб токсин накапливается в жировой ткани и внутренних органах, а также является термически устойчивым веществом [22, 23].

При изучении литературных источников было выявлено три существующие гипотезы о патогенезе «гаффской» болезни, которые связаны с накоплением в организме животных и рыб органических веществ: тиаминаизная, таниновая и арахидоновая [22, 23, 49, 72].

Первые две теории связаны с недостаточностью витамина В1 и различаются патогенезом развития данного недостатка, поэтому важным является сравнение клинической картины авитаминоза В1 и «гаффской» болезни. Авивитаминоз В1 вызывает поражение периферических нервов и сердечно-сосудистой системы, а также, вследствие этого, отеки. Характерными являются слабость, утомляемость, одышка и учащение пульса при физической нагрузке, затем появляются симптомы полиневрита, которые включают парестезии и снижение кожной чувствительности. В дальнейшем могут развиваться мышечные атрофии. При «гаффской» болезни же одним из первых клинических симптомов, согласно источникам литературы, является сильная, внезапно появляющаяся боль в мышцах, которая чаще возникает в ногах и пояснице, и с течением болезни поднимается до грудной клетки и рук, затрагивая всю скелетную мускулатуру. В дальнейшем возможно затруднение дыхания и одышка вследствие сильных болей грудных и межреберных мышц. Также имеет место быть слабость, недомогание и головная боль. Основным клиническим признаком является почечная недостаточность, сопровождающаяся изменением цвета мочи на красновато-коричневый и полиурией, переходящей в анурию. У животных также наблюдаются параличи и парезы [22, 23, 49].

Рассмотрим механизмы возникновения В1-витаминной недостаточности согласно каждой теории.

Тиаминазная гипотеза основана на усиленном поступлении и накоплении в организме фермента тиамина и вызываемом в связи с этим авитаминозом В1. Подтверждением этой гипотезы является тот факт, что тиаминаза в высоких концентрациях содержится в объектах окружающей среды, а конкретно в синезелёных водорослях, в нескольких видах хвоща и папоротника, также имеются данные о способности некоторых видов рыб накапливать в себе тиаминазу в достаточно высоких концентрациях [2, 22, 23, 38, 87, 105]. Также некоторые исследователи считают, что тиаминаза может накапливаться в донных отложениях при повторяющихся цветениях воды. Во время вспышки на Тарманских озерах накопление тиаминазы могло произойти вследствие затопления участков с большим содержанием хвоща речного, который является её природным накопителем. Однако, учитывая тот факт, что тиаминаза является ферментом белковой природы, есть сомнения по поводу того, может ли она вызывать болезнь после термической обработки рыбы [22, 23, 49].

Следующая гипотеза – таниновая, также связана с авитаминозом В1, однако в этом случае он вызывается за счет осаждения витамина В1 дубильными веществами, а конкретно танинами. Танины в больших количествах содержатся в коре, древесине и листьях некоторых растений и при длительном их контакте с водой могут экстрагироваться в неё. Этот процесс может происходить при длительном повышении уровня воды в водоемах и затоплении участков, которые при нормальном уровне не подвергаются воздействию воды. По данным источников литературы многим вспышкам «гаффской» болезни предшествовало резкое повышение уровня воды после длительной межени. Также танины являются более термоустойчивыми веществами, чем ферменты, что может объяснить сохранение их токсичности даже после обработки продуктов высокими температурами [22, 23, 49].

В пользу теории о В1-витаминной недостаточности говорит тот факт, что при использовании витаминной, а конкретно тиаминной терапии, выздоровление животных происходило быстрее, чем у больных, не получающих витамины. Также есть данные, что именно с помощью витаминной терапии тюменским ученым во

время тарманской вспышки «гаффской» болезни в 2000-2002 годах, удалось спасти беременную кошку в тяжелой стадии заболевания. В последующем кошка родила 3 котят, 2 из которых были относительно здоровы (если не учитывать наличие пупочных грыж у каждого) и один – мертвый с многочисленными врожденными уродствами. Витаминная терапия применялась не только при лечении животных, больных «гаффской» болезнью, но и при лечении людей и показала положительные результаты [22, 23, 49].

Третьей теорией патогенеза является арахидоновая, которая заключается в накоплении в организме жирных кислот, в частности арахидоновой. Данная кислота является полузаменимой в человеческом организме, так как может синтезироваться из линолевой кислоты посредством удлинения цепи. Для кошек же, которые являются наиболее чувствительными к токсину «гаффской» болезни живыми существами, она является незаменимой кислотой. Арахидоновая кислота играет в организме огромную роль, так как является предшественником эйкозаноидов. В животном организме она содержится в жире, а также мозге и печени. Однако в свободном состоянии, то есть в составе свободных жирных кислот, в избыточном количестве арахидоновая кислота может нарушать структуры и функции клеточных мембран [22, 23, 49].

Исходя из того факта, что кислота накапливается преимущественно в гидрофобных тканях организма, что соответствует особенности токсина «гаффской» болезни, который накапливается преимущественно во внутренних органах и жировой ткани рыб, было сделано предположение о ее роли в этиологии этого токсикоза. Однако экспериментально не было доказано накопление арахидоновой кислоты в тканях токсичных рыб и больных млекопитающих, что ставит под сомнение действенность данной теории [22, 23, 58, 73, 101].

В организме человека токсин, вызывающий «гаффскую» болезнь, тропен на поперечно исчерченные мышцы, и повреждает их, вызывая рабдомиолиз с высвобождением миоглобина, гликогена, креатинфосфориназы и других ферментов мышечных клеток, особенно лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Также в мышцах происходит накопление молочной кислоты. Высвобожденный миоглобин

вызывает миоглобинурию. Миоглобин в кислой среде выпадает в виде кислого гематина, который может закупоривать почечные канальцы, в клинических симптомах это проявляется в виде полиурии, сменяющейся на анурию. Также миоглобин и продукты его распада повреждают эпителий почечных канальцев, что и обуславливает острую почечную недостаточность [22, 23, 40, 49, 58].

За годы изучения «гаффской» болезни учеными со всего мира было выдвинуто множество теорий об этиологии и патогенезе этого токсикоза, которые были объединены и структурированы в представленные теории патогенеза. Однако в литературных источниках по-прежнему нет точного ответа на вопрос касаемо причин и механизмов развития интересующего нас токсикоза.

1.4 Факторы и предикторы вспышек «гаффской» болезни

Изучение литературных источников позволило выявить предикторы «гаффской» болезни, возникновение которых на водоемах может сигнализировать о начале вспышки данного заболевания. Данные признаки были отмечены в предыдущих параграфах, однако они нуждаются в тщательном рассмотрении [25].

В первую очередь стоит отметить раннее повышение уровня воды в водоемах, которое иногда происходит после длительной межени, то есть критического снижения уровня воды. Вследствие выхода воды за пределы береговой линии происходит затопление рядом располагающихся территорий, особенное внимание следует уделить затоплению болотистых местностей и зон, с произрастающими на них ядовитыми растениями (в частности, по теории некоторых авторов - хвоща речного). Подъем уровня воды в водоемах - озерах и реках, может происходить по различными причинам: таяние снега на обширных равнинных площадях или горных ледников, обильные осадки, сток воды из болот в озеро и т. д. В качестве примера можно обозначить озеро Убинское Новосибирской области, а также систему Тарманских озер Тюменской области [15, 39, 88].

Предрасполагать к образованию токсина «гаффской» болезни может наличие техногенного изменения и загрязнения окружающих территорий. Особенно наличие целлюлозных предприятий, осуществляющих сброс отходов в близлежащие водоемы, как это происходило во время первой вспышки «гаффской» болезни во Фриш-Гаффском заливе. Также к изменениям техногенного характера можно отнести любое вмешательство человека в естественное русло рек - установка плотин, дамб и т. д. [22].

Иногда влияние оказывает также быстрое потепление воды, что способствует быстрому и излишне буйному развитию сине-зеленых водорослей, то есть ее «цветению» [22, 27, 49, 72]. По одной из теорий именно токсин некоторых видов сине-зеленых водорослей является предшественником токсического начала «гаффской» болезни.

Некоторые из неблагополучных озер до начала вспышки характеризовались высокой летальностью рыб, трупы которых течением выбрасывает на берег. Особенно большое количество павшей рыбы по берегам водоемов отмечают в весенне-летний период.

Также на берегах неблагополучных водоемов в начале вспышки заболевания находят ослабленных или павших рыбоядных птиц. Спустя некоторое время птицы полностью покидают токсичный водоем и возвращаются только к концу вспышки [25, 30].

Согласно лабораторным исследованиям, в воде неблагополучных водоемов обнаруживали высокие значения органического вещества, что также можно считать предиктором предстоящей вспышки.

Предшествует заболеванию людям гибель животных, которые живут рядом с человеком и питаются рыбой, в частности – кошек, перед гибеллю у которых наблюдается паралич тазовых конечностей [25, 72].

1.5 Эпидемиологические ретроспективные данные по «гаффской» болезни

Этиологическим фактором «гаффской» болезни является невыясненный токсин, который по неизвестным причинам накапливается в рыбе и ракообразных. Заболевание возникает через несколько часов после употребления в пищу даже термически обработанной рыбы, при этом температура обработки (воздействие высоких или низких температур) не имеет значения. За сто лет, прошедших со дня первой вспышки, было выяснено, что летальность составляет 1-2%.

«Гаффская» болезнь возникает спорадически или в небольших группах, которые состоят чаще из рыбаков. Большинство случаев связано с употреблением вареной пресноводной рыбы, однако есть данные о возникновении заболевания после употребления в пищу ракообразных и некоторых видов морских рыб.

Ранние эпидемии в Европе, России и Швеции были связаны с употреблением в пищу одних и тех же приготовленных видов пресноводного угря (*Anguilla anguilla*), щуки (*Esox spp.*) и налима (*Lota lota*). С этого времени во всем мире возникали эпидемии и спорадические случаи. В Соединенных Штатах болезнь чаще всего ассоциируется с рыбой-бульголом (*Ictalurus cyprinellus*), атлантическим лососем (*Salmo salar*) и вареным красным болотным раком (*Procambarus clarkii*); в Китае - помфret пресноводный (*Collossoma brachypotum*); в Бразилии — амазонская пресноводная рыба (*Mylossoma duriventre*); а в Японии вареная или сырая коровья рыба (*Umisuzume, Lactoriadiaphana*).

Далее приведен ретроспективный анализ известных вспышек «гаффской» болезни, начиная с момента ее возникновения. Однако в связи с трудностями идентификации данного заболевания и неполнотой доступных источников вероятность достоверности может быть несколько снижена.

Первые сообщения о заболевших людях появились в 1924 году в Кенигсберге, Германия (ныне Калининград, Россия) на Балтийском побережье среди рыбаков и жителей северной части Фриш-Гаффского залива. Вспышка характеризовалась внезапно наступающей мышечной скованностью и изменением

цвета мочи. Заболеваемость, согласно некоторым авторам того времени, была высокой. Рыболовы уходили вечером на работу, а к утру у них развивалась мышечная слабость вплоть до потери сознания. Боль была настолько сильной, что больные старались избегать всяких движений, даже пассивных. Также отмечалось затруднение дыхания и изменение цвета мочи, которое проявлялось после анурии некоторой длительности. При этом часто описывается, что после выздоровления наступали повторные приступы слабости и болей. Всего за три вспышки здесь (1924-27, 1932-34 и 1939-40) было зарегистрировано более чем 1100 случаев, из которых 18 оказались с летальным исходом [13, 18, 105, 117, 129, 132, 144].

В период с 1934 по 1936 года произошла «юковская» вспышка заболевания. Преимущественно заболевали взрослые, в частности мужчины. Приступ заболевания проявлялся в основном в период физической активности: «у рыбаков во время ловли рыбы неводом, у велосипедистов во время усиленной езды, у крестьян района Гаффа и колхозников Юковского района во время усиленных полевых работ». В этот период заболевание исчислялось десятками случаев, по некоторым данным их количество достигло 400, из которых по разным источникам 6 или 8 случаев закончились летально [9, 18, 50, 122, 129].

В 1942 году вспышка «гаффской» болезни возникает в Швеции, озеро Имсен (рисунок 1). Это небольшое озеро к югу от шведского города Мариестада, в провинции Скараборг. Это мелкое болотистое озеро длиной около 8 км и шириной 3 км. Из рыбы здесь в основном добывали щуку, но ловились также окунь, лещ, плотва, угорь и налим [18, 122, 128, 129].

В период этой вспышки известно 11 случаев заболевания «гаффской» болезнью. Два из них закончились летально, в одном случае причиной гибели стала уремия, а в другом - сепсис с поражением почек и гематурией. При исследовании этих случаев было выяснено, что чаще всего больные употребляли в пищу печень налима, но также были случаи употребления мяса налима и щуки [18, 122, 128, 129].



Рисунок 1 – Озеро Имсен, Швеция (фото взято с сайта 2gis - <https://2gis.ru>)

В 1946-47 годах данное заболевание было замечено среди рыбаков в деревнях Укшозеро и Пески Медвежьегорского района, Республика Карелия. Неблагополучным на тот момент оказалось озеро, на берегах которого и располагались указанные деревни, так называемое Укшозеро (рисунок 2). При исследовании этиологического фактора, который вызывал заболевание у человека, было отмечено, что таковым является рыба семейства окуневых. Важным является тот факт, что к приезду врачебного отряда Министерства Здравоохранения в деревнях не осталось кошек, которых не поразило бы заболевание. В период данной вспышки было зарегистрировано 24 пострадавших, болезнь закончилась выздоровлением [10, 18, 122, 129].

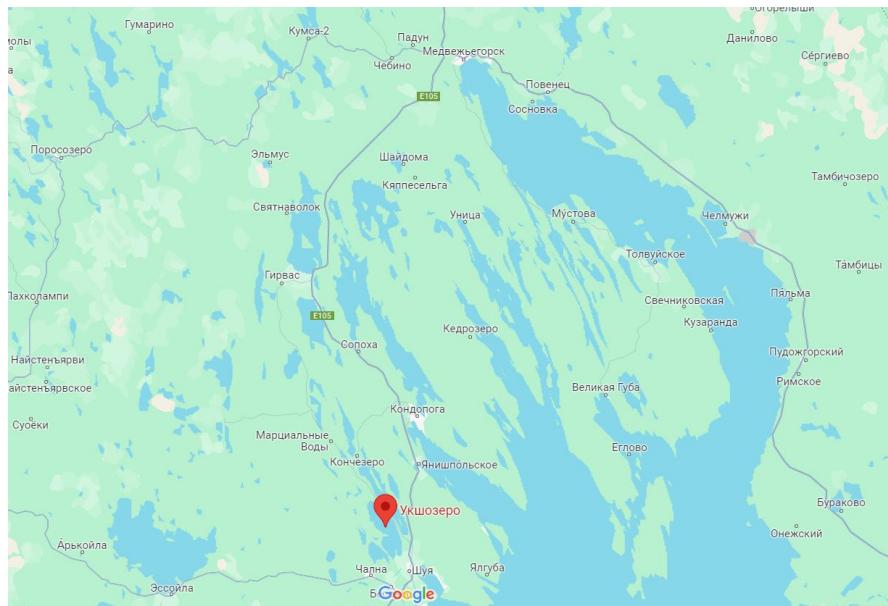


Рисунок 2 – Озеро Укшозеро, Медвежьегорского района, республика Карелия, Россия (фото взято с сайта 2gis - <https://2gis.ru>)

На озере Сартлан (рисунок 4) Новосибирской области вспышки «гаффской» болезни регистрировались дважды: первый раз – в 1946-48 годах, затем в 1984-86 гг. [4, 18, 45, 73, 122, 129].

В литературе нет данных о количестве случаев, которые регистрировались в период первой вспышки «сартланской» болезни. Однако в это время была отмечена сезонность заболевания – весенне-осенняя. Была составлена кривая заболеваемости, которая характеризовалась следующим образом. Отмечено два периода, в которые происходили заболевания - с 12.1946 по 08.1947 года и с 11.47 по 06.48 гг. При этом в период второй вспышки кривая имела две наивысших точки - 12.47-02.48 и 03-05.48 [4, 18, 45, 122, 129].

В период данной вспышки также отмечалось, что часть населения, занимающаяся физическим трудом, была более подвержена заболеванию - приступы мышечных болей наблюдались преимущественно во время наибольшего физического напряжения. Интересным является факт того, что соседнее озеро - под названием Чаны - не обладало токсичностью [45].

В итоге данных вспышек было отмечено 120 случаев заболевания, 6 из которых с летальным исходом [4, 18, 73].

В Житомирской и Харьковской областях Украины также происходили вспышки «гаффской» болезни в период с 1960 по 1965 гг., однако информации о заболеваемости и летальности в этот период нет в открытом доступе [70, 102].

В Курганской области на озере Иткуль в 1970-72 гг. также регистрировалась «гаффская» болезнь. Точного количества пострадавших в литературных источниках не указано, однако летальных исходов в этот период зарегистрировано не было. Однако наряду с заболеванием классически восприимчивых животных устанавливали болезнь свиней и собак в этом районе [102, 109].

В 1975-76 гг. токсикоз был зарегистрирован в Алтайском крае, на озере Большое Островное (рисунок 3), однако более подробной информации по вспышке и ее ликвидации нет [18, 61, 122].

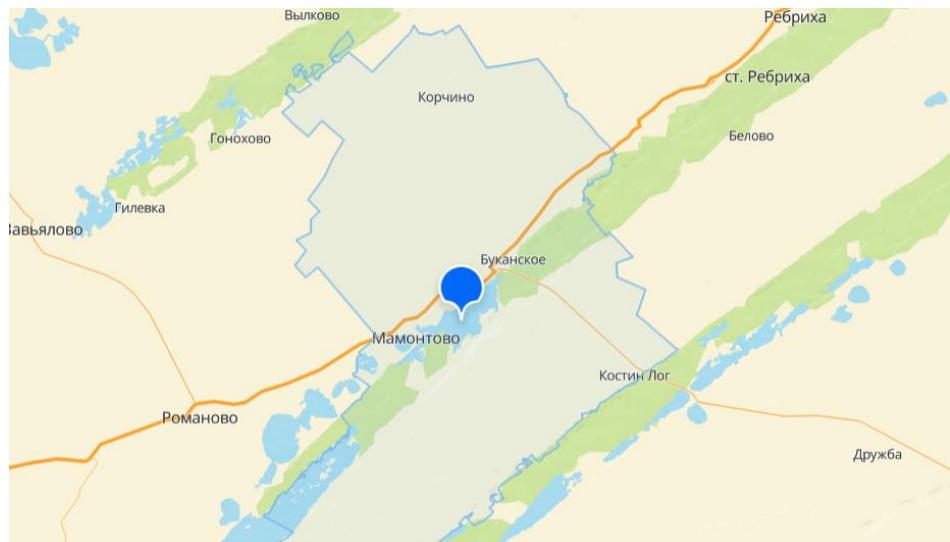


Рисунок 3 – Озеро Большое Островное, Мамонтовский район, Алтайский край, Россия (фото взято с сайта 2gis - <https://2gis.ru>)

В Новосибирской области в 1984-86 гг., наряду со вспышкой на озере Сартлан, также токсичность была обнаружена на озере Убинское (рисунок 4) [18, 26, 73, 122]. Интересным является тот факт, что данные озера не имеют связи друг с другом.

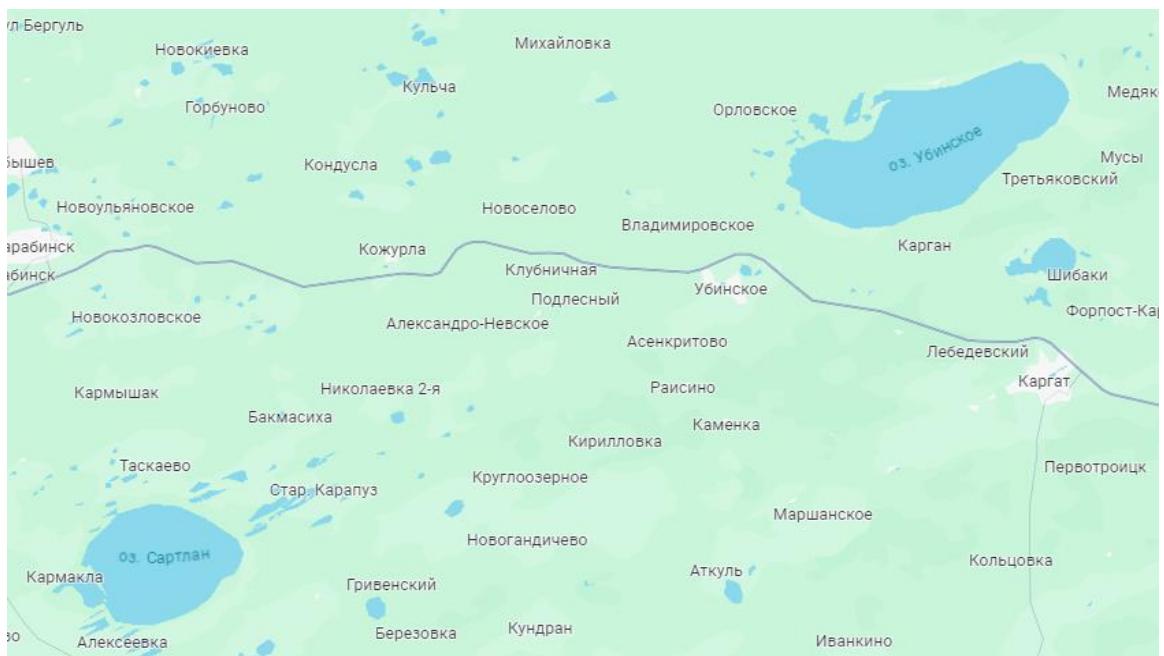


Рисунок 4 – Озера Сартлан и Убинское, Новосибирская область, Россия
(фото взято с сайта 2gis - <https://2gis.ru>)

В период вспышки на Убинском озере было зарегистрировано 115 случаев заболевания, из которых 6 закончились летально [3, 4, 18, 25, 122].

По литературным данным около 14% пациентов во время вспышек в Новосибирской области страдали от острой почечной недостаточности [25, 73]. Здесь же сказано, что АТПМ была вызвана употреблением в пищу сига [18, 73, 103].

В США первые случаи возникновения «гаффской» болезни были отмечены в 1984 году, и до 2000-х было зарегистрировано 12 случаев - два в штате Техас в этом году, затем в Лос-Анджелесе (1985 г., два случая) и Сан-Франциско (1986 г., два случая), 1997 год - шесть случаев в Калифорнии и Миссури. Во всех случаях заболевания человек употреблял в пищу рыбу - рыба-бык\буффало [92, 123, 129].

Отличительной особенностью «гаффской» болезни в США является отсутствие неблагополучного водоема. Это объясняется тем, что коммерческий вылов рыбы в основном происходит в прибрежных океанских водах либо в крупных реках [166]. Например, было выяснено, что токсичная рыба-бык, употреблявшаяся в пищу больными в 1997 году, была выловлена в реках Луизианы,

озерах и реках в окрестностях Сент-Луиса, штат Миссouri [129, 154]. Однако конкретные водоемы установлены не были. В районах, где была поймана рыба-бульвол, не было отмечено случаев гибели рыбы или животных. Опрос пациентов показал, что перед употреблением рыба прошла термическую обработку - была пожарена или сварена в течение 3,5 часов.

Десять из двенадцати случаев «гаффской» болезни, зарегистрированных в США с 1984 по 2000 гг., произошли в период с марта по август; восемь из 12 пациентов являлись жителями Калифорнии, хотя рыба-бульвол была поймана в водах Луизианы или Миссouri.

В 2001 году в Луизиане были зарегистрированы девять случаев «гаффской» болезни у пациентов, проживающих в 30 милях друг от друга, о чем сообщило Управление общественного здравоохранения. Все пострадавшие сообщали о болях в груди, одышке, потливости и тошноте, возникших после употребления вареных раков, купленных у одного и того же местного продавца морепродуктов, однако предположительным диагнозом был инфаркт миокарда [18, 30, 92, 131].

Всего до 2015 года было зарегистрировано 29 случаев «гаффской» болезни на территории Соединённых Штатов. Большинство случаев были зарегистрированы после употребления рыбы-бульвола, раков или атлантического лосося. Учеными также была выявлена сезонность болезни - весна-лето [138-141, 155].

На территории Тюменской области первые случаи заболевания «гаффской» болезнью зафиксированы в 2000 году, тогда вспышка этого токсикоза продлилась 4 года, до 2004 года. Неблагополучие по заболеванию было установлено на Тарманском болотном массиве (рисунок 5), который включает несколько озер (Большое, Среднее, Нижнее Тарманское, Копанец, Шайтанское) и сеть осушительных каналов. Изучением «гаффской» болезни в этом районе занимались ученые Всероссийского НИИ ветеринарной энтомологии и арахнологии совместно с учеными Федерального Государственного Унитарного предприятия «Госрыбцентр».

Всего за период действия Тарманского очага заболевание зарегистрировали у 32 человек [50]. Этиологическим фактором являлся карась, выловленный из неблагополучных озер.

Всего к этому периоду от «гаффской» болезни пострадал 1931 человек, 39 случаев закончились летально [102].

Как и во многих предыдущих вспышках, токсикоз сначала регистрировался среди домашних животных - кошки и собаки (в основном, среди кошек), которых кормили рыбой, приобретенной у уличных торговцев. Только в первые два года неблагополучия было зарегистрировано около 300 случаев заболевания кошек, из которых около 200 погибли [15, 18, 88, 102].

С целью выяснения этиологии данного токсикоза проводились экспериментальные работы с постановкой биологических проб на кошках и белых мышах. Было начато изучение влияния водной и прибрежно-водной растительности на возникновение алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии, в частности доказана причастность хвоща речного к формированию токсичности озер Тарманского очага [15, 88].

По результатам проведенных работ была разработана МУ 13-5-2/2015 Методика определения в рыбе токсических веществ, вызывающих алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию (АТПМ) у человека и животных на белых мышах, утвержденной Минсельхозом России от 23.10.2003 года [1, 15, 25].

Следующая по хронологии вспышка произошла также на территории Российской Федерации, в Республике Бурятия, в населенных пунктах, расположенных на берегах озера Котокель (рисунок 6), в 2008 году. Котокельское озеро расположено близ восточного побережья Среднего Байкала между речными устьями Турки и Кики [30, 58, 79, 122, 129]. Вследствие этого крайне важным являлось нахождение причин токсичности озера и разработка рекомендаций по его оздоровлению.

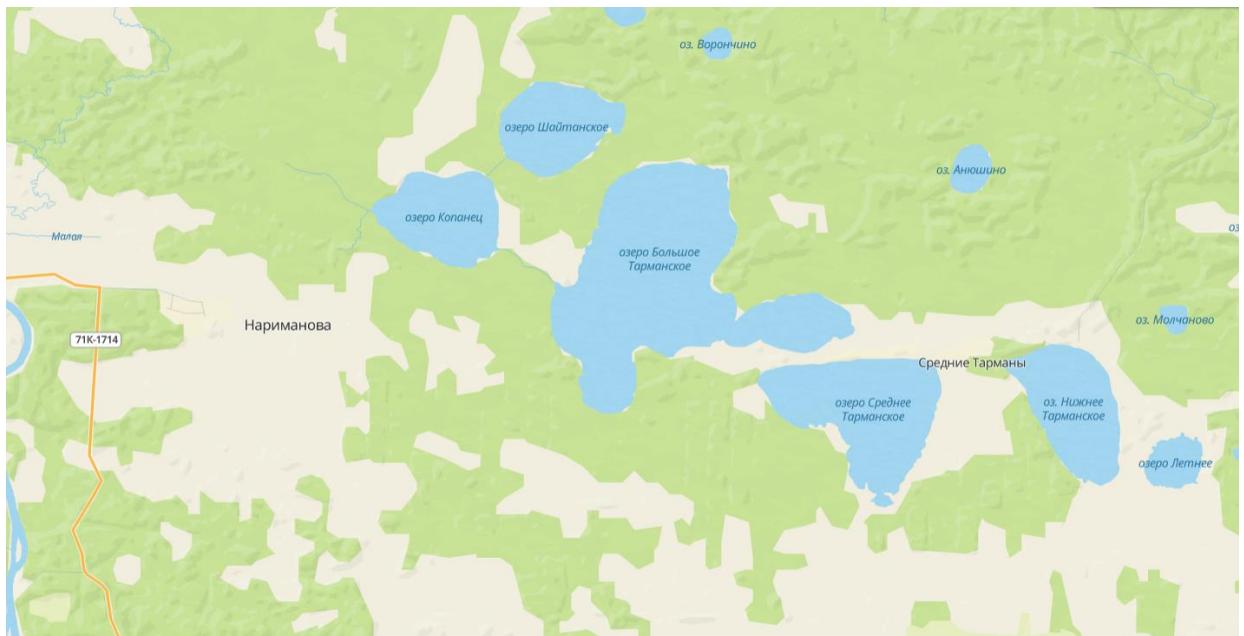


Рисунок 5 – Тарманский болотно-озерный комплекс, Тюменская область, Россия (фото взято с сайта 2gis - <https://2gis.ru>)

При изучении этиологии котокельской вспышки учитывался опыт прошлых лет, в частности опыт Тюменской области в борьбе с данным недугом. Было выдвинуто несколько теорий в отношении этиологического фактора: это и чрезмерное развитие сине-зеленых водорослей, и влияние токсинов хвоща речного [58, 86].

Так называемое «цветение» воды - бурное развитие цианобактерий, по соображениям ученых, произошло в результате загрязнения вод озера человеком [116]. До появления на берегах озера «юксовской» болезни здесь существовало более 100 туристических баз, часть из которых не имела должных очистных сооружений, а сточные воды сливалась непосредственно в озеро, что привело к стремительному росту фитопланктона [71].

Хвощ речной также мог стать причиной возникновения «гаффской» болезни в Котокельском озере. Переход токсинов хвоща речного стал возможным после повышения уровня воды в озере и затопления территории его обитания. Однако проведенные исследования опровергли данную теорию - биологические пробы на лабораторных мышах выявили отсутствие проявления симптомов АТПМ после скармливания им отвара хвоща речного [92, 118].

Предшественниками заболевания человека были гибель кошек и собак, питающихся рыбой из озера, а также массовый мор рыбы, который регистрировался в 2009 году. Было установлено всего 24 случая заболевания человека, один из них закончился летально [18, 30].

Согласно рекомендациям, выдвинутым в период вспышки, озеро считается оздоровленным только при получении двух отрицательных биологических проб. Неблагополучие с озера Котокельское было снято в 2016-2019 году. Сейчас озеро Котокель включено в нацпроект «Экология» - федеральный проект «Сохранение уникальных водных объектов» и в 2024 году была проведена расчистка, которая стала завершающим этапом в оздоровлении озера [67, 68].

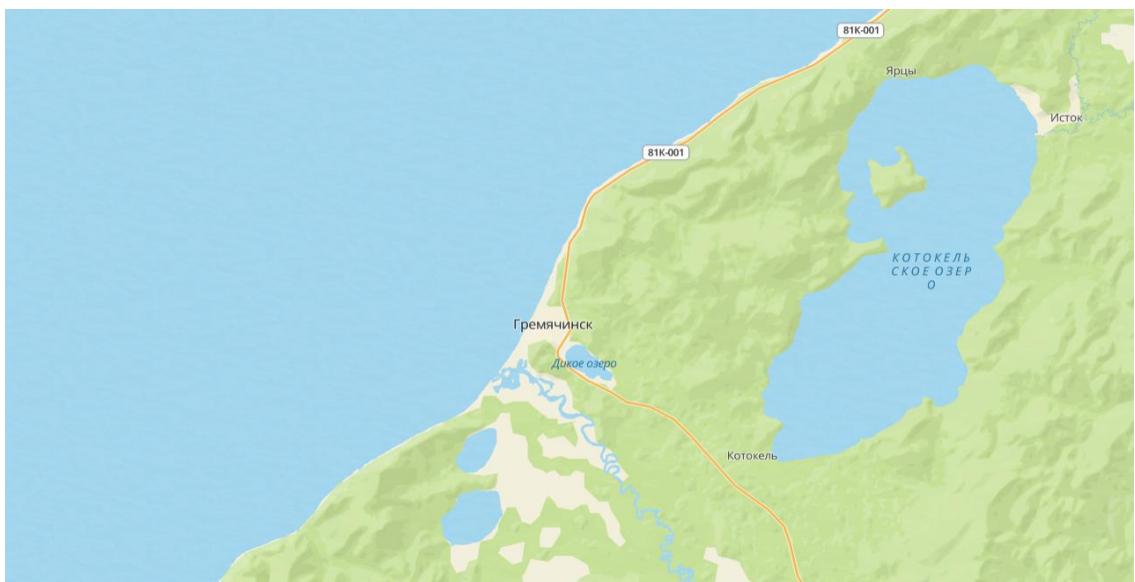


Рисунок 6 – Озеро Котокель, Республика Бурятия, Россия (фото взято с сайта 2gis - <https://2gis.ru>)

В Японии пищевые отравления, вызванные употреблением в пищу рыбы, не являются редкими. Культура питания японцев во многом связана с морепродуктами и зачастую без термической обработки. В результате того, что диагноз «гаффской» болезни основан на клиническом методе диагностики, большое количество случаев пищевых отравлений в Японии связывают с палитоксином, содержащимся в рыбе-кузовке [169, 172]. Если такие случаи также отнести к «гаффской» болезни, то отсчет о возникновении данного недуга на территории Японии начинается с 1992 года (зарегистрировано первое отравление

рыбой-кузовком). В 2007 году был зарегистрирован второй случай отравления рыбой-кузовком [92]. Всего с 1990 по 2008 года в префектурах Нагасаки, Миядзаки, Миэ и Кагосима было зарегистрировано тринадцать случаев пищевых отравлений со схожими симптомами. Двенадцать пациентов из них выздоровели, один погиб в течение двух недель. Этиологию данных случаев отнесли к токсину рыбы-попугая [21, 141].

В октябре 2008 года была зарегистрирована вспышка двадцати семи случаев «гаффской» болезни, которая была связана с употреблением в пищу рыбы *Mylossoma duriventre*, *Colossoma macropomum* и *Piaractus brachypomus* из бразильского региона северной Амазонки. Следующий случай произошел здесь спустя несколько лет - в 2013 году, когда «гаффскую» болезнь диагностировали у 40-летнего мужчины, который в анамнезе имел употребление в пищу рыбы *Mylossoma duriventre* за два часа до появления первых симптомов [21, 173].

В Китае первые сообщения о болезни, вызываемой токсином «гаффской» болезни, датируются 2000 годом и произошли в Пекине. В этот год пострадало шесть человек, летальных случаев зарегистрировано не было. Затем данное заболевание стало регистрироваться на территории Китая чаще в виде единичных случаев, или небольших вспышек, состоящих из 1-9 пострадавших (в среднем два). Последующие вспышки в основном произошли в Ляньчжоу и Ляньнане, провинция Гуандун, в 2009 году, в провинции Цзянсу - Нанкин в 2010 г., 2012 г. и 2014 г., Янчжоу в 2012 г., Хуайянь в 2013 г. и Яньчэн в 2015 году. Изолированные вспышки произошли в других городах с 2010 года - Шицячжуан, провинция Хэбэй (2010 г.), Юэян, провинция Хунань (2010 г.), Шанхай (2013 г.), Уху, провинция Аньхой (2014 г. и 2016 г.), Шэньчжэнь (2016 г.) и Гонконге (два завозных случая из Шэньчжэня) (2016 г.) [18, 122, 129, 131, 132, 133, 151, 152, 161, 163].

Практически во всех случаях этиологическим фактором был представлен рак, который употреблялся в приготовленном виде. Также в случае вспышки в Ляньчжоу причиной отравления был определен пресноводный помфret, а в Юэяне в 2010 году - лобстеры из озера Дунтин [131].

Красный болотный рак *Procambarus clarkii* является наиболее распространенным раком, выращиваемым на фермах в Китае, особенно в среднем и нижнем течении долины реки Янцзы, поскольку условия этих районов благоприятны для его роста и воспроизводства. Раки — пресноводные животные, питающиеся донным отложениеми и водорослями. Как отмечается в некоторых статьях, в последние годы все больше китайцев предпочитают есть раков в течение всего лета и каждый год осенью, что приводит к возникновению «гаффской» болезни, концентрирующейся в этот период [151].

Вследствие того, что чаще количество пострадавших не превышает девяти, следует отметить три вспышки, произошедшие на территории Китая со значительным преобладанием пострадавших: 2009 г. - провинции Ляньчжоу и Ляньнань, 2010 г. - провинции Цзянсу, 2016 г. - провинции Аньхой [131].

В 2009 году заболевание было зарегистрировано в основном среди жителей округа Ляньчжоу и было сосредоточено в городе Цзюбэй, четыре случая зафиксировано в соседнем уезде, Ляннане. Благодаря опросам населения было зарегистрировано 54 случая, из которых 44 пациента были госпитализированы. Также во время сбора анамнеза оказалось, что все заболевшие за несколько часов до появления клинической картины употребляли в пищу пресноводного помфreta (этиологический фактор). Дальнейшее расследование показало, что подозреваемый помфret выращивался совместно с другой рыбой, которая, однако, не имела схожей токсичности. Единственным настораживающим фактором являлось лишь низкая масса рыбы по сравнению с предыдущими годами [152].

Рыба выращивалась в водоеме, на берегу которого был расположен свинарник с поголовьем в 400 голов. Однако для Китая это считается обычной практикой, когда фекалии и отходы животноводства сбрасываются в водоем в качестве корма для рыб. Никаких неожиданных случаев гибели рыб или животных в районе водохранилища не зарегистрировано [152].

В Нанкине, провинции Цзянсу, крупная вспышка «гаффской» болезни была зарегистрирована в 2010 году. В период этой вспышки по разным данным было

зарегистрировано от 24 до 42 случаев. Симптомы у человека развивались после употребления в пищу раков [133, 145, 152, 174, 178, 179, 181].

В 2016 году произошла, пожалуй, самая многочисленная вспышка «гаффско-сартланской» болезни в Китае. Территориально случаи регистрировались вдоль реки Янцзы в провинции Аньхой, большинство в городах Уху и Мааньшане. Всего в период данной вспышки произошло 672 случая, из которых 560 были зарегистрированы на территории вышеназванных городов. Было выяснено, что фактором, способствующим появлению заболевания, явились раки. Во время расследования Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний проводился опрос пациентов, владельцев ресторанов, а также поставщиков и рыбаков раков, употреблявшихся перед заболеванием. Было выяснено, что все раки были отловлены на берегах реки Янцзы и прилегающих к ней канавах, а также большая часть раков были дикими, в частности, китайскими учеными было выяснено, что это вид *Procambarus clarkia* [126, 148, 161].

До вспышки «гаффской» болезни в провинции Аньхой выпали сильные дожди, вызвавшие крупнейшее за последние десятилетия наводнение. В результате дождевые или паводковые воды задерживались в арыках и прудах-отстойниках в течение длительного времени, а количество раков, пойманных в период вспышки было в 5–10 раз больше по сравнению с предыдущими годами. Однако о промышленном или химическом загрязнении реки Янцзы не сообщалось [161].

При описании случаев из Китая можно сделать выводы, что чаще болезнь проявляется после употребления в пищу раков, которые считаются очень популярным блюдом. Чаще поражаются взрослые, которые едят приготовленных раков в большом количестве. Как замечает один из китайских авторов, это может быть связано с тем, что морепродукты не имеют большой популярности у детей [122].

Следующая вспышка была зарегистрирована в Бразилии в 2016–17 гг. Всего было выявлено 67 случаев, последний случай был зарегистрирован 5 апреля 2017 года. Заболевшие употребляли «Ольо де Бой» (род *Seriola*), «Бадехо» (род *Mysteroperca*), а также был один случай употребления рыбы «тилапия» (род

Oreochromis). Все случаи регистрировались на основании клинической картины и результатов лабораторных исследований с изменениями характерными для «гаффской» болезни [122, 127, 130].

После регистрации столь многочисленной вспышки бразильские ученые тщательно следили за появлением в медицинских учреждениях пациентов со схожими симптомами. Благодаря тщательному эпидемиологическому надзору были выявлены случаи заболевания АТПМ после вспышки: в сентябре 2017 года - два случая, через месяц - еще два случая, в декабре - один; затем в 2018 году (сентябрь) - три случая, и в сентябре 2019 года – два [130, 134].

В сентябре 2019 года было доказано, что пострадавшие употребляли рыбу, привезенную с севера-востока Бразилии [124].

В Бразилии была зарегистрирована вторая крупная вспышка изучаемого нами заболевания - с сентября 2020 по январь 2021 гг. был выявлен 21 случай. В период с января по сентябрь 2021 года в Северном, Северо-восточном, Южном и Среднем Западе регионах было зарегистрировано восемьдесят пять случаев заболевания и три случая смерти [92]. Большинство случаев произошло в регионах с более высокой температурой, таких как прибрежные районы северо-востока и районы бассейна реки Амазонки [136].

Все случаи «гаффской» болезни в Бразилии тщательно изучались. При этом было выяснено, что не все, кто употреблял в пищу потенциально зараженную рыбу, испытывали симптомы отравления. Также остатки пищи, содержащей предположительно токсичную рыбу, тщательно исследовались на предмет известных токсинов, но ни один из них не был обнаружен. При исследовании проб, полученных в 2020 году, были обнаружены следы палитоксина [134, 136].

Также в истории Бразилии есть случай массового отравления токсинами цианобактерий, которые попали в организм во время диализа. Из 101 случая 50 оказались с летальным исходом. Данный случай также требует упоминания, по причине того, что одним из этиологических факторов «гаффской» болезни, возможно, являются токсины, продуцируемые цианобактериями [153].

На территории Российской Федерации в период с 2019 года действует вспышка «гаффской» болезни - токсичными озерами являются Андреевское, Ишменевское, Иземетское и Эйхлыкуль Тобольского района Тюменской области - Ачирская вспышка [18-23, 25-30, 49,, 92, 95-97].

Предшественником возникновения заболевания на данных озерах, как и во многих предыдущих случаях, было исчезновение рыбоядных птиц на их территории. Также имела место быть массовая гибель кошек, питающихся рыбой из этих озер.

Первоначально неблагополучие было зарегистрировано на озере Андреевское (с весны 2019 г.), затем на озере Ишменевское (зима 2021 года) и позднее добавились еще два озера - Иземетское и Эйхлыкуль (2023 год). Неблагополучие озер подтверждалось во всех случаях биологической пробой на лабораторных животных - белых мышах. Более подробно эпидемиологическая характеристика текущей вспышки дана в следующем параграфе.

1.6 Эпидемиологические данные в очаге «гаффской» болезни в Тюменской области в период с 2019-2024 гг.

Начиная с 2019 года на территории Тюменской области действует вспышка алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии [22, 23]. За время регистрации Тюменской вспышки была обнаружена токсичность нескольких озер в разное время:

- с октября 2019 года - озеро Андреевское;
- с февраля 2021 года - озеро Ишменевское;
- с февраля 2023 года - озера Иземеть и Эйхлыкуль,

все перечисленные озера находятся в Тобольском районе Тюменской области, в так называемом Заболотье, которое расположено в отдаленных и труднодоступных частях области [18, 19, 25-30, 42, 43, 49, 56, 60, 89-92].

Для подтверждения неблагополучия озер проводились биологические пробы на лабораторных животных, конкретно на белых мышах. Первоначально

лабораторные исследования производились на базе ГАУ ТО «Тюменская областная ветеринарная лаборатория» в соответствии с общепринятой методикой. Согласно проведенным экспериментам, была установлена токсичность вышеперечисленных озер. Дальнейшее изучение текущей вспышки «гаффской» болезни проводилось параллельно на базе лабораторий Государственного аграрного университета Северного Зауралья и в лабораториях государственной ветеринарной службы [25, 29, 30, 41, 120].

Первые подозрения на возникновение «гаффской» болезни в Тюменской области возникли, когда в октябре 2019 года в областную клиническую больницу стали поступать пациенты с ярко выраженными симптомами алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии и обязательным наличием в анамнезе употребления в пищу рыбы за 24-48 часов до начала проявления симптомов [18, 19, 25, 28, 30, 53, 54, 89, 91, 102].

После официального подтверждения неблагополучия озер Тобольского района, тюменскими учеными началось тщательное изучение санитарно-гигиенического состояния водоемов.

При опросе населения было выяснено, что заболеванию человека предшествовала гибель кошек, а также собак, проживающих на территории неблагополучных поселений. Это связано с тем, что озера Андреевское и Ишменевское являются рыбохозяйственными водоемами и, как следствие, населенные пункты, расположенные близ данных озер, представляют собой рыбакские поселения. Рацион жителей данных населенных пунктов - в частности деревни Ачиры, - а также и их домашних животных, в основном состоит из продуктов рыболовного промысла [72, 89, 91, 92].

Также за некоторое время до этого была отмечена гибель и рыбоядных птиц, в основном чаек и уток, которые впоследствии полностью покинули данные водоемы. Одновременно с этим отмечалась гибель мелкой рыбы, что в совокупности с остальными факторами является предшественником возникновения изучаемого заболевания на водоемах [72, 92, 95].

Следует отметить и изменение гидрологического состояния изучаемых водоемов. По данным опроса населения, уровень воды в озере Андреевское в год первичной фиксации заболевания был очень высоким, вода переливалась через дамбу. По причине того, что на изучаемых озерах (Андреевское и Ишменевское) отсутствовали гидропосты, для дальнейшего измерения уровня воды в водоемах они были установлены - на озере Андреевское в октябре 2021 года. И последующие изучения были основаны на данных, получаемых с постов контроля уровня воды. По полученным данным известно, что в 2020 году уровень воды начал постепенно снижаться, однако по-прежнему оставался высоким по сравнению с прошлыми годами. В 2021 году он резко снизился, а весной 2022 года опять фиксировали повышение уровня воды по сравнению с аналогичным периодом в 2021 году [90, 92, 95].

На озере Ишменевское, аналогично ситуации с озером Андреевское, гидрологические посты отсутствовали до начала тщательного изучения водного объекта (октябрь 2021 года). Данные о гидрологическом состоянии водоема в основном получены с помощью опроса населения близлежащих поселений. В 2019-2020 годах регистрировался значительный подъем уровня воды в водоеме. В 2021 году произошло резкое снижение уровня воды, что привело к фиксации самого низкого уровня за все время его наблюдения жителями прибрежных деревень. В 2022 году регистрировалось повышение уровня воды [92, 95].

Исходя из того, что изначально неблагополучие было зарегистрировано на озере Андреевское и лишь несколько месяцев спустя на озере Ишменевское следует предположить, что данные озера должны иметь гидрологическую связь (поверхностную либо с помощью подземных вод). Исходя из литературных данных ток воды из озера Андреевское в озеро Ишменевское на поверхности земли не происходит, связь осуществляется посредством рек: из озера Андреевское вытекает река Алымка, в которую впадает река Иземетка. Из озера Ишменевское вытекает ручей без названия, впадающий в реку Иземетка, которая в свою очередь впадает в реку Алымка [25, 26, 92].

1.7 Клиническое проявление «гаффской» болезни у людей

«Гаффская» болезнь представляет собой форму рабдомиолиза, которая у человека характеризуется внезапным появлением необъяснимой мышечной ригидности и повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке в течении, в среднем, 24 часов (от 2 до 72 часов) после употребления гидробионтов (рыбы, ракообразных), выловленных из пораженных водоемов. Основные симптомы заболевания включают внезапное начало рабдомиолиза с выраженным мышечными болями. У большинства пациентов это сопровождается миоглобинурией, значительным повышением сывороточных уровней КФК и миоглобина (МБ), и потенциальным увеличением уровней других мышечных ферментов (лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ)).

Более восприимчивыми к заболеванию являются взрослые, что может быть объяснено следующим: первое – это небольшое содержание миоглобина в мышцах детей, а также (по заявлению китайских ученых) с иными пищевыми предпочтениями среди детей, для которых рыба и ракообразные не являются основным рационом [29, 33, 34].

Клинические признаки характеризуются в первую очередь сильной резко начинающейся болью в мышцах, которая чаще возникает в ногах и пояснице, и с течением болезни, поднимающейся до грудной клетки и рук, затрагивая всю скелетную мускулатуру [22, 23]. Существует информация о связи между началом клинических симптомов и интенсивной физической нагрузкой: активные движения могут усиливать и ускорять проявление заболевания. Прием алкоголя в инкубационный период также может ухудшать течение болезни и ускорять развитие почечной недостаточности. При пальпации мышцы напряжены и болезненны [13, 22, 89]. Иногда в связи с резкостью возникновения мышечных болей пациенты могут падать на пол без возможности подняться на ноги [103, 177].

В период приступа боли часто наблюдают затрудненное дыхание, вызванное болезненностью межреберных мышц, появление одышки и чувства давления в груди. Смерть может наступить от удушья.

После приступа боли, который длится около 12 часов, пациенты чувствуют общую слабость. Также имеет место быть недомогание и головная боль. Температура чаще всего остается в пределах нормы, но может повышаться до 38 °С. Наблюдаются цианоз кожи, гипергидроз, сухость во рту [15, 22, 87].

Иногда начальные симптомы заболевания напоминают пищевое отравление с болью в области живота, тошнотой и рвотой, которые облегчают течение заболевания благодаря быстрой эвакуации содержимого желудка. У таких пациентов болезнь протекает легче, без развития полиорганной недостаточности и последующий рецидивов, а также выздоровление наступало быстрее, по сравнению с более тяжелыми пациентами.

Выделяют три степени тяжести течения заболевания:

- **Легкая степень** характеризуется поражением скелетной мускулатуры, которое проявляется мышечной и головной болью, явлениями общего отравления организма. Прогноз благоприятный, выздоровление наступает через несколько дней [30];
- **Средняя степень**, при которой происходит также поражение сердечной мышцы, повышается артериальное давления и появляется ярко выраженная миоглобинурия, появляется изменение цвета мочи на бурый, полиурия [30];
- **При тяжелой степени** развивается миоглобинурийный нефроз и острая почечная недостаточность [30].

При поражении миокарда отмечается развитие тахиаритмии.

Поражение почек выражается главным образом в изменении цвета мочи до красновато-коричневого, иногда черного, цвета [25, 30]. При анализе мочи выявляется содержание белка, лейкоцитов, зернистых и гиалиновых цилиндров, эритроцитов и миоглобина в большом количестве. В начале болезни наблюдается кратковременная полиурия, затем наступает олигурия. При тяжелой степени

развития болезни на 2-3 день развивается острая анурия, гибель больных в таком случае наступает от уремии на 5-11 день.

В некоторых случаях после выздоровления, у пациентов наблюдается длительно не проходящая слабость и повышенная утомляемость. Также при выполнении физической работы возможны повторные приступы болей, которые делятся дольше предыдущих [25].

1.8 Клиническое проявление «гаффской» болезни у животных

«Гаффской» болезни также подвержены кошки, лисы и прибрежные рыбоядные птицы. По данным некоторых литературных источников сообщается о заболевании собак, свиней, коров и овец, однако клинические признаки у данных животных неизвестны [4, 10, 18, 25, 27].

На берегах пораженных озер во время вспышек «гаффской» болезни часто находят ослабленных птиц с широко раскрытыми клювами. Они лежат либо скользят на брюхе, подгребая тазовыми конечностями и слабо хлопая крыльями [18, 25-27, 30].

Лисы, которые содержались в близлежащих питомниках и кормление которых происходило преимущественно рыбой, при заболевании теряли аппетит. Также у них проявлялась апатия, слабость, снижение реакции, животные подолгу лежали. Перед смертью появлялись манежные движения, то есть лисы бесцельно бродили по кругу, до тех пор, пока движения становились невозможными вследствие дрожи, мышечных судорог и неустойчивости походки. Заканчивалась болезнь параличом конечностей, преимущественно тазовых [10, 18, 25, 52].

Бродячие и домашние кошки, которых кормили в основном рыбой, также заболевали «гаффской» болезнью, причем отмечалось это несколько ранее, чем у людей [18, 25, 58]. У кошек в основном отмечали паралич тазовых конечностей, кахексию и гибель. Во время постановки биопробы была получена более подробная клиническая картина «гаффской» болезни. В первую очередь у подопытных кошек наблюдалась потеря аппетита, вялость и шаткая походка. Одновременно с этим

поведение животных становилось более пугливым, и кошки забивались в дальний темный угол. Температура тела у многих животных снижалась вплоть до 34 °С. Затем наступал паралич тазовых конечностей, который довольно быстро затрагивал и грудные. При лабораторных исследованиях было установлено наличие протеинурии, в то время как миоглобинурия выявлена не была. При исследовании гематологических показателей было отмечено, что содержание мочевины, креатининкиназы, аланинаминотрасферазы, аспартатаминонтррансферазы, увеличиваются и затем снижаются перед смертью животного [88].

Во время вспышки на озере Убинское (1984 год) в Новосибирской области были проведены исследования, направленные на изучение клинического состояния природных рыб во время вспышки. Клинически у рыбы регистрировали ослабленность и медлительность, а также снижение либо полное отсутствие реакции на внешние раздражители [3].

1.9 Диагноз и дифференциальная диагностика

Диагностика данного заболевания затруднена, ввиду его малой изученности. Однако следует принимать во внимание следующие факты. Во-первых, это употребление в пищу рыбы за несколько часов до появления симптомов; высокая смертность рыбы и домашних животных близ водоема, из которого была выловлена рыба, а также гибель либо отсутствие на водоеме рыбоядных птиц; повышение уровня креатининфосфокиназы в пять и более раз в сыворотке крови; наличие миоглобинурии, так как она является основным диагностическим признаком.

В Китае, Японии, США и Бразилии нередким является отравление палитоксином или токсинами ядовитых рыб (например, рыба-кузовок), одним из симптомов которых является рабдомиолиз, что осложняет диагностику «гаффской» болезни на территории этих стран.

Дифференцировать «гаффскую» болезнь у животных следует от паралича Честека, гиповитаминоза В1 [15].

Дифференцировать данное заболевание у человека следует от острого гломерулонефрита, мочекаменной болезни, острой порфирии, острого переднего полиомиелита.

1.10 Лечение

В связи с недостаточной изученностью данной патологии нет возможности разработать этиотропную терапию. Поэтому ключевым аспектом в лечении «гаффской» болезни является применение симптоматической терапии. Пациента необходимо немедленно госпитализировать, назначить тепло, постельный режим, обильное питье. Также применяют дезинтоксикационную терапию в виде инфузий с использованием трентала и эуфиллина, внутривенно назначают изотонический раствор хлорида натрия и 5%-ый раствор глюкозы, витаминотерапию (группа В и Е). Для стимуляции диуреза применяется лазикс. Также применяются обезболивающие препараты, гепатопротекторы, противоязвенная и гемостатическая терапии. При развитии острой почечной недостаточности необходимо проведение процедуры острого гемодиализа и переливание свежезамороженной плазмы крови [40, 50, 58].

В исследовании, проведенном в Китае, сравнивали применение активированного угля и маннитола со стандартной терапией пациентов с «гаффской» болезнью. Ученые обнаружили статистически значимое снижение уровня креатинкиназы в сыворотке крови спустя 24-72 часа после введения препаратов. Клиническая польза была незначительной, единственным результатом, достигшим статистической значимости, было сокращение продолжительности пребывания в больнице на половину дня и незначительное снижение субъективного чувства тревоги во время госпитализации [160].

Для лечения животных в большинстве случаев применяют витаминотерапию, что облегчает течение болезни.

1.11 Профилактика

Мониторинг гидрологических показателей – это основа профилактики «гаффской» болезни на водоемах. Состояние водоемов в первую очередь зависит от антропогенных факторов, от способа и масштаба их влияния, среди таких влияний можно выделить: загрязнение озер отходами производства, организация свалок близ водоемов, строительство различных гидрологических сооружений и другие факторы.

Осушение прилежащих болотистых местностей также дало хороший результат в недопущении возникновения повторной вспышки заболевания. Вместе с этим необходимо предотвращать цветение, проводить уничтожение токсичной водной и прибрежно-водной растительности, а также важно контролировать их рост.

Важно проводить просветительскую работу населению, особенно жителей рыбакских деревень. Следует проводить осведомительные беседы с местным населением о «гаффской» болезни, причинах отравления человека, клинических признаках и мерах профилактики.

В обязательном порядке на неблагополучные по «гаффской» болезни водоемы накладываются ограничения, в виде запрета на вылов рыбы из этих источников. Проводится контроль рыбной продукции. Крайне важно обеспечить сбалансированное и разнообразное питание для населения.

Природоохранные мероприятия включают в себя меры по предотвращению изменения климата. Сюда относятся восстановление баланса водоемов, что снижает риск катастрофических затоплений; сокращение добычи торфа, который в естественных условиях является водным фильтратом, положительно влияющим на состояние качества воды [9, 49, 58].

Заключение по обзору литературы

Анализируя информацию, полученную из имеющихся литературных источников, можно сделать вывод о малоизвестности «гаффской» болезни. Встречается это заболевания достаточно редко – за прошедшие сто лет известна лишь 31 вспышка, - и чаще всего не удается установить неблагополучный водоем, что является основной причиной недостаточной изученности болезни. Установить неблагополучный водоем удается, в основном, в странах СНГ, где на озера накладывали ограничения и происходило активное изучение этиологических факторов вспышки.

Так, было установлено, что токсин «гаффской» болезни накапливается в основном в организме хищных рыб, конкретно во внутренних органах и жире, является термоустойчивым, а также теряет свои токсичные свойства в высушенной рыбе по истечении шести месяцев хранения. Кроме того, за время исследований было предложено множество гипотез возникновения токсичности водоемов – о влиянии промышленных сточных вод, сине-зеленых водорослях, изменении уровня воды, и т. д., - однако ни одна из теорий не была подтверждена экспериментально.

Таким образом, за время исследований ученым не удалось выяснить этиологию данного заболевания, установить вид токсического вещества, вызывающего «гаффскую» болезнь, а также разработать способы оздоровления неблагополучных озер и лечения АТПМ у человека и животных. В связи с тем, что многие аспекты этого токсикоза не изучены, проблема его остается актуальной для России и мира, что дает основание для дальнейшего изучения «гаффской» болезни.

ГЛАВА 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы проведения исследований

Работа проведена в соответствии с индивидуальным планом и программой аспирантской подготовки. Исследования выполняли с 2021 по 2025 гг. на кафедре морфологии, физиологии и общей патологии института биотехнологии и ветеринарной медицины, ветеринарной клиники и лаборатории экологии и рыбохозяйственных исследований ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья, Тюменского филиала ФГБНУ "ВНИРО" (Госрыбцентра), ФГБОУ ВО Тюменского государственного медицинского университета Минздрава России в рамках государственных контрактов № 002-1/21ЭК от 27.09.2021 года «Определение состояния поверхностного водного объекта (оз. Андреевское и оз. Ишменевское Тобольского района) и выявление возможных причин возникновения «гаффской» болезни. Разработка рекомендаций по диагностике и профилактике «гаффской» болезни (АТПМ)» и № 007-3/23ЭЗК от 18.09.2023 года по теме: «Изучение влияния физических факторов на токсин, вызывающий алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию («гаффскую болезнь»)» по заказу Департамента агропромышленного комплекса Тюменской области.

Для выполнения поставленных целей использовались как специальные, так и общенаучные методы исследования. Из общенаучных методов применяли исторический, то есть изучение известных фактов о «гаффской» болезни, а также методы наблюдения и эксперимента. Из специальных методов исследования применяли как прижизненные (биологическая проба на лабораторных животных), так и посмертные методы (патоморфологические исследования, которые включают патологоанатомическое вскрытие животных и гистологические исследования).

Объектом исследования являлись лабораторные животные (белые мыши *Mus albus officinarum*), рыба (карась серебряный *Carassius gibelio* (Bloch)), водные и прибрежно-водные высшие растения (хвощ топяной, или речной – *Equisetum fluviatile* L. белокрыльник болотный – *Calla palustris* L. кубышка жёлтая – *Nuphar lutea* (L.) Smith и кувшинка чисто-белая – *Nymphaea candida* J. Presl et C. Presl, камыш озерный

Schoenoplectus lacustris (L.) Palla и горец земноводный *Persicaria amphibia* (L.) Delarbre), а предметом – клинические и патоморфологические особенности, моррофункциональные показатели лабораторных животных при биологической пробе на «гаффскую» болезнь.

В качестве зоны для мониторинга «гаффской» болезни определены озера Андреевское и Ишменевское Тобольского района Тюменской области (рисунок 7).

Для выявления и подтверждения токсичности озер, определения клинических признаков и периодов «гаффской» болезни, изучения влияния водных и прибрежно-водных высших растений на возникновение алиментарно-токсической пароксизмальной проводили биологические пробы согласно МУ 13-5-2/2015 Методика определения в рыбе токсических веществ, вызывающих алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию (АТПМ) у человека и животных на белых мышах, утвержденной Минсельхозом России от 23.10.2003 года.

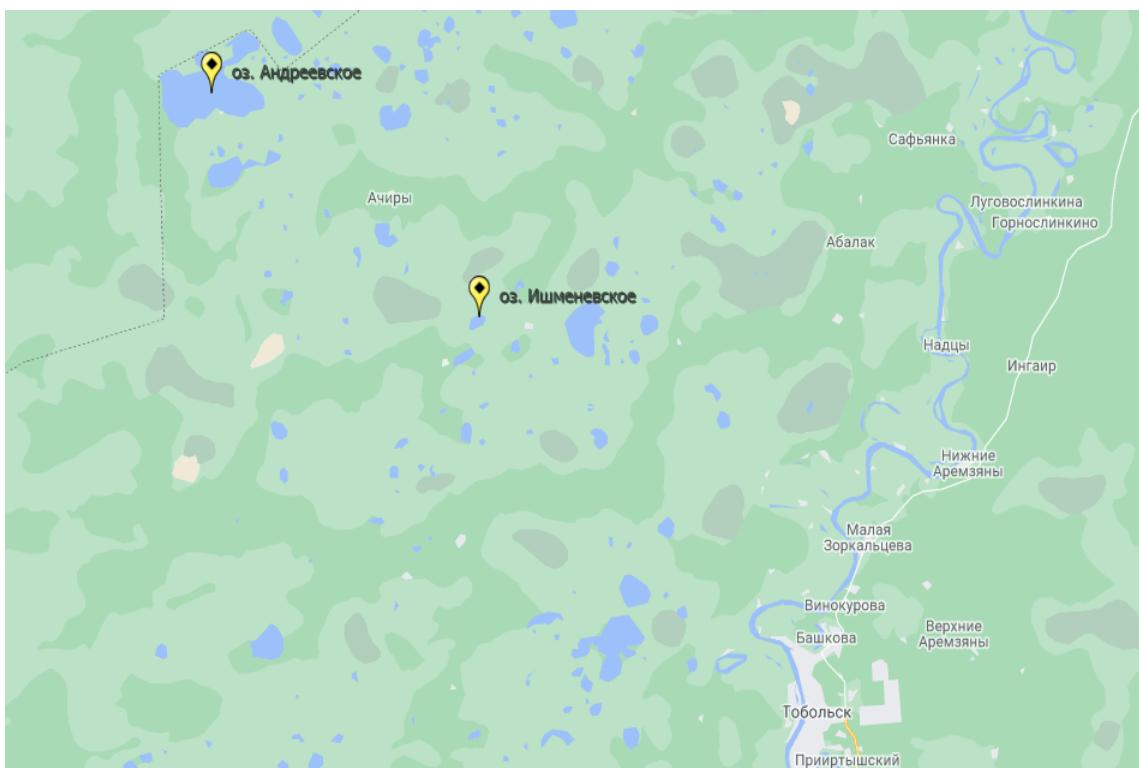


Рисунок 7 – Ситуационная схема обследованных озер

Для проведения биологической пробы производили лов рыбы на акваториях озер Андреевское и Ишменевское по разрешениям выданном Тюменскому

филиалу ФГБНУ «ВНИРО» Нижнеобским территориальным управлением Росрыболовства на добычу (вылов) водных биологических ресурсов № 72202103013905, № 72202203006805 и № 7220230324742, (оз. Андреевское) и № 72202103014005, № 72202203006705 и № 7220230324741 (оз. Ишменевское). Сбор ихтиологического материала осуществляли сотрудники Тюменского филиала ФГБНУ «ВНИРО» («Госрыбцентр»). Для лова использовались ставные сети и ловушки – фитили. Орудия лова выставлялись с лодки с экспозицией 24 часа. Для исследований отбирали массовые промысловые виды рыб, то есть те, которые используются для пищевых целей. В данных озерах таким видом рыб является карась серебряный *Carassius gibelio*, Bloch, 1782. Ихтиологические пробы массой не менее 20 кг отбирались комиссионно с участием представителей рыбохозяйственных организаций и ветеринарной службы и оформлением акта отбора проб. Пробы ихтиофауны доставляли в лабораторию в свежем или свежемороженом виде и хранили в морозилке при температуре не выше минус 4°C в течение месяца.

Для выяснения причин возникновения «гаффской» болезни проводили изучение влияния водных и прибрежно-водных высших растений, произрастающих в озерах Андреевское и Ишменевское Тобольского района. Изучены токсические свойства хвоща топяного, или речного – *Equisetum fluviatile* L., белокрыльника болотного – *Calla palustris* L. кубышки жёлтой – *Nuphar lutea* (L.) Smith и кувшинки чисто-белой – *Nymphaea candida*, горца земноводного - *Persicaria amphibia* (L.) S.F. Gray, камыша озерного - *Schoenoplectus lacustris* L.

При определении видовой принадлежности водных растений использовали региональный определитель сосудистых растений Тюменской области [24].

Горец земноводный или водная гречиха – вид травянистых растений семейства гречишные (*Polygonaceae*). Многолетнее растение. Голарктический вид. Его водная форма обитает в медленно текущих и стоячих водах, в поймах рек, в старицах, озерах и прудах. Растение содержит дубильные вещества (в корневищах – 18,0-21,7%, в листьях – 5-10%), алкалоиды, аскорбиновую кислоту (в листьях –

до 31 мг%). Листья и корневища горца земноводного применяются в народной медицине [14, 24].

Камыш озерный – вид многолетних травянистых растений семейства осоковые (*Cyperaceae*). Типичный обитатель заболоченных берегов водоемов. Корневища камыши содержат 40-50% крахмала, 10-24% белка и 10-20% сахаров. Корневища с зимующими почками (клубнями) можно использовать в пищу в печеном, отварном или жареном виде вместо хлеба и картофеля [14, 24].

Кубышка (кувшинка) желтая – многолетнее водное растение семейства кувшинковых (*Nymphaeaceae*). Евро-азиатский вид с широким ареалом. Обитает в речках с медленно текущей водой, по берегам озер, в заводях. Встречается обычно на глубине 0,5-1,0 м. Плохо переносит загрязнение воды. В листьях обнаружено до 0,1% алкалоидов. Корневища в свежем виде содержат алкалоид нюфарин. В подсушеннном виде в них содержится 18-19% крахмала, 5-6% декстрозы и 1-2% сахарозы, а также метарабиновая кислота, парафиноподобное вещество и немного жира. Корневища используются в качестве лекарственного сырья. Алкалоиды кубышки желтой оказывают сильное протистоцидное действие. В сыром виде корневища ядовиты, но съедобны после термообработки [14, 24].

Хвощ речной, или хвощ приречный, или хвощ топяной – вид многолетних травянистых растений семейства хвоцовые (*Equisetaceae*), обладает ядовитыми свойствами. Обитает в заболоченных лесах, на берегах водоемов, болотах, рямах. Содержит витамины групп РР и В, флавоноиды и каротиноиды. Является хорошим пастбищным кормом для крупного рогатого скота, есть сведения о токсичности для лошадей и кроликов. Отвар надземной части растения применяют при заболеваниях мочевого пузыря [14, 24].

Белокрыльник болотный – многолетнее травянистое растение семейства ароидных (*Araceae*). Голарктический бореальный вид. Встречается в заболоченных лесах, верховых и низинных болотах, рямах, сплавинах по окраинам болот, по берегам пресных озер. В сыром виде ядовит, но съедобен после термической обработки. Содержит алкалоиды и сапониноподобные соединения. Сок корневища проявляет фитонцидную и протистоцидную активность [14, 24].

Кувшинка чисто-белая – многолетнее водное травянистое растение семейства кувшинковые (*Nymphaeaceae*). Встречается в стоячих, реже медленно текущих водоемах на глубине до 2 м, в сильно заболоченных водоемах цветки мельчают. Корневище содержит алкалоид нимфеин. В подсущенном состоянии содержит до 20% крахмала, 5-6% глюкозы, много дубильных кислот, также метаабиновую и эллаговую кислоты, парафинообразное вещество и немного жира. Корневища употребляются в пищу в термически обработанном виде. Используют в народной медицине [14, 24].

Для изучения влияния водных и прибрежно-водных высших растений на возникновение вспышек «гаффской» болезни часть рыбы была искусственно выращена в аквариумах, содержащих детрит растений, отобранных из неблагополучных по «гаффской» болезни водоемов. Для проведения биологических проб на рыбе (работы проведены в аквариальной лаборатории экологии и рыбохозяйственных исследований Литвиненко, А. И., Литвиненко, Л. И. и Зенкович, П. А.) образцы растений, отобранные в весенне-летний период в неблагополучных по «гаффской» болезни озерах, измельчали ножницами, гомогенизовали с помощью блендера и ежедневно, в течение 15 суток, вводили в аквариумы. Для биологической пробы использовали полевую культуру карася серебряного (*Carassius gibelio*), выловленного из благополучного водоема. Плотность посадки карасей не превышала 2 кг на аквариум объемом 100 л. Рыбу содержали в аквариумах при комнатной температуре и постоянной аэрации с помощью воздушного компрессора (рисунок 8).

В аквариумы ежедневно вводили по одной части детрита (каждого вида растений отдельно), постепенно увеличивая его концентрацию. Через 15 дней эксперимента, после введения 1125 г детрита, рыбу вылавливали из аквариумов и готовили для скармливания лабораторным животным. Ежедневно мышам скармливали по 12 граммов подготовленных образцов сырых внутренних органов и мышц рыбы, полученных при биологической пробе с детритом изучаемых растений. Всего проведено шесть серий биологических проб по изучению влияния водных и прибрежно-водных высших растений.



Рисунок 8 – Проведение биологической пробы на рыбах

Мыши контрольной группы получали аналогичное питание, для этого использовали свежую рыбу, выловленную из благополучных водоемов. Наглядная схема эксперимента представлена на рисунке 9. Биологическую пробу на мышах проводили в течение 17 суток [92].

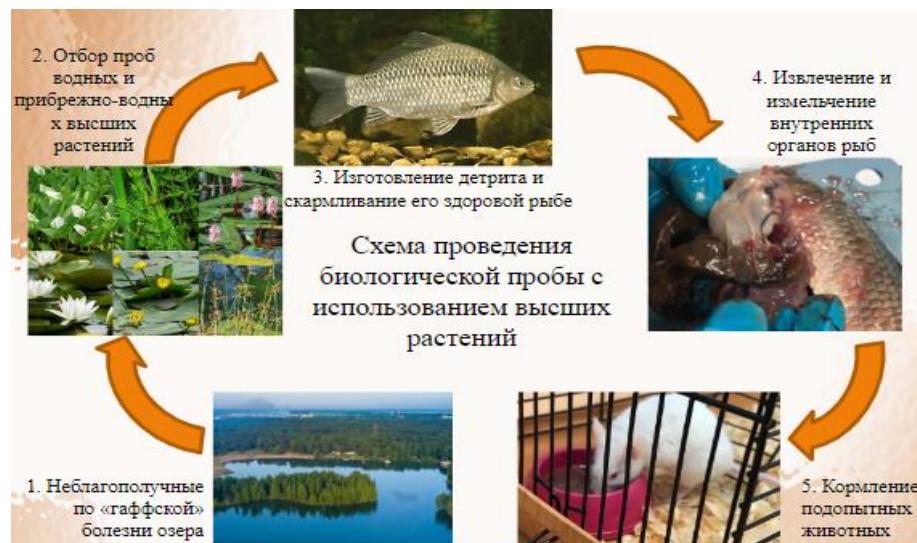


Рисунок 9 – Схема эксперимента по изучению роли водных и прибрежно-водных растений в возникновении «гаффской» болезни

Доза скармливаемой рыбы была идентична для подопытных и контрольных животных. Клиническая картина токсикозов у лабораторных животных подробно

описана для дальнейшего сравнения с клинической картиной, наблюдающейся при «гаффской» болезни.

Приготовление рыбы к скармливанию производили следующим образом: вскрывали брюшную полость рыбы и извлекали все внутренние органы. Тщательно отбирали жировую ткань, так как в ней происходит наибольшее накопление токсина. Внутренние органы, за исключением желчного пузыря, и извлеченную жировую ткань перемалывали на мясорубке. Желчный пузырь извлекали из-за его непривлекательного запаха и горького вкуса. Затем получившуюся кашицу расфасовывали по полиэтиленовым мешочкам на дневные и вечерние дозы, то есть по 4 и 8 грамм соответственно (рисунок 10). Фасованные внутренние органы замораживали и в дальнейшем хранили в морозилке при температуре не выше минус 4°C. Перед кормлением животных необходимое количество расфасованного корма размораживали и раздавали по кормушкам.



Рисунок 10 – Приготовление навесок внутренних органов рыбы для скармливания опытным группам мышей (4 гр. – утро и 8 гр. – вечер)

Для изучения клинических проявлений «гаффской» болезни у лабораторных животных во время текущей вспышки проведено пять серий классических биологических проб на белых мышах, дальнейший анализ и обобщение полученных результатов.

Для постановки биологической пробы проводили самый тщательный и строгий отбор белых мышей. Сам процесс отбора животных начинается с 10-12-дневного возраста, путём систематической выраковки недоразвитых и

ослабленных особей. Если после этого, в данной партии наблюдается гибель животных (более 0,5% за 30 дней), вся партия считается не пригодной для постановки биопробы. В течение всего периода выращивания мыши содержатся в одной клетке.

В опыт отбирали только самцов, массой не менее 20-25 г., из которых формировали группы по 5 животных в каждой – опытные и контрольная. Опытные группы отбирали по количеству исследуемых объектов. При постановке биопробы лабораторных животных содержали в индивидуальных клетках (рисунок 11, 12 и 13).



Рисунок 11, 12, 13 – Содержание животных подопытных и контрольной групп

При проведении классической биологической пробы рацион животных состоял из сырых внутренних органов брюшной полости рыбы и воды, остальные виды корма полностью исключали. Животные опытных групп получали рыбу, либо выращенную в аквариумах с детритом потенциально токсичных растений, либо выловленную в исследуемых озерах. Контрольная же группа получала рыбу из заведомо нетоксичного водоема. Кормление происходило два раза в день в количестве 4 грамма утром и 8 грамм вечером. Остаток корма перед дачей новой порции взвешивали (для контроля поедаемости), убирали, миски мыли под проточной водой, обновляли воду в поилках.

Результаты проведения биологических проб фиксировали в амбулаторном журнале три раза в день: 9:00, 12:00 и 16:00. Учитывали следующие показатели: внешний вид (загрязненность и взъерошенность волосяного покрова), аппетит, жажда, поведение (походка и поза), а также в случае гибели – дата смерти и время наступления трупного окоченения. Также утром проводится взвешивание

лабораторных животных на кухонных весах (погрешность взвешивания составляет ± 2 г), масса животных также указывается в журнале (рисунок 14).



Рисунок 14 – Ежедневное взвешивание мышей опытных и контрольной групп

Проба считается положительной, если за период исследования хотя бы одно животное в опытной группе погибло или имело явные признаки токсикоза, характерные для АТПМ (прыгающая походка, «поза лягушки», «поза треугольника»). В таких случаях партия рыбы считается токсичной, а водоём, из которого она была выловлена – неблагополучным по АТПМ. Вылов рыбы и её реализация из такого водоема запрещается.

Если хотя бы у одного животного опытной группы наблюдали в период опыта первичные признаки токсикоза (взъерошенность, пугливость, загрязненность волосяного покрова, жажда, стремление уединиться), но не было дифференциальных признаков, или при постановке биопробы произошло заболевание или гибель мышей по другой причине, то биопробу на белых мышах повторяли. Рыба из этого водоёма признаётся условно токсичной. Вылов и реализация такой рыбы приостанавливаются на период проведения повторной биопробы.

При получении отрицательного результата при проведении повторной биопробы рыбу считают не токсичной, а водоём благополучным по АТПМ.

Длительность биологической пробы составляет 17 суток, в связи с этим на 18 сутки выживших животных опытных и контрольной групп умерщвляли гуманным способом. Исследования выполнены на 119 белых мышах.

Перед патологоанатомическим вскрытием лабораторных животных, участвующий в биологической пробе по исследованию «гаффской» болезни, проводили отбор проб крови с целью определения функционального состояния их организма. Всего отбор проб крови был проведен по окончанию трех биологических проб у 45 лабораторных животных – 30 из опытных групп (по 15 из каждой группы – озера Андреевское и Ишменевское), а также 15 мышей из контрольных групп. Взятие крови осуществляли посмертно, посредством надрезания сонных артерий. Определение общего анализа крови осуществляли с помощью анализатора Mindray BC-2800Vet. В общий анализ крови входят показатели, определяющие количественный и качественный состав форменных элементов, а также их соотношение.

Манипуляции с животными выполняли в соответствии с Директивой № 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, использующихся для научных целей».

После завершения биологической пробы животных передавали на патологоанатомическое и патогистологическое исследование. Патологоанатомическое вскрытие проводили в секционном зале (прозектории) согласно ГОСТу Р 57547-2017 «Патологоанатомическое исследование трупов непродуктивных животных. Общие требования». Всего проведено 97 патологоанатомических и патоморфологических исследований.

ГОСТом регламентирован следующий порядок проведения патологоанатомических исследований:

- 1) наружный осмотр трупа животного;
- 2) внутреннее исследование трупа животного;
- 3) взятие биологического материала для дополнительных исследований, которое проводится по усмотрению ветеринарного врача-патологоанатома.

На начальном этапе проводили наружный осмотр трупа. Он включал в себя осмотр общего вида и определение состояния трупных изменений, наружных покровов с учетом видовых анатомических особенностей непродуктивного животного.

Наружное исследование трупа непродуктивного животного проводили только после появления ранних трупных изменений (охлаждение, трупное окоченение). До появления указанных изменений исследование трупа проводили только после констатации факта смерти непродуктивного животного.

Наружный осмотр трупа включал определение общего вида трупа: телосложения, упитанности, формы живота, формы и симметричности сторон грудной клетки.

На начальном этапе проводили наружный осмотр, в который входит изучение общего вида и определение посмертных изменений с учетом особенностей конкретного биологического вида животного. Далее проводили вскрытие полостей трупа и исследование подкожной клетчатки и серозных оболочек. Затем извлекали органокомплекс, который состоит из всех внутренних органов трупа, включая язык. После полного извлечения органов проводили тщательных их осмотр с отбором всех необходимых материалов для дальнейших гистологических исследований. Весь процесс регистрировали в специальном бланке патологоанатомического вскрытия и фотофиксировали.

Необходимым материалом для гистологического исследования являются кусочки органов и тканей лабораторного животного. Исследовали – нижнечелюстные лимфоузлы, головной и спинной мозг, глазное яблоко, легкие, печень, почки, желудок, селезенку, сердце, семенники, недоразвитую матку, мышечную ткань (грудная и тазовая конечности). Все органы и ткани сразу после извлечения и описания помещали в фиксирующую среду (10% формалин).

Для получения тонких срезов зафиксированные биологические объекты необходимо обезводить и уплотнить, для этого образцы помещаются в спирты возрастающей крепости. Далее кусочки просветляли, для чего их помещали сначала в смесь абсолютного спирта и О-ксилола (1:1), затем в две-три порции

чистого О-ксилола. После просветления материал пропитывали в парафинах. Пропитанные парафином кусочки наклеивали на деревянные блоки. Подготовленные таким образом биологические объекты могут длительное время храниться на открытом воздухе.

Для приготовления срезов использовали специальные приборы – микротомы. На кафедре представлен микротом санный МС-2. Микротом снабжен механизмом подачи микрообъекта и специальным микротомным ножом.

Полученные парафиновые срезы 3-5 мкм наклеивали на предметное стекло, смазанное смесью белка с глицерином (1:1) и подсушивали на воздухе, либо в термостате при 37°C.

Окрашивание срезов применяется для того, чтобы отчетливо видеть под микроскопом строение органа, и основано на неодинаковом химическом составе тканевых структур.

Перед любым окрашиванием проводили депарафинизацию. Затем непосредственно окрашивание - использовали окраску гематоксилином и эозином по общепринятой методике. В конце окрашивания препарат заключали под покровное стекло с помощью синтетической монтирующей среды «Glasseal».

В результате данного окрашивания ядра приобретали синий цвет различных оттенков; цитоплазма клеток, волокна соединительной ткани – красноватый цвет.

Готовые гистологические препараты исследовали под цифровым тринокулярным микроскопом Levenhuk MED D35T LCD с фиксацией на фотографиях.

Все эксперименты проводили трехкратно для получения статистически достоверных результатов. Обработку числовых данных производили в программе BIOSTAT и Microsoft Excel с достоверностью различий при $p < 0,05$.

2.2 Природно-географическая характеристика региона исследования

Тюменская область является субъектом Российской Федерации и располагается на юге Западной Сибири, в бассейне рек Иртыш и Тобол, входит в

состав Уральского федерального округа. Географически Тюменская область находится в западной части Западно-Сибирской равнины. На севере область имеет общую границу с Ханты-Мансийским автономным округом, на востоке – с Омской областью, на юго-западе – с Курганской, на северо-западе – со Свердловской. Юг Тюменской области граничит с Казахстаном. Площадь Тюменской области составляет 160 тыс. км². Население – 1,6 млн человек.

Климат умеренный, со средней температурой в январе -15°C. Область находится в природных зонах смешанных лесов и лесостепи, леса в основном мелколиственные. Большая часть лесов заболочена.

Рельеф области преимущественно равнинный, с небольшими возвышенностями и холмистыми участками, на западе встречаются отроги Уральских гор.

Исследуемые неблагополучные озера – Андреевское и Ишменевское, находятся на территории Тобольского района Тюменской области.

Тобольский муниципальный район находится в северо-западной части области и входит в северную группу районов юга области. Район находится в подтаежной зоне.

Оба озера находятся на северо-западе Тобольского района, ближайшим поселением к озеру Андреевское (первое выявленное токсичное из двух озер) является деревня Ачиры.

Ачирское сельское поселение состоит из нескольких деревень Иземеть, Ишменева и, административного центра – деревни Ачиры (рисунок 15). По данным на 2021 год в сумме в данных поселениях проживает 839 человек, на центр приходится – 356 чел. (данные 2010 г.). Основное население представлено татарами. Основное занятие поселян – сельское хозяйство и рыболовство.

Территория Ачирского сельского поселения окружена реками и болотами, потому в народе ее называют тюменским «Заболотьем». Добраться туда в зимнее время можно только по зимнику, это автодорога, использование которой возможно только при минусовых температурах окружающей среды, летом – на вертолете.

В связи с тем, что ближайшим населенным пунктом к неблагополучным озерам, является деревня Ачиры, вспышку «гаффской» болезни, начавшуюся в 2019 году, принято называть «ачирской».

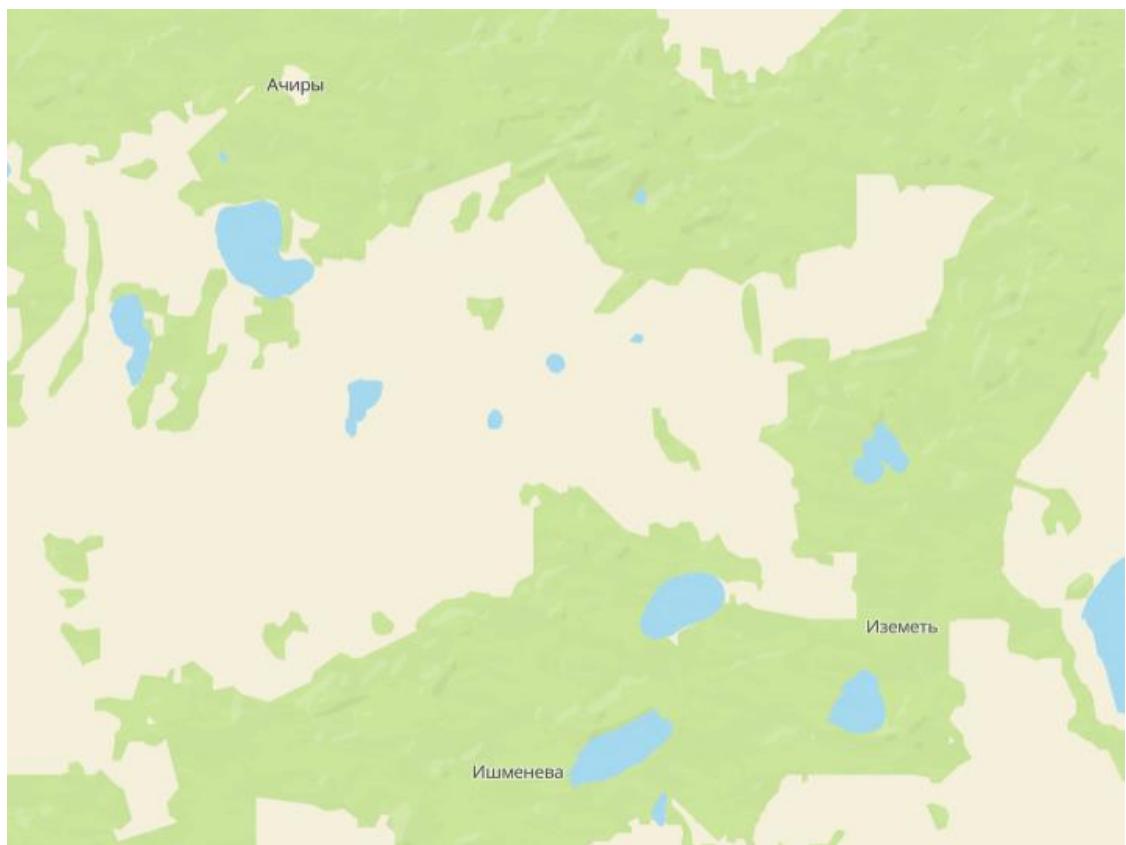


Рисунок 15 – Ачирское сельское поселение, Тобольский район Тюменской области (фото взято с сайта 2gis - <https://2gis.ru>)

2.3 Результаты собственных исследований

2.3.1 Особенности клинического проявления «гаффской» болезни у белых мышей

На базе Института биотехнологий и ветеринарной медицины ГАУ Северного Зауралья было проведено несколько классических биологических проб для определения клинической картины «гаффской» болезни у лабораторных животных, коими являлись лабораторные мыши. Биологические пробы проводили с октября 2021 года по октябрь 2023 года, при этом большая часть классических опытов, то есть проводимых с целью изучения клинической картины заболевания, пришлись на 2022 год. Всего за время изучения «гаффской» болезни было проведено пять серий классических биологических проб, из которых 3 были проведены в 2022 году. Во всех проведенных биологических пробах было определено по три опытные группы, которые получали рыбу из соответствующего озера и для упрощения восприятия они названы по наименованию соответствующего водоема – оз. Андреевское, оз. Ишменевское и контрольная группа. Последняя группа в каждом из поставленных опытов получала в тех же объемах рыбу, благополучие которой не вызывало сомнения. Каждая группа включала от трех до пяти самцов белых мышей, массой 20-25 г.

Анализ результатов проведенных биологических проб проведен совместно с Глазуновой, Л. А., Столбовой, О. А., Глазуновым, Ю. В., Никоновым, А. А., Зыряновой, Н. А., Калугиной, Е. Г., Савченко, А. А., Устюговой, Д. А., Михайловым, М. В. Основные результаты исследований опубликованы в статьях: Клиническое проявление гаффской болезни у лабораторных животных / Глазунова, Л. А., Столбова, О. А., Глазунов, Ю. В. и др. // Ветеринария. - 2022. - №11. - С. 55-60.

В период проведения биологических проб была получена следующая картина токсикоза: загрязненность и взъерошенность волосяного покрова, потеря аппетита, снижение двигательной активности, прыгающая походка, трепет, принятие поз

«лягушки» и «треугольника». Все эти клинические признаки описаны в литературных источниках, посвященных изучению «гаффской» болезни. Однако за время экспериментального изучения токсикоза на базе нашего университета данные клинические признаки были дополнены новыми симптомами – конъюнктивит и блефароптоз.

Появление перечисленных симптомов происходило при изучении обоих неблагополучных озер – озера Андреевское и Ишменевское. Всего за период эксперимента было исследовано 61 подопытное животное – 42 в опытных группах и 19 в контрольных.

Далее следует описание каждого из встречающихся клинических признаков исходя из времени их проявления.

Одним из первых клинических признаков, проявляющихся у животных при «гаффской» болезни, является загрязненность и взъерошенность волосяного покрова (рисунок 17). Уже в течение в среднем двух недель у подопытных животных волос становился загрязненным и неопрятным, так как животные с развитием у них симптомов переставали ухаживать за собой.



Рисунок 16 – Блефароптоз у подопытной мыши из группы озера Ишменевское



Рисунок 17 – Конъюнктивит и взъерошенность волосяного покрова у лабораторной мыши из группы озера Ишменевское

Появление данного симптома наблюдали в 92,85% случаев со 2 по 15 день эксперимента (таблица 1). Животные опытных групп, у которых данный симптом отсутствовал либо пали раньше ($n=1$), либо были задействованы в последнем опыте ($n=2$) и в таком случае это объясняется снижением токсичности озер. В

контрольных группах ни у одного опытного животного взъерошенности волосяного покрова зарегистрировано не было.

Таблица 1 – Частота встречаемости и сроки проявления взъерошенности волосяного покрова у лабораторных мышей при классической биологической пробе на «гаффскую» болезнь

Группа	День появления симптома				
	2-4	5-8	9-11	13-15	Не появился
Опытная, голов (n=42)	14	14	6	5	3
%	33,33	33,33	14,29	11,90	7,14
Контрольная, голов (n=19)	0	0	0	0	19

Новый клинический признак, наличие которого было выявлено во время биологических проб - конъюнктивит. У большинства животных опытных групп наблюдался одно- или двухсторонний конъюнктивит, чаще гнойного характера. Клинически он проявлялся в воспалении и покраснении слизистой оболочки одного или обоих глаз, а также у животных наблюдался блефароптоз (рисунок 16), то есть происходило опущение верхнего века из-за его воспаления и пораженный глаз выглядел закрытым частично или полностью. Конъюнктивит и блефароптоз у подопытных животных встречался в 78,57% случаев (таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости и сроки проявления конъюнктивита у лабораторных мышей при классической биологической пробе на «гаффскую» болезнь

Группа	День появления симптома				
	4-6	7-9	10-12	13-16	Не появился
Опытная, голов (n=42)	3	10	11	9	9
%	7,14	23,81	26,19	21,43	21,43
Контрольная, голов (n=19)	0	0	0	0	19

Еще одним клиническим признаком «гаффской» болезни является поза «лягушки» (рисунок 18), которая была выражена у 66,67% подопытных животных (таблица 3).



Рисунок 18 и 19 – Снижение двигательной активности и проявление позы «лягушки» у мышей подопытных групп

Выглядит она следующим образом: тазовые конечности мыши располагаются вдоль туловища под небольшим углом, что свидетельствует о начале развития паралича (рисунок 19). Сверху мышь с такой позицией тазовых конечностей напоминает лягушку.

Таблица 3 – Частота встречаемости и сроки проявления позы «лягушки» у лабораторных мышей при классической биологической пробе на «гаффскую» болезнь

Группа	День появления симптома				
	6-7	9-12	13-15	18	Не появился
Опытная, голов (n=42)	8	10	9	1	14
%	19,05	23,81	21,43	2,38	33,33
Контрольная, голов (n=19)	0	0	0	0	19

Второй позой, которую принимают животные при «гаффской» болезни является поза «треугольника» (рисунок 20).



Рисунок 20 – Поза «треугольника» у мыши из опытной группы

Поза «треугольника» определяется при смотрении на животное сбоку: сторонами данного треугольника являются 1) голова и лопатки; 2) часть позвоночника, начиная с конца грудного отдела и заканчивая рецидивом хвоста; 3) образуется плоскостью, на которой лежит животное. Также углы этого треугольника состоят из: носа, изогнутой позади лопаток спины и рецидива хвоста. Позу «треугольника» животные принимали в 64,28% случаев (таблица 4).

Таблица 4 – Частота встречаемости и сроки проявления позы «треугольника» у лабораторных мышей при классической биологической пробе на «гаффскую» болезнь

Группа	День появления симптома				
	7	11-13	14-15	17	Не появился
Опытная, голов (n=42)	5	9	10	3	15
%	11,90	21,43	23,81	7,14	35,71
Контрольная, голов (n=19)	0	0	0	0	19

В среднем гибель животных в опытных группах происходила в течение 48-96 часов после принятия позы «треугольника» (рисунок 21 и 22).



Рисунок 21 и 22 – Гибель лабораторных животных из группы озера Ишменевское

Время гибели животных опытных групп колебался от 7 до 18 суток (таблица 5). Эксперимент по определению клинических признаков «гаффской» болезни длился, согласно методическим рекомендациям, 17 суток, на восемнадцатые сутки всех животных подопытных и контрольных групп умерщвляли гуманным методом.

Таблица 5 – Сроки проявления гибели лабораторных мышей при классической биологической пробе на «гаффскую» болезнь

Группа	День гибели мышей				
	7	11-13	14-16	17-18	Не появился
Опытная, голов (n=42)	3	6	15	6	12
%	7,14	14,29	35,71	14,29	28,57
Контрольная, голов (n=19)	0	0	0	0	19

Также за время проведения эксперимента, у животных фиксировали снижение аппетита (таблица 6). Уже на 2-3 день опыта у многих подопытных животных употребление корма уменьшалось. При этом среди животных контрольных групп этого признака замечено не было. Все животные контрольных групп употребляли рыбу в предлагаемом им объеме (12 г\сутки). При этом животные опытных групп уже в течение первой недели могли полностью отказаться от предлагаемого им корма.

Таблица 6 – Частота встречаемости и сроки проявления снижения аппетита у лабораторных мышей при классической биологической пробе на «гаффскую» болезнь

Группа	День появления симптома				
	2-3	4-6	7-8	12	Не появился
Опытная, голов (n=42)	28	7	6	1	0
%	66,67	16,67	14,29	2,38	0
Контрольная, голов (n=19)	0	0	0	0	19

Наравне с отказом опытных групп животных от корма постепенно происходило и снижение их массы тела. В среднем вес животных опытных групп за весь период эксперимента снизился на $25,86 \pm 0,83\%$. Также вес теряли и мыши, относящиеся к контрольным группам, в их случае показатель составил – $-19,32 \pm 2,39\%$ (таблица 7). Снижение веса у животных, включенных в эксперимент,

может объясняться нетипичным видом корма для данного вида, а в опытных группах также действием интоксикации организма.

Таблица 7 – Снижение массы тела мышей за период опыта, %

Опытные группы/Животное	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Мышь №4	Мышь №5	Среднее значение
Опытные группы	-23,58	-26,60	-27,59	-27,35	-24,18	-25,86±0,83
Контрольные группы	-26,28	-18,10	-22,19	-18,05	-11,96	-19,32±2,39
ИТОГО						-22,59

Результатом скармливания испытуемым животным фарша из внутренних органов рыбы, выловленной из озер Андреевское и Ишменевское, является определение клинической картины алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии или «гаффской» болезни: снижение аппетита, малоподвижность, конъюнктивит, блефароптоз, судороги тазовых конечностей, трепор мышц, ступор в позах «треугольника» и «лягушки». Проведенные биопробы являются положительными и свидетельствуют о токсичности рыбы и неблагополучии исследуемых озер.

При установлении неблагополучия водоемов по «гаффской» болезни на них были наложены ограничения, в виде запрета на добычу биологических ресурсов (рыбы). Запрет будет снят лишь после получения двух подряд отрицательных биологических проб на лабораторных животных.

Заключение по главе. В период проведения биологических проб определены следующие симптомы токсикоза: загрязненность и взъерошенность волосяного покрова, потеря аппетита, снижение двигательной активности, прыгающая походка, трепор, судороги, принятие поз «лягушки» и «треугольника». За время экспериментального изучения «гаффской» болезни клиническая картина дополнена новыми симптомами – конъюнктивит и блефароптоз.

Появление перечисленных симптомов происходило при изучении обоих неблагополучных озер – озера Андреевское и Ишменевское Тобольского района Тюменской области.

Все животные в опытах теряли аппетит, что приводило к уменьшению массы тела. Вес животных опытных групп за весь период эксперимента снизился на $25,86 \pm 0,83\%$. Также вес теряли и мыши, относящиеся к контрольным группам, в их случае показатель составил $-19,32 \pm 2,39\%$. Так, загрязненность и взъерошенность волосяного покрова наблюдали в 92,85% случаев со 2-х суток эксперимента. Конъюнктивит и блефароптоз появлялся у 78,57% подопытных животных с 4-6 суток эксперимента. Поза «лягушки» проявлялась с 6-7 суток после скармливания токсичной рыбы и зарегистрирована у 66,67% подопытных животных. Позу «треугольника» животные принимали в 64,28% случаев с 7-х суток эксперимента. Гибель животных в опытных группах происходила в течение 48-96 часов после принятия позы «треугольника». Время гибели животных опытных групп варьировало от 7 до 18 суток.

2.3.2 Особенности функционального состояния белых мышей при биологической пробе на алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию

Для определения функционального состояния лабораторных белых мышей, которые участвовали в биологической пробе по диагностике «гаффской» болезни, перед патологоанатомическим вскрытием проводили отбор проб крови (подопытных и контрольных групп). Взятие крови осуществляли посмертно, посредством надрезания сонных артерий. Данные гематологических исследований белых мышей, участвовавших в биологической пробе при «гаффской» болезни, были получены впервые в период проведения биологических проб в рамках нашего исследования. Определение общего анализа крови осуществляли с помощью анализатора Mindray BC-2800Vet.

В связи с тем, что объем крови у белых мышей незначителен был проведен только общий анализ крови, который позволяет получить сведения о состоянии

системы крови (плазмы, фракций форменных элементов и их свойств, лейкоцитарной формулы), количестве гемоглобина, цветном показателе, и на основании полученных данных определить гомеостаз и его изменения.

Интерпретировать полученные результаты необходимо комплексно, что позволит получить полные данные о состоянии организма лабораторного животного.

Результаты исследования общего анализа крови представлены в таблице 8.

Отмечено, что у мышей, которым скармливали рыбу из озера Андреевское, фиксировали выраженную лейкопению и моноцитопению. В то же время у мышей из группы озера Ишменевское содержание лейкоцитов регистрировали на нижней границе нормы, также отмечали лимфоцитопению, моноцитоз и гранулоцитоз. Вероятно, токсические агенты, вызывающие «гаффскую» болезнь, оказывают гуморальное влияние на лейкопоэз.

Значительные изменения установлены при исследовании количественного и качественного состава эритроцитов. Так, у белых мышей всех групп (включая контрольную) отмечали значительные изменения количества эритроцитов и гемоглобина в них. У всех животных в эксперименте фиксировали выраженную эритропению и гипогемоглобинемию. Это может быть связано со скармливанием рыбы, так как она не входит в естественный рацион данного вида животных. Также может указывать на патологические процессы, которые происходят в почечной ткани, в которой в норме вырабатываются эритропоэтин, стимулирующий эритропоэз. В связи с тем, что изменения в системе красной крови наблюдали во всех группах, включая контрольную, поставить точный диагноз по данным только общего анализа крови невозможно, потому как следует учитывать также содержание запасов железа в организме лабораторных животных.

Также у лабораторных животных отмечено снижение количества тромбоцитов, что может указывать на угнетение костного мозга.

Таблица 8 - Результаты клинического исследования крови белых мышей, участвующих в биологической пробе по диагностике «гаффской» болезни

Показатель	Референсный диапазон	Контроль (n=15)	оз. Андреевское (n=15)	оз. Ишменевское (n=15)
Лейкоциты, *10 ⁹	0,8-6,8	2,80±0,12*	↓0,2±0,005* *	1,08±0,08
Лимфоциты, %	55,8-90,6	65,54±3,60	87,22±4,70	↓34,90±2,66
Моноциты, %	1,8-6,0	5,20±0,14	↓1,00±0,06	↑10,70±0,77
Гранулоциты, %	8,6-38,9	29,42±2,06	11,78±1,10	↑54,4±5,00
Эритроциты, *10 ¹²	6,36-9,42	↓2,39±0,17	↓0,37±0,02	↓3,86±0,55
Гемоглобин, g/l	110-143	↓32±2,05	↓5,04±0,49	↓54,01±5,06
Гематокрит, %	34,6-44,6	↓11,2±0,90	↓1,60±0,92	↓17,90±1,07
Средний объем эритроцитов, fl	48,2-58,3	↓47,25±5,0 5	↓45,5±4,89	↓46,05±6,05
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, pg	15,8-19,0	↓13,35±1,5 2	↓13,50±1,98	↓13,90±1,20
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, g/l	302-353	↓248±12,78	312±6,06	↓301±11,05
Объем эритроцитов, %	13,0-17,0	14,25±2,12	↓10,01±1,05	13,63±1,66
Количество тромбоцитов, *10 ⁹	450-1590	↓230±16,22	↓23±3,66	↓221±5,03
Средний объем тромбоцитов, fl	3,8-6,0	5,35±0,82	5,90±0,63	4,81±0,55

Примечание. Здесь и далее: * p<0,05, ** p<0,001

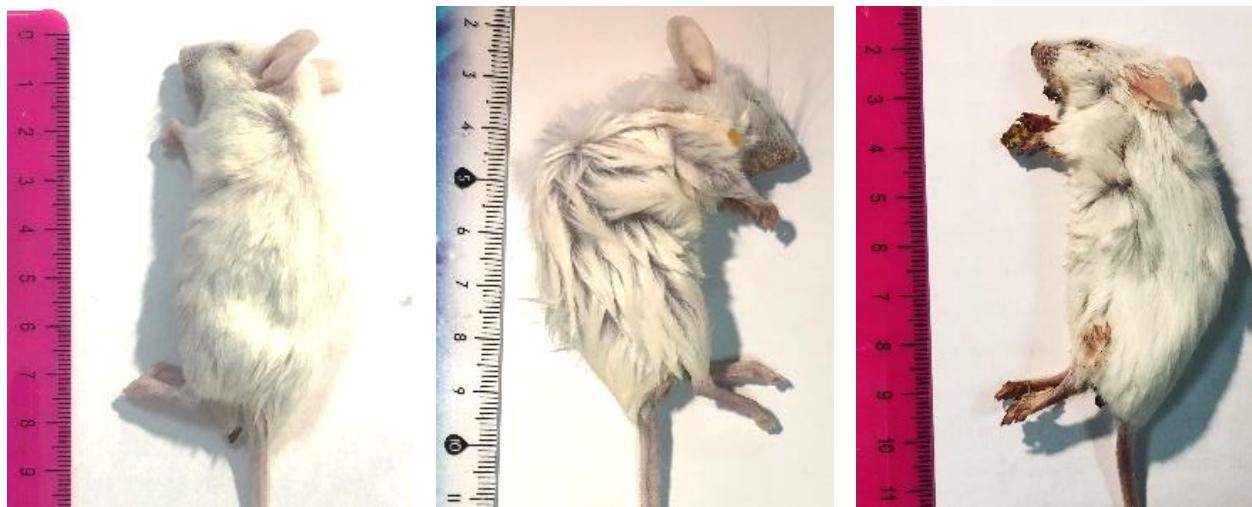
Результаты общего анализа крови лабораторных белых мышей свидетельствуют о серьезных изменениях в их организме. Так, у мышей, получавших рыбу, выловленную из озера Андреевское, зарегистрировали выраженную лейкопению и моноцитопению, а у мышей, которым скармливали рыбу из озера Ишменевское фиксировали лимфоцитопению, моноцитоз и

гранулоцитоз. У всех животных, включая контрольных отмечали тяжелую анемию и тромбоцитопению, что вероятно связано с длительным кормлением рыбой.

2.3.3 Основные патоморфологические изменения у белых мышей при «гаффской» болезни

Для подтверждения негативного влияния токсина, который вызывает «гаффскую» болезнь были выполнены патологоанатомические и патоморфологические исследования. Данный вид работ проведен совместно с Веремеевой Светланой Александровной, Краснолобовой Екатериной Павловной и Савченко Ангелиной Алексеевной.

При внешнем осмотре трупов грызунов отмечали, что в отличие от животных контрольных групп, у которых волоссяной покров был густой, гладкий, блестящий, не загрязнен и плотно прилегал к телу, у подопытных животных обеих групп волоссяной покров характеризовался тусклостью, взъерошенностью, загрязнённостью, плотно прилегал к телу. У погибших в период биологической пробы мышей фиксировали наличие «горбатости» (рисунок 23).



контрольная группа

группа озера
Ишменевское

группа озера
Андреевское

Рисунок 23 - Внешний вид трупов лабораторных животных из разных опытных групп после завершения биологической пробы по диагностике «гаффской» болезни

При осмотре естественных отверстий, которые у мышей контрольной группы были без патологий, у подопытных животных характеризовались следующими особенностями:

глазные отверстия - у животных всех подопытных групп глаза закрыты, запавшие, конъюнктива обоих глаз красного цвета, также наблюдали односторонний или двухсторонний гнойный конъюнктивит (рисунок 24);

носовые отверстия - чистые или загрязнены гноинными или кровянистыми выделениями, слизистая оболочка красного или темно-красного цвета (рисунок 25);

ротовое отверстие - губы синюшного цвета, загрязнены гноинными истечениями, десна темно-розового цвета;

анальное отверстие - загрязнено каловыми массами, розового или красного цвета.



**Рисунок 24 - Гнойный
конъюнктивит**



**Рисунок 25 - Загрязнение носового и
ротового отверстий гноинными
истечениями**

При вскрытии подопытных белых мышей обращали внимание на органы, в которых имелись отличия от животных контрольных групп. Так, у животных обеих подопытных групп замечали, что визуально мышцы характеризовались цветом от бледно-коричневого до красно-коричневого, на разрезе сухие по сравнению с контрольной группой, у которых мышцы розового цвета, влажные на разрезе (рисунок 26). Вероятно, что изменения цвета мускулатуры связано с рабдомиолизом, которым характеризуется «гаффская» болезнь.



Рисунок 26 – Визуальное сравнение состояния мышц у подопытных животных

При осмотре внутренних органов обращали внимание на трансформации в них. Так, основные макроскопические изменения обнаружены в желудке и печени подопытных животных. У нескольких мышей отмечали изменение цвета пилорической части желудка светло-бежевого, светло-коричневого, охристого до темно-коричневого цвета, что может указывать на наличие дегенеративных изменений слизистой оболочки (рисунок 27).

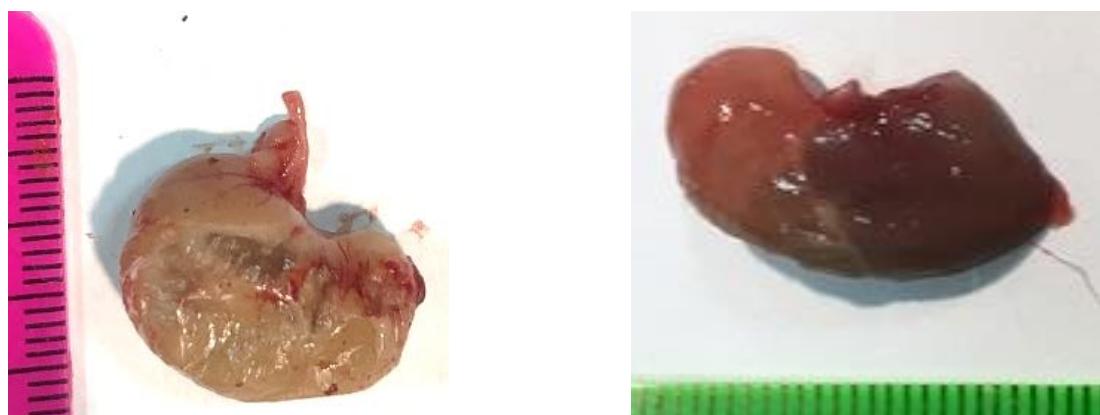


Рисунок 27 - Сравнение состояния желудка у подопытных животных. Справа – контрольная группа, слева – группа, получавшая токсичную рыбу

При осмотре печени отмечено, что у подопытных животных она темно-красного или темно-коричневого цвета, у некоторых особей имеет мускатный рисунок, консистенция упругая, края заострены (рисунок 28), тогда как у контрольных животных печень красно-коричневого цвета консистенция упругая, на разрезе стекает небольшое количество крови.



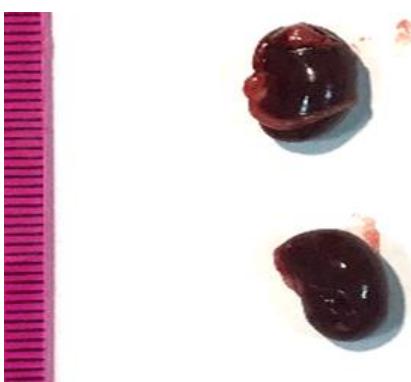
контроль



опыт

Рисунок 28 - Сравнение состояния печени подопытных и контрольных животных

Незначительные визуальные изменения отмечены и в почках подопытных животных, которые выражались в изменении цвета от красного до темно-красного, темно-коричневого до черного цвета, тогда как почки контрольных животных имели темно-красный цвет (рисунок 29). На разрезе видимых изменений у животных опытных и контрольной группы не обнаружены.



контроль



опыт

Рисунок 29 - Сравнение состояния почек подопытных и контрольных животных

Остальные органы животных опытных групп при макроскопическом осмотре не отличались от органов животных контрольной группы.

При гистологическом исследовании скелетной мускулатуры у контрольных животных наблюдали хорошо выраженные ядра овальной формы с визуализацией ядрышек. Исчерченность симпласта сохранена, волокна плотно прилегают друг к другу, наблюдается небольшое количество рыхлой волокнистой соединительной ткани (рисунок 30). У мышей, получавших внутренние органы рыбы, выловленной из неблагополучных по «гаффской» болезни озер, отмечали частичную разволокненность, волнообразность, также фиксировали во всей мускулатуре участки некротизированной ткани (рисунок 31).



Рисунок 30 - Скелетная мускулатура мышей контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$



Рисунок 31 - Некроз и разволокненность скелетной мускулатуры мышей опытной группы, питающихся внутренними органами рыбы, выловленной из озера Андреевское. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Гистологическое исследование желудка контрольных групп не выявило отклонений от анатомических структур (рисунок 32), тогда как у мышей, питающихся внутренними органами рыбы, выловленной из неблагополучных по «гаффской» болезни озер регистрировали атрофию слизистой оболочки желудка, истончение мышечного слоя желудка (рисунок 33), а также отмечена лимфоидная инфильтрация, отечность и атрофия ворсинок железистой части желудка.



Рисунок 32 - Железистая часть желудка мышей контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

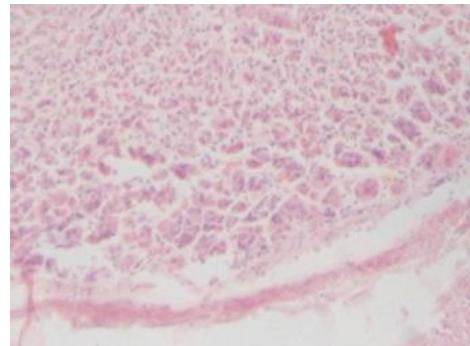


Рисунок 33 - Атрофия слизистой оболочки желудка мышей группы, питающихся внутренними органами рыбы, выловленной из озера Андреевское. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

При патоморфологическом исследовании печени у подопытных животных обеих групп в паренхиме отмечали большие участки некроза и некробиоза, частичную белковую дистрофию. Отличием стали наличие мелких очагов кровоизлияний в паренхиме (озеро Андреевское, рисунок 34) и отечности и расширение пространств Диссе (озеро Ишменевское, рисунок 35).

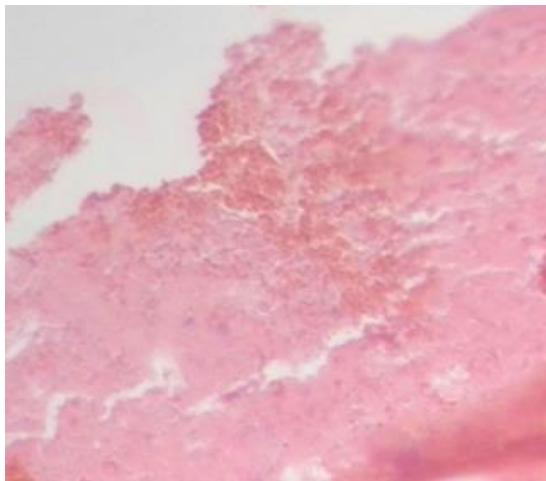


Рисунок 34 - Участок кровоизлияния и зернистой дистрофии печени мышей группы, питающихся внутренними органами рыбы, выловленной из озера Андреевское. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$



Рисунок 35 - Участки некроза и расширение пространств Диссе печени мышей группы, питающихся внутренними органами рыбы, выловленной из озера Ишменевское. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Несмотря на отсутствие выраженных макроскопических изменений в почках, следует остановиться на их гистологических изменениях. Необходимость данного исследования объясняется наличием в клинической картине «гаффской» болезни миоглобинурии. Микроскопически в почках выявлены некротический нефроз, лимфоидная инфильтрация и зернистая дистрофия канальцев (рисунок 36 и 37).



Рисунок 36 - Участок тотального некротического нефроза мышей группы, питающихся внутренними органами рыбы, выловленной из озера Андреевское. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$



Рисунок 37 - Участок некротического нефроза почки, сморщенный клубочек мышей группы, питающихся внутренними органами рыбы, выловленной из озера Ишменевское. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Патоморфологические исследования внутренних органов мышей, питающихся рыбой из неблагополучных по «гаффской» болезни озер, выявили следующие изменения. Основными органами, поражающимися токсином «гаффской» болезни, являются скелетная мускулатура, печень, желудок и почки. Гистологически были выявлены некротические изменения в тканях и органах и лимфоидную инфильтрацию пораженных органов. Все полученные изменения свидетельствуют о токсичности скармливаемой подопытным животным рыбы, неблагополучии озер Андреевское и Ишменевское Тобольского района, а также подтверждают влияние токсина в первую очередь на скелетную мускулатуру и органы детоксикации.

2.3.4 Изменение интенсивности токсического процесса алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

Исходя из данных, полученных при проведении биологических проб в период с 2021 по 2023 год, можно судить об изменении количества токсина в рыбе, выловленной из неблагополучных водоемов, и соответственно в них самих, а сделать это можно при определении изменений интенсивности токсического процесса.

Интенсивность токсического процесса определяли по скорости развития клинических признаков, их тяжести и переходу от латентного, продромального периода к разгару болезни и ее исходу. При определении интенсивности токсического процесса обращали внимание на длительность латентного и продромального периодов, время первой гибели лабораторных животных. На интенсивность токсического процесса влияет количество, агрегатное состояние, способ проникновения и скорость всасывания токсического вещества. Путь проникновения токсиканта во всех группах алиментарный. О скорости всасывания данного токсического вещества можно только предполагать: так как оно является жирорастворимым, значит, основной процесс всасывания происходит в тонком кишечнике.

Зависимость при сопоставлении этих двух показателей – количества токсина и интенсивности процесса, – должна быть прямой, то есть при уменьшении количества токсина в рыбе снижается и интенсивность процесса, и наоборот – при повышении первого, отягощается второе.

Проведенные биологические пробы разделены на две группы, по месту вылова рыбы из неблагополучных водоемов – озеро Андреевское и озеро Ишменевское. Сравнение биологических проб производится по следующим критериям: длительность биопробы, длительность латентного и продромального периодов, скорость гибели подопытных.

К общим клиническим симптомам отнесли: потерю аппетита, общую вялость и апатию, снижение двигательной активности. Наиболее значимыми при

постановке биологических проб для подтверждения диагноза по «гаффской» болезни являются следующие симптомы: конъюнктивит, блефароптоз, оцепенение в позе «треугольника» и поза «лягушки».

2.3.4.1 Озеро Андреевское

Озеро Андреевское является неблагополучным по «гаффской» болезни с октября 2019 года. Наши исследования проведены в период с октября 2021 по октябрь 2023 года.

Изменения интенсивности токсического процесса можно проследить при сравнении временных рамок перечисленных выше показателей. Данные показатели по всем биопробам озера Андреевское представлены в таблице 8.

Первым критерием, указывающим на интенсивность токсического процесса, является продолжительность биологической пробы (рисунок 38), под которой будем понимать период от начала опыта до последней павшей или вынужденно убитой подопытной мыши. В трех из пяти экспериментов она составляет 17 суток, в соответствии с методическими указаниями от 23.10.2003 года. В некоторых случаях, при наличии в подопытных группах животного в терминальной стадии результат биологической пробы фиксировали на 18 сутки, в которые проводили гуманное умерщвление подопытных животных (таблица 9).

Таблица 9 – Длительность биологической пробы и динамика проявления клинических признаков АТПМ и гибели животных в эксперименте при определении токсичности рыбы, выловленной в озере Андреевское Тобольского района Тюменской области (2021-2023 гг.)

№ биопробы	Дата начала опыта	Дата окончания опыта	Длительность, суток	Длительность латентного периода	Длительность продромального периода	Гибель животных	
						Кол-во	день опыта
Биологические пробы озера Андреевское							
1	29.10. 2021	15.11.2021	17	2	12	1	15
						3	17
						Последняя особь усыпана эфиром на 18 сутки	
2	25.02. 2022	12.03.2022	16	5	7	1	13
						2	16
3	24.06. 2022	11.07.2022	17	9	3	1	12
						1	14
						2	15
						Последняя особь усыпана эфиром на 18 сутки	
4	22.08. 2022	28.08.2022	7	2	5	3	7
5	24.10. 2023	10.11.2023	18	7	8	1	18
						Остальные особи (4 шт.) усыплены эфиром на 18 сутки	
			15,0±2,02	5,0±1,38	7,0±1,52	14,95±0,82	

Наблюдениями установлено, что токсический процесс в озере Андреевское происходит интенсивно. Средняя продолжительность биологической пробы составила $15,0 \pm 2,02$ суток, с амплитудой колебания от 7 до 17 суток. Три из проведенных биологических проб закончились в течение периода, предусмотренного методическими рекомендациями, а часть животных доживали до конца эксперимента. Также отмечено, что некоторые эксперименты заканчивались досрочно. Так, в опыте от 25.02.2022 год, длительность биологической пробы составила 16 суток, когда все подопытные животные погибли. Рыба для этого эксперимента была выловлена в зимний период – это может обуславливать повышение токсичности водоема зимой.

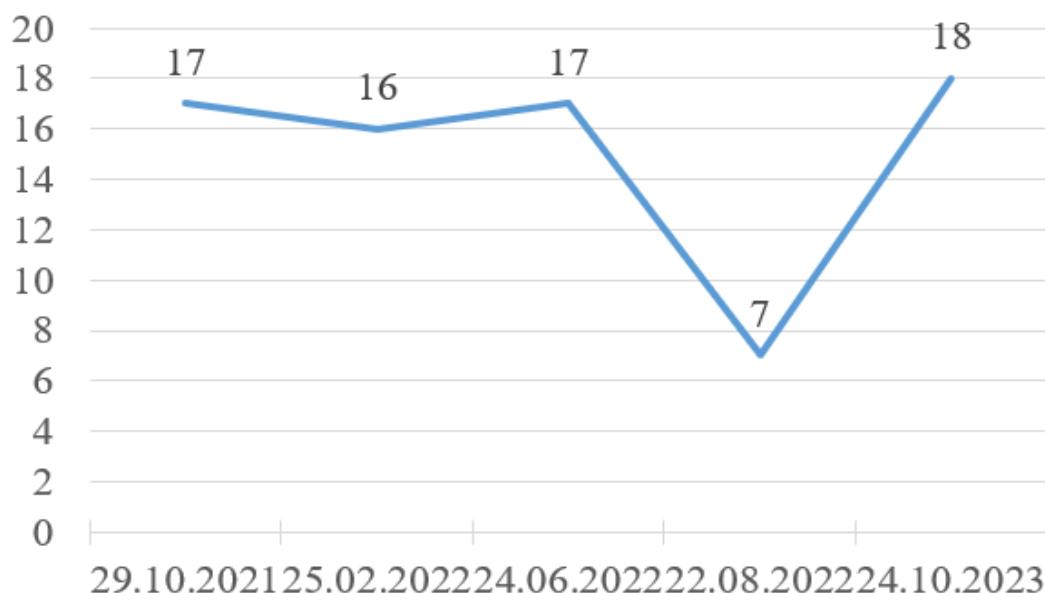


Рисунок 38 – Длительность биологических проб при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера Андреевское

Эксперимент от 22.08.2022 г., который продлился всего семь суток, когда все подопытные погибли. Такую краткость опыта можно объяснить несколькими причинами: токсичностью рыбы, вызванной действием факторов, способствующих образованию и накоплению токсина «гаффской» болезни. Среди таких факторов: развитие токсичных сине-зеленых водорослей (цианобактерий), которые вызывают цветение воды (чаще это происходит в летний период); разрастание растений с ядовитыми свойствами; выход воды

из русла с затоплением участков с произрастающими на них растениями и другие.

Следующие критерии, определяющие интенсивность токсического процесса, – продолжительность латентного и продромального периодов. Латентный период характеризуется отсутствием клинических признаков, а продромальный, появлением общих симптомов.

Отмечено, что латентный период до момента проявления неспецифических признаков «гаффской» болезни, указывающий на положительную биологическую пробу появляются в среднем в течение в течение $5,0 \pm 1,38$ суток, с вариацией от двух до девяти суток. Самое быстрое их развитие наблюдается в первом и четвертом опыте – двое суток. Наиболее длительный латентный период зафиксирован в эксперименте, который проводили с 24.06.2022 года в этом опыте латентный период длился девять суток. Мы связываем скорость появления клинических признаков с концентрацией токсина в рыбе. Анализируя длительность латентного периода установлено, что за два года исследований (за исключением биопробы, проведенной в августе 2022 года) происходит его увеличение, за исключением биологической пробы номер четыре (рисунок 39).

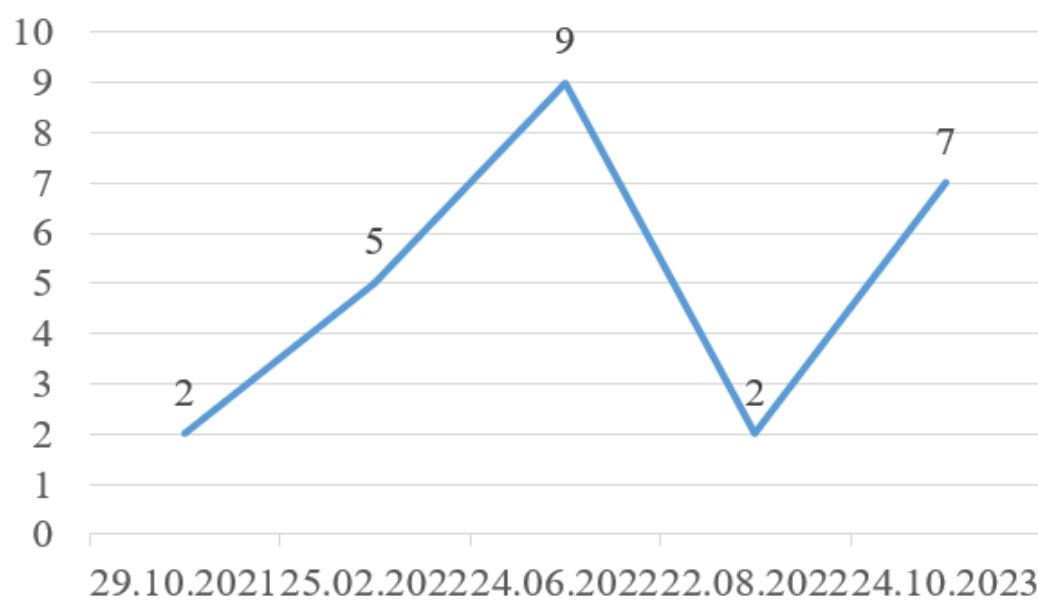


Рисунок 39 – Длительность латентного периода в биологических пробах при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера Андреевское

В экспериментах не отмечено значительной вариации в зависимости от сезона года. Рыба, с которой проводились эксперименты, была выловлена в октябре, феврале, июне и августе. Две биологические пробы, проведённые в октябре, отличаются по продолжительности латентного периода. Отмечено, что более поздняя биопроба характеризуется удлинением периода появления общих для «гаффской» болезни симптомом, что вероятно свидетельствует о снижении токсического процесса.

Продромальный период продолжался в течение $7,0 \pm 1,52$ суток, с диапазоном от 3 до 12 суток.

Для периода разгара болезни свойственно появление характерных клинических признаков таких как - блефароптоз, конъюнктивит, трепор, судорог тазовых конечностей, а также позы «лягушки» и «треугольника». Появление поз «треугольника» и «лягушки», как правило, свидетельствовало о скорой гибели животного.

На рисунке 40 представлена длительность продромального периода «гаффской» болезни в каждом из представленных экспериментов. Исходя из данных нельзя с точностью сказать, что представленный период сокращается.

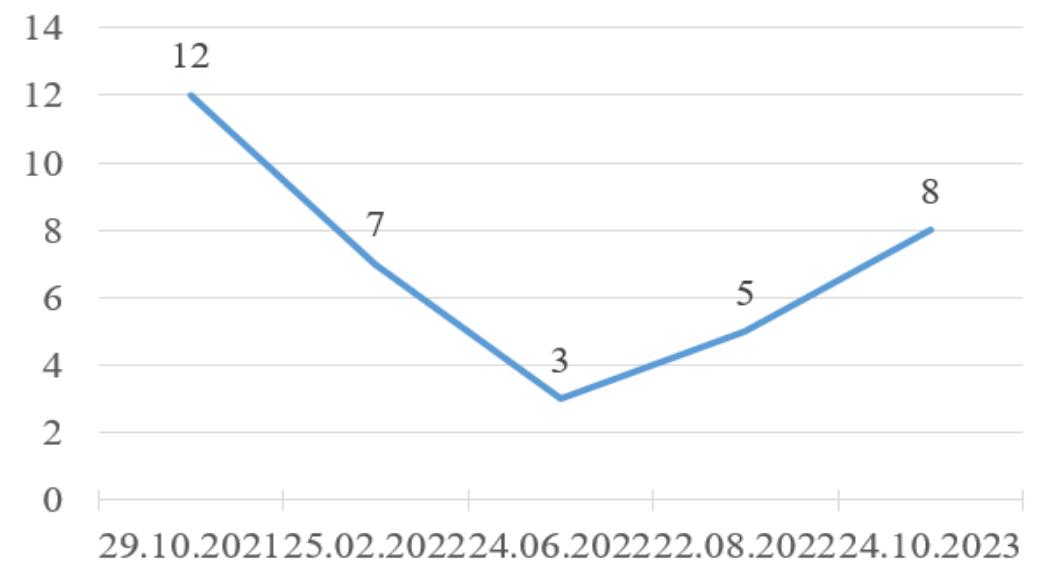


Рисунок 40 – Длительность продромального периода в биологических пробах при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера
Андреевское

На протяжении изучения неблагополучных озер клиническая картина токсикоза проявлялась по-разному – изменялся не только срок появления тех или иных признаков, но и степень их выраженности. При сопоставлении симптомов, полученных при проведении биологических проб со скармливанием подопытным животным рыбы, выловленной в разное время года, можно сказать, что прослеживается стойкое замедление появления симптомов, что свидетельствует о сокращении накопления токсина в рыбе. Также ослабляется и тяжесть представленных симптомов, что особенно заметно в последнем эксперименте – где появления характерных поз не было обнаружено. Конъюнктивит, симптом, который хоть и прослеживается на протяжении всей цепочки опытов, аналогично претерпевает изменения, они касаются не только времени его появления, но и отсутствия в последних опытах ярко заметных истечений, будь то слизистых или гнойных.

Все перечисленных признаки могут указывать на уменьшение накопления токсина или же на снижение содержания его во внутренних органах рыбы.

Последний временной критерий, по которому можно определить интенсивность развития болезни, это время наступления гибели животных в опыте. На рисунке 41 представлено среднее значение дней гибели подопытных мышей в каждой экспериментальной группе. Как видно из представленного рисунка 41 наблюдается колебание токсичности рыбы, выловленной в водоемах относительно времен года – это заметно по сокращению срока гибели животных в весенне-летний период, сюда же можно отнести и зимнюю биопробу, а также по увеличению этого срока в осенний период. Опять же для чистоты расчетов, необходимо сравнить исследования, проведенные в один период года – согласно этим значениям, срок гибели животных увеличивается, это может свидетельствовать о снижении количества токсина в неблагополучных озерах.

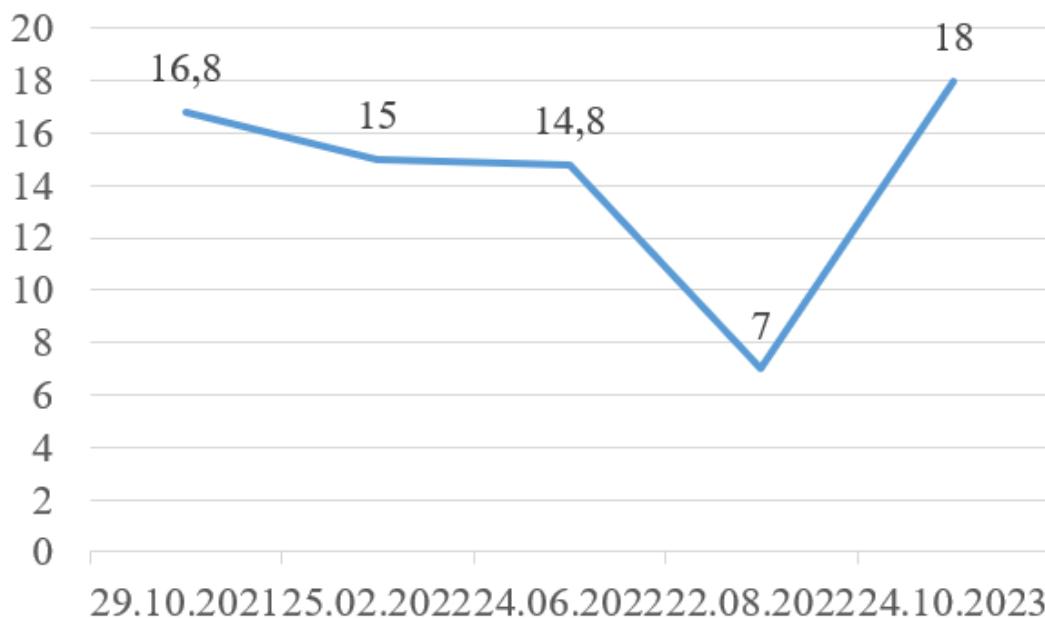


Рисунок 41 – Время гибели животных в биологических пробах при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера Андреевское

Исходя из представленных фактов, в некоторой степени можно судить о снижении уровня токсичности в озере Андреевское, что вероятно связано с уменьшением образования токсина, в связи с прекращением воздействия на водоемы факторов, способствующих возникновению и накоплению токсина в воде, биологическом разложении и снижении концентрации токсина, накопленного в водоемах. Динамика проявления клинических признаков и этапов «гаффской» болезни свидетельствует о возможном прекращении накопления токсина в водоемах и рыбе, что может способствовать оздоровлению и самовосстановлению неблагополучных озер. Также стоит отметить, что в августе интенсивность токсического процесса усиливается, что указывает на токсинообразование в наиболее теплый период года.

2.3.4.2 Озеро Ишменевское

Озеро Ишменевское является неблагополучным по «гаффской» болезни с февраля 2021 года. Наши исследования проведены в период с октября 2021 по октябрь 2023 года.

Вылов биологических ресурсов из обоих неблагополучных озер запрещен, добыча рыбы происходит лишь для проведения мониторинговых исследований на лабораторных животных с целью детального изучения «гаффской» болезни. Длительность биологической пробы и динамика проявления клинических этапов АТПМ в эксперименте при определении токсичности рыбы, выловленной в озере Ишменевское Тобольского района Тюменской области представлена в таблице 10.

Первым критерием, указывающим на интенсивность токсического процесса, является продолжительность биологической пробы (рисунок 42), под которой будем понимать период от начала опыта до последней павшей или вынужденно убитой подопытной мыши. Наблюдениями установлено, что токсический процесс в озере Ишменевское происходит наиболее интенсивно, но это не сказалось на средней продолжительности биологической пробы, которая составила $16,6 \pm 0,40$ суток, с амплитудой колебания 16-17 суток.

Варьирование сроков проведения биологической пробы незначительное, и не связано с сезоном исследования (рисунок 42).

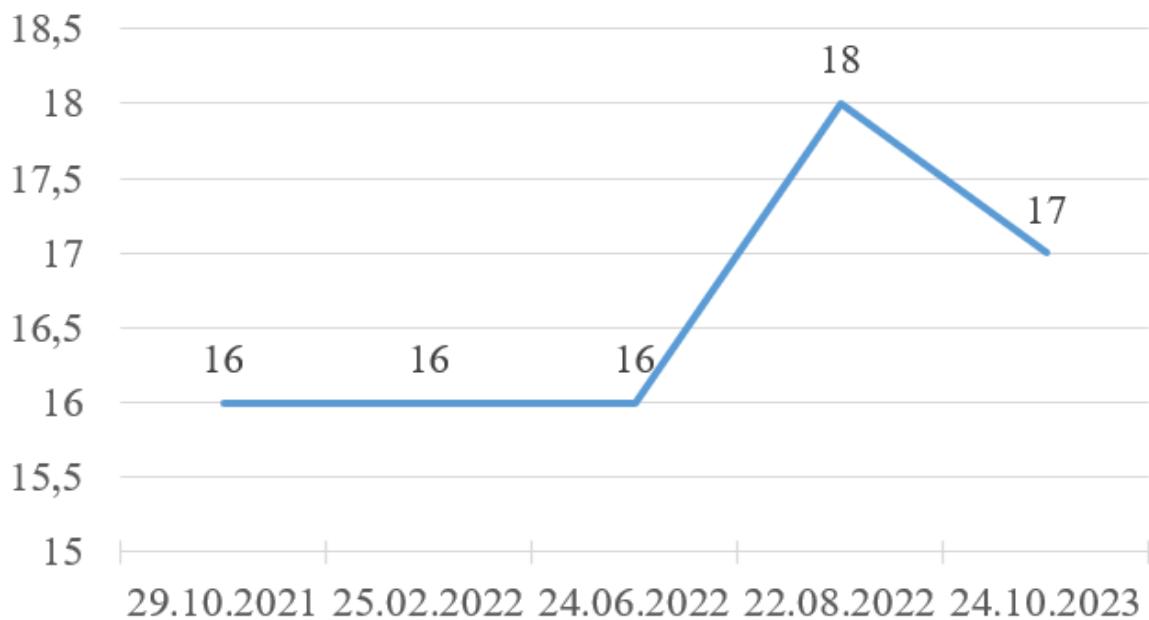


Рисунок 42 – Длительность биологических проб при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера Ишменевское

Таблица 10 – Длительность биологической пробы и динамика проявления клинических признаков АТПМ и гибели животных в эксперименте при определении токсичности рыбы, выловленной из озера Ишменевское Тобольского района Тюменской области (2021-2023 гг.)

№ биопробы	Дата начала опыта	Дата окончания опыта	Длительность, суток	Длительность латентного периода	Длительность продромального периода	Гибель животных	
						Кол-во	день опыта
Биологические пробы озера Ишменевское							
1	29.10.2021	13.11.2021	16	3	7	1	11
						1	13
						2	15
						1	16
2	25.02.2022	12.03.2022	16	6	8	1	15
						2	16
3	24.06.2022	9.07.2022	16	7	4	1	11
						1	12
						2	15
						1	16
4	22.08.2022	8.09.2022	18	2	5	1	17
						1	18
						Последняя особь усыпана эфиром на 18 сутки	
5	24.10.2023	10.11.2023	17	4	11	Все особи усыплены эфиром на 18 сутки	
			16,6±0,40	4,4±0,93	7,0±1,22	15,67±0,50	

Анализ длительности латентного и продромального периодов также не позволяет судить об уменьшении токсичности водоемов (рисунок 43). Средняя многолетняя длительность латентного периода составила $4,4 \pm 0,93$ суток. Амплитуда колебания длительности латентного периода варьирует от 2 до 7 суток.

Установлено, что в период с октября 2021 года по июнь 2022 года происходит удлинение латентного периода, но в августе 2022 года, также, как и в озере Андреевское, происходит сокращение этого срока. По всей вероятности, в рыбе накапливаются метаболиты, которые продуцируются при высоких температурах окружающей среды. По аналогии с биологическими пробами с рыбой, выловленной из озера Андреевское мы провели сравнение результатов экспериментов, которые были проведены в один сезон года – октябрь 2021 и 2023 гг. Отмечено, что происходит незначительное, но тем не менее увеличение периода от начала опыта и до появления общих клинических признаков, то есть продромального периода «гаффской» болезни у лабораторных животных.

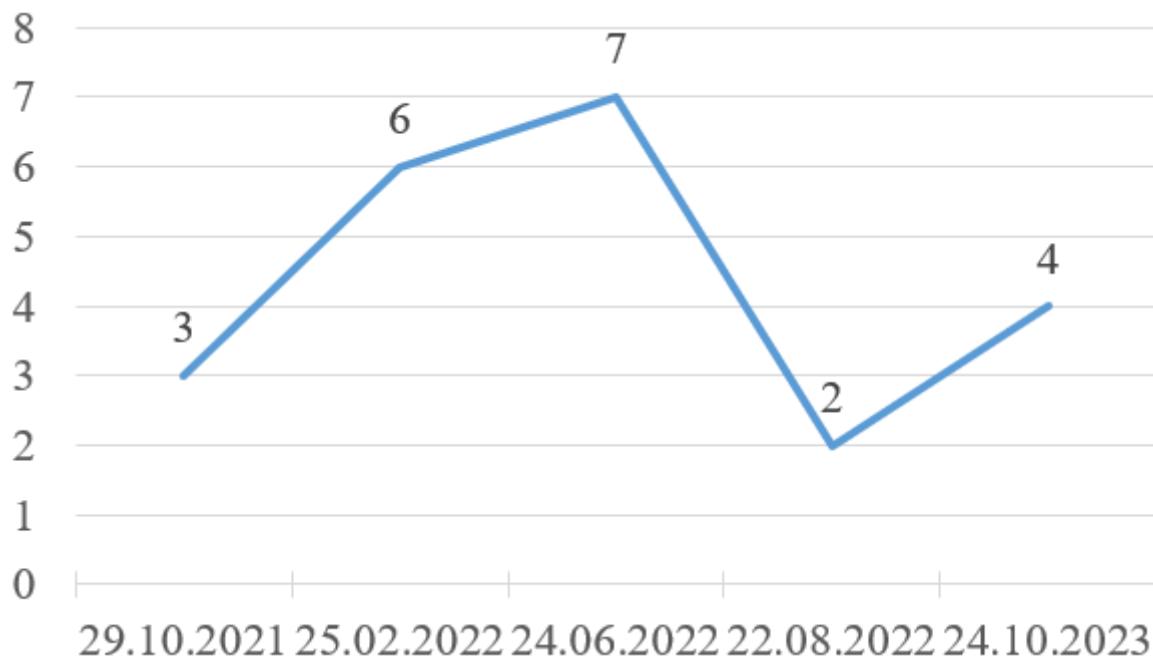


Рисунок 43 – Длительность латентного периода в биологических пробах при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера Ишменевское

Анализируя длительность продромального периода установлено, он длится в среднем $7,0 \pm 1,22$ суток. Амплитуда колебания периода проявления специфических клинических признаков составляет от 4 до 11 суток (рисунок 44). Отмечено, что, как и в предыдущим случае, не прослеживается четкой закономерности, однако этот период сокращается в летнее время, что может свидетельствовать также об увеличении концентрации токсина в летнее время, в связи с перечисленными выше факторами.

Следует обратить внимание на тяжесть проявления клинических признаков, а не только на изменение срока их появления. Во время опытов животные после употребления первых порций корма теряют активность, становятся более апатичными, подолгу сидят в углах своих клеток и часто прекращают реагировать на окружающую среду и на внешние раздражители. Это особенно заметно во время первых трех экспериментов. Далее между периодами апатии и снижения активности, у мышей появляются стадии обратные этому состоянию, во время которых они становятся активными, перемещаются по прутьям клеток и иногда пытаются взаимодействовать с окружающим миром, что проявляется в виде попыток захватить пакеты с кормом или руки исследователей.

Проявление конъюнктивита также изменилось при исследовании рыбы из озера Ишменевское. Отмечено, что увеличивается период от его появления, и меняется характер истечений, они становятся менее выраженными. Характерные для «гаффской» болезни позы «треугольника» и «лягушки» - в последнем эксперименте (24.10.2023 г.) не успевали появиться за период эксперимента, у мышей наблюдалась лишь небольшая горбатость в последние сутки опыта.

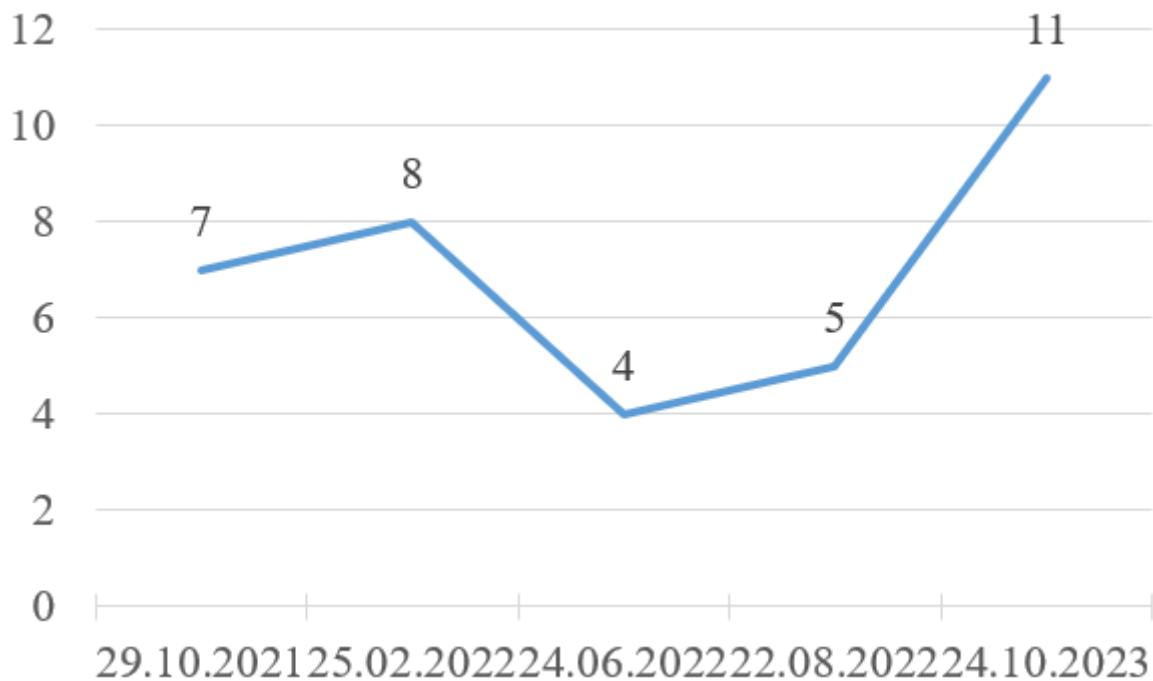


Рисунок 44 – Длительность продромального периода в биологических пробах при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера Ишменевское

При сравнении сроков гибели подопытных животных установлено, что в случае с рыбой, выловленной из озера Ишменевское, период гибели мышей не претерпевает значительных изменений, как в случае с предыдущей серией опытов. Напротив, изучая динамику времени гибели мышей четко прослеживается увеличение этих показателей (рисунок 45). Это также свидетельствует о снижении токсичности водоемов с течением времени и уменьшении накопления токсических веществ в рыбе. Если обратить внимание на опыт от 25.06.2022 года, средняя гибель животных в котором составила 13,8 суток, а также учитывая сроки добычи рыбы для данного эксперимента (весна-лето 2022 г.), можно равным образом определить некоторое повышение токсичности за счет перечисленных выше факторов.

Первую гибель подопытных животных наблюдали на $15,67 \pm 0,50$ сутки.

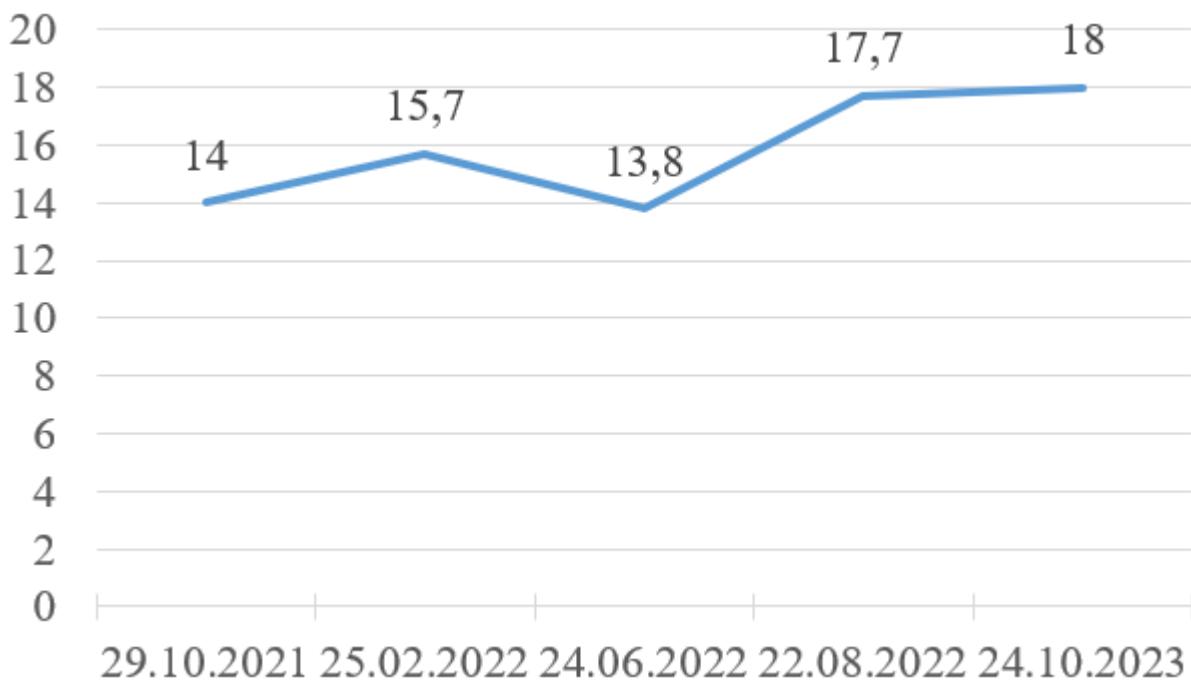


Рисунок 45 – Время гибели животных в биологических пробах при изучении неблагополучия по «гаффской» болезни озера Ишменевское

Подводя итоги сравнительного изучения опытов для определения изменений токсического процесса в озере Ишменевском, следует отметить, что с течением времени происходит некоторое снижение уровня токсина в водоеме. Об этом свидетельствует увеличение длительности эксперимента, и более поздняя гибель лабораторных животных в нем, а также облегчение тяжести клинических признаков.

Заключение по главе. Наблюдениями установлено, что токсический процесс в озере Андреевское в период с октября 2021 по октябрь 2023 гг. происходил интенсивно. Средняя продолжительность биологической пробы составила $15,0 \pm 2,02$ суток, с амплитудой колебания от 7 до 17 суток.

Три из проведенных биологических проб закончились досрочно, а часть животных доживали до конца эксперимента. Наименее продолжительным опытом длительностью семь суток стал эксперимент с рыбой, выловленной в августе 2022 года.

Отмечено, что латентный период до момента проявления неспецифических клинических признаков «гаффской» болезни, указывающих

на положительную биологическую пробу зарегистрировано в течение $5,0 \pm 1,38$ суток, с вариацией от двух до девяти суток. Самое быстрое их развитие наблюдали в марте и августе 2022 года - двое суток. Наиболее длительный латентный период зафиксирован в эксперименте, который проводили в июне 2022 года, в этом опыте латентный период длился девять суток. Анализируя длительность латентного периода установлено, что за два года исследований (за исключением биопробы, проведенной в августе 2022 года) происходит увеличение латентного периода.

Рыба, с которой проводили эксперименты, была выловлена в октябре, феврале, июне и августе. Две биологические пробы, проведенные в октябре, отличаются по продолжительности латентного периода, отмечено, что более поздняя биопроба характеризуется удлинением латентного периода появления, что вероятно свидетельствует об ослаблении токсического процесса.

Продромальный период продолжался в течение $12,0 \pm 1,38$ суток, с диапазоном от 7 до 15 суток. Гибель первых подопытных животных наблюдали на $14,95 \pm 0,82$ сутки.

Интенсивное течение биопробы в августе можно объяснить несколькими причинами: токсичностью рыбы, вызванной действием факторов, способствующих образованию и накоплению токсина «гаффской» болезни. Среди таких факторов максимальное прогревание водоема в июле и развитие токсичных сине-зеленых водорослей (цианобактерий), которые вызывают цветение воды и разрастание растений с ядовитыми свойствами.

При сопоставлении симптомов, полученных при проведении биологических проб со скармливанием подопытным животным рыбы, выловленной в разное время года, можно сказать, что прослеживается стойкое замедление проявления симптомов, что свидетельствует об уменьшении концентрации токсина в рыбе.

Озеро Ишменевское Тобольского района неблагополучно по «гаффской» болезни с февраля 2021 года.

Наблюдениями установлено, что токсический процесс в период с октября 2021 по октябрь 2023 гг. в озере Ишменевское происходит интенсивно. Средняя продолжительность биологической пробы составила $16,60 \pm 0,40$ суток, с амплитудой колебания от 16 до 18 суток.

Латентный период в проведенных биопробах длился $4,40 \pm 0,93$ суток, с вариацией от двух до семи суток. Более раннее проявление клинических признаков совпадает с таковыми при биологической пробе с рыбой, выловленной из озера Андреевское. Самое быстрое их развитие наблюдается в августе 2022 года - двое суток. Продромальный период продолжался в течение $11,4 \pm 1,44$ суток, с диапазоном от 7 до 15 суток. Гибель первых подопытных животных наблюдалась на $15,67 \pm 0,50$ сутки.

Отмечено, что тяжесть проявления специфических симптомов уменьшалась. Увеличился период появления конъюнктивита и изменился характер истечений, они становились менее выраженными. Характерные для «гаффской» болезни позы «треугольника» и «лягушки» - в эксперименте, проведенном в октябре 2023 года, не успевали появиться за период эксперимента, у мышей наблюдалась лишь небольшая горбатость в последние сутки опыта.

Незначительное отличие в сроках проявления общих и специфических симптомов вероятно связано с нарастанием концентрации токсина в озере Ишмневское, так как токсический процесс в нем начался более чем на два года позже, чем в озере Андреевское.

2.3.5 Определение роли водных и прибрежно-водных высших растений в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

На базе ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья проводили биологическую пробу на лабораторных мышах с целью определения возможного этиологического фактора «гаффской» болезни. По одной из теорий

возникновения заболевания считается, что токсин может попадать в водоемы при затоплении территорий с произрастающими на них ядовитыми растениями. При воздействии воды на растительные ткани возможна экстракция и накопление в водоемах веществ, обладающих токсичными свойствами.

При действующей вспышке в Тюменской области большое внимание уделяли произрастающим на озерах ядовитым растениям. Установлено, что в озере Андреевское произрастает 36 видов растений, а в Ишменевском – 40 [28]. При сравнении флоры озер Андреевское и Ишменевское, был выделен ряд растений, обладающих токсичными свойствами - хвощ речной, белокрыльник болотный, кубышка желтая и кувшинка чисто белая, а также растения, произрастающие на них в большом количестве - горец земноводный и камыш озерный (рисунок 4б). Белокрыльник и хвощ встречается на озерах в составе растительных группировок, но не образуют моновидных сообществ [28]. Кубышка желтая образует моновидные прерывистые заросли по берегу озера Ишменевского; а кувшинка белая встречается только на озере Андреевском в виде обособленного фитоценоза у южного берега. С использованием данных растений были проведены биологические пробы на лабораторных животных - белых мышах.

Согласно методическим указаниям (Методика определения в рыбе токсических веществ, вызывающих алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию (АТПМ) у человека и животных на белых мышах) от октября 2003 года, основными клиническими признаками «гаффской» болезни у лабораторных животных является загрязненный внешний вид, взъерошенность волосяного покрова, прыгающая походка, а также позы «треугольника» и «лягушки». Данные позы, которые животные принимают в течение болезни, вызваны параличом тазовых конечностей и проявляются обычно за несколько суток до гибели животного.



Рисунок 46 – Растения, использовавшиеся в эксперименте - Белокрыльник болотный (А), хвощ речной (Б), горец земноводный (В), кувшинка чисто-белая (Г), кубышка желтая (Д), камыш озерный (Е)
 (фото взяты с сайта Википедия - URL: <https://ru.wikipedia.org/>)

Также при проведении последних исследований и согласно рекомендациями по «гаффской» болезни от 2022 г. (Рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни) к уже известным клиническим признакам были добавлены конъюнктивит и блефароптоз, которые обнаруживаются у лабораторных мышей в 78,57% случаев.

При проведении биологической пробы с использованием ядовитых водных и прибрежно-водных высших растений необходимо было установить наличие у животных перечисленных выше клинических признаков.

Внимание, при сравнении биологических проб, стоит уделить не только клинической картине, но и патологоанатомическим изменениям, обнаруживающимся при влиянии на организм животных токсина болезни, и гистологическую картину. Таким образом, для полноты картины необходимо провести сравнение не только симптоматики этих отравлений, но и патоморфологических изменений. Для «гаффской» болезни характерны следующие признаки. Во-первых, это соответствующие заболеванию позы («треугольника» и «лягушки»), в которых часто проходит трупное окоченение, а также конъюнктивит. При внутреннем же осмотре определяются потемнение

скелетной мускулатуры, потемнение железистой части желудка, отек или набухание головного мозга и венозная гиперемия печени [91]. Все эти изменения объясняются нетипичным рационом белых мышей во время опыта, а также, и в большей степени, действием токсина «гаффской» болезни на органы подопытных.

Эксперимент по влиянию ядовитых растений на возникновение «гаффской» болезни проводили в январе-ноябре 2022 года. Первоначально исследовали, отобранные в осенне-зимний период водные растения - кубышка желтая, горец земноводный и камыш озерный. В группах, получающих рыбу, содержащуюся в аквариумах с горцем и камышом, значимых клинических признаков получено не было. При использовании кубышки желтой была получена картина токсикоза, характеризующаяся конъюнктивитами, взъерошенностью, позой треугольника и шаткостью походки, зафиксированы гибель одной мыши опытной группы. Однако данные результаты были учтены как сомнительными. Для подтверждения влияния ядовитых растений на возникновение «гаффской» болезни проводили дальнейшие исследования.

В летний период также были отобраны пробы водных растений - хвощ речной, белокрыльник болотный, кубышка желтая и кувшинка чисто-белая. Данный эксперимент был начат 2 ноября 2022 года. Всего было заложено пять опытных групп по три-пять белых мышей в каждой. Далее каждая опытная группа данного эксперимента будет описана по отдельности. Для удобства подопытные группы называли по наименованию растения.

Анализ результатов биологических проб проведен совместно с Глазуновой, Л. А., Литвиненко, А. И., Бабушкиным, А. А., Столбовой, О. А., Глазуновым, Ю. В., Литвиненко, Л. И., Никоновым, А. А., Зенкович, П. А., Михайловым, М. В., Веремеевой, С. А., Савченко, А. А. Основные результаты исследований опубликованы в статьях: 1. Экспериментальное изучение роли белокрыльника болотного *Calla palustris L.* при ачирской вспышке гаффской болезни / Глазунова, Л. А., Литвиненко, А. И., Бабушкин, А. А. [и др.] // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. –

2024. – № 4(52). – С. 622-629; 2. Экспериментальное изучение роли хвоща *Equisetum fluviatile L.* При ачирской вспышке «гаффской» болезни / Глазунова, Л. А., Литвиненко, А. И., Бабушкин, А. А., Столбова, О. А., Глазунов, Ю. В., Литвиненко, Л. И., Никонов, А. А., Гальцева, А. А., Зенкович, П. А., Савченко, А. А. // Вестник КрасГАУ. – 2024. – № 3(204). – С. 90-98; 3. Глазунова, Л. А., Столбова, О. А., Веремеева, С. А., Гальцева, А. А., Михайлов, М. В. Значение белокрыльника болотного *Calla palustris L.* в возникновении ачирской вспышки «гаффской» болезни // Вестник КрасГАУ. 2025. № 3. С. 97–105.

2.3.5.1 Определение роли горца земноводного *Persicaria amphibia* (L.) в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

Биологическая проба, направленная на изучение влияния горца земноводного на организм лабораторных мышей, позволила установить следующее особенности.

При скармливании лабораторным мышам рыбы, содержащейся в аквариумах с детритом горца земноводного отмечено были зафиксированы пугливость ($n=1$), зарегистрированная на второй день эксперимента. Такая реакция проявляется в виде гиперболизированной двигательной кратковременной активности и последующим оцепенением, то есть животное резко вздрагивало и убегало от раздражителя, после чего замирало. Ближе к концу эксперимента (на четырнадцатые сутки) данный признак сменился повышенной двигательной активностью и агрессивностью, что может быть следствием низкой питательности рациона и его неполноценностью для данного вида животных.

Также у одной из лабораторных мышей, участвующих в эксперименте, была отмечена незначительная взъерошенность волосяного покрова ($n=1$), что является единственным схожим симптомом с таковыми при «гаффской» болезни (таблица 11).

**Таблица 11 – Время проявления взъерошенности и загрязненности
волосяного покрова у лабораторных животных во время эксперимента, в
группе «Горец»**

Группа	День появления взъерошенности и загрязненность	
	15	Признаки не появились
Горец земноводный (n=3)	1	2
%	33,33	66,67
«гаффская» болезнь	Возникает на 5-6 день опыта у 92,85% опытных животных	
Контроль (n=3)	0	3

На протяжении всего опыта тщательно измерялась поедаемость корма опытными животными, а также вес животных в опыте. Отмечено постепенное снижение поедаемости корма лабораторными животными. Была отмечена потеря массы тела подопытных животных в течении эксперимента, по группе данный критерий равен $30,59 \pm 1,5\%$ (таблица 12).

**Таблица 12 – Снижение массы тела мышей в период опыта, группа
«Горец», %**

Опытные группы/Животное	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Среднее значение
Горец земноводный	-33,33	-30,43	-28,00	$-30,59 \pm 1,54$
Контроль	-43,48	-30,43	-28,57	$-34,16 \pm 4,69$

Других клинических признаков и гибели мышей в эксперименте не наблюдали.

Исходя из полученных данных, можно судить об отсутствии токсичности горца земноводного, и вследствие этого, о его непричастности к образованию токсина «гаффской» болезни.

2.3.5.2 Определение роли камыша озерного *Schoenoplectus lacustris* (L.) в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

Первым и единственным клиническим признаком, полученным в данной опытной группе, были незначительные взъерошенность волосяного покрова и горбатость на семнадцатый день опыта (таблица 13).

При скармливании лабораторным мышам рыбы, содержащейся в аквариумах с детритом камыша озерного, наблюдалось стойкое постепенное снижение массы тела животных. В среднем у животных данной подопытной группы снизилась масса тела на $43,38 \pm 2,32\%$ (таблица 14). Как и в случае остальных групп, такое снижение массы тела возможно из-за нестандартного рациона для данного вида животных, однако для этой группы это утверждение будет более верным, так как за весь период эксперимента не было получено клинических признаков.

Таблица 13 – Время проявления взъерошенности и загрязненности волосяного покрова у лабораторных животных во время эксперимента, группа «Камыш озерный»

Группа	День появления взъерошенности и загрязненности	
	17	Признаки не появились
Камыш озерный (n=3)	3	0
%	100	0
«гаффская» болезнь	Возникает на 5-6 день опыта у 100% опытных животных	
Контроль (n=3)	0	3

Таблица 14 – Снижение массы тела мышей в период опыта, группа «Камыш озерный», %

Опытные группы/Животное	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Среднее значение
Камыш	-40,00	-42,31	-47,83	-43,38±2,32
Контроль	-43,48	-30,43	-28,57	-34,16±4,69

Несмотря на то, что оба этих симптома являются характерными для «гаффской» болезни, нет основания предполагать причастность камыша озера к образованию токсина в водоемах ввиду позднего развития этих признаков, отсутствия других симптомов, а также гибели подопытных животных.

2.3.5.3 Определение роли хвоща топянного, или речного *Equisetum fluviatile* L. в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

При проведении биологической пробы с использованием хвоща речного необходимо было установить наличие у животных перечисленных выше клинических признаков.

При использовании в биологической пробе внутренних органов рыбы, которая приобрела токсичность хвоща речного, первые признаки были замечены на седьмой день после начала опыта. В этот день у большинства подопытных животных была обнаружена взъерошенность волосяного покрова, а у отдельных особей конъюнктивит, загрязненный внешний вид и пугливость (рисунок 47, 48).



Рисунок 47 – Взъерошенность
волосяного покрова у подопытного
животного в эксперименте



Рисунок 48 – Проявление
гнойного конъюнктивита у
животного, при использовании в
эксперименте хвоща речного

Взъерошенность и загрязненность волосяного покрова в течении эксперимента наблюдалась у всех подопытных животных. Данный клинический признак является первым схожим с таковыми при «гаффской» болезни (таблица 15).

Таблица 15 – Время проявления загрязненности и взъерошенности
волосяного покрова у лабораторных животных во время эксперимента, группа
«Хвощ речной»

Группа	День появления взъерошенности и загрязненности волосяного покрова		
	7	9	Признаки не появились
Хвощ речной (n=5)	4	1	0
%	80	20	0
«гаффская» болезнь	Возникает на 5-6 день опыта у 92,85% опытных животных		
Контроль (n=5)	0	0	5

Одно или двухсторонний конъюнктивит, который в 78,57% случаев сопровождает «гаффскую» болезнь у белых мышей, проявился лишь у двух животных опытной группы, что составило 40%. Встречаемость данного признака представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Время проявления конъюнктивита у животных в опыте, группа «Хвощ»

Группа	День появления конъюнктивита у животных в опыте		
	7	10	Признак не появился
Хвощ речной (n=5)	1	1	3
%	20	20	60
«гаффская» болезнь	Возникает на 9-10 день опыта у 78,57% опытных животных		
Контроль (n=5)	0	0	5

Начиная с девятого дня у животных опытной группы началось быстрое развитие клинической картины. Животные стали более пугливы, снизилась их двигательная активность. Часть животных начала принимать позу «треугольника», которая является одним из основных признаков «гаффской» болезни.

В этот же день была зарегистрирована первая гибель лабораторной мыши (рисунок 49). Всего за 18 дней эксперимента пало 60% мышей, остальные были умерщвлены гуманным способом. Все павшие животные за несколько часов до гибели принимали позу «лягушки».

Аппетит у подопытных мышей стабильно снижался, о чем говорит постепенное сокращение поедаемого ими корма. Поедаемость корма снижалась пропорционально развитию клинических признаков заболевания. В результате этого снижался и вес опытных животных. Вес подопытных животных снизился в среднем на $23,53 \pm 5,42\%$ (таблица 17).

Таблица 17 – Снижение массы тела мышей в период опыта, группа «Хвош», %

Опытные группы/Животное	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Мышь №4	Мышь №5	Среднее значение
Хвош речной	-20,0	-17,39	-10,0	-41,67	-28,57	-23,53±5,42
Контроль	-30,0	21,74	-13,64	-4,55	-31,82	-11,65±9,78

Отличным от «гаффской» болезни признаком, который проявлялся в группе хвоща, стало наличие иктеричности кожных покровов, которая ярко выражалась в желтушности кожи ушей и хвоста (рисунок 50). Также у части животных наблюдалось выделения ярко-желтой мочи.



Рисунок 49 – Первая гибель в группе «Хвош речной»



Рисунок 50 – Желтушность ушей и хвоста у мыши группы «Хвош речной»

Также следует отметить и патологоанатомические изменения, которые были обнаружены при вскрытии лабораторных животных.

При наружном осмотре групп, подверженных воздействию токсинов хвоща речного, был обнаружен гнойный конъюнктивит ($n=2$) и горбатость ($n=2$). Других изменений при внешнем осмотре обнаружено не было.

При проведении вскрытия было обнаружено потемнение скелетной мускулатуры, по сравнению с группой контроля, что указывает на повреждение мышечной ткани. При микроскопическом исследовании же были обнаружены

отечность и закрученность симпласта, то есть признаки рабдомиолиза, которые также встречаются при «гаффской» болезни.

Патоморфологические изменения были также обнаружены в почках на микроскопическом уровне у всех животных этой группы – некротический нефроз, сопровождающий «гаффскую» болезнь.

Исходя из представленных фактов, предполагаем, что токсин хвоща речного может влиять на образование токсина «гаффской» болезни, однако не является единственной причиной его возникновения.

2.3.5.4 Определение роли белокрыльника болотного в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

Сравнивая интенсивность развития клинической картины в группе белокрыльника болотного с другими группами лабораторных мышей, которым скармливали рыбу после содержания в аквариумах с детритом различных растений отмечено (хвощ речной, кубышка желтая, кувшинка чисто-белая), что симптомы токсикоза в этой группе развивалась быстрее и были ярче выражены.

Первые клинические признаки появились на пятый день, в который у большинства животных опытной группы появились признаки взъерошенности и загрязненности волосяного покрова (рисунок 60), а также трепет и малоподвижность. Подопытные животные подолгу сидели на месте, поджав конечности под себя, и не реагировали на раздражители либо же реакция их была снижена.

В дальнейшем, взъерошенность и загрязненность наблюдали у всех животных опытной группы, в которой происходило изучение токсичности белокрыльника болотного (таблица 18). Этот признак сопоставим с таковым при «гаффской» болезни.

**Таблица 18 – Время проявления взъерошенности и загрязненности
волосяного покрова у лабораторных животных во время эксперимента, группа
«Белокрыльник»**

Группа	День появления взъерошенности и загрязненности волосяного покрова		
	5	6	Признаки не появились
Белокрыльник болотный (n=5)	2	3	0
%	40	60	0
«гаффская» болезнь	Возникает на 5-6 день опыта у 92,85% опытных животных		
Контроль (n=5)	0	0	5

Развитие симптомов в группе белокрыльника болотного происходило стремительно и на шестой день опыта была зафиксирована первая гибель мыши в этой группе (рисунок 61). При этом классических предвестников скорой гибели - позы «треугольника» и «лягушки», которые регистрируются при «гаффской» болезни, отмечено не было. Однако трепет и шаткость походки, вероятно связанные с рабдомиолизом, присутствовали.



**Рисунок 60 – Загрязненность
волосяного покрова,
взъерошенность и конъюнктивит у
животного в группе
«Белокрыльник»**



**Рисунок 61 – Первая гибель в группе
«Белокрыльник»**

У остальных животных за несколько дней до гибели регистрировали позу «лягушки», то есть развился паралич тазовых конечностей, и позу «треугольника», которая была заметна при рассмотрении животного сбоку. Длительность биологической пробы при изучении белокрыльника болотного составила 14 суток, во время которых наблюдали гибель всех подопытных животных.

У двух животных также был отмечен гнойный конъюнктивит и блефароптоз, которые проявляются в 78,57% случаев у животных в классической биопробе на «гаффскую» болезнь (таблица 19).

Таблица 19 – Время проявления конъюнктивита у животных в опыте, группа «Белокрыльник»

Группа	День появления конъюнктивита у животных в опыте		
	8	10	Признак не появился
Белокрыльник болотный (n=5)	1	1	3
%	20	20	60
«гаффская» болезнь	Возникает на 9-10 день опыта у 78,57% опытных животных		
Контроль (n=5)	0	0	5

Однако следует отметить и некоторое различие в симптоматике. В частности, в эксперименте у всех животных была обнаружена желтушность кожных покровов, которая более заметна на хвосте и ушных раковинах. Также некоторыми исследователями была замечена сухость кожи и ее шелушение. На девятый день опыта у некоторых животных была отмечена агрессивность (n=2), которая проявлялась следующим образом: животные прыгали на прутья клетки, а при внесении мисок в клетку пытались взаимодействовать с рукой исследователя.

При скармливании лабораторным мышам рыбы, содержащейся в аквариумах с детритом белокрыльника болотного изменений в аппетите и активности в начале эксперимента замечено не было. При этом, за несколько дней до гибели животные полностью отказывались от корма и становились малоподвижными, что также способствовало снижению массы тела животных в опыте (таблица 20). В среднем снижение массы тела по данной группе составило - $23,06 \pm 4,27\%$.

Таблица 20 – Снижение массы тела у животных в опыте «Белокрыльник болотный», %

Опытные группы/Животное	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Мышь №4	Мышь №5	Среднее значение
Белокрыльник	-15,0	-20,0	-23,8	-17,39	-39,13	$-23,06 \pm 4,27$
Контроль	-30,0	21,74	-13,64	-4,55	-31,82	$-11,65 \pm 9,78$

Патологоанатомическая и патоморфологическая картина была представлена следующими изменениями. При наружном осмотре у части животных были обнаружена поза «треугольника» ($n=3$) и конъюнктивит ($n=2$). При внутреннем осмотре были обнаружены изменения в печени. Она представлялась более упругой по консистенции, красно- или светло-коричневого цвета, также отмечалось уменьшение ее относительной массы по сравнению с контрольными группами.

Также гистологически были выявлены изменения в почках. Микроскопически был выявлен некротический нефроз в одном случае.

Наличие всех вышеперечисленных симптомов указывает на схожесть отравления белокрыльником болотным и «гаффской» болезнью. Исходя из сходства клинического проявления, можно предположить, что токсин белокрыльника болотного может быть связан с образованием токсина, который вызывает возникновение «гаффской» болезни.

2.3.5.5 Определение роли кувшинки чисто-белой в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

При проведении эксперимента, направленного на изучение токсичности кувшинки чисто-белой, были получены признаки, схожие с клинической картиной АТПМ (рисунок 62). Однако симптомы эти были выявлены не у всех подопытных животных.

Начало клинической картины было зафиксировано на шестой день эксперимента, когда у 20% подопытных животных отметился признак взъерошенности волосяного покрова (таблица 21). У остальных животных группы данный признак зафиксировали на десятый день опыта. Если сравнить с таковым симптомом при «гаффской» болезни, то различие наблюдается лишь в скорости его развития – при изучаемом токсикозе он проявляется на 5-6 день у всех животных.

Таблица 21 – Время проявления взъерошенности и загрязненности волосяного покрова у лабораторных животных во время эксперимента, группа «Кувшинка чисто-белая»

Группа	День появления взъерошенности и загрязненности волосяного покрова			
	6	10	14	Признаки не появились
Кувшинка чисто-белая (n=5)	1	3	1	0
%	20	60	20	0
«гаффская» болезнь	Возникает на 5-6 день опыта у 92,85% опытных животных			
Контроль (n=5)	0	0	0	5

На десятый день опыта у 20% подопытных также был зафиксирован двухсторонний конъюнктивит. Данный симптом встречается при

биологической пробе на «гаффскую» болезнь у животных, но проявляется при ней гораздо чаще – в 78,57% случаев (таблица 22).

Таблица 22 – Время проявления конъюнктивита у животных в опыте, группа «Кувшинка»

Группа	День появления конъюнктивита у животных в опыте	
	10	Признак не появился
Кувшинка чисто-белая (n=5)	1	4
%	20	80
«гаффская» болезнь	Возникает на 9-10 день опыта у 78,57% опытных животных	
Контроль (n=5)	0	5

На двенадцатый день эксперимента у животных наблюдали изменение поведения. Подопытные мыши стали более активны, интенсивно перемещались по клетке и лазили по прутьям, а к четырнадцатому дню наоборот их активность снизилась (рисунок 63), особенно это было заметно у двух опытных мышей, что сидели в углах своих клеток. Реакция на внешние раздражители у этих мышей была снижена.

На шестнадцатый день опыта у одного подопытного животного были зарегистрированы характерные позы – «треугольника» и «лягушки», и снижение реакции на внешние раздражители, гибель зарегистрирована на утро следующего дня (семнадцатые сутки). Остальные животные этой группы были усыплены эфиром на восемнадцатый день эксперимента.



Рисунок 62 – Употребление корма (фарша из потрохов рыбы) мышью из группы «Кувшинка чисто-белая»

Рисунок 63 – Снижение двигательной активности у животного, группа «Кувшинка чисто-белая»

Аналогично предыдущим группам, здесь также наблюдалось снижение массы тела животных, в среднем на $26,06 \pm 2,09\%$, связанное с потреблением в первую очередь корма, не свойственного данному виду животных (таблица 23).

Таблица 23 – Снижение массы тела у животных в опыте «Кувшинка», %

Опытные группы/Животное	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Мышь №4	Мышь №5	Среднее значение
Кувшинка	-26,09	-31,58	-28,58	-19,05	-25,0	$-26,06 \pm 2,09$
Контроль	-30,0	21,74	-13,64	-4,55	-31,82	$-11,65 \pm 9,78$

При проведении патоморфологического исследования трупов подопытных животных не было выявлено значимых изменений.

Учитывая, что *кувшинка чисто-белая* произрастает только на озере Ишменевское, симптомы, схожие с «гаффской» болезнью были выявлены лишь в единичных случаях и не обнаружено патоморфологических изменений, роль данного растения в возникновении АТПМ не определена.

2.3.5.6 Определение роли кубышки желтой в возникновении алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии

При использовании в биологической пробе внутренних органов рыбы, выращенной с детритом кубышки желтой, первые признаки токсикоза были замечены на пятый день после начала опыта. Симптомы при этом были отличны от таковых при «гаффской» болезни, а именно выражались в повышении двигательной активности подопытных животных.

Однако на девятый день эксперимента у одного подопытного животного был обнаружен первый типичный для «гаффской» болезни признак – взъерошенность волосяного покрова, всего этот признак выявляли у 62,5% животных этой группы (таблица 24).

Таблица 24 – Время проявления взъерошенности и загрязненности волосяного покрова у лабораторных животных во время эксперимента, группа «Кубышка желтая»

Группа	День появления взъерошенности и загрязненности волосяного покрова			
	9	11	16-17	Признаки не появились
Кубышка желтая (n=8)	1	1	3	3
%	12,5	12,5	37,5	37,5
«гаффская» болезнь	Возникает на 5-6 день опыта у 92,85% опытных животных			
Контроль (n=8)	0	0	0	8

На одиннадцатые сутки эксперимента у 25% мышей зафиксировали блефароптоз (рисунок 64), к которому в дальнейшем присоединился конъюнктивит (таблица 25).

Таблица 25 – Время проявления конъюнктивита у животных в опыте, группа «Кубышка»

Группа	День появления конъюнктивита у животных в опыте	
	11	Признак не появился
Кубышка желтая (n=8)	2	6
%	25	75
«гаффская» болезнь	Возникает на 9-10 день опыта у 78,57% опытных животных	
Контроль (n=8)	0	8



Рисунок 64 – Блефароптоз у мыши в группе «Кубышка»

Вес животных, несмотря на малое проявление каких-либо симптомов, снижался. В средней животные этой группы за весь период эксперимента потеряли в весе $20,87 \pm 3,03\%$ от начальной массы (таблица 26).

Гибель животных (n=1) отмечалась при проведении первой серии экспериментов, когда использовали детрит кубышки желтой, отобранный в осенне-зимний период. За несколько часов до гибели отмечалось принятие животным позы «треугольника».

Таблица 26 – Снижение массы тела животных в опыте, группа «Кубышка», %

Опытные группы/ Животное	Эксперимент 1			Эксперимент 2					Среднее значение
	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Мышь №1	Мышь №2	Мышь №3	Мышь №4	Мышь №5	
Кубышка жёлтая	-28,57	-32,0	-30,77	-9,52	-18,18	-14,29	-20,0	-13,64	- 20,87±3, 03
Контроль	-43,48	-30,43	-28,57	-30,0	21,74	-13,64	-4,55	-31,82	- 11,65±9, 78

При патологоанатомическом исследовании мышей, участвовавших в эксперименте по определению роли кубышки желтой в развитии «гаффской» болезни, были выявлены горбатость ($n=3$) и конъюнктивит ($n=2$). При микроскопическом исследовании в почках выявили зернистую дистрофию, однако внешних изменений обнаружено не было.

Учитывая, что кубышка желтая произрастает только на озере Андреевское, симптомы, схожие с признаками «гаффской» болезни были выявлены лишь в единичных случаях и выявлена зернистая дистрофия нефрогенной ткани роль данного растения в возникновении АТПМ не определена.

Заключение по главе. Проведенные биологические пробы с водными и прибрежно-водными высшими растениями позволили установить причастность некоторых растений к образованию токсина «гаффской» болезни.

Установлено, что горец земноводный и камыш озерный не способны вызывать симптомы «гаффской» болезни. Так, при биологических пробах с этими растениями отмечали только загрязненность и взъерошенность волосяного покрова на 15 и 17 сутки эксперимента. Гибели мышей и патоморфологических изменений в их организме выявлено не было.

Сомнительный результат получен при изучении влияния кубышки желтой и кувшинки чисто-белой. При скармливании рыбы, выращенной с детритом этих растений у подопытных животных, наблюдали взъерошенность волосяного покрова, снижение двигательной активности, конъюнктивит и блефароптоз у отдельных животных. Характерные признаки АТПМ - позу «лягушки» и позу «треугольника», и гибель наблюдали у одного животного при скармливании рыбы, выращенной с детритом кувшинки чисто-белой. Патоморфологические исследования не выявили подтверждения причастности этих растений к образованию токсина «гаффской» болезни.

Клиническую картину «гаффской» болезни выявляли при биологических пробах с белокрыльником болотным и хвоющим речным, топяным.

Так, при скармливании рыбы, выращенной с детритом из белокрыльника болотного у лабораторных животных, регистрировали конъюнктивит, взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, снижение двигательной активности, трепетание и характерные для «гаффской» болезни позы «лягушки» и «треугольника». Патоморфологические исследования подтвердили гепатотоксическое и нефротоксическое действие белокрыльника болотного.

При скармливании рыбы, выращенной с детритом хвоща речного, топяного белым мышам, установлено развитие характерной клинической картины «гаффской» болезни – взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, конъюнктивит, снижение двигательной активности, принятие поз «лягушки» и «треугольника». Патоморфологические исследования выявили признаки рабдомиолиза и некротический нефроз, что подчеркивает участие хвоща речного в образовании токсина АТПМ. Кроме того, у подопытных мышей выявляли иктеричность кожи и слизистых оболочек, что указывает на выраженное гепатотоксическое действие хвоща речного.

Исходя из полученных результатов и сравнения клинической картины и патоморфологических изменений, было установлено, что водные и прибрежно-водные высшие растения способны вызывать клинические и патоморфологические изменения, схожие с симптомами АТПМ. Однако хвощ

речной, топяной и белокрыльник болотный не образуют сплошных моновидных зарослей в неблагополучных водоемах поэтому нельзя утверждать, что только эти растения являются этиологическим фактором «гаффской» болезни.

2.3.6 Разработка элементов системы мониторинга «гаффской» болезни

За период с 2021 по 2022 гг. проведен мониторинг неблагополучного очага по «гаффской» болезни, зафиксированный в озерах Андреевское и Ишменевское Тобольского района Тюменской области, который включал в себя: гидрологические, гидрохимические, токсикологические, гидроботанические, гидробиологические, ихтиологические, ихтиопатологические, биохимические, патоморфологические исследований, а также проведение биологических проб на белых мышах.

Полученные результаты исследований укладываются в ранее разработанную систему мониторинга алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии, включающей установление вспышки заболевания, мониторинг изменения гидрологического и токсикологического режимов водоемов и других параметров абиотической и биотической среды в очаге АТПМ, анализ антропогенных факторов способствующих возникновению вспышек токсикоза и прогнозирование вспышек АТПМ [1].

В наши задачи входило участие в установление и прогнозировании вспышки АТПМ. Результаты исследований вошли в «Рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни» (2022), опубликованные коллективом авторов под редакцией Глазуновой, Л.А.

2.3.6.1 Установление вспышки заболевания

Вспышка токсикоза фиксируется при выявлении пострадавших с характерными жалобами в виде острых болей в мышцах ног и пояснице

(мышечный синдром), а также потемнение мочи от розового до кофейного цвета (миоглобинурии) и слабость. Первые случаи заболевания могут проходить под диагнозами: инфаркт миокарда, острый миозит, межпозвоночный остеохондроз, полиартрит, мочекаменная болезнь, острый нефрит. Основанием для установления диагноза на «гаффскую» болезнь является питание рыбой, выловленной в местном водоеме, в анамнезе, внезапные мышечные боли, миоглобинурия и групповая заболеваемость людей.

Надежным вспомогательным средством при диагностике вспышки является анализ изменений гидрологического режима водоема, наличие в водоеме сине-зеленых водорослей следующих видов: *Microcystis aeruginosa*, *Anabaena flos-aquae*, *Coelosphaerium kuetzingianum*, *Coelosphaerium dubium* и водных растений, обладающих ядовитыми свойствами: хвощ топяной, или речной – *Equisetum fluviatile*, белокрыльник болотный – *Calla palustris*, кувшинка чисто-белая – *Nymphaea candida J. Presl*, Кубышка жёлтая – *Nuphar lutea (L.) Smith* и Вех ядовитый – *Cicuta virosa L.*

Токсичность рыбы возникает в периодически сточных естественных и искусственных водоемах после значительного подъема в них уровня воды за счет постройки плотин, с затоплением прибрежных участков и прилегающих болот. Возможно возникновение вспышек токсикоза и при относительно стабильном уровне воды в водоеме в случае, когда существенно увеличивается ее сток с болот на площади водосбора.

Для диагностики «гаффской» болезни используют биологическую пробу на белых мышах с подтверждением диагноза патоморфологическими методами.

Таким образом, в первый блок мероприятий входят:

- диагностические медицинские исследования (эпидемиологические, клинические, биохимические);
- анализ изменения гидрологического режима водоемов;
- диагностические ветеринарные исследования (биологическая проба на белых мышах);

- патоморфологическое подтверждение «гаффской» болезни.

2.3.6.2 Прогнозирование вспышек АТПМ

Вспышки токсикоза наблюдаются довольно редко. Условия их возникновения изучены недостаточно. Всего с момента регистрации этого токсикоза в районе Гаффского залива (1924 год) по 2025 год отмечена 31 вспышка заболевания. Имеющиеся литературные сведения о вспышках токсикоза свидетельствуют о том, что в большинстве случаев они возникли в результате антропогенных факторов, в сочетании с природными процессами изменения уровня воды в водоемах и болотах на площадях их водосбора.

К вероятным причинам, способствующим появлению и накоплению токсина, вызывающего «гаффскую» болезнь относятся:

1. Ранневесенний разлив водоемов, значительное повышение уровня воды и продолжительное половодье. Подтверждением этой теории является анализ случаев «гаффской» болезни в ретроспективе. Вспышки (описание которых есть в открытом доступе) произошли после весеннего половодья и значительного повышения уровня воды, что изменило гидрологический режим водоема. Аналогичная ситуация произошла при Ачирской вспышке.

2. Затопление близлежащих болот и сплавинообразование неблагополучных водоемов. Процесс заболачивания сопровождается накоплением значительного количества органического вещества, что также отмечается во всех вспышках «гаффской» болезни, в том числе Ачирской.

3. Цветение сине-зеленых водорослей. Основанием для указания этого фактора является, то, что токсичные и условно-токсичные виды сине-зелёных водорослей, доминирующих в биоценозах, где фиксировалась «гаффская болезнь» были схожи.

4. Наличие ядовитых водных и прибрежно-водных высших растений.

В озере Андреевском произрастает 36 видов, а в озере Ишменевском 40 видов растений. Общих видов, произрастающих в обоих водоемах,

насчитывается 21 вид. В составе флоры озёр Андреевское и Ишменевское зарегистрирован ряд видов, классифицирующихся как ядовитые растения: хвощ топяной, или речной – *Equisetum fluviatile L.*, калужница болотная – *Caltha palustris L.*, вех ядовитый – *Cicuta virosa L.*, белокрыльник болотный – *Calla palustris L.* кубышка жёлтая – *Nuphar lutea (L.) Smith* и кувшинка чисто-белая – *Nymphaea candida*.

Общими видами, обладающими ядовитыми свойствами и произрастающими в обоих неблагополучных по «гаффской» болезни озерах являются хвощ топяной, или речной – *Equisetum fluviatile L.*, вех ядовитый – *Cicuta virosa L.* и белокрыльник болотный – *Calla palustris L.*

Дополнительным доводом, подтверждающим эту теорию, является доказанный факт, что этиологическим фактором в Тарманской вспышке являлся хвощ речной, заросли которого были повсеместно распространены на неблагополучных озерах.

Дополнительным подтверждением участия ядовитых растений в продукции токсина, который вызвал токсикоз в Тюменской области в период 2021-2023 гг. является положительные биологические пробы при выкармливании рыбе (карасю серебряному) детрита из следующих растений: белокрыльник болотный – *Calla palustris L.*, хвощ топяной, или речной – *Equisetum fluviatile L.*, кубышка жёлтая – *Nuphar lutea (L.) Smith* и кувшинка чисто-белая – *Nymphaea candida*. Клинические признаки, развивающиеся у белых лабораторных мышей, получающих рыбу, питающуюся детритом из вышеуказанных растений, были идентичных таковым при классической биологической пробе при скармливании рыбы из неблагополучных по «гаффской» болезни озер.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Причины и условия возникновения «гаффской» болезни неизвестны до настоящего времени. Несмотря на комплексные методы определения этиологических факторов возникающих вспышек АТПМ, ученым так и не удалось прийти к общему мнению в отношении причин и условий, влияющих на появление токсичности водоемов. За время исследований было выражено множество мнений в отношении этиологии «гаффской» болезни, среди них можно выделить несколько этиологий, упомянутых в литературном обзоре, однако экспериментально были проверены не все теории.

Одной из предложенных гипотез было попадание в водоем, пораженных спорыней, семян тростника и камыша, что сказывалось в дальнейшем на токсичности рыбы, находящихся в этих водах. Данное предположение было выдвинуто на основании высокой пораженности данным видом грибка растений, растущих по берегам озера Юковское, а затем также озерах Сартлан и Убинское, Новосибирской области [21, 33, 103].

Во время предыдущей вспышки «гаффской» болезни в Тюменской области, группой ученых было выдвинуто предположение о влиянии хвоща речного на этиологию заболевания. При этом экспериментально было доказано, что детрит хвоща речного является токсичным в отношении лабораторных животных и причастен к возникновению Тарманской вспышки [14, 86, 100].

Однако, при Котокельской вспышке «гаффской» болезни, во время которой также проводили эксперименты по влиянию хвоща речного на этиологию АТПМ, данная теория была опровергнута. Эксперименты были проведены с некоторыми изменениями - лабораторным животным производилось внутрижелудочное введение отвара и детрита изучаемого растения. Полученные данные охарактеризовали хвощ как токсичное растение, однако не имеющее ничего общего с токсином «гаффской» болезни, ввиду отсутствия схожих клинических признаков. Тем не менее, токсин «гаффской» болезни накапливается в рыбе, а, следовательно, попадающие в организм рыб

вещества проходят биотрансформацию, что влияет на их структуру и свойства. Токсины же хвоща речного, использованные в биопробах на озере Котокельское, не подвергались таким изменениям, а были использованы напрямую, что могло послужить причиной отрицательных результатов, проведенных биопроб [17, 28, 56, 84, 116].

Также во время Котокельской вспышки ученые выдвигали гипотезу о влиянии цианобактерий, то есть цветения воды, на этиологию «гаффской» болезни [114].

Параллельно со вспышкой в Тюменской области, она была зафиксирована также в Сальвадоре, где местными учеными было выдвинуто еще одно предположение относительно этиологии АТПМ - отравление палитоксином. Однако, в случае с остальными вспышками, данная теория не применима, в виду источников палитоксина — это обитатели тропических и субтропических вод: морские динофлагелляты рода *Ostreopsis*, зоаноиды (т. е. *Palythoa*) и, возможно, цианобактерии рода *Trichodesmium* [48, 66, 151].

Ввиду множественности и разобщенности теорий, относительно этиологии «гаффской» болезни, нами была изучена наиболее вероятная из них, учитывая ее подтверждение в одной из вспышек - причастность водных и прибрежно-водных высших растений:

- с использованием горца земноводного – на протяжении всего опыта у животных была отмечена лишь взъерошенность и загрязненность волоссяного покрова на 15 сутки эксперимента, в том время как при «гаффской» болезни данный симптом возникает на 6-7 день у всех подопытных животных, что дало основание удостовериться в безопасности данного растения в отношении «гаффской» болезни;

- с использованием камыша озерного – биологическая проба характеризовалась возникновением у одного подопытного животного взъерошенности волоссяного покрова и горбатости на 17 день опыта, других симптомов, указывающих на АТПМ, не было выявлено. Таким образом, камыш озерный не участвует в образовании токсина «гаффской» болезни;

- с использованием белокрыльника болотного – при биопробе регистрировали симптомы, сходные с таковыми при «гаффской» болезни, а именно у животных отмечены конъюнктивит, взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, снижение двигательной активности, трепет, позы «лягушки» и «треугольника». Гистологически обнаружили некротических нефроз у одного из опытных животных. Учитывая схожесть симптомов с исследуемым токсикозом, можно предположить, что токсин белокрыльника может участвовать в образовании токсина «гаффской» болезни;

- с использованием Хвоща речного – у животных отмечали возникновение конъюнктивита, взъерошенности, снижение двигательной активности, загрязненность волосяного покрова, поз «лягушки» и «треугольника», желтушности кожи и слизистых оболочек, данные симптомы сходны с таковыми при АТПМ. Патоморфологические исследования выявили признаки рабдомиолиза скелетной мускулатуры, а также некротических нефроз почек, что подчеркивает схожесть сравниваемых токсикозов. Следовательно, хвощ может влиять на образование токсина АТПМ;

- с использованием Кувшинки чисто-белой - у лабораторных животных отмечали схожие с токсикозом симптомы, а именно конъюнктивит, блефароптоз, взъерошенность, снижение двигательной активности, шаткость походки, позы «лягушки» и «треугольника». Учитывая отсутствие выраженных патологоанатомических признаков, нельзя с точностью утверждать, что кувшинка может участвовать в образовании токсина исследуемого токсикоза;

- с использованием Кубышки желтой - отмечена следующая картина токсикоза: блефароптоз, взъерошенность, гиперактивность или снижение двигательной активности, а при гистологическом исследовании отмечали токсическое поражение почек. Учитывая указанные данные, определяем отсутствие схожести клинических признаков с токсикозом «гаффской» болезни и, следовательно, причастности данного растения к нему.

Дизайн проведенных исследований максимально приближен к естественным условиям. Идентичность клинической картины и

патоморфологических изменений, происходящих с подопытными животными, употреблявшими рыбу, участвующую в биологической пробе с детритом белокрыльника болотного и хвоща речного, свидетельствует о значении этих растений в образовании токсина «гаффской» болезни.

В литературных данных фактически нет подробных данных об интенсивности токсического процесса «гаффской» болезни в период предыдущих вспышек, а также данных об антропогенном влиянии на озера с целью их оздоровления. За исключением некоторых сведений: на озере Сартлан после вспышки были проведены осушительные работы, целью которых являлось предотвращение возможных рецидивов; а также озеро Котокельское, ограничения с которого были сняты лишь через 8-11 лет после регистрации вспышки, где, кроме мер, ограничивающих вылов водных объектов, ничего не предпринималось.

Исходя из проведенных экспериментов, можно утверждать, что показатели, по которым было проведено сравнение биологических проб, проведенных в разное время, - длительность биопробы, время появления клинических симптомов и их тяжесть, сроки гибели животных в опыте – колеблются в зависимости от количества токсина, который находится в рыбе, выловленной из неблагополучных озер, и могут отражать изменения его накопления. Полученные данные свидетельствуют о том, что количество токсина сокращается в неблагополучных озерах с течением времени и можно предположить такую зависимость – чем больше времени проходит с начала регистрации вспышки «гаффской» болезни, тем меньшее количество токсина накапливается в водных биоресурсах (рыбе). Об этом свидетельствует увеличение длительности биологической пробы, большая выживаемость мышей в опыте, а также облегчение признаков заболевания у них. В тоже время необходимо учитывать интенсивность токсического процесса в биологических пробах, проведенных в августе, при которых клинические признаки и гибель подопытных животных происходила значительно быстрее. Что вероятно

указывает на стимулирование факторов, усиливающих продукцию токсина в период наибольших температур окружающей среды.

Сведения, представленные в данной главе, подтверждают информацию, освещенную в литературном обзоре – все вспышки АТПМ заканчивались как бы «сами собой», то есть постепенно наблюдалось оздоровление озер и их восстановление. Подобное наблюдается сейчас и на исследуемых озерах Тюменской области – рыбоядные птицы и животные постепенно возвращаются к берегам озер Андреевское и Ишменевское, что определенно указывает на снижение количества накопленного токсина и сокращение или же полное прекращение его накопления, на восстановление экосистемы и постепенную нормализацию их состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении биологических проб при диагностике «гаффской» болезни определяли следующие клинические признаки: взъерошенность и загрязненность волосяного покрова со 2-х суток эксперимента у 92,85% животных; конъюнктивит и блефароптоз с 4-6 суток эксперимента у 78,57% подопытных животных; поза «лягушки» проявлялась с 6-7 суток у 66,67% животных; поза «треугольника» с 7-х суток эксперимента в 64,28% случаев. Гибель животных в опытных группах происходила в течение 48-96 часов после принятия позы «треугольника». Гибель подопытных животных наблюдалась в течение 7-18 суток. Снижение массы тела у подопытных животных составило $25,86 \pm 0,83\%$, контрольных животных $19,32 \pm 2,39\%$.

Результаты общего анализа крови лабораторных белых мышей свидетельствуют о серьезных изменениях в их организме. Так, у мышей, получавших рыбу, выловленную из озера Андреевское, регистрировали выраженную лейкопению и моноцитопению, а у мышей, которым скармливали рыбу из озера Ишменевское, фиксировали лимфоцитопению, моноцитоз и гранулоцитоз. У всех животных, включая контрольных, отмечали тяжелую анемию и тромбоцитопению, что вероятно связано с длительным кормлением рыбой.

Патоморфологические исследования внутренних органов мышей, питающихся рыбой из неблагополучных по «гаффской» болезни озер, выявили следующие изменения. Основными органами, поражающимися токсином «гаффской» болезни, являются скелетная мускулатура, печень, желудок и почки. Гистологически были выявлены некротические изменения в тканях и органах и лимфоидная инфильтрация пораженных органов. Все полученные изменения свидетельствуют о токсичности скармливаемой подопытным животным рыбы, неблагополучии озер Андреевское и Ишменевское Тобольского района, а также подтверждают влияние токсина, в первую очередь, на скелетную мускулатуру и органы детоксикации.

Средняя продолжительность биологической пробы с рыбой, выловленной из озера Андреевское Тобольского района Тюменской области, составила $15,0 \pm 2,02$ суток, с амплитудой колебания от 7 до 17 суток. Отмечено, что латентный период «гаффской» болезни длился в течение $5,0 \pm 1,38$ суток, с вариацией от двух до девяти суток. Продромальный период продолжался в течение $7,0 \pm 1,52$ суток, с диапазоном от 3 до 12 суток. Гибель первых подопытных животных наблюдали на $14,95 \pm 0,82$ сутки.

С течением времени длительность биологических проб увеличилась, что свидетельствует о снижении токсической нагрузки на водные биоресурсы и самоочищение водоемов. Самой непродолжительной биологической пробой стал эксперимент с рыбой, выловленной в августе 2022 года, что вероятно связано с токсичностью рыбы, вызванной действием факторов, способствующих образованию и накоплению токсина при максимальном прогревании воды в водоеме, что способствует развитию токсичных синезеленых водорослей (цианобактерий) и разрастанию растений с ядовитыми свойствами.

Средняя продолжительность биологической пробы с рыбой, выловленной из озера Ишменевское Тобольского района Тюменской области, составила $16,60 \pm 0,40$ суток, с амплитудой колебания от 16 до 18 суток. Латентный период продолжался $4,40 \pm 0,93$ суток, с вариацией от двух до семи суток. Продромальный период длился $7,0 \pm 1,22$ суток, с диапазоном от 4 до 11 суток. Гибель первых подопытных животных наблюдали на $15,67 \pm 0,50$ сутки.

Отмечено, что тяжесть проявления специфических симптомов уменьшалась. Увеличился период появления конъюнктивита и изменился характер истечений, они становились менее выраженными. Характерные для «гаффской» болезни позы «треугольника» и «лягушки» - в эксперименте, проведенном в октябре 2023 года, не успевали появиться за период эксперимента, у мышей наблюдалась лишь небольшая горбатость в последние сутки опыта.

Незначительное отличие в сроках проявления общих и специфических симптомов вероятно связано с нарастанием концентрации токсина в озере Ишмневское, так как токсический процесс в нем начался более чем на два года позже, чем в озере Андреевское.

Проведенные биологические пробы с водными и прибрежно-водными высшими растениями позволили установить причастность некоторых растений к образованию токсина «гаффской» болезни.

Установлено, что горец земноводный и камыш озерный не способны вызывать симптомы «гаффской» болезни. Так, при биологических пробах с этими растениями отмечали только загрязненность и взъерошенность волосяного покрова на 15 и 17 сутки эксперимента. Гибели мышей и патоморфологических изменений в их организме не выявлено.

Сомнительный результат получен при изучении влияния кубышки желтой и кувшинки чисто-белой. При скармливании рыбы, выращенной с детритом этих растений, у подопытных животных наблюдали взъерошенность волосяного покрова, снижение двигательной активности, конъюнктивит и блефароптоз у отдельных животных. Характерные признаки АТПМ - позу «лягушки» и позу «треугольника», и гибель наблюдали у одного животного при скармливании рыбы, выращенной с детритом кувшинки чисто-белой. Патоморфологические изменения в виде зернистой дистрофии нефрогенной ткани обнаружены у мышей, которым скармливали рыбу, выращенную с детритом кубышки желтой. Утверждать о причастности или непричастности этих растений к образованию токсина «гаффской» болезни по полученным данным невозможно.

Клиническую картину «гаффской» болезни выявляли при биологических пробах с белокрыльником болотным и хвощом речным.

Так, при скармливании рыбы, выращенной с детритом из белокрыльника болотного, у лабораторных животных регистрировали конъюнктивит, взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, снижение двигательной активности, трепет и характерные для «гаффской» болезни позы «лягушки» и

«треугольника». Патоморфологические исследования подтвердили гепатотоксическое и нефротоксическое действие белокрыльника болотного.

При скармливании рыбы, выращенной с детритом хвоща речного, топяного, белым мышам, установлено развитие характерной клинической картины «гаффской» болезни – взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, конъюнктивит, снижение двигательной активности, принятие поз «лягушки» и «треугольника». Патоморфологические исследования выявили признаки рабдомиолиза и некротический нефроз, что подчеркивает участие хвоща речного в образовании токсина АТПМ. Кроме того, у подопытных мышей выявляли иктеричность кожи и слизистых оболочек, что указывает на выраженное гепатотоксическое действие хвоща речного.

Исходя из полученных результатов и сравнения клинической картины и патоморфологических изменений, было установлено, что водные и прибрежно-водные высшие растения способны вызывать клинические и патоморфологические изменения, схожие с симптомами АТПМ. Однако хвощ речной, топяной и белокрыльник болотный не образуют сплошных моновидных зарослей в неблагополучных водоемах поэтому нельзя утверждать, что только эти растения являются этиологическим фактором «гаффской» болезни.

ВЫВОДЫ

1. При проведении биологических проб при диагностике «гаффской» болезни определены следующие клинические признаки: взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, конъюнктивит и блефароптоз, поза «лягушки» и поза «треугольника». Время гибели животных подопытных групп варьировало от 7 до 18 суток. Снижение массы тела у подопытных животных составило $25,86 \pm 0,83\%$, контрольных животных $-19,32 \pm 2,39\%$.

2. Функциональные изменения у белых мышей при биологической пробе на «гаффскую» болезнь характеризовались выраженной лейкопенией и моноцитопенией (озеро Андреевское), лимфоцитопенией, моноцитозом и гранулоцитозом (озеро Ишменевское). У всех животных в эксперименте фиксировали выраженную эритропению, гипогемоглобинемию и тромбоцитопению.

3. Основными органами, поражающимися токсином «гаффской» болезни, являются скелетная мускулатура, печень, желудок и почки. Гистологически выявлены некротические изменения в тканях и органах и лимфоидную инфильтрацию пораженных органов.

4. Средняя продолжительность биологической пробы с рыбой, выловленной из озера Андреевское Тобольского района Тюменской области, составила $15,0 \pm 2,02$ суток, с амплитудой колебания от 7 до 17 суток. Латентный период составил $5,0 \pm 1,38$ суток, продромальный период $7,0 \pm 1,52$ суток. Гибель первых подопытных животных наблюдали на $14,95 \pm 0,82$ сутки. Средняя продолжительность биологической пробы с рыбой, выловленной из озера Ишменевское Тобольского района Тюменской области, составила $16,60 \pm 0,40$ суток. Латентный период составил $4,40 \pm 0,93$ суток, продромальный период продолжался в течение $7,0 \pm 1,22$ суток. Гибель первых подопытных животных наблюдали на $15,67 \pm 0,50$ сутки.

5. За два года исследований отмечено увеличение длительности биологических проб, проявление клинических признаков стало менее

выраженным, что свидетельствует о снижении токсической нагрузки на водные биоресурсы и самоочищение водоемов.

6. Интенсивность токсического процесса увеличивается после максимального прогревания воды в неблагополучных водоемах и активизации процессов токсинообразования: развитию токсичных сине-зеленых водорослей (цианобактерий) и разрастанию растений с ядовитыми свойствами.

7. Установлено, что горец земноводный и камыш озерный не способны вызывать симптомы «гаффской» болезни. Сомнительный результат получен при изучении влияния кубышки желтой и кувшинки чисто-белой. Зарегистрированы признаки взъерошенности волосяного покрова, снижение двигательной активности, конъюнктивит и блефароптоз у отдельных животных. Характерные признаки АТПМ - позу «лягушки» и позу «треугольника», и гибель наблюдали у одного животного при скармливании рыбы, выращенной с детритом кувшинки чисто-белой. Патоморфологические исследования не выявили подтверждения причастности этих растений к образованию токсина «гаффской» болезни.

8. Клиническую картину «гаффской» болезни фиксировали при биологических пробах с белокрыльником болотным и хвощом речным, топяным. У подопытных животных регистрировали конъюнктивит, взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, снижение двигательной активности, трепет и характерные для «гаффской» болезни позы «лягушки» и «треугольника». Патоморфологические исследования подтвердили признаки рабдомиолиза и некротический нефроз при скармливании рыбы, выращенной с детритом хвоща речного и гепатотоксическое и нефротоксическое действие белокрыльника болотного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При диагностике «гаффской» болезни учитывать клинические признаки: взъерошенность и загрязненность волосяного покрова, конъюнктивит и блефароптоз, поза «лягушки» и поза «треугольника». Гибель животных наблюдается в течение 7 до 18 суток. Латентный период АТПМ у белых мышей составляет 4,4-5,0 суток, продромальный период 7,0 суток. С течением времени от момента регистрации вспышки интенсивность клинических признаков снижается, сроки периодов болезни удлиняются, что связано со снижением токсической нагрузки на водные биоресурсы и самоочищение водоемов.

Стремительное течение и яркие симптомы «гаффской» болезни регистрируются после прогревания воды в неблагополучных водоемах и активизации процессов токсинообразования: развитие токсичных сине-зеленых водорослей (цианобактерий) и разрастание растений с ядовитыми свойствами.

При мониторинге «гаффской» болезни и обследовании водоемов обращать особое внимание на наличие в составе водной и прибрежно-водной растительности белокрыльника болотного – *Calla palustris L.*, хвоща топяного, или речного – *Equisetum fluviatile L.*, кубышки жёлтой – *Nuphar lutea (L.) Smith* и кувшинки чисто-белой – *Nymphaea candida*.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для выяснения этиологических факторов образования токсина «гаффской» болезни необходимо проводить дальнейшие исследования токсичности водных и прибрежно-водных высших растений, произрастающих в неблагополучных водоемах. Для разработки специфических мер терапии «гаффской» болезни необходимо детальное изучение патоморфологических изменений. Для сохранения рыбопродуктивности водоемов, длительно являющихся неблагополучными по «гаффской» болезни и из-за отсутствия вылова, необходим способ нейтрализации токсина в рыбе, и разработка рекомендация по оздоровлению неблагополучных по АТПМ водоемов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия (АТПМ)/Методические рекомендации/ Под редакцией Сивкова, Г. С. -Тюмень: Тюменская государственная сельскохозяйственная академия, 2004. -58 с.
2. Арсан, О. М. О тиамиазной активности синезеленых водорослей / Арсан, О. М. // Тез. респ. научн. конф. молодых исслед. по физиологии и биохимии. — Киев, 1969. — С. 29-30.
3. Аршаница, Н. М. Гаффская болезнь / Аршаница, Н. М., Онищенко, Л. С. // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2016. – № 2. – С. 87-90. – EDN WAIZCR.
4. Аршеница, Н. М. Сартланская болезнь //Рыбоводство и рыбное хозяйство. – 2007. – №. 3. – С. 63-64.
5. Бабенко, О. В., Авхименко, М. М. Гаффская болезнь (алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия) // Медицинская помощь. – 2006. – №. 5. – С. 34-36.
6. Базарсадуева, С. В. и др. Жирнокислотный состав и показатели качества липидов лещей *Abramisbrama* (Linnaeus, 1758) озера Котокель (Западное Забайкалье) //ББК 26.8, 65.28 Т 65. – С. 325.
7. Базова, Н. В., Матафонов, Д. В., Пронин, Н. М. О структурных изменениях в сообществах донных беспозвоночных животных в озере Котокельское (бассейн озера Байкал) //Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. ВР Филиппова. – 2010. – №. 2. – С. 101-106.
8. Бакина, А. В., Смолина, Н. В., Веселов, Ю. А. Анализ темпа роста золотого карася оз. Андреевское Тюменского района. – 2022.
9. Батршина, А. Д. Гаффская болезнь: риски для экосистем и здоровья населения в Тюменской области / Батршина, А. Д. // Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения: Сборник материалов LV Студенческой научно-практической конференции, Тюмень, 17–19 марта 2021 года. – Тюмень:

Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2021. – С. 180-183.

10. Башарина, А. А., Курочкина, И. В. Гаффская (юковская) болезнь в Карело-Финской ССР //Гигиена и санитария. – 1949. – №. 2. – С. 31-34.

11. Белых, О. И. и др. Выявление токсичных MICROCYSTIS в озере Котокельское (Бурятия) //Вестник Томского государственного университета. – 2010. – №. 330. – С. 172-175.

12. Берман, Ю. З., Струсевич, А. В. Сартланская болезнь (алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия) //Труды Новосибирского гос. мед. института и Барабинского отд-ния ВНИОРХ. -Новосибирск. – 1957. – Т. 28. – С. 118.

13. Биргер, Т. И., Маляревская, А. Я., Арсан О. М. К этиологии гаффской (юковско-сартланской) болезни //Гидробиологический журнал. – 1973. – Т. 9. – №. 2. – С. 115-126.

14. «Большая российская энциклопедия»: научно-образовательный портал - URL: <https://old.bigenc.ru/> - Текст: электронный

15. Бурундукова, Т.С. Условия и причины вспышки алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии в Тюменской области: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Бурундукова, Т. С. — Тюмень, 2005. — 22 с.

16. Вахрушева, Т. И. Патоморфологические методы исследования: учеб. пособие/Краснояр. гос. аграр. ун-т. – 2019. – Красноярск, 2019. – 266 с.

17. Винберг, Г. Г. Токсический фитопланктон //Успехи современной биологии. – 1954. – Т. 38. – №. 2. – С. 216.

18. Гальцева, А. А. и др. Ретроспективный анализ случаев вспышек «гаффской» болезни (обзор литературы) //АПК: инновационные технологии. – 2024. – №. 3. – С. 6-22.

19. Гальцева, А. А. Клинико-экспериментальное изучение этиологии «гаффской» болезни / Гальцева, А. А. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов работ участников XVIII Всероссийской конференции обучающихся «Национальное достояние России» и XVI Всероссийского молодёжного

форума «АПК — молодёжь, наука, инновации» / Под ред. Румянцева, А. А., Румянцевой, Е. А. — М.: НС «ИНТЕГРАЦИЯ», «ОФИЦЕРЫ РОССИИ», «ЧЕСТЬ И СЛАВА», Минобрнауки России, Минсельхоз России, Минпросвещения России, Минтранс России, Минздрав России, Минкультуры России, РОСКОСМОС, РОСВОЕНЦЕНТР, РИА, РАО, РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева, 2024.— 858 с.

20. Гальцева, А. А. Влияние физических факторов на токсин, вызывающий «гаффскую» болезнь (обзор литературы) / Гальцева, А. А. // Мир Инноваций. – 2023. – № 3(26). – С. 7-12.

21. Гальцева, А. А. К вопросу об этиологии "гаффской" болезни (обзор литературы) / Гальцева, А. А., Глазунова, Л. А. // Сборник трудов LVI Студенческой научно-практической конференции «Успехи молодежной науки в агропромышленном комплексе», Тюмень, 12 октября 2021 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2021. – С. 23-29.

22. Гальцева, А. А. О гипотезах патогенеза «гаффской» болезни / Гальцева, А. А. // Интеграция науки и образования в аграрных вузах для обеспечения продовольственной безопасности России: сборник трудов национальной научно-практической конференции, Тюмень, 01–03 ноября 2022 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2022. – С. 18-24.

23. Гашев, С. Н., Турбасова, Н. В. О причинах возникновения гаффской болезни в Тюменской области //Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2003. – С. 156-157.

24. Глазунов, В. А. Определитель сосудистых растений Тюменской области / Глазунов, В. А., Науменко, Н. И., Хозяинова, Н. В. – Тюмень: ООО «РГ «Проспект», 2017. – 744 с.

25. Глазунова, Л. А. и др. Клиническое проявление гаффской болезни у лабораторных животных //Ветеринария. – 2022. – №. 11. – С. 55-60.

26. Глазунова, Л. А. и др. Особенности биологической пробы при вспышке Гаффской болезни в Тюменской области (2019-2021 гг.) //Вестник

Красноярского государственного аграрного университета. – 2022. – №. 4 (181). – С. 111-119.

27. Глазунова, Л. А. и др. Радиологические исследования водоемов, неблагополучных по" гаффской" болезни //АПК: инновационные технологии. – 2022. – №. 2. – С. 20-29.

28. Глазунова, Л. А. и др. Экспериментальное изучение роли хвоща Equisetum Fluitatile l. при Ачирской вспышке «гаффской» болезни //Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2024. – №. 3 (204). – С. 90-98.

29. Глазунова, Л. А. Распространение алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии-болезни Гаффской (обзор литературы) / Глазунова, Л. А., Мусина, А. Р., Юрченко, А. А., Глазунов, Ю. В., Гагарин, Е. М. // Paper presented at the E3S Web of Conferences, 254 doi:10.1051/e3sconf/202125409002

30. Глазунова, Л. А., Мусина, А. Р. Особенности клинического проявления гаффской болезни (обзор литературы) // АПК: инновационные технологии. 2021. № 3. С. 6-13.

31. ГОСТ Р 57547-2017 Патологоанатомическое исследование трупов непродуктивных животных. Общие требования = Pathological-anatomical study of corpses of non-productive animals. General requirements : Национальный Стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 19 июля 2017 г. N 726-ст : введен впервые : дата введения 2017-09-01 / разработан Некоммерческой организацией "Союз предприятий зообизнеса" (СПЗ), Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования "Волгоградский государственный аграрный университет" (ФГБОУ ВПО "Волгоградский государственный аграрный университет"). – Москва: Стандартинформ, 2017 – Текст непосредственный.

32. Дансарунова, О. С. и др. Динамика изменения микрофлоры кишечника белых мышей в условиях эксперимента по алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии //Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2014. – №. 6. – С. 202-205.

33. Дмитренко, В. В., О случаях регистрации алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии (гаффской болезни) на территории Тюменской области // Неделя молодежной науки - 2021: Материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией, Тюмень, 26–28 марта 2021 года. – Тюмень: Рекламно-издательский центр "Айвекс", 2021. – с. 140.

34. Доклад Управления Роспотребнадзора по Тюменской области [Электронный ресурс], – <http://72.rosпотребnadzor.ru/>

35. Дугаржапова, Е. Д. Микробиологический мониторинг рыб водоемов Республики Бурятия: дис. – Барнаул, 2014. – 22 с.

36. Дугаржапова, Е. Д., Цыдыпов, В. Ц., Зверева, О. А. Результаты проведения на кошках биопроб на алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию //Ветеринария. – 2014. – №. 2. – С. 57-59.

37. Дугаржапова, Е. Д., Цыдыпов, В. Ц. Оценка качества вод водоемов Республики Бурятия по гидрохимическим и санитарно-бактериологическим показателям. Вестник КрасГАУ 2014; 4.

38. Ермолаев, В. И. Фитопланктон озера Убинского в условиях вспышки Сартланской болезни //Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2013. – №. 3. – С. 57-63.

39. Ермолаев, В. И., Фитопланктон в условиях вспышки сартланской болезни на озере Убинское (Западная Сибирь, Россия) // Окружающая среда и менеджмент природных ресурсов: Тезисы докладов III Международной конференции, г. Тюмень, 6-8 ноября 2012 г. / под ред. Соромотина, А. В., Толстикова, А. В. Тюмень: Издательство Тюменского государственного университета, 2012. - 272 с.

40. Жернов, Ю. В. Новое в классификации и патогенезе пищевых отравлений неустановленной этиологии / Жернов, Ю. В., Бабичев, А. В., Кузнецова, К. В., Миширина, Л. К., Леонова, А. Н. // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2018. №2 (32).
41. К вопросу о биологической диагностике гаффской болезни / Друзь, Е. А., Козлова, С. В., Краснолобова, Е. П., Шмакова, Я. А. // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2022. – № 4(71). – С. 194-199.
42. Калинин, Е. П., Буслаева, Н. Н. Выделение и идентификация этиологического фактора алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии //III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. – 2021. – С. 244-244.
43. Калинин, Е. П., Глазунова, Л. А. К вопросу о методике подготовки образцов тканей представителей ихтиофауны для токсикологических исследований" гаффской болезни" //Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22. – №. 4 (108). – С. 41.
44. Качина, Е. А., Комарова, Е. В. Анализ клиники, диагностики, лечения гаффской болезни в Республике Бурятия //Красноярск: Изд-во ООО «Версо. – 2009. – С. 314-315.
45. Козлов, И. Н., Коновалова, Г. А. Гаффско-юковское заболевание в районе озера Сартлан //Гигиена и санитария. – 1951. – №. 7. – С. 43-47.
46. Козлов, М. В., Мокин, Е. А., Хорошева, П. К. Эколого-гигиенические факторы развития гаффской болезни в Тюменской области //Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации. – 2017. – С. 129-129.
47. Коломиец, Л. М. О миоглобинурии типа юковской болезни //Врачебное дело. – 1963. – №. 2. – С. 143.
48. Комарова, Е. В., Смолина, Е. А., Пронина, С. В. Структурные изменения в слизистой тонкого кишечника белых мышей, кормленных рыбой

из озера Котокельское в период вспышки Гаффской болезни //Биоразнообразие: глобальные и региональные процессы. – 2010. – С. 135-137.

49. Кручинин, Е. В. и др. Эколого-гигиенические факторы развития Гаффской болезни в Тюменской области //Уральский медицинский журнал. 2019.№ 13 (181). – 2019.

50. Куликова, Ю. Е. Некоторые вопросы о гаффской болезни / Куликова, Ю. Е. // Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения: Сборник материалов LV Студенческой научно-практической конференции, Тюмень, 17–19 марта 2021 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2021. – С. 89-92.

51. Ласкин, В. Е. Юковская болезнь //Советский врачебный журнал. – 1939. – №. 9. – С. 502.

52. Ласкин, В. Е. К истории возникновения и изучения юковской (гаффской) болезни // Гигиена и санитария. 1948. №10.

53. Лебедева, Д. И. и др. Особенности течения и исходов Гаффской болезни на территории Тюменской области //Здравоохранение Российской Федерации. – 2023. – Т. 67. – №. 2. – С. 149-155.

54. Лебедева, Д. И. и др. Реабилитация после тяжелого течения гаффской болезни //Российский остеопатический журнал. – 2024. – №. 1. – С. 92-105.

55. Лещенко, П. Д. и др. Наблюдение гаффско-юковской болезни //Вопросы питания. – 1965. – №. 6. – С. 73-75.

56. Литвиненко, А. И. и др. Питание серебряного карася в озерах Тобольского района Тюменской области в период вспышки «гаффской болезни». – 2022.

57. Логинова, Е. В. Возможность проявления токсичности водорослей в водоемах Беларуси. – 1995.

58. Лудупова, Е. Ю. Случай возникновения гаффской болезни (алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии) в Республике Бурятия в селах Прибайкальского района, расположенных у озера Котокель

/Лудупова, Е. Ю., Сергеева, Л. А., Гыргешкинова, Н. С., Олоева, Э. В., Бадмаева, В. Я., Будашеева А. Б./// ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA – 2009. - №3

59. Марченко, А. М. Экспериментальная гаффская (юксовско-сартланскская) болезнь //Болезни рыб и водная токсикология. Сб. науч. тр. ВНИИПРХ. – 1987. – №. 50. – С. 130-138.
60. Массёров, А. А. и др. Алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия: случай массового заболевания Гаффской болезнью в Тюменской области // Неделя молодежной науки-2020. – 2020. – С. 111-112.
61. Машкин, Л., Никулина, В., Рассохина, И. Исследования сартланской (гаффско-юксовской) болезни //Информационный листок Алтайского межотраслевого территориального центра научно-технической информации и пропаганды. – 1976. – С. 4.
62. Минченко, Л. А., Андреенко, Л. В. Профилактика и лечение пищевых отравлений как фактор сохранения здоровья населения //Актуальные проблемы социально-экономического развития современного общества. – 2021. – С. 224-228.
63. Минченко, Л. А., Андреенко, Л. В. Профилактика пищевых отравлений в процессе организации здорового образа жизни. – 2022.
64. Митрофанова, Т. С. Патологоанатомические изменения у мышей при гаффской болезни в условиях эксперимента //Современное состояние рыбоводства на Урале и перспективы его развития. – 2003. – С. 243-247.
65. Муковский, Л. А. Способ моделирования гаффской болезни. – 1989.
66. Науменко, Е. Н., Судник, С. А. Потенциально токсичные синезелёные водоросли и их возможное воздействие на гидробионтов и рыб //Приоритеты модернизации и технологического развития продовольственного сектора Российской Федерации на современном этапе. – 2019. – С. 32-32.
67. Национальные проекты РФ : Экология. – Москва. – URL: <https://xn--80aapampemcchfmo7a3c9ehj.xn--p1ai/news/v-mordovii-i-tatarstane-v-2022-godu-proydet-raschistka-rek/> - Текст : электронный

68. Национальные проекты РФ : Экология. – Москва. – URL: <https://xn--80aaparmpemcchfmo7a3c9ehj.xn--p1ai/news/meropriyatiya-po-ozdorovleniyu-vodnykh-obektov-proydut-v-49-regionakh-rossii/> - Текст: электронный
69. Никитин, Ю. П., Сидорова, Л. Д., Разенко, Т. Н. Алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия (гаффская, юксовско-сартланская болезнь). Методические рекомендации. – 1990.
70. Нихинсон, И. М. и др. О заболевании гаффско-юксовской болезнью в Харьковской области //Гигиена. «Здоровье». Минздрав УССР. – 1964.
71. Орлова, Д. С. Туризм на Байкале: добро или зло? / Орлова, Д. С. // Global and Regional Research. – 2019. – Т. 1, № 4. – С. 34-38.
72. Осоткина, В. А. К вопросу о факторах и предикторах развития Гаффской болезни в Тюменской области / Осоткина, В. А., Закатеева, Е. А. // Неделя молодежной науки - 2021: Материалы Всероссийского научного форума с международным участием, посвященного медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией, Тюмень, 26–28 марта 2021 года. – Тюмень: Рекламно-издательский центр "Айвекс", 2021. – с. 148.
73. Отчет Новосибирского института биоорганической химии СО АН СССР по химическому исследованию токсина пеляди, вызвавшей Гаффскую (Юксовскую, Сартланскую) болезнь в 1984 г. Новосибирск: НИБОХ СО АН СССР, 1986. - 36 с.
74. Пантина, Е. В. и др. Структурные изменения в печени белых мышей, кормленных рыбой из оз. Котокельское в период вспышки Гаффской болезни //Биоразнообразие: глобальные и региональные процессы. – 2010. – С. 144-146.
75. Патоморфологические изменения в мышцах карася озера Андреевское при вспышке гаффской болезни / Веремеева, С. А., Краснолобова, Е. П., Глазунова, Л. А., Юрченко, А. А. // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2022. – № 2(69). – С. 142-147.
76. Патоморфологические изменения в мышцах карася озера Ишменевское при вспышке гаффской болезни / Краснолобова, Е. П., Веремеева,

С. А., Глазунова, Л. А., Юрченко, А. А. // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 1. – С. 61-66.

77. Патоморфологические изменения в органах детоксикации белых мышей при вспышке «гаффской» болезни / Савченко, А. А., Краснолобова, Е. П., Веремеева, С. А., Глазунова, Л. А. // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. – 2023. – № 4(68). – С. 109-114. – DOI 10.31563/1684-7628-2023-68-4-109-114.

78. Пронин, Н. М. и др. Эпизоотическая ситуация в популяции плотвы озера Котокельское (бассейн оз. Байкал) в условиях вспышки гаффской болезни // Сб. науч. тр. ГосНИОРХ. – 2009. – №. 338. – С. 165-170.

79. Пронин, Н. М. Паразитофауна окуня озера Котокельское (Республика Бурятия: Прибайкалье) в период вспышки гаффской болезни / Пронин, Н. М., Бурдуковская, Т. Г., Батуева, М. Д., Сондуева, Л. Д., Пронина, С. В., Жепхолова, О. Б. // Вестник Бурятского государственного университета. Биология. География. 2010. №4.

80. Пронина, С. В. и др. Гиспопатология почек белых мышей при биопробе на токсичность рыбы как источника Гаффской болезни (оз. Котокельское: Прибайкалье, Республика Бурятия) // Проблемы экологии: чтения памяти проф. ММ Кожова: тез. докл. междунар. науч. конф. и междунар. школы для мол. ученых. – 2010. – С. 334.

81. Пронина, С. В., Батуева, М. Д. Д., Пронин, Н. М. Характеристика меланомакрофаговых центров печени и селезёнки плотвы *Rutilus rutilus* (Cypriniformes: Cyprinidae) в озере Котокельское в период вспышки Гаффской болезни // Вопросы ихтиологии. – 2014. – Т. 54. – №. 1. – С. 107-107.

82. Пронина, С. В., Пронин, Н. М. Микроморфологические изменения в селезенке лабораторных белых мышей при биопробе на токсичность рыб из озера Котокельское (Прибайкалье) // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. – 2012. – Т. 5. – №. 3. – С. 167-171.

83. Пронина, С. В., Пронин, Н. М. Патологические изменения в печени плотвы *Rutilus rutilus* из оз. Котокельское (Прибайкалье) в период вспышки гаффской болезни //Сб. науч. тр. ГосНИОРХ. – 2009. – №. 338. – С. 171-173.
84. Пронина, С. В., Пронин, Н. М. Патоморфологические изменения в печени плотвы в природе и мышей в эксперименте: к этиологии вспышки Гаффской болезни в оз. Котокельское (Прибайкалье) //Эколого-биологическое благополучие животного мира. – 2012. – С. 273-276.
85. Пронина, С. В., Пронин, Н. М. Тучные клетки селезёнки белых мышей при биопробе на токсичность рыб из озера Котокельское (Прибайкалье) //Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. – 2013. – Т. 6. – №. 3. – С. 104-107.
86. Пронина, С.В. Патоморфологические изменения в тканях белых мышей, получавших рыбу из озера Котокельское в период вспышки гаффской болезни / Пронина, С. В., Пронин, Н. М, Шантанова, Л. Н., Мондодоев, А. Г. // Acta Biomedica Scientifica. 2010. №3.
87. Размашкин, Д. А. О вспышке алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии в Тюменской области /Размашкин, Д. А., Бабушкин, А. А. //Проблемы паразитологии и токсикологии при хозяйственной эксплуатации водоемов. – Тюмень, 2004. – 25-63 с.
88. Размашкин, Д.А., Бурундукова, Т.С., Условия возникновения и этиология вспышки алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии в Тюменской области и влияние фитотоксинов на биоценоз неблагополучного района / Вестник КГУ, №4 – 2006. – с. 54-57
89. Распопова, Ю. И. и др. Клинические случаи алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии (гаффской болезни) в Тюменской области //Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: Материалы XII всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием, Саратов, 26-29 апреля 2022 года. – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью" Амирит". – 2022. – С. 190.

90. Распопова, Ю. И. и др. Санитарно-гигиеническое состояние водоемов, выловленная рыба из которых содержала токсин, вызывающий "гаффскую болезнь" //Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23. – №. 2 (110). – С. 107.
91. Распопова, Ю. И., Шарухо, Г. В. Межведомственное взаимодействие при ликвидации вспышки гаффской болезни среди населения Тюменской области //А64 Анализ риска здоровью–2024: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т./под ред. проф. АЮ Поповой, акад. РАН НВ Зайцевой. –Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2024. ISBN 978-5-398-03149-2 (общ.). – С. 298.
92. Рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни. – Тюмень : Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2022. – 126 с. – ISBN 978-5-98346-097-3.
93. Романь, Н. М. Гаффская болезнь: риски для экосистем и человека в мелководных заливах Юго-Восточной Балтики //Комплексные исследования Мирового океана. – 2017. – С. 405-407.
94. Румянцев, В. А., Крюков, Л. Н. Особенности природы цианобактерий //Общество. Среда. Развитие (Terra Humana). – 2012. – №. 1. – С. 232-238.
95. Рыбина, Г. Е. Оценка экологического состояния озер Ишменевское и Андреевское методами биотестирования. – 2022.
96. Рыбина, Г. Е., Лавришина, А. И. Оценка токсичности донных отложений некоторых озер Тобольского района с помощью низших ракообразных //Рецензент. – 2023. – С. 94.
97. Рыбина, Г. Е. Оценка токсичности донных отложений озер Ишменевское и Андреевское с помощью планктонного рака *Daphnia magna* Straus / Рыбина, Г. Е., Рудой, П. О. // Успехи молодежной науки в агропромышленном комплексе : Сборник трудов LIX Студенческой научно-практической конференции, Тюмень, 30 ноября 2022 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2022. – С. 356-370.

98. Санжеев, Э. Д. Влияние пандемии коронавируса и увеличения водности озера Байкал на развитие туризма в Республике Бурятия //Географическая среда и живые системы. – 2023. – №. 4. – С. 173-197.
99. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624847 Российской Федерации. "Влияние физических факторов на токсин, вызывающий алиментарно-токсическую пароксизмальную миоглобинурию ("гаффскую болезнь")" : № 2023624209 : заявл. 24.11.2023 : опубл. 21.12.2023 / Глазунова, Л. А., Никонов, А. А., Михайлов, М. В. [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Государственный аграрный университет Северного Зауралья».
100. Сивков, Г. С. и др. Результаты мониторинга Тарманского очага алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии (АТПМ) //Проблемы энтомологии и арахнологии. – 2002. – С. 151-153.
101. Сивков, Г. С. и др. Гаффская болезнь // Ветеринарная клиника, 2002. - № 2. - С. 22-23.
102. Сивков, Г. С. Нозография алиментарно токсической пароксизмальной миоглобинурии / Сивков, Г. С., Сергушин, А. В. // Ветеринарная патология. – 2006. – № 3(18). – С. 109-117.
103. Сидорова, Л. Д. Поражение почек при алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии (юксовско-сартланской болезни) / Сидорова, Л. Д., Иерусалимская, Л. А., Валентик, М. Ф. // Тер. архив. — 1985. — № 10. — С. 120—123.
104. Смолина, Н. В., Алешина, О. А., Велижанина, Д. И. Зоопланктон озёр Андреевское и Ишменевское Тобольского района осенью 2021 г. в период вспышки «гаффской болезни» //Достижения молодежной науки для агропромышленного комплекса. – 2023. – С. 176-183.
105. Соловьев, М. М. К вопросу о причинах гаффской болезни //Известия академии наук СССР. Сер. биол. – 1936. – №. 2. – С. 605.

106. Сороковикова, Е. Г. и др. Токсичные цветения цианобактерий в оз. Котокельское (Бурятия)–современное состояние проблемы //Вода: химия и экология. – 2014. – №. 2. – С. 29-35.
107. Струсевич, А. В. Патологическая морфология сартланской (гаффско-юковской) болезни //Новосибирск. -1953.-32 с. – 1953.
108. Струсевич, А. В. Гаффско-юковско-сартланская болезнь (алиментарно-токсическая пароксизмальная миоглобинурия) / Струсевич, А. В. // Архив патологии. — 1966. — № 28. — С. 56 — 60.
109. Тевризова, А. Н. Групповое заболевание гаффской болезнью в Курганской области // Вопросы питания. – 1972. – №. 5. – С. 36.
110. Тец, В. И. О токсичности синезеленых водорослей // Гигиена и санитария. – 1964. – №. 10. – С. 106-108.
111. Тихонова, И.В. Анализ цианобактерий озера Байкал и Усть-Илимского водохранилища на наличие гена синтеза микроцистина / Тихонова, И. В., Белых, О. И., Помазкина, Г. В., Гладких, А. С./// ДАН. — 2006. — Т. 409, № 3. - С. 425-427.
112. Убугунов, Л. Л. и др. Озеро Котокельское: природные условия, биота, экология. – 2013.
113. Усов, Р. С. Рабдомиолиз в неотложной токсикологии // Вестник Клинической больницы № 51. – 2012. – №. 1-3. – С. 82-85.
114. Ханхареев, С. С. и др. Эффективность ограничительных мероприятий по профилактике Гаффской болезни в республике Бурятия // Российская гигиена-развивая традиции, устремляемся в будущее. – 2017. – С. 390-393.
115. Хнюнин, И.Д. Острый алиментарный миозит (гаффско-юковская болезнь) //Гигиена и санитария - 1948. - №10.- С.34-39.
116. Цыренова, Д. Д. и др. Условия развития цианобактерий в озерах прибрежной полосы озера Байкал // Вестник Бурятского государственного университета. Химия. Физика. – 2016. – №. 4. – С. 11-16.

117. Шалаев, А. А. Некоторые данные о гаффской болезни // Гигиена и санитария. – 1946. – №. 9. – С. 49-52.
118. Шантанова, Л. Н. и др. К этиологии вспышки гаффской болезни на оз. Котокель // Бюл. ВСНЦ РАМН. – 2010. – №. 3. – С. 294.
119. Шахмарданов, З. А. Экологически обусловленные болезни и болезни, создаваемые человеком // Ответственный редактор: Атаев ЗВ. – 2016. – С. 231.
120. Шмакова, Я. А., Шафиковна, К. Ф. Лабораторная диагностика Гаффской болезни в условиях ГАУ ТО «Тюменская областная ветеринарная лаборатория» // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: образование, наука, практика. – 2022. – С. 228-235.
121. Aguiar, G. R. F. et al. Haff disease: overview and clinical features // Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. – 2024. – Т. 66. – С. e52.
122. Ahern-Flynn, E., Cadogan, M. Haff disease.
123. Ahmad, S. C., Sim, C., Sinert, R. Elevated liver enzymes as a manifestation of Haff disease // The Journal of Emergency Medicine. – 2019. – Т. 57. – №. 6. – С. e181-e183.
124. Almeida, L. K. R. et al. Rhabdomyolysis following fish consumption: a contained outbreak of Haff Disease in São Paulo // Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2019. – Т. 23. – №. 4. – С. 278-280.
125. Araújo, G. L. Síndrome de Haff: relato de um caso // Brazilian Journal of Health Review. – 2023. – Т. 6. – №. 5. – С. 25437-25445.
126. Bai, L. et al. Retrospective case analysis of crayfish-transmitted Haff disease in China during 2016–2017 // Food Control. – 2019. – Т. 104. – С. 181-186.
127. Bandeira, A. C. et al. Clinical and laboratory evidence of Haff disease—case series from an outbreak in Salvador, Brazil, December 2016 to April 2017 // Eurosurveillance. – 2017. – Т. 22. – №. 24. – С. 30552.
128. Berlin, R. Haff disease in Sweden / R. Berlin // Acta med. Scandinavica. — 1948. — Vol. 129. — P. 560 — 572.

129. Buchholz, U. et al. Haff disease: from the Baltic Sea to the US shore // Emerging infectious diseases. – 2000. – T. 6. – №. 2. – C. 192.
130. Cardoso, C. W. et al. Haff Disease in Salvador, Brazil, 2016-2021: Attack rate and detection of toxin in fish samples collected during outbreaks and disease surveillance // The Lancet Regional Health–Americas. – 2022. – T. 5.
131. Chan, T. Y. K. The emergence and epidemiology of Haff disease in China // Toxins. – 2016. – T. 8. – №. 12. – C. 359.
132. Chen, X. et al. Clinical analysis of 23 cases of clustered rhabdomyolysis. // Chinese Journal of Emergency Medicine – 2010 – T.19. – C. 1062-1065
133. Chen, Y. et al. Outbreak of Haff disease caused by consumption of crayfish (*Procambarus clarkii*), Nanjing, Jiangsu Province, China // Food Control. – 2016. – T. 59. – C. 690-694.
134. da Silva Júnior, F. M. R., Dos Santos, M. Haff's disease in Brazil-the need for scientific follow-up and case notification // The Lancet Regional Health–Americas. – 2022. – T. 5.
135. Das, A. et al. Rhabdomyolysis following snapper fish consumption (Haff disease): a family affair // BMJ Case Reports CP. – 2022. – T. 15. – №. 6. – C. e246093.
136. de Almeida Campos, G. et al. Haff disease in the pandemic COVID-19 period in Brazil // Research, Society and Development. – 2021. – T. 10. – №. 14. – C. e358101422175-e358101422175.
137. de Araújo, R. R. et al. Haff's disease. – 2022.
138. Deeds, J. R. et al. Haff disease associated with consumption of buffalofish (*Ictalurus* spp.) in the United States, 2010–2020, with confirmation of the causative species // Clinical Toxicology. – 2022. – T. 60. – №. 10. – C. 1087-1093.
139. Diaz, J. H. Don't be half-educated about Haff disease in Louisiana // The Journal of the Louisiana State Medical Society. – 2015. – T. 167. – №. 1. – C. 6-11.
140. Diaz, J. H. Rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease) in the United States vs China // Ochsner Journal. – 2015. – T. 15. – №. 2. – C. 170-175.

141. Diaz, J.H. Global incidence of rhabdomyolysis after cooked seafood consumption (Haff disease) // Clinical Toxicology. - 2015. – T. 5 – №5 – C. 421-426.
142. Feng, G. et al. Haff disease complicated by multiple organ failure after crayfish consumption: a case study // Revista Brasileira de Terapia Intensiva. – 2014. – T. 26. – C. 407-409.
143. Gao, X. et al. Ionophore toxin maduramicin produces haff disease-like rhabdomyolysis in a mouse model // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – T. 17. – №. 21. – C. 7882.
144. Glazunova, L. A. et al. Spread of alimentary-toxic paroxysmal myoglobinuria-haff disease (literature review) // E3S Web of Conferences. – EDP Sciences, 2021. – T. 254. – C. 09002.
145. Guo, B. et al. Outbreak of Haff disease caused by consumption of crayfish (*Procambarus clarkii*) in Nanjing, China // Clinical Toxicology. – 2019. – T. 57. – №. 5. – C. 331-337.
146. Haff Disease: Rhabdomyolysis Associated With Fish Consumption (NYC DOHMH Advisory №26). – New York City : Department of Health and Mental Hygiene, 2011.
147. Han, L., Zhang, J. Analysis of 11 cases of rhabdomyolysis syndrome caused by crayfish // J. Intern. Intensive Med. – 2011. – T. 17. – C. 314-316.
148. He, F. et al. Clinical features of Haff disease and myositis after the consumption of boiled brackish water crayfish: a retrospective study of 96 cases at a single centre // Internal and Emergency Medicine. – 2018. – T. 13. – C. 1265-1271.
149. Hed, R., Larsson, H., Wahlgren, F. Acute myoglobinuria. Report of a case with a fatal outcome // Acta Medica Scandinavica. – 1955. – T. 152. – №. 6. – C. 459-463.
150. Herman, L. L., Bies, C. Haff disease: rhabdomyolysis after eating buffalo fish // Western Journal of Emergency Medicine. – 2014. – T. 15. – №. 6. – C. 664.

151. Huang, C. et al. A Retrospective Analysis of Crayfish-Related Rhabdomyolysis (Haff Disease) // Emergency Medicine International. – 2019. – T. 2019. – №. 1. – C. 4209745.
152. Huang, X. et al. A past Haff disease outbreak associated with eating freshwater pomfret in South China // BMC Public Health. – 2013. – T. 13. – C. 1-8.
153. Jochimsen, E. M. et al. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil // New England Journal of Medicine. – 1998. – T. 338. – №. 13. – C. 873-878.
154. Kloss, K. et al. Haff disease associated with eating buffalo fish--United States, 1997 // MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report. – 1998. – T. 47. – №. 50.
155. Langley, R. L., Bobbitt 3rd, W. H. Haff disease after eating salmon // Southern medical journal. – 2007. – T. 100. – №. 11. – C. 1147-1150.
156. Liu, C. et al. Diagnostic and differential diagnostic significance of laboratory markers in crayfish-associated rhabdomyolysis //Annals of Clinical & Laboratory Science. – 2018. – T. 48. – №. 2. – C. 146-151.
157. Liu, S. et al. Novel Insight into the etiology of haff disease by mapping the N-Glycome with orthogonal mass spectrometry // Engineering. – 2023. – T. 26. – C. 63-73.
158. Louis, J. V. et al. Two cases of rhabdomyolysis (Haff disease) after eating carp fish // Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. – 2016. – T. 4. – №. 3. – C. 2324709616663230.
159. Lu, Z., Liu, G. The chronic muscle injury secondary to crayfish-related Haff disease // Acta Neurologica Belgica. – 2022. – C. 1-3.
160. Lv, J. et al. Efficacy of Active Charcoal and Mannitol in Patients with Haff Disease Caused by the Consumption of Crayfish (*Procambarus clarkii*): A Retrospective Cohort Study // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2020. – T. 2020. – №. 1. – C. 2983589.

161. Ma, H. et al. Outbreak of Haff Disease along the Yangtze River, Anhui Province, China, 2016 // Emerging Infectious Diseases. – 2020. – Т. 26. – №. 12. – С. 2916.
162. Offerman, S. R., Bodle E. E. Haff disease after eating buffalo fish: report of a severe case in northern California and review of the literature // Asia Pacific Journal of Medical Toxicology. – 2013. – Т. 2. – №. 1. – С. 32-35.
163. Pei, P. E. I. et al. The emergence, epidemiology, and etiology of Haff disease // Biomedical and Environmental Sciences. – 2019. – Т. 32. – №. 10. – С. 769-778.
164. Pierezan, M. D. et al. Investigating the etiology of Haff disease: Optimization and validation of a sensitive LC-MS/MS method for palytoxins analysis in directly associated freshwater and marine food samples from Brazil // Food Research International. – 2024. – С. 114585.
165. Qian, J., Sha, D. Haff disease complicated by acute lung injury after crayfish consumption: a case report // Clinical Toxicology. – 2018. – Т. 56. – №. 6. – С. 449-451.
166. Resources for Fishing: Commercial Fishing: официальный сайт – URL: <https://www.fisheries.noaa.gov/topic/resources-fishing/commercial-fishing> - Текст : электронный
167. Santos, M. C. et al. Outbreak of Half disease in the Brazilian Amazon // Revista panamericana de salud pública. – 2009. – Т. 26. – С. 469-470.
168. Serfaty, D. S. M. et al. Doença de Haff no Brasil: revisão sistemática // CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES. – 2024. – Т. 17. – №. 8. – С. e9951-e9951.
169. Shinzato, T. et al. Cowfish (Umisuzume, Lactoria diaphana) poisoning with rhabdomyolysis // Internal Medicine. – 2008. – Т. 47. – №. 9. – С. 853-856.
170. SOLOMON, M. Haff disease // Archives of Internal Medicine. – 1990. – Т. 150. – №. 3. – С. 683-683.

171. State of Illinois Department of Public Health (4 February 2014). "Illinois Department of Public Health Warns of Buffalo Fish Causing Illness". Press Release. Retrieved 5 February 2014.
172. Taniyama, S. et al. Survey of food poisoning incidents in Japan due to ingestion of marine boxfish, along with their toxicity // Food Hygiene and Safety Science/Shokuhin Eiseigaku Zasshi. – 2009. – Т. 50. – №. 5. – С. 270-277.
173. Tolesani Júnior, O. et al. Haff disease associated with the ingestion of the freshwater fish *Mylossoma duriventre* (pacu-manteiga) // Revista Brasileira de Terapia Intensiva. – 2013. – Т. 25. – С. 348-351.
174. Tong, W., Yin, G. L. Treatment of two cases of rhabdomyolysis caused by eating crayfish // Nurs. Pract. Res. – 2011. – Т. 8. – С. 157-158.
175. Tsyrendylykova, E. C. The outbreaks of haff disease on lake kotokel: causes, investigations, results // Медицина завтрашнего дня. – 2018. – С. 384-385.
176. Wang, T. et al. An Outbreak of Crayfish-Related Haff Disease in the Jiangsu Province of China: A Focus on the Metabolites // Available at SSRN 3304256. – 2018.
177. Wu, C., Zhou, H., Gu, W. Clinical characteristics of patients with Haff disease after eating crayfish // World Journal of Emergency Medicine. – 2019. – Т. 10. – №. 3. – С. 156.
178. Wu, J.Z. A report on the diagnosis of rhabdomyolysis caused by crayfish in China. In Proceedings of the Second National Symposium on Acute and Severe Poisoning and Taishan Poisoning and Occupational Disease Summit Forum, Jinan, China, 1 May 2011; pp. 25–30.
179. Xie, P. et al. Crayfish-related Haff disease rhabdomyolysis; diagnosis supported by bone scintigraphy // Hellenic Journal of Nuclear Medicine. – 2013. – Т. 16. – №. 1. – С. 60-61.
180. Yuan, B.J.; Wu, C.L.; Guo, B.F. Analysis of 2 cases of new rhabdomyolysis syndrome in Nanjing. Jiangsu J. Prev. Med. 2013; 24: 43–44
181. Zhang, B. et al. Haff disease after eating crayfish in east China // Internal Medicine. – 2012. – Т. 51. – №. 5. – С. 487-489.

ПРИЛОЖЕНИЯ



Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тюменский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ)
Минздрава России
625023, г. Тюмень, Одесская ул. д. 54,
тел. (3452) 69-07-00,
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001
19 МАР 2025 № 14/06.1

на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по образовательной
деятельности ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ

Минздрава России, доктор медицинских
наук, профессор



20 ____ г.

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся: заведующий кафедрой биохимии имени А.Ш. Бышевского к.б.н., доцент Е.П. Калинин, доцент кафедры биохимии имени А.Ш. Бышевского к.б.н., доцент О.Л. Орлов, ассистент кафедры биохимии имени А.Ш. Бышевского Д.Д. Чувашов составили настоящий акт:

1. Учреждение, где проходит внедрение: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

2. Наименование положения: комплекс мероприятий по профилактике алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни) в Тюменской области.

3. Автор внедрения: Калинин Евгений Павлович, Гальцева Арина Андреевна

4. Данное исследование было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме докторской диссертации по теме «Клинико-экспериментальное изучение алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни)».

5. Форма внедрения: методические рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни в Тюменской области внедрен в учебный процесс с 2025 года.

6. Ответственный за внедрения: Калинин Евгений Павлович

7. Эффективность внедрения: результаты научных исследований Гальцевой Арины Андреевны по экспериментальному изучению клинического проявления и причин возникновения алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни), определению динамики токсического процесса при ачирской вспышке «гаффской» болезни методом биологической пробы на лабораторных животных и установлению роли водных и прибрежно-водных высших растений в возникновении «гаффской» болезни в период ачирской вспышки внедрены в учебный процесс и используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре гигиены и эпидемиологии.

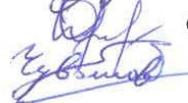
8. Исполнитель: Гальцева Арина Андреевна

9. Срок исполнения: с 2025 года

Заведующий кафедрой, к.б.н., доцент

доцент кафедры, к.б.н., доцент

ассистент кафедры

 Е.П. Калинин
 О.Л. Орлов
 Д.Д. Чувашов



Федеральное агентство по рыболовству
 Государственный научный центр Российской Федерации
 Тюменский филиал Федерального государственного
 бюджетного научного учреждения
**«ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ИНСТИТУТ РЫБНОГО ХОЗЯЙСТВА И ОКЕАНОГРАФИИ»**
Тюменский филиал ГНЦ РФ ФГБНУ «ВНИРО»
 («Госрыбцентр»)
 ОГРН 1157746053431. ИНН 7708245723
 Россия, 625023, г. Тюмень, Одесская, 33
 Тел.: +7 (3452) 41-58-03. Факс: +7 (3452) 41-58-04
 E-mail: gosrc@vniro.ru

АКТ внедрения результатов научных исследований

Повторная вспышка алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни) на территории Тюменской области позволила детально определить особенности этого малоизученного заболевания, а автору диссертационной работы Гальцевой Арине Андреевне получить уникальные научные результаты, которые используются в научно-исследовательской деятельности Тюменского филиала ФГБНУ «ВНИРО» («Госрыбцентр»).

К внедрению приняты следующие результаты:

1. Значение водных и прибрежно-водных высших растений в возникновении ачирской вспышки «гаффской» болезни;
2. Система мониторинга «гаффской» болезни, оздоровительные мероприятия и профилактика «гаффской» болезни;
3. Методика по определению токсических веществ, вызывающих «гаффскую» болезнь, в водных и прибрежно-водных высших растениях;
4. Усовершенствованная методика по определению токсических веществ, вызывающих «гаффскую» болезнь в рыбе.

Заместитель руководителя
 Тюменского филиала ФГБНУ «ВНИРО»
 («Госрыбцентра»), кандидат биологических наук

Я.А. Капустина

УТВЕРЖДАЮ



Управления
ветеринарии Тюменской области
В.Н. Шульц
2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
материалов научного исследования в производственный процесс

1. Учреждение, где проходит внедрение: Управление ветеринарии Тюменской области и государственное автономное учреждение Тюменской области «Тюменская областная ветеринарная лаборатория».
2. Наименование положения: Рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни.
3. Автор внедрения: Гальцева Арина Андреевна.
4. Данное исследование было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме: «Клинико-экспериментальное изучение алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии («гаффской» болезни) на белых мышах».
5. Форма внедрения: Рекомендации.
6. Ответственный за внедрение: Сорокина Татьяна Владимировна, и.о. директора ГАУ ТО ТОВЛ.
7. Эффективность и целесообразность внедрения: мониторинг за водоемами, неблагополучными по «гаффской» болезни.
8. Период внедрения: с 2022 по настоящее время.

и.о. директора ГАУ ТО ТОВЛ

Т.В. Сорокина



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и методической работе ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья, к.т.н.

« » Б.В. Бердышев
2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ
материалов научного исследования в учебный процесс

- 1. Учреждение, где проходит внедрение:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Государственный аграрный университет Северного Зауралья».
- 2. Наименование предложения:** Рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни.
- 3. Авторы внедрения:** Глазунова Лариса Александровна, Литвиненко Александр Иванович, Столбова Ольга Александровна, Глазунов Юрий Валерьевич, Литвиненко Людмила Ильинична, Смолина Наталья Васильевна, Веремеева Светлана Александровна, Краснолобова Екатерина Павловна, Никонов Андрей Александрович, Зырянова Наталья Александровна, Бойко Елена Григорьевна, Гальцева Арина Андреевна, Калугина Елена Геннадьевна, Михайлов Михаил Владимирович, Савченко Ангелина Алексеевна, Устюгова Дарья Андреевна.
- 4. Рекомендации написаны** по результатам научных исследований аспиранта кафедры морфологии, физиологии и общей патологии **Гальцевой А.А.**
- 5. Форма внедрения:** Рекомендации.
- 6. Ответственные за внедрение:** заведующая кафедрой морфологии, физиологии и общей патологии ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья, д.биол.н., профессор **Сидорова Клавдия Александровна**, заведующая кафедрой незаразных болезней сельскохозяйственных животных, д.ветер.н., доцент **Столбова Ольга Александровна**.
- 7. Результаты внедрения:** рекомендации по диагностике и профилактике «гаффской» болезни внедрены в учебный процесс аспирантов, слушателей курсов повышения квалификации, обучающихся по специальности «Ветеринария», образовательным программам дисциплин «Патологическая анатомия», «Токсикология».

Заведующая кафедрой
морфологии, физиологии и общей патологии,
д.биол.н., профессор

К.А. Сидорова

К.А. Сидорова

Заведующая кафедрой
незаразных болезней с/х животных,
д.ветер.н., доцент

О.А. Столбова

О.А. Столбова





ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ 2022

XXIV ВСЕРОССИЙСКАЯ АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ ВЫСТАВКА

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ

БРОНЗОВОЙ МЕДАЛЬЮ



Министерство
сельского хозяйства
Российской Федерации

ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья,
г. Тюмень

За разработку диагностических показателей выявления «гаффской» болезни у животных

Д.Н. ПАТРУШЕВ

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2023624847

**«Влияние физических факторов на токсин,
вызывающий алиментарно-токсическую
пароксизмальную миоглобинурию («гаффскую
болезнь»)»**

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования «Государственный
аграрный университет Северного Зауралья» (RU)**

Авторы: **Глазунова Лариса Александровна (RU), Никонов Андрей
Александрович (RU), Михайлов Михаил Владимирович (RU), Глазунов
Юрий Валерьевич (RU), Гальцева Арина Андреевна (RU), Петрова
Мария Вячеславовна (RU), Скорик Ольга Владиславовна (RU)**

Заявка № **2023624209**

Дата поступления **24 ноября 2023 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **21 декабря 2023 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов





ЗОЛОТАЯ ОСЕНЬ 2023

XXV РОССИЙСКАЯ АГРОПРОМЫШЛЕННАЯ ВЫСТАВКА



Министерство
сельского хозяйства
и Пограничной Службы
Российской Федерации

ДИПЛОМ

НАГРАЖДАЕТСЯ
СЕРЕБРЯНОЙ МЕДАЛЬЮ

ФГБОУ ВО ГАУ Северного Зауралья,
г. Тюмень

*За разработку рекомендаций по диагностике
и профилактике «гаффской» болезни*

Д.Н. ПАТРУШЕВ

МИНИСТР СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

