

1
2025



RUSSIAN VETERINARY JOURNAL РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ



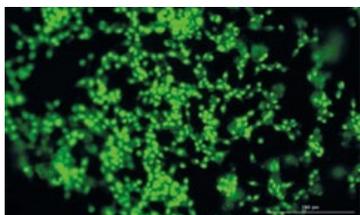
РОССИЙСКОМУ ВЕТЕРИНАРНОМУ ЖУРНАЛУ – 20 ЛЕТ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Прикладные аспекты разработки имплантатов с памятью формы для артродеза

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Некоторые анатомические особенности, тонометрия и обследование глазного дна тихоокеанских афалин (*Tursiops truncatus*)



СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Исследование переносимости лекарственного препарата Forsecto® при кожном применении собакам

Фармако-токсикологическая характеристика нового нестероидного противовоспалительного препарата для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки

Переносимость нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки кошками в условиях хронического опыта



Эффективность и безопасность применения противопаразитарного препарата Веприпак® в сравнении с препаратом Бравекто® для профилактики и лечения эктопаразитозов и трансмиссивных заболеваний (бабезиоза) у собак

ДИЕТОЛОГИЯ

Кормление собак с ожирением кормами для снижения веса в среднем не влечет дополнительных расходов

Содержание/Contents

Юбилей Российского ветеринарного журнала5

Anniversary of the Russian Veterinary Journal5

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Анисимова Н.Ю., Корнюшенков Е.А., Гаранин Д.В., Голуб Л.В., Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Качалина П.М., Ковалева П.А., Черемных А.И., Львов В.А., Киселевский М.В. Прикладные аспекты разработки имплантатов с памятью формы для артрореза6

VITAL TOPIC

Anisimova N.Yu., Korniyushenkov E.A., Garanin D.V., Golub L.V., Popandopulo A.G., Turchin V.V., Kachalina P.M., Kovaleva P.A., Cheremnykh A.I., Lvov V.A., Kiselevskij M.V. Applied aspects of development of shape-memory implants for arthrodesis6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Офтальмология

Якимова А.В., Коростелева А.В. Некоторые анатомические особенности, тонометрия и обследование глазного дна тихоокеанских афалин (*Tursiops truncatus*)14

ORIGINAL ARTICLES

Ophthalmology

Yakimova A.V., Korosteleva A.V. Some anatomical features, tonometry and fundus examination of pacific bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*)14

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Мукасеев С.В., Пархоменко С.А., Зейналов О.А. Исследование переносимости лекарственного препарата Forsecto® при накожном применении собакам20

MODERN PHARMACOLOGICAL DRUGS & BIOPREPARATIONS

Mukaseev S.V., Parkhomenko S.A., Zeinalov O.A. Tolerability of the Forsecto® drops in cutaneously apply to dogs20

Оробец В.А., Кастарнова Е.С., Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Фармако-токсикологическая характеристика нового нестероидного противовоспалительного препарата для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки27

Orobets V.A., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A. Pharmacotoxicological characteristics of a new non-steroidal anti-inflammatory drug for veterinary use Firocoxib-ASTRA® tablets27

Белоглазов, Д.В., Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Переносимость нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки кошками в условиях хронического опыта36

Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A. Tolerability of the new drug Kurs Uspokoin tablets by cats in chronic experiment36

Шагова Н.В., Бордукова Ю.Е., Платонова И.А., Викторова Е.В. Эффективность и безопасность применения противопаразитарного препарата Веприпак® в сравнении с препаратом Бравекто® для профилактики и лечения эктопаразитозов и трансмиссивных заболеваний (бабезиоза) у собак41

Shagova N.V., Bordukova Yu.E., Platonova I.A., Viktorova E.V. Efficacy and safety of the use of the antiparasitic drug Vepripak® in comparison with Bravecto® for the prevention and treatment of ectoparasitosis and vector-borne diseases (babesiosis) in dogs41

ДИЕТОЛОГИЯ

German A.J., Luxmore J., Holden S.L., Morris P.J., Biourge V. Кормление собак с ожирением кормами для снижения веса в среднем не влечет дополнительных расходов49

DIETETICS

German A.J., Luxmore J., Holden S.L., Morris P.J., Biourge V. Feeding obese dogs during weight loss is on average cost-neutral49

Главный редактор выпуска СХЖ

Ф.И. Василевич, докт. вет. наук, Заслуженный работник высшей школы, академик РАН, проф. кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)

Главный редактор выпуска МДЖ

С.А. Ягников, докт. вет. наук, проф., руководитель Центра вет. хирургии «ВетПрофАльянс» (Москва, Чехов), проф. Департамента ветеринарной медицины РУДН (Москва)

Выпускающий редактор

В.В. Ракитская (rakitskaya.vera@yandex.ru)

Редакционная коллегия

Акбаев Р.М., канд. вет. наук, доцент Кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Бажбина Е.Б., канд. вет. наук, эксперт в области лаб. диагностики (Сеть вет. клиник «Свой доктор», Москва)
Балакирев Н.А., докт. с/х наук, академик РАН, проф. Кафедры мелкого животноводства, рыбоводства и пчеловодства ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)
Бардюкова (Середа) Т.В., канд. биол. наук, эксперт в области кардиологии (Вет. клиника «Центр», Москва)
Буряков Н.П., докт. биол. наук, проф., Почетный работник АПК России, зав. Кафедрой кормления и разведения животных ФГБОУ ВО РГАУ — МСХА имени К.А. Тимирязева (Москва)
Васильев Д.Б., докт. вет. наук, ведущий герпетолог Московского зоопарка
Верховский О.А., докт. биол. наук, проф., Президент АНО «НИИ ДПБ» (Москва)
Власов Н.А., докт. биол. наук, проф. (Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору) (Москва)
Герасимчик В.А., докт. вет. наук, профессор, зав. Кафедрой болезней мелких животных и птиц (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»)
Грищенко Л.И., докт. вет. наук, эксперт в области ихтиопатологии, проф. Кафедры мелкого животноводства, пчеловодства и рыбоводства ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)
Джакупов И.Т., докт. вет. наук, проф. Кафедры ветеринарной медицины Казахского агротехнического университета им. С. Сейфуллина (Астана)
Дюльгер Г.П., докт. вет. наук, зав. Кафедрой ветеринарной медицины факультета зоотехники и биологии ФГБОУ ВО РГАУ — МСХА им. К.А. Тимирязева (Москва)
Ермаков А.М., докт. биол. наук, проф., декан Факультета БиоВет ДГТУ, научный руководитель вет. клиники «Центр» (Ростов-на-Дону)
Зайцев С.Ю., докт. биол. наук, докт. хим. наук, проф., ведущий научный сотрудник, руководитель группы аналитической биохимии отд. физиологии и биохимии с/х животных ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста (Москва)
Замокас Г. (Zamokas Gintaras), докт. биомедицинских наук, проф. (Dr. L. Kriauciūnas Small Animal Clinic, Veterinary Academy, Lithuanian University of Health Sciences)
Зуева Н.М., канд. биол. наук, эксперт в области ультразвуковой диагностики болезней животных, Президент Ветеринарного общества по методам визуальной диагностики (Вет. клиника «Центр», Москва)
Илларионова В.К., канд. биол. наук, эксперт в области кардиологии (Вет. клиника «Биоконтроль», «Корветцентр», Москва)
Кемельман Е.Л., канд. вет. наук, врач-рентгенолог, ведущий специалист КТ вет. госпиталя Skolkovo Vet (Москва)
Козловская Н.Г., канд. биол. наук, помощник гл. редактора «РВЖ.МДЖ» (вет. центр «А.М. Вет», Москва)
Корнюшенков Е.А., канд. биол. наук, эксперт в области анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии, Президент АНО ВИТАР (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет. клиника «Биоконтроль», Москва)
Кузнецова А.Л., канд. биол. наук, эксперт в области онкологии-химиотерапии (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет. клиника «Биоконтроль»)

Кузьмич Р.Г., докт. вет. наук, проф., зав. Кафедрой акушерства, гинекологии и биотехнологии размножения животных (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»)
Максимов В.И., докт. биол. наук, профессор Кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Митрохина Н.В., руководитель Вет. центра патоморфологии и лабораторией диагностики доктора Митрохиной (Москва)
Николаева Л.В., ветеринарный врач-дерматолог, руководитель Дерматологического отделения ветеринарной клиники «Белый Клык» (Москва)
Пронин А.В., докт. биол. наук, проф. (Минздрав РФ) (Москва)
Пронин В.В., докт. биол. наук, проф., Почетный работник Высшего профессионального образования, зам. директора по науке ФГБНУ ФЦВМиВ (Владимирская обл., пос. Вольгинский)
Rondelli Vincenzo, DVM, PhD, MSc, зав. Отделением анестезиологии BluVet Gregorio VII (Рим, Италия)
Руколь В.М., докт. вет. наук, проф. и.о. зав. Кафедрой общей, частной и оперативной хирургии (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»)
Самошкин И.Б., докт. вет. наук, проф. (ФГБОУ ВО МГАВМиБ и Б — МВА им. К.И. Скрябина, Центр травматологии животных ГУ «Мосветобъединение»)
Сансызбай А.Р., докт. вет. наук, проф., Генеральный директор «НИИ проблем биологической безопасности» КН МОН (Республика Казахстан)
Санин А.В., докт. биол. наук, проф., руководитель Лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ (Москва)
Сережина Л.А., эксперт в области терапии (вет. клиника «Биоконтроль», Москва)
Сидорчук А.А., докт. вет. наук, проф. Кафедры эпизоотологии и организации ветеринарного дела ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Слесаренко Н.А., докт. биол. наук, проф., зав. Кафедрой анатомии, гистологии и морфологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина
Сноз Г.В., докт. вет. наук, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, проф. Кафедры диагностики болезней и терапии животных ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина (Москва)
Сотникова Л.Ф., докт. вет. наук, проф., эксперт в области офтальмологии, зав. Кафедрой биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» (Москва)
Федоров Ю.Н., докт. биол. наук, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, проф., эксперт в области иммунологии (Москва)
Фролов В.В., докт. биол. наук, проф., эксперт в области стоматологии, ортодонтии, амбидекстрологии, челюстно-лицевой хирургии (СГСЭУ, вет. клиника «Центральная на Московской», Саратов)
Чернов А.В., канд. вет. наук, эксперт в области эндоскопических и малоинвазивных методов диагностики и лечения патологий животных, научный руководитель вет. клиник «Эндовет», г. Курган; «ВетЭндоШкола» (Москва)
Шилкин А.Г., канд. мед. наук, эксперт в области офтальмологии (Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г., Москва), лауреат премии «Золотой скальпель» (2014) и медали им. В.Н. Митина «За вклад в клиническую ветеринарную медицину» (2013)
Ягникова Я.А., канд. вет. наук, эксперт в области хирургии и травматологии (Центр вет. хирургии «ВетПрофАльянс», Москва)
Якунина М.Н., докт. вет. наук, эксперт в области общей онкологии, Президент ИРСО (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет. клиника «Биоконтроль», Москва)

Российский ветеринарный журнал представлен на следующих информационно-справочных платформах: Научная электронная библиотека (<http://www.elibrary.ru>), Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), Международная база данных AGRIS (FAO), CrossRef, Ассоциация научных редакторов и издателей (АНРИ), Российская государственная библиотека (РГБ).



Научно-практический журнал

Издается с марта 2005 г.

Издательство «Логос Пресс»

Директор М.В. Гейне

Издатель ИП Солодилов Е.В.

Руководитель проекта И.М. Шугурова, кандидат биол. наук

Руководитель отдела маркетинга Е.В. Лебедева

Компьютерный дизайн ИП Солодилов Е.В.

Адрес редакции: 111250, Москва,

ул. Красноказарменная, 12

E-mail: info@logospress.ru, <http://logospress.ru>

Тел.: +7 (962) 927-32-82

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-67320 от 30 сентября 2016

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Воспроизведение материалов в любом виде, включая электронный, возможно только по письменному согласованию с издательством. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Рукописи, принятые на рассмотрение, редакция не возвращает.

Журнал выходит при поддержке

ООО «Биоконтроль», ИРСО, ВИТАР



Юбилей Российского ветеринарного журнала

В 2025 г. исполняется 20 лет Российскому ветеринарному журналу. Для истории это всего лишь мгновение, а для научно-практического издания, стоявшего у истоков российской школы ветеринарии домашних животных, — целая эпоха. И страницы РВЖ — это летопись развития отечественной ветеринарной науки и клинической практики.

Инициатором создания первого отечественного журнала, посвященного диагностике, лечению и профилактике болезней мелких домашних и экзотических животных был Владимир Никифорович Митин, выдающийся ученый, клиницист, педагог. Идея была реализована совместно с ведущим сельскохозяйственным издательством «КолосС». Миссия проекта была сформулирована так: «Российский ветеринарный журнал развивает и поддерживает свой стиль научно-практического издания, основная цель которого — повышение профессионального уровня ветеринарных специалистов».

Идеологически рождение журнала было связано со Школой ветеринарных врачей, которую основал Владимир Никифорович, и на базе которой он готовил аспирантов и соискателей, читал лекции, проводил тематические семинары. Накопленные уникальные знания было необходимо продвигать. И с этой задачей журнал справился на «отлично». Первый в России научно-практический журнал, полностью посвященный лечению домашних животных, быстро завоевал признание отечественного ветеринарного сообщества.

В течение 20 лет журнал чтит лучшие традиции российской ветеринарной школы, предлагая своим читателям достоверную научно-практическую информацию самого высокого качества и передовой клинический опыт ведущих специалистов ветеринарного сообщества.

Редакция журнала выражает глубокую признательность членам Редакционного совета за многолетнее профессиональное участие в работе над изданием, постоянным авторам — за интересные и нужные статьи, читателям — за неизменный интерес к публикациям. Вместе — мы сила! И впереди у нас — многолетняя совместная творческая работа во благо российской ветеринарной медицины!



Сергей Александрович Ягников,
ученик Владимира Никифоровича Митина,
доктор ветеринарных наук,
профессор Департамента ветеринарной медицины РУДН им. Патриса Лумумбы,
Главный редактор Российского ветеринарного журнала,
Руководитель сети клиник «ВетПроФАльянс»

Для цитирования: Анисимова Н.Ю. Прикладные аспекты разработки имплантатов с памятью формы для артродеза / Н.Ю. Анисимова, Е.А. Корнюшенков, Д.В. Гаранин, Л.В. Голуб, А.Г. Попандопуло, В.В. Турчин, П.М. Качалина, П.А. Ковалева, А.И. Черемных, В.А. Львов, М.В. Киселевский // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1 — С. 6–13. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-6-13
For citation: Anisimova N.Yu., Korniyushenkov A.V., Gararin D.V., Golub L.V., Popandopulo A.G., Turchin V.V., Kachalina P.M., Kovaleva P.A., Cheremnykh A.I., Lvov V.A., Kiselevskiy M.V., Applied aspects of development of shape-memory implants for arthrodesis, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 1, pp. 6–13. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-6-13

УДК: 619:616.72-089.881
 DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-6-13
 RAR

Прикладные аспекты разработки имплантатов с памятью формы для артродеза

Н.Ю. Анисимова^{1,2}, доктор биологических наук, профессор НИТУ «МИСИС», научно-образовательная лаборатория тканевой инженерии и регенеративной медицины; ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (n.anisimova@misis.ru);

Е.А. Корнюшенков³, кандидат биологических наук, главный врач ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль» (evg-kornyushenkov@yandex.ru);

Д.В. Гаранин³, кандидат биологических наук, ведущий хирург ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль» (dmi-gararin@yandex.ru);

Л.В. Голуб³, кандидат биологических наук, ведущий хирург ветеринарного онкологического научного центра «Биоконтроль» (levgolub@rambler.ru);

А.Г. Попандопуло⁴, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточно-тканевого культивирования (pag.lctc@mail.ru);

В.В. Турчин⁴, биолог лаборатории клеточно-тканевого культивирования (turchin.dn@mail.ru);

П.М. Качалина¹, магистр (m1905504@edu.misis.ru);

П.А. Ковалева¹, инженер научного проекта, научно-образовательная лаборатория тканевой инженерии и регенеративной медицины (zhukova.pa@yandex.ru);

А.И. Черемных¹, ведущий инженер научного проекта, научно-образовательная лаборатория тканевой инженерии и регенеративной медицины (zimina_anya@mail.ru);

В.А. Львов¹, кандидат физико-математических наук, инженер научного проекта 1 категории, научно-образовательная лаборатория тканевой инженерии и регенеративной медицины (lvov.va@misis.ru);

М.В. Киселевский^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор, научно-образовательная лаборатория тканевой инженерии и регенеративной медицины; заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (cellim@ronc.ru).

¹ Национальный исследовательский технологический университет МИСИС (119049, РФ, Москва, Ленинский пр-кт, д. 4, стр. 1).

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (115522, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24).

³ Ветеринарный онкологический научный центр «Биоконтроль» (115522, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 10).

⁴ ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака» Минздрава России (283045, РФ, Донецк, Ленинский пр-т, д. 47).

Разработка эффективных сложноконфигурированных конструкций для проведения артродеза суставов остается актуальной задачей современной медицины. Для создания такой конструкции предложено использовать биорезорбируемые композитные материалы с эффектом памяти формы на основе полилактоида с гидроксипапатитом или диоксидом кремния. Было показано, что в отличие от чистого полилактоида, такие материалы обладают улучшенными механическими свойствами, приближенными к характеристикам костной ткани. Они отвечают требованиям биосовместимости, стимулируют адгезию мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и их дифференцировку в остеогенном направлении *in vitro*. Описанные композитные материалы на основе полилактоида перспективны для изготовления индивидуализированных и стандартизированных конструкций для артродеза методом 3D-печати. Ожидается, что эффект памяти формы материалов упростит установку конструкции, что в сочетании с ускоренной фиксацией в области дефекта обеспечит эффективность артродеза и восстановление опороспособности конечности.

Ключевые слова: биоинженерная конструкция, полилактоид, артродез, эффект памяти формы, адгезия клеток

Applied aspects of development of shape-memory implants for arthrodesis

N.Yu. Anisimova^{1,2}, Grand PhD in Biol. Sc., professor of NUST MISIS, Scientific and educational laboratory of tissue engineering and regenerative medicine; Leading researcher of the Laboratory of Cellular Immunity of the FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» (n.anisimova@misis.ru);

E.A. Korniyushenkov³, Ph.D. in Biol. Sc., Chief Physician of the Veterinary Oncology Research Center «Biocontrol» (evg-kornyushenkov@yandex.ru);

D.V. Gararin³, Ph.D. in Biol. Sc., Leading Surgeon of the Veterinary Oncology Research Center «Biocontrol» (dmi-gararin@yandex.ru);

L.V. Golub³, Ph.D. in Biol. Sc., Leading Surgeon of the Veterinary Oncology Research Center «Biocontrol» (levgolub@rambler.ru);

A.G. Popandopulo⁴, M.D. (Grand PhD in Med. Sc.), Professor, Head of the Laboratory of Cell and Tissue Cultivation (pag.lctc@mail.ru);

V.V. Turchin⁴, Biologist of the Laboratory of Cell and Tissue Cultivation (turchin.dn@mail.ru);

P.M. Kachalina¹, Master's degree from NUST MISIS (m1905504@edu.misis.ru);

P.A. Kovaleva¹, scientific project engineer, Scientific and educational laboratory of tissue engineering and regenerative medicine (zhukova.pa@yandex.ru);

A.I. Cheremnykh¹, the leading engineer of the scientific project, Scientific and educational laboratory of tissue engineering and regenerative medicine (zimina_anya@mail.ru);

V.A. Lvov¹, PhD in Phys-math. Sc., scientific project engineer of the 1st category, Scientific and educational laboratory of tissue engineering and regenerative medicine (lvov.va@misis.ru);

M.V. Kiselevskiy^{1,2}, M.D. (Grand PhD in Med. Sc.), professor, Scientific and educational laboratory of tissue engineering and regenerative medicine; Head of the Laboratory of Cellular Immunity of the FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» (cellim@ronc.ru).

¹ The National University of Science and Technology MISiS (NUST MISiS) (build. 1, h. 4, Leninskij pr-kt, Moscow, RF, 119049).

² FSBI «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (h. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, RF, 115522).

³ Veterinary Oncology Research Center «Biocontrol» (h. 24, build. 10, Kashirskoe shosse, Moscow, RF, 115522).

⁴ FSBI «V.K. Gusak Institute of emergency and reconstructive surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation (h. 47, Leninskiy pr-t, Donetsk, RF, 283045).

Development of effective structures for joint arthrodesis remains an urgent task of modern medicine. To create such a structure, it is proposed to use bioresorbable composite materials based on polylactide with hydroxyapatite or silicon dioxide with a shape-memory effect. It was shown that such materials, in contrast to pure polylactide, have improved mechanical properties close to the characteristics of bone tissue. They are biocompatible, stimulate the adhesion of multipotent mesenchymal stromal cells and osteogenic differentiation in vitro. The composite materials based on polylactide are promising for the manufacture of customized and standardized constructs for arthrodesis using 3D-printing. It is expected that the shape-memory effect of the materials will simplify the installation of the construct, accelerate its fixation in bone defect ensuring the effectiveness of arthrodesis and recovery of the load-bearing capacity of the limb.

Key words: bioengineering design, polylactide, arthrodesis, shape memory effect, cell adhesion

Исследование было выполнено при поддержке гранта РФФИ № 24-23-00442.

Сокращения: ВКМ — внеклеточный костный матрикс, ГА — гидроксиапатит, ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, ОС — остеосинтез, ПЛА — полилактид, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

Как известно, цель артродеза сустава — фиксация сустава в постоянном неподвижном положении для частичного восполнения ранее утраченной опороспособности конечности.

Показаниями к данной операции служат: врожденное недоразвитие, вывих без возможности вправления, хроническая деформация сустава вследствие развития тяжелого артрита, артроза, туберкулезного поражения, когда исчерпаны возможности применения иных терапевтических подходов, а также разрушение сустава при травмах и поражении кости опухолью (остеосаркома, саркома Юинга, хондросаркома, метастазы иных видов злокачественных опухолей).

Выделяют следующие виды артродеза суставов: внутрисуставной, внесуставной, компрессионный и комбинированный.

В настоящее время в подавляющем числе случаев для остеореконструктивных операций на суставах, чтобы обеспечить стабильную фиксацию используют металлоконструкции на основе сплава титана или аустенитной нержавеющей стали. Однако известно, что металлические имплантаты могут опосредовать замедленное заживление хирургической раны, образование свищей и некроз краев раны вследствие компрессии частями металлоконструкции, повышая

риск возникновения гнойно-септических осложнений в постоперационном периоде [1].

После завершения ОС металлоконструкции рекомендовано удалять. В ином случае у пациентов наблюдают образование остеофитов (костных разрастаний), которые могут повреждать мышечные волокна, или развитие остеомиелита, спровоцированного хроническим воспалительным процессом в области накопления продуктов разрушения имплантата [2]. Вследствие хронического воспалительного процесса повышается риск развития рецидива или даже вторичного онкологического заболевания [3]. К числу наиболее часто встречающихся новообразований, индуцированных имплантатами, относят плеоморфную саркому (злокачественная фиброзная гистиоцитома) и остеосаркому [4]. Также регистрируют ангиосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, эпителиоидную саркому, эпителиоидную гемангиоэндотелиому, злокачественную опухоль периферической нервной оболочки, фибросаркому, синовиальную саркому и лимфому [5].

Также следует учесть опыт использования ВКМ для возмещения костных дефектов, который характеризуется биосовместимостью, остеокондуктивностью и остеоиндуктивностью, но его механические и прочностные характеристики, как правило, не могут гарантировать стабильное поддержание опороспособности конечности. Ранее мы уже сообщали о собственном опыте создания деиммунизированного ВКМ методом химической обработки [6]. Проведенные испытания показали, что прочностные свойства полученного материала достоверно не отличались от характеристик исходной кости, сохраняя морфологические особенности и конфигурацию, но при этом характеризовались хорошей приживляе-

мостью. Благодаря подобному подходу появляется возможность создать банк скаффолдов различного генеза, размеров и конфигураций, однако при этом необходимо соблюдать жесткий режим поддержания асептических условий в процессе подготовки и хранения, а также режим постоянного контроля стерильности.

В качестве альтернативного пути было предложено создавать полимерные биodeградируемые изделия для артродеза и ОС, которые способны эффективно обеспечить стабильность ОС, не индуцируя осложнений из-за разности механических свойств материала с костью, наблюдаемых при использовании металлических деталей. Сложный дизайн конструкции может быть реализован за счет использования современных методов прототипирования, таких как 3D- и 4D-принтинг, позволяющих получать как стандартизированные, так и индивидуализированные изделия, разработанные в соответствии с нуждами конкретного пациента. В частности, материалом, перспективным для разработки конструкций для артродеза с заданными свойствами, является ПЛА.

В настоящее время, уже накоплен опыт использования в клинической практике имплантируемых изделий на основе ПЛА. Такие изделия нашли свое применение как для тканевой инженерии и сердечно-сосудистой хирургии, так и для проведения артродеза [7]. Особенность ПЛА — проявление им эффекта памяти формы. То есть изделия на его основе могут менять свой размер или трансформироваться из первичной формы в измененную и обратно под воздействием специфического внешнего стимула (нагревание, действие электромагнитного поля и т.д.) [8]. Эта программируемость, в сочетании с биосовместимостью и способностью к биорезорбции расширяет сферу их возможного применения в медицине. Например, на основе полилактида может быть разработана конструкция для артродеза, обладающая упрощенной формой для введения и способная к самоустановке в реконструируемой области за счет преобразования формы в соответствии с заранее заданными параметрами. Для управления биоактивностью и механическими свойствами, влияющими на реализацию эффекта памяти формы, в состав ПЛА предложено вводить другие компоненты: волластенит, ГА или оксид кремния (SiO_2) [8, 9]. Однако пока нет единого мнения о составе, обеспечивающем оптимальное сочетание прочностных характеристик, биосовместимости и биологической активности таких смесей.

Цель исследования

Рассмотреть клинические случаи применения артродеза для восстановления опороспособности животных с саркомами костей, а также отдельные аспекты изучения прочности и биологической активности материалов на основе ПЛА различного состава, перспективных для разработки скаффолдов

биоинженерных конструкций с эффектом памяти формы для артродеза суставов.

Материалы и методы

Для изготовления экспериментальных образцов полимеров использовали чистый ПЛА, а также ПЛА, дополненный ГА в виде частиц размером 5...50 нм (ПЛА/ГА) и 15 % диоксида кремния в виде частиц размером 6...9 мкм (ПЛА/ SiO_2). Образцы квадратной формы со стороной 5 мм и толщиной $2 \pm 0,5$ мм получали экструзией при температуре 180 °С с последующим применением метода 3D-печати.

Для оценки механических свойств образцов производили испытания на сжатие согласно ГОСТ 4651–2014 с использованием универсальной испытательной машины Zwick/Roell Z020 (Zwick GmbH & Co. KG, Германия). Испытание прекращали при достижении образцом деформации 50 % или при его разрушении.

Для исследования биологической активности образцы обрабатывали погружением в раствор 70%-го этилового спирта в сочетании с воздействием ультразвука в течение 10 мин и высушивали в стерильной атмосфере.

Остеоиндуктивность образцов изучали с использованием ММСК собак (коллекция ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). С этой целью суспензию ММСК объемом 20 мкл, содержащую 4000 клеток в питательной среде на основе DMEM с добавлением 4 мМ L-глутамин, 1 % пенициллина/стрептомицина (ПанЭко, Россия) и 10 % фетальной бычьей сыворотки (NuClone, Thermo Fisher Scientific, Великобритания), высевали на поверхность образцов и инкубировали в течение 5 суток при температуре 37 °С в атмосфере с 5 % CO_2 . Чтобы оценить степень колонизации поверхности образцов клетками, их промывали, окрашивали Calcein AM (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя и изучали с использованием системы визуализации клеток LionHeart LX (Perkin Elmer, США).

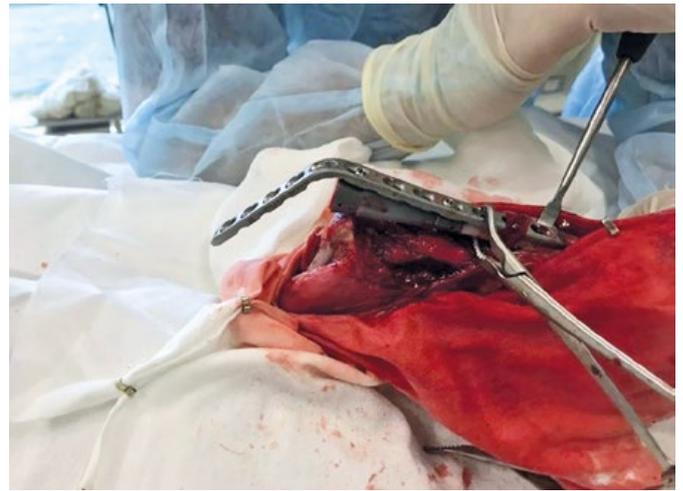
Результаты

Необходимость тщательной подготовки конструкции для артродеза с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента иллюстрируется двумя клиническими примерами.

Пример №1. Кошке, возраст 7 лет, с остеосаркомой дистальной части бедренной и проксимальной части большеберцовой кости левой лапы требовалось провести резекцию разрушенной костной ткани с артродезом коленного сустава. Для возмещения сегментарного дефекта большеберцовой кости использовали индивидуальный комбинированный имплантат, состоящий из скаффолда из сплава титана.



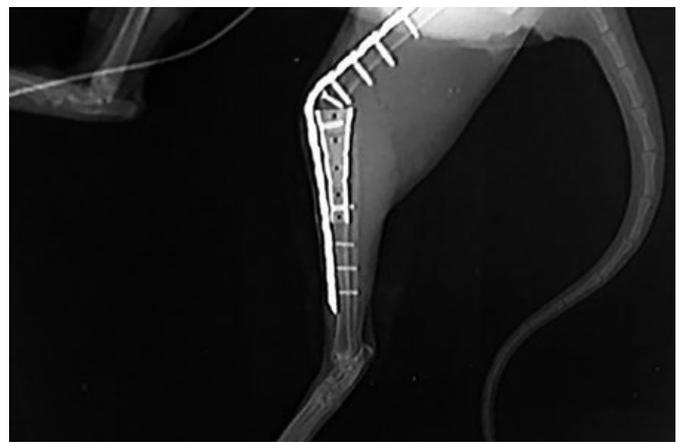
a



b



c



d



e



f

Рис. 1. Основные этапы артродеза коленного сустава кошке с хондросаркомой проксимального сегмента голени: препарат после широкой сегментарной резекции голени (a), формирование артродеза в процессе операции (b), внешний вид левой задней лапы после завершения операции (c), рентгенограмма коленного сустава после артродеза (d), опороспособность конечности с реконструированной костью и фиксированным суставом (e, f)

The main stages of arthrodesis of the knee joint in a cat with chondrosarcoma of the proximal tibia: specimen after wide segmental resection of the tibia (a), formation of arthrodesis during surgery (b), appearance of the left hind paw after the surgery (c), X-ray picture of the knee joint after arthrodesis (d), weight-bearing ability of the limb with reconstructed bone and fixed joint (e, f)

тана, покрытого слоем сверхвысокомолекулярного полиэтилена, изготовленного в НИТУ «МИСИС», и стандартизированную пластину на основе аустенитной стали для крепления имплантата к кости и артродеза.

В результате проведенной операции опороспособность задней конечности животного была восстановлена (рис. 1). Однако можно видеть вынужденное положение прооперированной конечности из-за увеличения угла коленного сустава, зафиксированного в ходе артродеза, что ограничило подвижность и нижележащих суставов. Данное решение

было вынужденным: первоначально планировали только замещение биоинженерной конструкцией проксимальной части большеберцовой кости. Внеплановый артродез был проведен с использованием стандартных пластин для крепежа, изогнутых в процессе операции.

Пример №2. Собаке породы боксер, возраст 2 года, с остеогенной саркомой голени было необходимо провести резекцию дистальной части большеберцовой кости с артродезом пяточного сустава левой тазовой конечности. С этой целью использовали плоскую изогнутую пластину на основе сплава



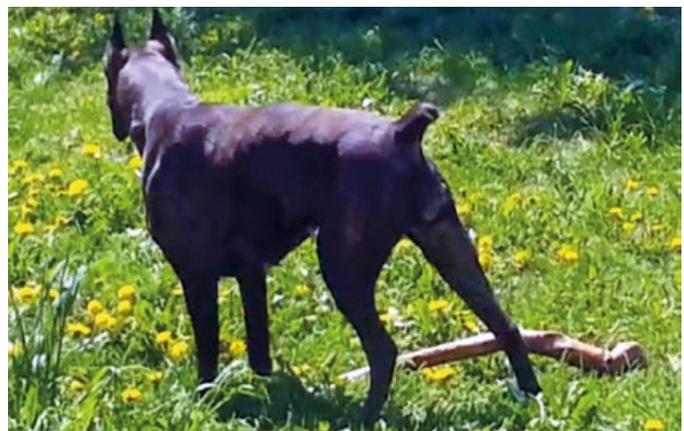
а



б



с



д

Рис. 2. Основные этапы артродеза пяточного сустава собаки с остеосаркомой голени: рентгенограмма костей конечности, пораженной опухолью (а), внешний вид артродеза в процессе операции (б), рентгенограмма артродеза после окончания операции (с), опороспособность конечности с реконструированной костью и фиксированным суставом через 3,5 года после операции (д)

The main stages of performing arthrodesis of the joint in a dog with osteosarcoma of the tibia: X-ray picture of the limb bones destroyed by the tumor (a), the appearance of the arthrodesis during the operation (b), an X-ray picture of the arthrodesis after the surgeon (c), the weight-bearing ability of the limb with reconstructed bone and fixed joint 3.5 years after the operation (d)

титана, подобранную для пациента по результатам рентгенографии. Для возмещения сегментарного костного дефекта использовали имплантат на основе ВКМ, полученного в соответствии с ранее описанной технологией [3], подобранный из собственного банка образцов, максимально соответствующий по форме и размерам реконструируемой кости.

В ходе операции удалось в полной мере возместить весь объем резецированной кости, пораженной опухолью, и провести артродез, обеспечивающий угол фиксации пораженного сустава, соответствующий характеристикам этой же области здоровой правой задней конечности (рис. 2). В результате назначенной комплексной терапии удалось не только добиться стойкого противоопухолевого эффекта, но и обеспечить хорошее функциональное состояние конечности после резекции опухоли. Представляется очевидным, что успешному исходу операции способствовали механические, прочностные и конфигуративные характеристики средств для остеоконструкции и артродеза.

Приведенные клинические примеры показывают, что использование для артродеза конструкций, обеспечивающих правильное позиционирование фиксируемых костей под углом, оптимальным для функционирования конечности, повышает вероятность положительного итога лечения. Оптимальный вариант — использование индивидуализированной конструкции, изготовленной с учетом нужд конкретного пациента, если это позволяет клиническая ситуация.

Поставленная цель может быть достигнута посредством использования изделий из материалов с памятью формы, смоделированных и изготовленных с учетом размеров и конфигурации, требующихся для конкретного пациента. После окончания фазы производства первоначальная форма или размер таких изделий могут претерпеть изменения. Например, исходно изогнутое изделие распрямится, что может облегчить его введение и крепеж. Но под влиянием внешнего стимула (например, нагрева до определенной температуры) изделие способно восстановить свои первоначальную форму и размеры. Качество восстановления первоначальной формы программируемых изделий определяется в том числе их упругими свойствами. Согласно результатам, полученным нами в ходе ранее проведенных исследований, дополнение ПЛА такими компонентами, как ГА и SiO_2 (15% по массовой доле), обеспечивало оптимальное сочетание упругости этих композитных материалов с прочностью, а также стимуляцию ими клеточной адгезии [4]. Поэтому в настоящем исследовании мы использовали образцы именно такого состава.

Для описания механических свойств разработанных образцов измеряли модуль Юнга. Было показано, что введение ГА в состав ПЛА приводит увеличению этого показателя в среднем в 1,1 раз, а диоксида кремния — в 1.3 раза (рис. 3).

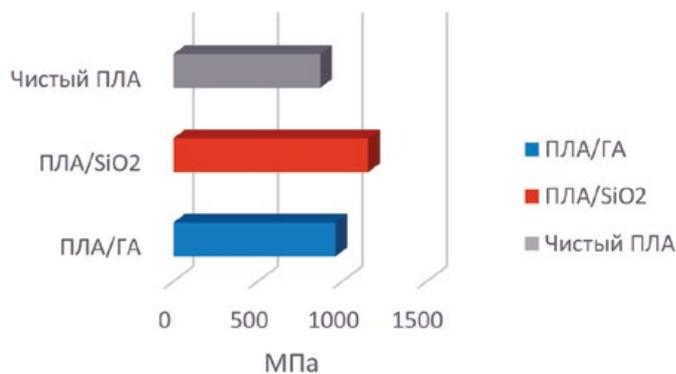


Рис. 3. Модуль Юнга образцов скаффолдов на основе чистого ПЛА, а также ПЛА, дополненного ГА и SiO_2

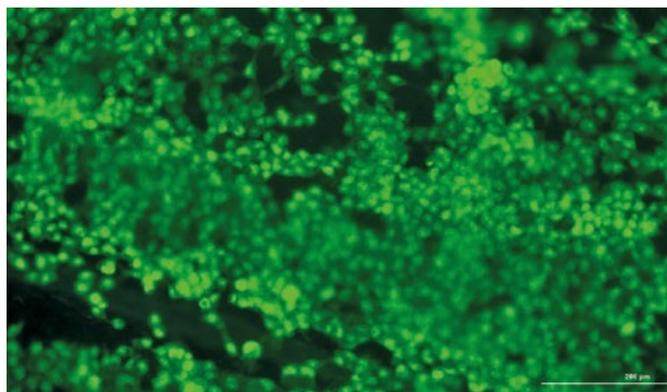
Young's modulus of scaffold samples based on pure PLA, as well as PLA supplemented with HA and SiO_2

Для изучения способности образцов исследуемых полимерных материалов стимулировать клеточную адгезию мы использовали в качестве модели ММСК, выделенные из костного мозга собак. Выбор этой клеточной модели обусловлен способностью ММСК к адгезии и пролиферации на поверхности матрикса в условиях *in vitro*. Кроме того, эти клетки способны к дифференцировке в остеогенном направлении под влиянием экзогенных и эндогенных белковых факторов *in vitro*, что обуславливает их ценность при изучении остеопластических материалов, поскольку позволяет оценить их остеоиндуктивность.

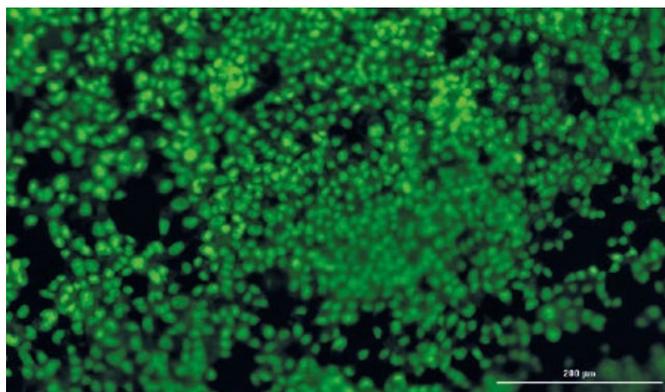
Для изучения способности образцов исследуемых полимерных материалов стимулировать клеточную адгезию мы использовали в качестве модели ММСК, выделенные из костного мозга собак. Выбор этой клеточной модели обусловлен способностью ММСК к адгезии и пролиферации на поверхности матрикса в условиях *in vitro*. Кроме того, эти клетки способны к дифференцировке в остеогенном направлении под влиянием экзогенных и эндогенных белковых факторов *in vitro*, что обуславливает их ценность при изучении остеопластических материалов, поскольку позволяет оценить их остеоиндуктивность.

Экспериментальные исследования показали, что все изученные образцы полимеров обеспечивали колонизацию поверхности ММСК, что указывает на их остеоиндуктивность. В сравнении с чистым ПЛА образцы, содержащие наполнители (15 % по массе материала), показали более выраженный эффект. Образцы на основе ПЛА/ SiO_2 стимулировали колонизацию клетками своей поверхности более активно в сравнении с образцами на основе ПЛА/ГА (рис. 4).

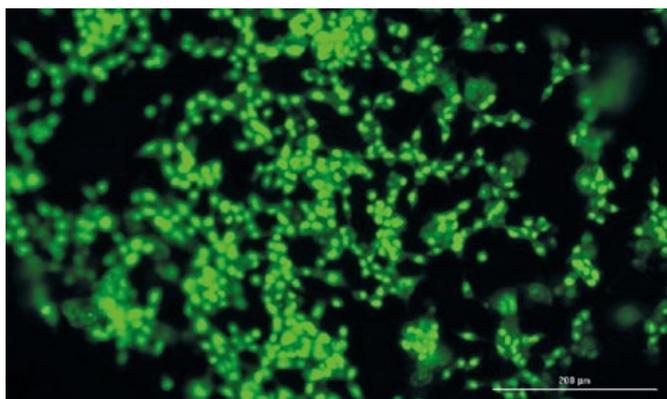
Использованный дизайн экспериментов позволяет оценить влияние на клетки продуктов биodeградации образцов скаффолдов. Поскольку приведенный результат доказывает, что ММСК не только прикреплялись к поверхности матрикса в процессе инкубации, но и делились на ее поверхности, колонизируя ее, свидетельствует о сохранении кондиционных



а



б



в

Рис. 4. Колонизация ММСК поверхности образцов скаффолдов на основе ПЛА/ГА (а), ПЛА/SiO₂ (б) и чистого ПЛА (с)

MMSC colonization of the surface of scaffold samples based on PLA/HA (a), PLA/SiO₂ (b) and pure PLA (c) by MMSC

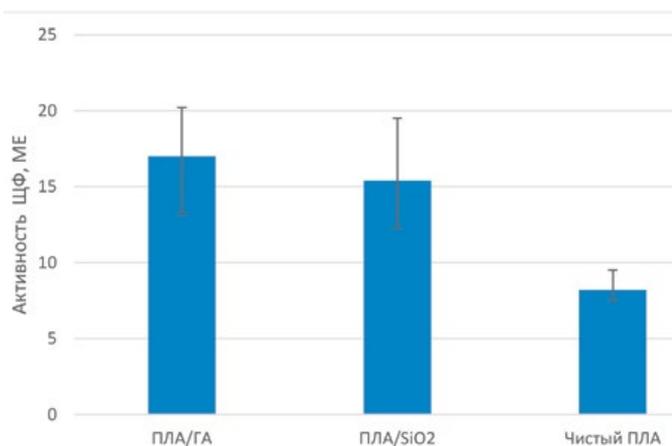


Рис. 5. Оценка остеоиндуктивных свойств скаффолдов на основе ПЛА/ГА, ПЛА/SiO₂ и чистого ПЛА посредством измерения уровня ЩФ в культуре клеток на поверхности образцов

Evaluation of osteoinductive properties of scaffolds based on PLA/HA, PLA/SiO₂ and pure PLA by measuring the level of alkaline phosphatase in cell culture on the surface of the samples

свойств ростовой среды в присутствии продуктов биodeградации изученных композитных материалов.

Для оценки остеоиндуктивных свойств мы изучали нарастание в клетках активности ЩФ, коррелирующей с активностью дифференцировки клеток в остеобласты в процессе инкубации на поверхности скаффолдов. Полученные данные показали, что введение ГА и SiO₂ в состав ПЛА способствует нара-

танию активности этого фермента, свидетельствуя о более активной дифференцировке клеток в остеогенном направлении (рис. 5).

Обсуждение

Проведенные эксперименты еще раз доказали перспективность разработки изделий на основе ПЛА для лечения как онкологических больных с поражением костей в результате развития первичных опухолей или метастазов, так и пациентов с другими ортопедическими патологиями. К настоящему времени известно о применении этого материала в клинической практике медицины человека. В частности, в работе Juutilainen T. с соавт. [7] сообщалось об опыте многолетнего успешного применения фиксирующих винтов и стержней из ПЛА для стабилизации артродеза при ревматоидном артрите, переломах или при фиксации остеохондральных поражений при операциях по вальгусной деформации большого пальца стопы. Всего было выполнено 53 артродеза у 47 пациентов. Общие результаты были признаны хорошими. Из негативных последствий отмечали только три случая выявления поверхностной инфекции в постоперационном периоде и два случая несращения. Согласно данному исследованию, деградируемые винты и стержни, по-видимому, являются интересными альтернативными фиксирующими устройствами для артродеза при ревматоидном артрите.

Также были опубликованы данные экспериментальных исследований, в которых описан опыт

применения ПЛА в качестве материала межпозвоночных кейджей у овец [10]. Авторы показали, что этот подход обеспечил сращение тел позвонков с полным рассасыванием имплантированного материала через 36 месяцев после операции. Приведенные результаты свидетельствуют как об отсутствии токсического воздействия материалов на основе ПЛА и продуктов их биodeградации на организм пациентов, так и об их хороших эксплуатационных характеристиках.

Как уже отмечалось выше, дополнение ПЛА такими биоактивными веществами, как ГА и диоксид кремния, позволяет программировать механические свойства материалов с эффектом памяти формы, в частности возвращающие напряжения. Увеличение значений возвращающих напряжений повышает степень восстановления формы после деформации и эффективность самопозиционирования медицинских устройств для артродеза, что положительно влияет на надежность фиксации сустава в физиологическом положении. Источником этой информации может послужить исследование пациента методом компьютерной томографии. Полученные нами данные показывают, что в качестве материала для изготовления таких имплантируемых конструкций могут быть использованы смеси ПЛА с ГА и диоксидом кремния, введенные в объеме 15 %. Мы полагаем, что кроме увеличения возвращающих напряжений материал такого состава обеспечит повышение механических свойств конечных конструкций (более 10 % в сравнении с чистым ПЛА), а также более выраженные остеоиндуктивные и остеоиндуктивные свойства. Следует отметить, что добавление SiO_2 к ПЛА приводило к несколько более выраженному усилению механических свойств в сравнении с эффектом ГА.

Анализируя достигнутые результаты, можно ожидать, что конструкция, разработанная с использованием материала описанного состава, за счет реализации эффекта памяти формы упростит хирургический доступ в процессе выполнения остеореконструктивной операции. Предполагается, что ортопедическая конструкция самоустановится в области дефекта за счет изменения конфигурации и размеров уже после введения в область дефекта, обеспечив восстановление опороспособности конечности за счет оптимальной конгруэнтности конечной формы. За счет способности к медленной биорезорбции материал конструкции будет постепенно замещаться собственными тканями пациента, стимулируя неоостеогенез, упрочнение остеосинтеза и фиксацию сустава.

Заключение

Ожидается, что предложенный нами подход формирования артродеза с использованием материалов с эффектом памяти формы на основе ПЛА, дополненного ГА и SiO_2 , способствует разработке инновационного типа индивидуальных самоустанавливающихся конструкций, обеспечивающих не только оптимальную фиксацию сустава за счет повышения механических и прочностных характеристик, но и высокую скорость его интеграции в окружающие ткани за счет выраженных остеоиндуктивных и остеоиндуктивных свойств.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Библиография

1. Mahendra, G. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties / G. Mahendra, H. Pandit, K. Kliskey, et al. // *Acta Orthop.* — 2009. — Vol. 80. — No. 6. — pp. 653-659.
2. Pandit, H. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings / H. Pandit, S. Glyn-Jones, P. McLardy-Smith, et al. // *Bone Joint Surg (Br).* — 2008. — No. 90. — pp. 847-851.
3. Sun, C.W.Y. Cancer-Causing Effects of Orthopaedic Metal Implants in Total Hip Arthroplasty / C.W.Y. Sun, L.C.M. Lau, J.P.Y. Cheung et al. // *Cancers (Basel).* — 2024. — No. 16(7). — pp.1339.
4. Keel, S.B. Orthopedic implant-related sarcoma: a study of twelve cases / S.B. Keel, K.A. Jaffe, G.P. Nielsen, A.E. Rosenberg // *Modern Pathol.* — 2001. — No. 14(10). — pp. 969-977. doi: 10.1038/modpathol.3880420.]
5. Keane, Tahmaseb G.C. An Update on Implant-Associated Malignancies and Their Biocompatibility / Tahmaseb G.C. Keane, A.M. Keane, J.A. Foppiani, T.M. Myckatyn // *Int J Mol Sci.* — 2024. — 25(9). — pp. 4653.
6. Анисимова, Н.Ю. Стерильный деиммунизированный матрикс для замещения расширенных дефектов костной ткани / Н.Ю. Анисимова А.Н. Копылов, Е.А. Корнюшенков, Д.Е. Митрушкин, А.В. Максимкин, Е.А. Сушенцов, М.В. Киселевский // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* — 2013. — № 2. — С. 49-54.
7. Juutilainen, T. Arthrodesis in Rheumatoid Arthritis using Absorbable Screws and Rods / T Juutilainen, H. Päätiälä // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* — 1995. — No. 24(4). — pp.228-233.
8. Choudhary, R. Mechanical, Structural, and Biological Characteristics of Polylactide / Wollastonite 3D Printed Scaffolds / R. Choudhary, I. Bulygina, V. Lvov, et al. // *Polymers.* — 2022. — No. 14. — pp.3932.
9. Zimina, A. Biocompatibility and Physico-Chemical Properties of Highly Porous PLA/HA Scaffolds for Bone Reconstruction / A. Zimina, F. Senatov, R. Choudhary, et al. // *Polymers (Basel).* — 2020 Dec. — Vol. 9. — No. 12(12). — pp. 2938.
10. Lazennec, J.Y. Evaluation of the 96/4 PLDLLA polymer resorbable lumbar interbody cage in a long term animal model / J.Y. Lazennec, A. Madi, M.A. Rousseau, B. Roger, G. Saillant // *Eur Spine J.* — 2006 Oct. — No. 15(10). — pp. 1545-53. doi: 10.1007/s00586-006-0145-5. Epub 2006 May 31. PMID: 16736199.

Для цитирования: Якимова, А.В. / Некоторые анатомические особенности, тонометрия и обследование глазного дна тихоокеанских афалин (*Tursiops truncatus*) / А.В. Якимова, А.В. Коростелева // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1 — С. 14–19. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-14-19
 For citation: Yakimova A.V., Korosteleva A.V. Some anatomical features, tonometry and fundus examination of pacific bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*), Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 1, pp. 14–19. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-14-19

УДК 599.537:617.7-073.178
 DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-14-19
 RAR

Некоторые анатомические особенности, тонометрия и обследование глазного дна тихоокеанских афалин (*Tursiops truncatus*)

А.В. Якимова, ветеринарный врач, специалист по болезням морских млекопитающих (snowlynx@mail.ru);
А.В. Коростелева, ветеринарный фельдшер мелких китообразных, руководитель (a.korosteleva@serenesea.org).

Автономная некоммерческая организация «Центр изучения, спасения и реабилитации морских млекопитающих «Безмятежное Море» (109044, Москва, 1-я Дубровская 4А, 24).

Сенсорные системы дельфинов изучаются давно, однако их зрительная система описана недостаточно. В клинической ветеринарной офтальмологии китообразных отсутствуют какие-либо протоколы для тонометрических обследований глаз зубатых китов, а понимание того, как предотвращать глазные заболевания, поражающие дельфинов, находящиеся под опекой человека (или же диких особей, проходящих реабилитацию), крайне ограничено.

Цель работы — рассмотреть анатомические особенности глаз китообразных, а также внедрить в практику плановых ветеринарных осмотров получение тонометрических данных и исследование глазного дна у дельфинов, что в будущем может обеспечить раннюю диагностику офтальмологических патологий.

Было обследовано глазное дно у четырех особей тихоокеанских афалин (*Tursiops truncatus*), содержащихся в искусственных условиях, при помощи портативной и мобильной фундус-камеры Optomed Smartscope PRO, а также измерено у них внутриглазное давление с использованием ветеринарного тонометра TONOVET Plus. Полученные тонометрические данные варьировались от 27 ± 2 мм до 10 ± 1 мм рт. ст.

Ключевые слова: китообразные, дельфины, тихоокеанская афалина, тонометрия, внутриглазное давление, глазное дно

Some anatomical features, tonometry and fundus examination of pacific bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*)

A.V. Yakimova, veterinarian, specialist in marine mammal diseases (snowlynx@mail.ru)
A.V. Korosteleva, veterinary assistant in small cetaceans, head (a.korosteleva@serenesea.org).

Autonomous non-profit organization «Marine mammal research, rescue and rehabilitation center» Serene Sea» (109044, Moscow, 1-ya Dubrovskaya 4A, 24)

Sensory systems of dolphins have been studied for a long time, but their visual system is extremely insufficiently described. In the clinical veterinary ophthalmology in cetaceans there are no protocols for tonometric examinations of the eyes of toothed whales, and the understanding of how to prevent eye diseases affecting dolphins under human care (or wild individuals undergoing rehabilitation) is extremely limited.

The aim of the work is to consider the anatomical features of cetacean eyes, as well as to introduce tonometric data and fundus examination in dolphins into the practice of routine veterinary examinations, which in the future may provide preventive detection of ophthalmological pathologies.

The fundus of four Pacific bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) kept in artificial conditions were examined using a portable and mobile fundus camera Optomed Smartscope PRO, and their intraocular pressure was measured using a veterinary tonometer TONOVET Plus. The obtained tonometric data ranged from 27 ± 2 mm to 10 ± 1 mm Hg.

Keywords: cetaceans, dolphins, Pacific bottlenose dolphin, tonometry, intraocular pressure, fundus.

Сокращения: ВГД — внутриглазное давление

Введение

Китообразные появились в эпоху эоцена и произошли от парнокопытных наземных млекопитающих, перешедших к полуводному, а впоследствии и полностью водному образу жизни. Данный инфраотряд подразделяют на две группы: Mysticetes (усатые киты) и Odontocetes (зубатые киты).

Китообразные являются одной из самых развитых биологических групп, населяющих водную среду, и отличаются высоким видовым разнообразием. Они проводят всю свою жизнь в воде и демонстрируют специализированные морфологические адаптации к водному образу жизни, очевидные из которых включают в себя: максимально обтекаемую форму тела (достигнутую через значительное укорачивание шеи), исчезновение волосяного покрова, ушных раковин и задних конечностей, модифицированные в ласты пятипалые грудные конечности, смещение

дыхательного отверстия на макушку головы и появление мощного хвостового плавника как основного локомоторного органа. Произошли также многочисленные физиологические адаптации, участвующие в терморегуляции, контроле плавучести, газообмене, нырянии, водном балансе, ориентации и сенсорном восприятии [17]. Сенсорные функции китообразных представляют большой научный интерес, прежде всего, в связи с неоднократным переходом их предков от наземного к водному образу жизни в процессе эволюции [8].

Наиболее часто взаимодействующая с человеком группа китообразных — одонтоцеты, прежде всего — дельфины, белухи, гринды, морские свиньи и косатки. В дикой природе во время охоты и навигации при поиске добычи зубатые киты обычно полагаются на эхолокацию, тогда как в условиях океанариумов они чаще используют зрение. Несмотря на то, что животные, содержащиеся в искусственных условиях, в большинстве случаев обучены добровольным навыкам взаимодействия с людьми, уровень диагностики в офтальмологии дельфинов значительно отличается от такового у домашних животных, а присутствие у них ряда уникальных анатомических особенностей обуславливает существование ряда проблем при исследовании их глазного аппарата. Еще одним фактором, затрудняющим обследование глаз китообразных в научных и клинических целях, является сама водная среда.

Многие сенсорные системы дельфинов изучаются давно, однако их зрительная система описана крайне недостаточно. У особей из диких популяций часто наблюдаются поражения глаз, однако их инцидентность неизвестна [7]. Описаны лишь немногочисленные случаи офтальмологического обследования китообразных, и не существует единых стандартов и протоколов для указанной процедуры, хотя в последние годы данный вопрос становится все более и более актуальным [4, 15, 24].

Некоторые анатомические особенности глаз китообразных

Морфология зрительного аппарата дельфинов и китов претерпела значительные изменения в ходе эволюции. В условиях водной среды глазу пришлось заново адаптироваться к химическим, механическим, оптическим и осмотическим условиям. Для животных, обитающих в дикой природе, зрение играет значимую роль в обнаружении пищи, необходимо для ориентации во время миграции и в процессе социальной коммуникации, при этом зрительный и локационный анализаторы тесно взаимодействуют. При взаимодействии с человеком для китообразных важно зрение как на суше, так и в воде. На суше глаз дельфина имеет сильную миопию, однако обладает функциями эмметропии в водной среде [11].

Глаза дельфинов очень подвижны и расположены по бокам и направлены немного вперед, что

не типично для высших хищников. Присутствуют дорсальная, вентральная, медиальная и латеральная прямые мышцы глаза, а также хорошо развитая мышца-ректрактор с иннервацией, соответствующей таковой у наземных млекопитающих. Кроме обычной функции по изменению направления оптической оси глаза, мышцы регулируют также степень выпячивания глаза наружу [1]: у афалин глаз может быть «выдвинут» на 10...15 мм и «спрятан» обратно, что весьма существенно влияет на изменение поля зрения [1]. У китообразных были зафиксированы также независимые движения век.

Глаза сильно уплощены спереди и не имеют сферической формы, что отличает их от глаз большинства наземных млекопитающих. Глазной аппарат дельфина обладает выраженной и очень толстой склерой, благодаря чему глазное яблоко удерживается в эллиптической форме.

В глазном аппарате дельфина отсутствуют слезные железы, однако существует большое количество данных, описывающих железы, ответственные за образование слезной пленки [27]. Присутствуют хорошо развитая Гардерова железа и железы конъюнктивы век, которые регулярно выделяют жидкость для смазывания роговицы и защиты ее от внешней среды [25]. Данная жидкость, по консистенции больше напоминающая слизь, преимущественно состоит из мукополисахаридов, содержит также небольшое количество триглицеридов и холестерина; липидный слой, имеющийся у наземных млекопитающих, у дельфинов отсутствует. Слой муцина у китообразных значительно толще, нежели у всех остальных млекопитающих. Вероятнее всего, муцины в преокулярной слезной пленке выполняют функцию защиты от патогенов и предотвращают испарение влаги, обеспечивая стабильность пленки. В слезе дельфинов были также обнаружены лизоцим и альбумины [29]. Конъюнктивальные (Гардеровы) железы наиболее развиты медиально, они достаточно крупные и расположены глубоко внутри под глазничной мускулатурой. По своду конъюнктивы хаотично расположены множественные выводные протоки. В отличие от наземных млекопитающих, у китообразных отсутствует мигательная перепонка и носослезный канал.

Передняя камера глаза у китообразных небольшая. Показатель преломления роговицы аналогичен показателю преломления воды. Хотя у большинства наземных млекопитающих роговица является основным преломляющим элементом, у китообразных она представляет собой слабо рассеивающую линзу. Эта функция возможна благодаря тому, что роговица у склеры достаточно толстая, а в центре имеет относительно уплощенную кривизну и становится тоньше [19]. В результате осевая длина глазного яблока короче, чем его диаметр. Средняя толщина склеры у афалины составляет 5,43 мм. Слои роговицы представлены эндотелием, тонкой Десцеметовой мембраной, толстой коллагеновой стромой, Боуменовской мембраной различной толщины и эпителием.

Наиболее толстая Боуменова мембрана отмечена у афалины.

Функцию преломления света у дельфинов берет на себя хрусталик, для которого характерна не форма линзы, а сферическая форма, как у рыб [16]. Сферическая абберрация восполняется за счет гетерогенной структуры самого хрусталика, у которого внешние слои имеют более низкий показатель преломления, нежели внутреннее ядро. Механизмы, обеспечивающие зрение китов как в воде, так и на воздухе, давно привлекают внимание исследователей, поскольку аккомодация, используемая другими млекопитающими, у китообразных отсутствует [6]. Хрусталик удерживается на достаточно тонких цилиарных связках, при этом мускулатура цилиарного тела слабо развита у всех дельфинов и отсутствует у большинства китов [28]. У горбатого кита (*Megaptera novaeangliae*), сейвала (*Balaenoptera borealis*) и белухи (*Delphinapterus leucas*) на месте расположения цилиарной мышцы отмечаются тонкие и рассеянные гладкомышечные волокна [1, 3]. Хрусталик дельфина не способен к аккомодации за счет изменения своей кривизны. Аккомодация происходит вследствие аксиального смещения глазного яблока благодаря мышце-ретрактору, которая втягивает глазное яблоко и вызывает осевое смещение глаза в орбите. Соответственно, если глазное яблоко втянуто в орбиту, ВГД повышается, что приводит к смещению хрусталика вперед; когда же глаз перемещается обратно вперед, ВГД падает, и хрусталик перемещается назад. Такая функция возможна благодаря чудесной сосудистой сети, которая заполняет пространство позади глазного яблока и окружает зрительный нерв. В передней части сосудистой оболочки глаза и трабукулярной сети присутствуют также специализированные механорецепторы, называемые инкапсулированными сенсорными тельцами. Предполагается, что их функция состоит в репозиции хрусталика после его перемещения вперед, либо же они могут реагировать на изменение ВГД на уровне оттока водянистой влаги. Указанные механорецепторы были также обнаружены рядом с сосудами и, вероятно, служат индикаторами изменения объема сосуда, давления и температуры.

Зрачок дельфина вытянут горизонтально, на дорсальной его стороне расположено образование, именуемое «жаберной крышкой», благодаря поднятию которого при тусклом освещении зрачок имеет овальную форму. В условиях интенсивного освещения зрачок максимально сокращается, дорсальная и вентральные его части встречаются посередине, образуя с обеих сторон два отдельных отверстия зрачка — носовое и височное, или ростральное и темпоральное. Два отверстия зрачка локализованы напротив двух зон сетчатки с наибольшей плотностью нейронов, расположенных в 15...16 мм от диска зрительного нерва с тонкой полоской ганглиозных клеток, соединяющих эти две области и проходящей под диском зрительного нерва [18]. При ярком днев-

ном свете данная особенность позволяет дельфинам иметь четкое зрение над и под водой.

Важно отметить, что, благодаря двойному зрачку и двум зонам наибольшей плотности нейронов сетчатки, дельфины обладают почти панорамным зрением. По некоторым исследованиям, у дельфинов возможно бинокулярное зрение, так как при движении глаз вперед на 10...15 мм поля зрения перекрываются на 30 градусов [11].

Радужно-роговидный угол у дельфинов широкий, с длинными, тонкими гребенчатыми связками и трабекулами. Описан увеасклеральный путь оттока жидкости у короткоплавниковой гринды (*Globicephala macrohynchus*) [14].

У дельфинов хорошо развито светочувствительное зрение, однако острота зрения не очень хороша. Данный вывод становится очевидным при детальном изучении их зрительного анализатора. Тапетальная пластина покрывает практически все глазное дно, а зрачок способен резко сужаться в условиях яркого освещения. Фиброзный тапетум, или светоотражающий слой, располагается между сетчаткой и сильно васкуляризированной и толстой сосудистой оболочкой. Он состоит из внеклеточного матрикса (плотно упакованных и регулярно расположенных коллагеновых фибрилл), который находится позади пигментного эпителия сетчатки [30]. Их внешние границы диффузно отражают падающий свет. Такая функция необходима в условиях низкой освещенности, когда многократное отражение от тапетума приводит к значительному обратному излучению падающего света на сетчатку. Сосуды сетчатки не выступают в стекловидное тело.

Строение сетчатки у дельфинов также имеет ряд особенностей. Общая средняя толщина сетчатки составляет от 370 до 425 мкм. У китообразных, как и у наземных млекопитающих, были найдены светочувствительные сенсоры: палочки и колбочки [20]. Однако колбочки составляют лишь 1...2 % от фоторецепторов, тогда как остальной пул рецепторных клеток представлен палочками [22]. Зрительный анализатор китообразных, в отличие от наземных млекопитающих, содержит только один тип колбочек — L-опсин [13]. Подобно ластоногим, китообразные имеют ген опсина колбочек, который чувствителен к длинной волне, а также мутировавший ген опсина колбочек, чувствительный к короткой длине волны. Таким образом, несмотря на исследования, доказывающие, что дельфины в состоянии различать некоторые цвета, можно сделать вывод, что цветовое зрение у них развито плохо и для них характерна монохроматия [20, 21]. Существуют также исследования, согласно которым, световой спектр смещен в сторону синего цвета (длины волн света около 525 и 488 нм). Вероятнее всего, это объясняется тем, что, в отличие от суши, на большой глубине отсутствует широкий спектр света, более длинные красные волны ослабляются, и проникающий свет преимущественно становится синим. Кроме того, на глубину проникает намного меньше фотонов,

что приводит к тусклой и монохромной визуальной среде [20].

Внутренний, ганглионарный, слой сетчатки дельфина содержит небольшое количество нейронов с весьма активно развитыми аксонами. Слой ганглиозных клеток имеет огромные ганглии, размером от 75 до 100 мкм, тогда как самые крупные аналогичные клетки у наземных млекопитающих имеют размер от 15 до 35 мкм [3, 9, 10]. Таким образом, можно сделать вывод, что распознавание объектов и передача нервного импульса у китообразных происходит очень быстро. Существует теория, согласно которой наиболее плотные скопления этих клеток выполняют отдельные функции. Так, например, справедливо считать, что височная область отвечает за фронтальное зрение, тогда как ростральная — за боковое. Находясь под водой, дельфин располагается к наблюдаемому объекту боком и смотрит одним глазом, используя, вероятно, носовую область наибольшего скопления нейронов сетчатки. Всплывая над водой, он использует уже височную область для наблюдения за объектом [18].

Согласно результатам исследований, у афалины общее количество ганглиозных клеток в среднем составляет 220 000. Таким образом, общее число волокон в зрительном нерве у китообразных должно быть меньше, чем таковое у представителей семейства кошачьих (250 000) и человека (1 000 000). Низкая плотность ганглиозных клеток сетчатки дельфинов, по-видимому, соответствует низкой плотности аксонов зрительного нерва. Хотя диаметр зрительного нерва у дельфинов превышает таковой у многих наземных млекопитающих, он уступает или равен им по количеству зрительных волокон. Это можно объяснить тем, что диаметр их аксонов больше, чем у наземных млекопитающих, — у большинства дельфинов значительная часть зрительных волокон превышала 15 мкм в диаметре, кроме того, 50 % площади поперечного сечения зрительного нерва дельфинов занимает метаболически значимое экстранейральное пространство (хотя у наземных млекопитающих таковые значения равны максимум 20 %). Вероятно, такая высокая вегетативная поддержка имеет экстремально важное значение для нервной системы в условиях длительного апноэ.

Основное кровоснабжение происходит через расположенную сразу за глазным яблоком артериальную сеть. Радужная оболочка у дельфинов эластична и прекрасно васкуляризирована; наряду с отростками ресничного тела, радужная оболочка кровоснабжается через большой артериальный круг, расположенный вокруг ее края. Сосуды сетчатки относятся к холангиотическому типу и расходятся от диска зрительного нерва в центре сетчатки. Таким образом, сетчатка содержит компактное сплетение кровеносных сосудов, расположенное в области наиболее светочувствительных клеток. Артериолы расходятся от артерий сетчатки, преимущественно под прямым углом, в виде боковых ветвей. Капилляры сетчатки имеют диаметр не более 4 мкм и, таким

образом, эритроциты и другие крупные клетки не могут проникнуть через них. Кровь из орбиты отводят вихревые вены, они расположены близко к радужной оболочке, дорсальнее и вентральнее глазного яблока. Далее они впадают в эписклеральные вены, переходя затем в глазную вену.

Внутриглазное давление считается важнейшим показателем состояния зрительного аппарата, при этом различные нарушения циркуляции внутриглазной жидкости ведут к понижению или повышению ВГД. Нормальные показатели ВГД у китообразных не установлены, за исключением того, что они могут быть выше, чем у других видов [5]. Текущее состояние клинической офтальмологии китообразных в целом обуславливает также отсутствие каких-либо протоколов для тонометрических обследований глаз зубатых китов, а понимание того, как предотвращать глазные заболевания, поражающие дельфинов, находящихся под опекой человека (или же диких особей, проходящих реабилитацию), крайне ограничено.

Цель исследования

Цель работы — рассмотреть анатомические особенности глаз китообразных, а также внедрить в рутинную практику плановых ветеринарных осмотров получение тонометрических данных и исследование глазного дна у дельфинов, что в будущем может обеспечить раннюю диагностику офтальмологических патологий.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Центра океанографии и морской биологии «Москвариум» (ООО «Возрождение ВВЦ»). В исследовании участвовали 4 тихоокеанские афалины *Tursiops truncatus* — три самки и один самец в возрасте от 15 до 23 лет, содержащиеся в одинаковых условиях.

Все животные владеют навыками добровольных медицинских контактов с людьми. У всех животных обследовали глазное дно при помощи портативной и мобильной фундус-камеры Optomed Smartscope PRO (рис. 1), тонометрию проводили с использованием ветеринарного тонометра TONOVET Plus (рис. 2). Оценка ВГД — неинвазивное и безболезненное исследование. Во время тонометрии животные располагались на специализированном ложном дне. В ходе обследования глазного дна они находились в боковой позиции у края бассейна.

Ни одно из обследованных животных не получало седативных средств, либо средств, способных оказать влияние на зрительный аппарат. Однако в связи с тем, что китообразные имеют очень вязкую слезную пленку, перед процедурой им был инстиллирован 3%-й раствор ацетилцистеина, разведенный заранее в физиологическом растворе.

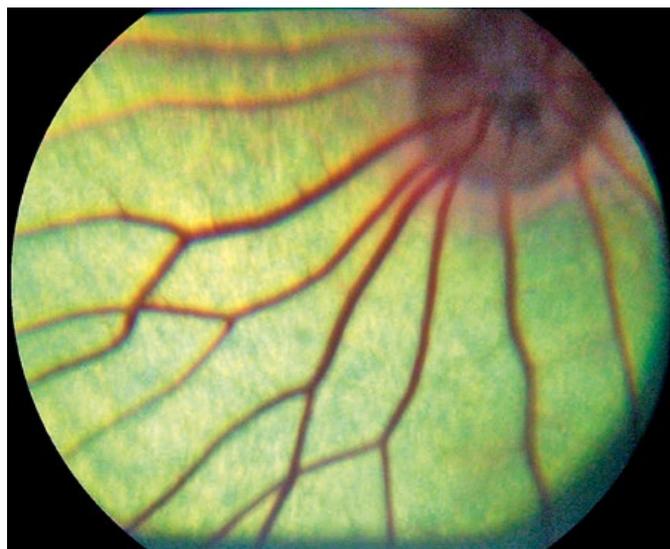


Рис. 1. Обследование (а) и снимок глазного дна (б) дельфина-афалины при помощи портативной и мобильной фундус-камеры Optomed Smartscope PRO (мидриатики не применялись)

Examination (a) and a picture (b) of a bottlenose dolphin's fundus using the Optomed Smartscope PRO portable and mobile fundus camera (mydriatics were not used)



Рис. 2. Измерение внутриглазного давления дельфина-афалины с использованием ветеринарного тонометра TONOVET Plus

Measuring intraocular pressure in a bottlenose dolphin using the TONOVET Plus veterinary tonometer

Результаты

Нами были выполнены обследования глаз (рис. 1, 2) тихоокеанских афалин без применения мидриатических средств. Полученные тонометрические данные приведены в таблице. На рисунке 1б представлен снимок глазного дна дельфина.

Результаты измерений внутриглазного давления тихоокеанских афалин

Results of measurements of intraocular pressure of Pacific bottlenose dolphins

Особь	Тонометрические данные, мм рт. ст.	
	Левый глаз	Правый глаз
№1 (самка, 16 лет)	14±3	27±2
№2 (самка, 19 лет)	17±3	18±1
№3 (самец, 15 лет)	11±1	12±3
№4 (самка, 23 года)	14±2	11±1

Тонометрические показатели варьировались от 27±2 мм до 10±1 мм рт. ст. Широкая вариабельность полученных результатов может быть объяснена частичным нахождением животных на суше и их анатомическими особенностями, связанными с аккомодацией, вследствие чего ВГД может как повышаться, так и понижаться.

Заключение

Данное исследование подтверждает гипотезу, что с помощью фундус-камеры можно обследовать задний сегмент глаза китообразных без расширения зрачка. Сделанные снимки анатомически соответствуют нормам данного вида.

Зрение морских млекопитающих и строение их зрительного анализатора уникальны ввиду приспособления к видению как в воде, так и на суше [23]. Адаптационные особенности включают в себя почти сферический мультифокальный хрусталик, а разница в показателе преломления центральной части роговицы и ее периферии заставляют ее функционировать в качестве слабо рассеивающей линзы. Таким образом, глаз китообразных под водой становится эмметропическим. Необычная форма зрачков и наличие двух зон наибольшей плотности нейронов в сетчатке также является адаптационным механизмом для подводного образа жизни. Цветовой спектр зрения китообразных, вероятно, монохроматичен и смещен в синий цвет. Это связано с тем, что водные млекопитающие эволюционно утратили S-колбочки, чувствительные к коротким волнам. Также китообразные обладают тапетумом, который охватывает большую часть глазного дна. Все эти приспособления способствуют улучшению зрения при тусклом освещении [21].

Китообразные, живущие под опекой человека, преимущественно используют именно зрение, а не эхолокацию. Однако способность использовать эхолокацию при нарушениях зрения является еще одним преимуществом китообразных.

Данное исследование, прежде всего, указывает на возможность более детального офтальмологического обследования китообразных. В связи с их анатомическими особенностями и водным образом жизни, обследование может быть затруднительным для ветеринарного врача. Необходимо избегать ярко освещенных помещений, так как это может привести к перераздражению зрительного анализатора и смыканию век. Как и все остальные животные, содержащиеся в искусственных условиях, китообразные должны подвергаться плановому офтальмологическому осмотру.

Дальнейшие исследования необходимы для детальной разработки протокола осмотра и выведения стандартов обследования.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается

Библиография

1. Белькович, В.М., Сенсорные основы ориентации китообразных / В.М. Белькович, Н.А. Дубровский. — Л.: Наука, 1976. — 204 с.
2. Яблоков, А.В. Зрение и другие органы чувств / А.В. Яблоков, В.М. Белькович, В.И. Борисов. В кн. Киты и дельфины. — Л.: Наука, 1972. — С. 275-299.
3. Bjerager, P. Anatomy of the eye of the sperm whale (*Physeter macrocephalus* L.) / P. Bjerager, S. Heengaard, J. Tougaard // Aquatic Mammals. — 2003. — No. 29. — pp. 31-36.

4. Colitz, C.M.H. Cetacean and pinniped ophthalmology / C.M.H. Colitz, J.E. Bailey, J.C. Mejia-Fava. In CRC handbook of marine mammal medicine. Dierauf L, Gulland FMD (eds). 3rd edn. — CRC Press Taylor & Francis Group, 2018 — pp. 517-536.
5. Colitz, C.M.H. Preliminary intraocular pressure measurements from 4 cetacean species / C.M.H. Colitz, J. Mejia-Fava, M. Yamagata, P. Smolensky, M.S. Renner, L. Dalton, T. Schmitt, R. Sanchez, F.J. Orona // Proceedings of the International Association for Aquatic Animal Medicine. — 2012. — 43 p.
6. Colitz, C.M.H. Tear film analysis of *Orcinus orca* / C.M.H. Colitz, R.J. Sessler, K. Green-Church, M.S. Renner, M.M. Rodriguez, H.L. Chandler, K. Newkirk, K.K. Nichols, J.J. Nichols // Vet Ophthalmol. — 2007. — No. 10. — pp. 411.
7. Colitz C.M.H. Characterization of anterior segment ophthalmologic lesions identified in free-ranging dolphins and those under human care / C.M.H. Colitz, M.T. Walsh, S.D. McCulloch // J Zoo Wildl Med. — 2016. — No. 47(1). — pp. 56-75.
8. Dawson, D.D. The cetacean eye / D.D. Dawson. In Cetacean behavior: mechanism and function. Harman L.M. (ed). — New York: John Wiley and Sons, 1980. — pp. 53-100.
9. Dawson, W.W. Giant neural system in the inner retina and optic nerve of small whales / W.W. Dawson, M.N. Hawthorne, R.L. Jenkins, R.T. Goldston // J Comp Neurol. — 1982. — No. 205. — pp. 1-7.
10. Dawson, W.W. Unusual Retinal Cells in the Dolphin Eye / W.W. Dawson, J.M. Perez // Science. — 1973. — No. 181(4101). — pp. 747-749.
11. Dral, A.D. Aquatic and aerial vision in the bottle-nosed dolphin / A.D. Dral // Netherlands J. Sea Res., 1972. — Vol. 5. — No. 4. — pp. 510-513.
12. Davis, R.K. Antimicrobial activity detected in ocular and salivary secretions from marine mammals / R.K. Davis, P. Argueso // Investigative Ophthalmology & Visual Science. — 2015. — Vol. 56. — No. 7. — pp. 4163.
13. Fasick, J.I. Mechanism of Spectral Tuning in the Dolphin Visual Pigments / J.I. Fasick, P.R. Robinson // Biochem. — 1998. — No. 37(2). — pp. 433-438.
14. Hatfield, J.R. Structure and presumptive function of the iridocorneal angle of the West Indian manatee (*Trichechus manatus*), short-finned pilot whale (*Globicephala macrorhynchus*), hippopotamus (*Hippopotamus amphibius*), and African elephant (*Loxodonta Africana*) / J.R. Hatfield, D.A. Samuelson, P.A. Lewis, M. Chisholm // Vet Ophthalmol actions. — 2003. — No. 6(1). — pp. 35-43.
15. Koutsos, E.A. Absorption and ocular deposition of dietary lutein in marine mammals / E.A. Koutsos, T. Schmitt, C.M.H. Colitz, L. Mazzaro // Zoo Biol. — 2013. — No. 32. — pp. 316-323.
16. Kröger, R.H. Optics of the harbor porpoise eye in water / R.H. Kröger, K. Kirschfeld // J Opt Soc Am A. — 1993. — No. 10(7). — pp. 1481-1489.
17. Lilly, J. Animals in aquatic environment: adaptation of mammals to the ocean // Handbook of physiology: adaptation to the environment / J. Lilly // J. Am Physiol Soc. — 1964. — Vol. 1. — pp. 741-747.
18. Mass, A.M. Ganglion cell topography of the retina in the bottlenose dolphin, *Tursiops truncatus* / A.M. Mass, A.Y. Supin // Brain Behav Evol. — 1995. — No. 45. — pp. 257-265.
19. Miller, S. Anatomic features of the cetacean globe / S. Miller, D. Samuelson, R. Dubielzig // Vet Ophthalmol. — 2013. — No. 16(Suppl). — pp. 52-63.
20. Newman, L.A. Cone visual pigments of aquatic mammals / L.A. Newman, P.R. Robinson // Vis Neurosci. — 2005. — No. 22(6). — pp. 873-879.
21. Peichl, L. For whales and seals the ocean is not blue: a visual pigment loss in marine mammals / L. Peichl, G. Behrmann, R.H. Kröger // Eur J Neurosci. — 2001. — No. 13(8). — pp. 1520-1528.
22. Perez, J.M. Retinal anatomy of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) / J.M. Perez, W.W. Dawson, D. Landau // Cetology. — 1972. — No. 11. — pp. 1-11.
23. Rivamonte, A. Eye model to account for comparable aerial and underwater acuities of the bottlenose dolphin / A. Rivamonte // Neth J Sea Res. — 1976. — No. 10. — pp. 491-498.
24. Supin, A.Y. Vision in aquatic mammals / A.Y. Supin, V.V. Popov, A.M. Mass. In The sensory physiology of aquatic mammals. — Boston: Kluwer Academic Publishers. — 2001. — pp. 229-284.
25. Tarpley, R.L. Orbital gland structure and secretions in the Atlantic bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) / R.L. Tarpley, S.H. Ridgway // J Morphol. — 1991. — No. 207(2). — pp. 173-184.
26. Thewissen, J.G.M. Whales originated from aquatic artiodactyls in the Eocene epoch of India / J.G.M. Thewissen, L.N. Cooper, M.T. Clementz et al. // Nature. — 2007. — No. 450. — pp. 1190-1194.
27. Waller, G.H. The significance of eyelid glands in delphinids / G.H. Waller, R.J. Harrison // Aquat Mammal. — 1978. — No. 6. — pp. 1-9.
28. West, J.A. A comparative study of the anatomy of the iris and ciliary body in aquatic mammals / J.A. West, J.G. Sivak, C.J. Murphy, K.M. Kovacs // Can J Zool. — 1991. — No. 69. — pp. 2594-2607.
29. Young, N.M. The ocular secretions of the bottlenose dolphin *Tursiops truncatus* / N.M. Young, W.W. Dawson // Marine Mammal Science. — 1992. — No. 8. — pp. 57-68.
30. Young, N.M. The tapetum fibrosum in the eyes of two small whales / N.M. Young, G.M. Hope, W.W. Dawson // Mar Mamm Sci. — 1988. — No. 4. — pp. 281-299.

Для цитирования: Мукасеев, С.В. Исследование переносимости лекарственного препарата Forsecto® при накожном применении собакам / С.В. Мукасеев, С.А. Пархоменко, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1 — С. 22–26. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-20-26
 For citation: Mukaseev S.V., Parkhomenko S.A., Zeinalov O.A., Tolerability of the Forsecto® drops in cutaneously apply to dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 1, pp. 22–26. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-20-26

УДК 619: 616.99: 615
 DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-20-26
 RAR

Исследование переносимости лекарственного препарата Forsecto® при накожном применении собакам

С.В. Мукасеев, кандидат ветеринарных наук, (vet@astrafarm.com);
С.А. Пархоменко, ветеринарный врач;
О.А. Зейналов, кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

ООО «НВП «Астрафарм» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3).

В данной статье изложены результаты исследования переносимости нового лекарственного препарата (ЛП) для ветеринарного применения Forsecto®, который предназначен для борьбы с иксодовыми клещами, блохами, вшами и комарами у собак и кошек.

Двукратная терапевтическая доза ЛП Forsecto® 60,0 мг/кг по этофенпроксу и 30,0 мг/кг по тебуфенпираду из расчета 0,2 мл/1,0 кг массы тела (МТ), применяемая ежедневно в течение 7 суток собакам накожно, не оказывает местно-раздражающего действия, отрицательного влияния на общее состояние, динамику МТ, гематологические показатели. При ежедневном 7-ми суточном накожном нанесении собакам трехкратной терапевтической дозы ЛП Forsecto® 90,0 мг/кг по этофенпроксу и 45,0 мг/кг по тебуфенпираду из расчета 0,3 мл/1,0 кг МТ наблюдали тенденцию к снижению МТ, а также колебания некоторых биохимических показателей, не выходящие за границы референтного диапазона. Негативного влияния этой дозы на кожу в месте нанесения и клинические показатели животных (температуру тела, пульс, дыхание) отмечено не было.

Двукратная и трехкратная терапевтическая доза ЛП Forsecto®, применяемая накожно щенкам в течение 7 суток, не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, динамику МТ, значимо не изменяет гематологические показатели целевых животных.

Таким образом, двукратная терапевтическая доза, ЛП Forsecto® при ежедневном накожном нанесении собакам и щенкам в течение 7 суток, является не действующей (безопасной), а трехкратная терапевтическая доза, применяемая собакам в течение 7 суток — пороговой. Полученные результаты подтверждают безопасность применения ЛП Forsecto® собакам и щенкам в рекомендуемом режиме дозирования.

Ключевые слова: Forsecto®, этофенпрокс, тебуфенпирад, переносимость, собаки, щенки, местно-раздражающее действие, кровь, гематологические показатели.

Tolerability of the Forsecto® drops in cutaneously apply to dogs

S.V. Mukaseev, PhD in Veterinary Science, veterinarian (vet@astrafarm.com);
S.A. Parkhomenko, veterinarian;
O.A. Zeinalov, PhD in Biology Science, chief science specialist.

LLC «RDE «Astrapharm» (p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

This article presents the results of a study of the tolerability of a new medicinal product for veterinary use Forsecto®, which is intended to combat ixodid ticks, fleas, lice and mosquitoes in dogs and cats. A double therapeutic dose of the Forsecto® 60.0 mg/kg of etofenprox and 30.0 mg/kg of tebufenpyrad at the rate of 0.2 ml/1.0 kg of body weight, applied daily for 7 days to dogs cutaneously, does not have a local irritant effect, negative impact on the general condition, body weight dynamics, hematological parameters. With daily 7-day cutaneous application to dogs of a three-fold therapeutic dose of Forsecto® 90.0 mg/kg of etofenprox and 45.0 mg/kg of tebufenpyrad at the rate of 0.3 ml/1.0 kg of body weight, a tendency towards a decrease in body weight is observed, as well as fluctuations in some biochemical parameters that do not go beyond the reference range. No negative effect of this dose on the skin at the site of application or the clinical parameters of the animals (body temperature, pulse, respiration) was noted.

2X and 3X therapeutic doses of Forsecto® applied cutaneously to puppies for 7 days do not have a negative effect on the general condition of the animals, the dynamics of body weight, and do not significantly change the hematological parameters of the target animals. Thus, a 2X therapeutic dose of Forsecto®, when applied daily to the skin of dogs and puppies for 7 days, is not effective (safe), and a 3X therapeutic dose used for 7 days is a threshold dose. The results obtained confirm the safety of using Forsecto® in dogs and puppies in the recommended dosage regimen.

Keywords: Forsecto®, etofenprox, tebufenpyrad, tolerability, dogs, puppies, local irritant effect, blood, hematological parameters.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ДВ — действующее/ие вещество/а, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — лекарственный/е препарат/ы,

МТ — масса тела, ЩФ — щелочная фосфатаза, К₃-ЭДТА — трикалийевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, LD₅₀ — lethal dose (полулетальная доза).

Введение

Арахноэнтомозы собак, несмотря на наличие широкого ассортимента инсектоакарицидных ЛП, представленных в нашей стране, остаются актуальной проблемой для ветеринарных врачей и владельцев животных [3, 6...8, 11]. Основным мероприятием в их профилактике и лечении является топикальное применение соответствующих эктопаразитицидов [5, 9, 13, 14, 22]. Однако, как показывает практика применения имеющихся на российском ветеринарном рынке препаративных форм для защиты собак и кошек от нападения иксодовых клещей, блох и других паразитических насекомых, не все они одинаково доступны для владельцев и эффективны для животных-компаньонов [1, 9].

Можно с уверенностью утверждать, что в настоящее время у владельцев животных-компаньонов и ветеринарных врачей существует потребность в новых доступных, эффективных и безопасных топикальных инсектоакарицидных препаратах на основе активных веществ с принципиально отличными от «классических» механизмами действия, которые позволили бы многократно усилить воздействие на эктопаразитов при соответствии общепринятым стандартам безопасности для целевых животных.

Учитывая вышеизложенное, специалистами ООО «БиоФерон» на основе уникальной комбинации этофенпрокса и тебуфенпирада разработан ЛП Forsecto[®], предназначенный для профилактики и лечения акарозов, вызываемых иксодовыми клещами, и энтомозов, вызываемых блохами и вшами [10].

Этофенпрокс — синтетический пиретроид III поколения, воздействует на нервную систему насекомых и иксодовых клещей, нарушая функцию нейронов путем модуляции натриевых каналов [18, 19]. Как эктопаразитицид контактного действия, обладающий нокдаун-эффектом, этофенпрокс используют в составе топикальных инсектоакарицидов для защиты собак и кошек от нападения иксодовых клещей, блох и комаров [17, 20, 21, 23, 24].

Тебуфенпирад — производное пиразол-5-карбоксамиды, ингибитор митохондриального комплекса I, мети-ингибитор (METI — mitochondrial electron transport inhibitor), прерывает транспорт электронов в митохондриальной цепи переноса электронов, блокируя клеточное дыхание у паразитических членистоногих, такой механизм действия обуславливает невозможность возникновения резистентности к ДВ. Является акарицидом контактного действия, обладает нокдаун-эффектом [12, 15]. Forsecto[®] — единственный на сегодняшний день инсектоакарицидный ЛП для ветеринарного применения, содержащий активное вещество такого механизма действия, в результате чего воздействие препарата на иксодовых клещей и паразитических насекомых многократно усиливается.

Безусловным преимуществом ЛП Forsecto[®] в сравнении с другими инсектоакарицидами, представленными на рынке, является его уникальный состав,

который обуславливает высокую эффективность и отсутствие резистентности к ДВ у иксодовых клещей и паразитических насекомых. Forsecto[®] обладает нокдаун-эффектом, т.е. парализующим действием до укуса или прикрепления, предшествующему гибели эктопаразита, который взаимодействовал с шерстью обработанного препаратом животного в течение нескольких минут после контакта. Благодаря этому повышается эффективность средства для предотвращения передачи собаке возбудителей векторных инвазий и инфекций.

По степени воздействия на организм ЛП Forsecto[®] относится к умеренно опасным веществам, его LD₅₀ при введении в желудок крысам составляет 640 мг/кг (III класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76) [10].

До настоящего времени в ветеринарной практике комбинация этофенпрокса и тебуфенпирада не применялась, как в нашей стране, так и за рубежом. Поэтому все аспекты, связанные с оценкой безопасности и эффективности ЛП Forsecto[®] у разных категорий целевых животных, получившие свое раскрытие в процессе разработки, будут детально рассмотрены в этой и последующих публикациях.

Обязательный этап разработки ЛП для ветеринарного применения — оценка его подострой (субхронической) токсичности для целевых видов животных при многократном введении в повышенных дозах с целью выявления совокупности функциональных и/или морфологических нарушений после длительного применения испытуемого ЛП и при его передозировке, а также возможного отдаленного действия.

Цель исследования

Изучить переносимость ЛП Forsecto[®] при его нанесении собакам 1 раз в день в течение 7 суток подряд в двукратной и трехкратной терапевтической дозах.

Материалы и методы

Переносимость ЛП Forsecto[®] для ветеринарного применения исследовали на клинически здоровых беспородных собаках и щенках в условиях приюта для безнадзорных животных в период с мая по июнь 2022 г. В эксперимент было включено 18 собак обоего пола в возрасте от 9 месяцев до 5 лет, МТ 15...31 кг и 18 щенков обоего пола в возрасте 3...9 месяцев, МТ 2,5...19 кг. Отобранные в опыт животные до его начала были помещены на 7 дней в групповые вольеры для адаптации. Кормление собак и щенков проводили промышленными кормами 2 раза в сутки в соответствии с возрастом животных; поение — ad libitum водопроводной водой.

Из 18 животных, относящихся к одной возрастной группе, однократным бесповторным методом

сформировали 2 опытные и 1 контрольную группу по 6 особей в каждой. Каждому животному, включенному в исследование, предварительно был имплантирован микрочип, позволяющий однозначно его идентифицировать.

Forsecto® для собак содержит в качестве ДВ этофенпрокс 300,0 мг/мл, тебуфенпирад 150,0 мг/мл и вспомогательные вещества. ЛП представляет собой прозрачную жидкость от светло-желтого до желтого с коричневатым оттенком цвета, со слабым травянистым запахом. Препарат выпускают расфасованным в пипетки из комбинированных материалов для собак и щенков массой от 2,5 до 5 кг — по 0,5 мл; от 5 до 10 кг — по 1,0 мл; от 10 до 20 кг — 2,0 мл; от 20 до 30 кг — 3,0 мл; для собак массой от 30 до 40 кг — по 4,0 мл, которые упаковывают по 2 штуки в блистер и помещают в картонные пачки вместе с инструкцией по применению.

Собакам и щенкам Forsecto® применяли накожно один раз в день в течение 7 суток в следующих дозах:

1-й группе — в двукратной терапевтической дозе 60,0 мг/кг по этофенпроксу и 30,0 мг/кг по тебуфенпирату из расчета 0,2 мл/1,0 кг;

2-й группе — в трехкратной терапевтической дозе 90,0 мг/кг по этофенпроксу и 45,0 мг/кг по тебуфенпирату из расчета 0,3 мл/1,0 кг;

Контрольной группе собак и щенков наносили на кожу водопроводную воду в дозе 0,3 мл/1,0 кг.

Препарат применяли путем топикального (спот-он) нанесения на сухую неповрежденную кожу между лопатками или в несколько точек вдоль позвоночника. В течение опыта животных не мыли и не купали.

В период исследования вели ежесуточное наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением. Клиническое состояние оценивали на 0-е (до нанесения препарата), 8-е и 15-е сутки; оценка включала в себя взвешивание, измерение температуры тела, определение артериального пульса методом пальпации плечевой артерии и частоты дыхания по движению грудной клетки и живота находящихся в покое животных.

В те же дни (утром, до кормления и нанесения препарата) брали пробы крови из *v. cephalica antebrachii* для общеклинического и биохимического анализа. Вечером дня перед взятием проб крови животных не кормили, чтобы исключить искажение результатов исследования. Доступ к воде при этом не ограничивали.

Пробы крови для общеклинического анализа отбирали в пробирки с K_3 -ЭДТА, в количестве 1,0...1,5 мл. Общий анализ крови животных проводили в Независимой ветеринарной лаборатории «ШАНС-БИО» на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе МЕК 6550 (Nihon Kohden, Япония). Для подсчета лейкограммы мазки крови окрашивали по Май-Грюнвальду и исследовали под микроскопом на оборудовании MeijiTechno, Nikon (Япония) при увеличении ($\times 1000$), с иммерсией.

Пробы крови для биохимического анализа (1,5... 2,0 мл) отбирали в пробирки с активатором свер-

тывания. Биохимический анализ крови животных проводили в той же лаборатории на биохимическом анализаторе AU 480 (Beckman Coulter, США). Определяемые показатели — билирубины (фракционно), АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЩФ, альфа-амилаза, глюкоза и ЛДГ.

Пробирки с венозной кровью помещали в термоконтейнер с хладагентом и доставляли в лабораторию с соблюдением температурного режима 2...8°C.

Для выявления возможных нежелательных реакций на применение препарата за животными вели наблюдение с оценкой клинических признаков на основании общепринятых критериев и согласно ГОСТ [2]. Все болезненные манипуляции с животными проведены в соответствии с регламентирующими стандартами [4, 16].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Результаты и обсуждение

Собаки. По итогам ежедневного наблюдения за собаками в течение экспериментального периода было установлено, что накожное применение исследуемого препарата в течение 7 суток в двукратной терапевтической дозе (2ТД) 0,2 мл/кг не приводит к изменению в поведении животных. Собаки первой опытной группы потребляли корм и воду в тех же количествах, что и в контрольной группе; были активны; беспокойство и вялость животных не регистрировали, состояние шерстного покрова и слизистых оболочек не изменялось.

Накожное применение лекарственного препарата Forsecto® в трехкратной терапевтической дозе (3ТД) 0,3 мл/кг не приводило к изменениям в поведении, все собаки были активны, беспокойство и вялость не регистрировали, состояние шерстного покрова и слизистых оболочек не изменялось. На 8-е сутки опыта у собак второй опытной группы было отмечено снижение МТ на $1,00 \pm 1,33$ кг, а на 15-е сутки — на $1,33 \pm 1,38$ кг по сравнению с исходной (табл. 1). Данное изменение не имело статистической и клинической значимости.

В период проведения эксперимента до и после применения ЛП Forsecto® показатели температуры тела, частоты пульса и дыхания собак находились в пределах физиологической нормы и статистически не различались между собой.

Оценка результатов морфологического анализа крови собак опытных и контрольных групп показала, что количество эритроцитов, лейкоцитов и концентрация гемоглобина у них не различались и находились в пределах референтных диапазонов, как до начала опыта, так через 8 и 15 суток после начала обработок исследуемым препаратом.

По результатам биохимического исследования крови собак зарегистрирована статистически значимая разница по концентрации глюкозы между первой опытной группой и контролем во все

1. Влияние лекарственного препарата Forsecto® на массу тела собак, кг (M ± SD) Effect of Forsecto® on body weight of dogs, kg (M ± SD)

Сутки исследования	Масса тела собак, кг (M ± SD)			p
	Контроль	1-я группа, 2ТД	2-я группа, 3ТД	
1-е (до обработки)	19,17±3,19	21,00±1,41	18,83±1,47	0,214
8-е	19,33±3,27	21,17±1,47	17,83±1,33	0,059
15-е	19,33±3,56	20,67±1,21	17,50±1,38	0,090

контрольные точки опыта. Ввиду отсутствия клинической значимости изменения данного показателя и нахождения его в границах референтного диапазона связать его с применением исследуемого ЛП нельзя. Также выявлены статистически значимые различия по мочеvine между опытными группами перед началом и на 15-е сутки исследования, второй опытной группой и контролем. Отмеченные изменения не связаны с применением ЛП Forsecto®, т.к. не имели клинического проявления, динамики

по контрольным точкам и не выходили за границы физиологической нормы. Выявленное на 15-е сутки эксперимента статистически значимое снижение АсАТ в границах физиологической нормы у собак опытных групп по сравнению с контролем не имеет клинической значимости и не связано с применением исследуемого препарата, т.к. активность данного фермента в предшествующие контрольные точки находилась в пределах референтных интервалов (табл. 2).

2. Влияние лекарственного препарата Forsecto® на биохимические показатели крови собак, (M ± SD) Effect of Forsecto® on blood biochemistry test in dogs (M ± SD)

Показатель	Норма	Контроль	1-я группа, 2ТД	2-я группа, 3ТД	p
Билирубин общий, мкмоль/л	<13,5	2,65±0,73	2,72±0,19	2,48±0,48	0,728
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,5	0,50	0,40	0,40	0,169
АсАТ, Ед/л	8...42	25,00	23,50	21,50	0,277
АлАТ, Ед/л	10...58	36,33±7,71	36,83±14,61	40,17±16,82	0,870
Мочевина*, ммоль/л	3,5...9,2	6,78±0,95	4,98±1,14	7,20±1,65	0,023
Креатинин, мкмоль/л	54...138	90,83±16,22	76,83±9,47	76,33±5,72	0,071
Общий белок, г/л	55...73	64,58±5,18	65,93±1,82	66,92±4,22	0,608
ЩФ, Ед/л	10...70	33,67±16,45	33,33±10,48	31,33±7,17	0,936
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	300...1500	511,50	750,50	612,00	0,519
Глюкоза*, ммоль/л	3,3...6,3	5,00±0,68	4,02±0,75	4,67±0,14	0,034
ЛДГ, Ед/л	23...220	47,00	39,00	51,50	0,823
8-е сутки					
Билирубин общий, мкмоль/л	<13,5	2,55±0,73	2,43±0,65	2,47±0,29	0,940
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,5	0,55	0,50	0,35	0,066
АсАТ, Ед/л	8...42	30	26	28	0,297
АлАТ, Ед/л	10...58	37,50	36,00	38,00	0,947
Мочевина, ммоль/л	3,5...9,2	6,63±1,41	5,60±1,71	7,75±2,08	0,140
Креатинин, мкмоль/л	54...138	84,00±15,49	71,00±10,73	70,17±13,03	0,162
Общий белок, г/л	55...73	65,58±6,43	67,80±1,90	67,82±2,73	0,722
ЩФ, Ед/л	10...70	37,17±16,44	43,50±20,22	43,33±22,14	0,820
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	300...1500	786,50±385,28	697,17±185,05	622,17±72,40	0,537
Глюкоза*, ммоль/л	3,3...6,3	4,52±0,76	3,43±0,58	3,70±0,50	0,023
ЛДГ, Ед/л	23...220	74,00	66,50	63,00	0,823

15-е сутки					
Билирубин общий, мкмоль/л	<13,5	2,48±0,71	2,12±0,83	2,35±0,34	0,632
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,5	0,52±0,19	0,37±0,15	0,40±0,18	0,326
АсАТ*, Ед/л	8...42	27,33±2,07	20,50±4,68	21,83±2,56	0,003
АлАТ, Ед/л	10...58	48,00±14,75	40,17±12,34	39,17±10,89	0,442
Мочевина*, ммоль/л	3,5...9,2	4,87±1,09	5,38±1,29	8,03±1,52	0,008
Креатинин, мкмоль/л	54...138	86,17±12,70	73,00±11,15	79,67±10,48	0,174
Общий белок, г/л	55...73	65,23±5,46	65,58±2,58	64,92±3,34	0,959
ЩФ, Ед/л	10...70	44,50±16,84	46,33±17,39	37,67±12,64	0,614
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	300...1500	574,50	738,50	651,50	0,598
Глюкоза*, ммоль/л	3,3...6,3	4,85	3,70	4,10	0,014
ЛДГ, Ед/л	23...220	50,00±24,43	41,00±9,78	32,53±15,87	0,265

* Статистически значимые различия показателя между группами.

Суммируя результаты биохимического анализа крови собак, можно сделать вывод, что 7-дневное применение исследуемого ЛП в повышенных дозах не оказывает гепато- и нефротоксического действия, а также негативного влияния на белок-синтетическую функцию печени и углеводный обмен.

Таким образом, двукратная терапевтическая доза исследуемого ЛП, применяемая накожно ежедневно в течение 7 суток собакам, не оказывает местно-раздражающего действия, отрицательного влияния на общее состояние животных, динамику МТ, клинические (температуру тела, пульс, дыхание) и гематологические показатели.

При ежедневном 7-ми суточном накожном нанесении трехкратной терапевтической дозы ЛП Forsecto® наблюдали тенденцию к снижению МТ собак, а также колебания некоторых биохимических показателей, не выходящие за границы референтного диапазона. Негативного влияния изученной дозы на клинические показатели отмечено не было.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что двукратная терапевтическая доза ЛП Forsecto® при ежедневном накожном нанесении собакам в течение 7 суток, является не действующей (безопасной), а трехкратная терапевтическая доза, применяемая собакам в течение 7 суток — пороговой.

Щенки. По итогам мониторинга установлено, что ежедневное накожное применение исследуемого ЛП щенкам в течение 7 суток в двукратной и трехкратной терапевтической дозе 0,2 и 0,3 мл/кг, соответственно, не приводит к изменениям в общем состоянии животных. Щенки опытных групп потребляли корм и воду в тех же количествах, что и животные контрольных групп, были активны, беспокойство и вялость у животных не регистрировали, состояние кожи, шерстного покрова и видимых слизистых оболочек не изменялось.

На протяжении всего опыта до и после применения исследуемого ЛП остальные клинические показатели щенков соответствовали физиологической

норме и не различались между собой статистически как до начала опыта, так через 8 и 15 суток после начала применения препарата.

Показатели общеклинического анализа крови щенков опытных и контрольных групп значимо не различались и находились в пределах физиологической нормы как до начала опыта, так через 8 и 15 суток после начала применения исследуемого препарата.

При анализе биохимических показателей щенков были выявлены статистически значимые отличия между группами по АсАТ и ЛДГ на 8-е сутки, а также по глюкозе между контролем и второй опытной группой на 15-е сутки опыта. Данные изменения находились в пределах референтных значений и не рассматривались как признаки патологий. Все биохимические показатели у животных опытных и контрольной групп находились в пределах физиологической нормы. Отмеченные выше различия не являются клинически значимыми, не характеризуются динамикой и не связаны с применением исследуемого препарата (табл. 3).

Результаты мониторинга биохимического статуса крови щенков до, в 7-дневный период применения Forsecto® в повышенных дозах и через неделю после завершения обработок, позволяют сделать вывод, что препарат не оказывает отрицательного влияния на параметры, характеризующие функциональное состояние печени, почек и метаболические процессы в организме целевых животных.

Таким образом, двукратная и трехкратная терапевтическая доза ЛП Forsecto®, применяемая накожно щенкам в течение 7 суток, не оказывает местно-раздражающего действия, отрицательного влияния на общее состояние животных, динамику МТ, клинические и гематологические показатели целевых животных.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что двукратная и трехкратная терапевтическая дозы ЛП Forsecto® при ежедневном накожном нанесении щенкам в течение 7 суток являются не действующими (безопасными).

3. Влияние лекарственного препарата Forsecto® на биохимические показатели крови щенков, (M ± SD) Effect of Forsecto® on blood biochemistry test in puppies (M ± SD)

Показатель	Норма	Контроль	1-я группа, 2ТД	2-я группа, 3ТД	p
<i>1-е сутки (до обработки)</i>					
Билирубин общий, мкмоль/л	<13,5	2,90±0,45	2,82±0,27	2,93±0,41	0,864
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,5	0,40±0,09	0,32±0,17	0,40±0,06	0,548
АсАТ, Ед/л	<70	29,33±6,44	28,00±4,29	22,83±2,71	0,072
АлАТ, Ед/л	10...58	41,00	26,00	32,00	0,148
Мочевина, ммоль/л	3,5...9,2	6,10±1,20	6,90±1,52	6,10±1,23	0,499
Креатинин, мкмоль/л	54...138	82,00±9,88	79,83±8,80	83,17±6,34	0,790
Общий белок, г/л	44...56	64,50	62,85	64,75	0,214
ЩФ, Ед/л	10...70	17,50	23,50	29,00	0,193
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	300...1500	682,50	601,50	501,50	0,113
Глюкоза, ммоль/л	3,3...6,3	4,88±0,31	5,22±0,71	4,57±0,43	0,121
ЛДГ, Ед/л	23...220	47,67±11,64	49,00±16,46	34,00±4,60	0,086
<i>8-е сутки</i>					
Билирубин общий, мкмоль/л	<13,5	2,33±0,66	2,40±0,44	2,88±0,33	0,146
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,5	0,45	0,40	0,40	0,810
АсАТ, Ед/л	<70	36,50	37,50	25,00	0,016*
АлАТ, Ед/л	10...58	44,17±15,46	34,17±12,95	32,50±7,18	0,242
Мочевина, ммоль/л	3,5...9,2	6,12±2,03	7,78±2,54	5,97±1,38	0,262
Креатинин, мкмоль/л	54...138	68,33±5,09	70,00±14,01	80,50±6,50	0,082
Общий белок, г/л	44...56	66,30±4,06	64,35±6,40	66,08±4,64	0,774
ЩФ, Ед/л	10...70	22,50±9,61	29,83±19,81	31,83±9,52	0,487
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	300...1500	659,50	618,50	476,50	0,079
Глюкоза, ммоль/л	3,3...6,3	3,97±0,55	4,12±0,67	4,42±0,56	0,436
ЛДГ, Ед/л	23...220	77,33±8,33	77,33±28,10	40,33±7,55	0,003*
<i>15-е сутки</i>					
Билирубин общий, мкмоль/л	<13,5	2,43±0,63±	2,45±0,55	1,95±0,48	0,240
Билирубин прямой, мкмоль/л	<5,5	0,38±0,17	0,45±0,12	0,42±0,08	0,679
АсАТ, Ед/л	<70	29,00	31,00	24,00	0,095
АлАТ, Ед/л	10...58	42,67±11,96	35,00±14,45	30,83±6,18	0,223
Мочевина, ммоль/л	3,5...9,2	6,10	6,00	4,85	0,220
Креатинин, мкмоль/л	54...138	73,50	71,00	79,00	0,234
Общий белок, г/л	44...56	63,35	62,30	65,60	0,459
ЩФ, Ед/л	10...70	23,67±8,87	29,50±21,72	42,67±20,02	0,200
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	300...1500	657,50±118,47	623,00±142,88	541,33±94,10	0,259
Глюкоза, ммоль/л	3,3...6,3	5,18±0,15	4,85±0,55	4,43±0,14	0,001*

Заключение

На базе ООО «БиоФерон» (Россия) разработан новый инсектоакарицидный ЛП Forsecto®, содержащий уникальную комбинацию из двух ДВ тебуфенпирада — ингибитора митохондриального транспорта электронов и этофенпрокса — синтетического пиретроида III поколения, модулятора натриевых каналов членистоногих.

Forsecto® предназначен для профилактики и лечения акарозов, вызываемых иксодовыми клещами, и энтомозов, вызываемых блохами, вшами и власоедами, а также для предотвращения нападения эктопаразитов на животных. Наличие в составе препарата тебуфенпирада исключает резистентность к нему у эктопаразитов, обеспечивает высокую эффективность и длительность защитного действия.

Двукратная терапевтическая доза исследуемого препарата 60,0 мг/кг по этофенпроксу и 30,0 мг/кг по тебуфенпираду из расчета 0,2 мл/кг, применяемая ежедневно в течение 7 суток собакам накожно, не оказывает местно-раздражающего действия, отрицательного влияния на общее состояние, динамику МТ, гематологические показатели.

При ежедневном 7-ми суточном накожном нанесении собакам трехкратной терапевтической дозы исследуемого препарата 90,0 мг/кг по этофенпроксу и 45,0 мг/кг по тебуфенпираду из расчета 0,3 мл/кг наблюдается тенденция к снижению МТ, а также колебания некоторых биохимических показателей, не выходящие за границы референтного диапазона. Негативного влияния изученной дозы на кожу в месте нанесения и клинические показатели животных (температуру тела, пульс, дыхание) отмечено не было.

Двукратная и трехкратная терапевтическая доза ЛП Forsecto®, применяемая накожно щенкам в течение 7 суток, не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, динамику МТ, значимо не изменяет гематологические показатели целевых животных.

Таким образом, двукратная терапевтическая доза ЛП Forsecto® при ежедневном накожном нанесении собакам и щенкам в течение 7 суток является не действующей (безопасной), а трехкратная терапевтическая доза, применяемая собакам в течение 7-ми суток, — пороговой.

Полученные результаты подтверждают безопасность применения ЛП Forsecto® собакам и щенкам в рекомендуемом режиме дозирования.

Конфликт интересов

Производителем ЛП Forsecto® и спонсором данного исследования является ООО «НВП «Астрафарм». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит ООО «НВП «Астрафарм».

Библиография

1. Глазунова, Л.А. Сравнительная эффективность препаратов при блошиной инвазии собак и кошек / Л.А. Глазунова, Ю.А. Ткачева // Ветеринарный врач. — 2017. — № 5. — С. 44-48.
2. ГОСТ Р 58090-2018 Клиническое обследование непродуктивных животных. Общие требования: дата введения 2018-10-01. — Москва: Стандартинформ, 2018. — 12 с.
3. Девятьярова, С.Б. Современная ситуация по эктопаразитозам собак в Московском мегаполисе / С.Б. Девятьярова // Российский паразитологический журнал. — 2023. — Вып. 17. — № 2. — С. 224-228.
4. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях. — [Электронный ресурс]. — URL: <https://wescoop.eu/wp-content/uploads/2020/04/Директива-Европейского-парламента-и-Совета-Европейского-Союза-201063ЕС.pdf> (дата обращения 29.11.2024).
5. Закусимова, К.С., Распространение и методы борьбы с эктопаразитами плотоядных животных / К.С. Закусимова, А.В. Семенов // Научный вестник. Серия: Ветеринарная медицина, качество и сохранность продукции животноводства. — 2018. — № 293. — С. 167-174.

6. Зубарева, И.М. Эпизоотологическая характеристика эктопаразитозов плотоядных животных мегаполиса (на примере Новосибирска) / И.М. Зубарева, Н.В. Юдина, Е.А. Ефремова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. — 2023. — № 24. — С. 184-188.
7. Круглов, Д.С. Встречаемость ктеноцефалидоза у собак и кошек в условиях города Тюмени / Д.С. Круглов, О.А. Столбова // Вестник Государственного аграрного университета Северного Зауралья. — 2017. — № 2 (37). — С. 67-70.
8. Круглов, Д.С., Встречаемость иксодовых клещей у собак на фоне применения акарицидных средств / Д.С. Круглов, О.А. Столбова // АПК: инновационные технологии. — 2019. — № 4. — С. 16-20.
9. Лютикова, И.А. Ктеноцефалидоз собак и кошек мегаполиса Москвы: распространение, патогенез, терапия: дисс. ... канд. вет. наук: 03.00.19 / Лютикова Ирина Анатольевна; [Место защиты: Всерос. науч.-исслед. ин-т гельминтологии им. К.И. Скрябина]. — Москва, 2008. — 160 с.: ил.
10. Оробец, В.А. Токсикологическая характеристика нового инсектоакарицидного лекарственного препарата для собак и кошек Forsecto® / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, Е.С. Кастарнова, С.В. Мукасейев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 32-43. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-4-32-43.
11. Щепотьева, О.Д., Эктопаразиты мелких домашних животных / О.Д. Щепотьева, Л.Ю. Порфирьева, О.А. Панова, И.Г. Гламаздин // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. — 2018. — №19. — С. 533-535.
12. Annex 1 — Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Tebufenpyrad [Электронный ресурс]. — URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/544e7470-8ae2-dc93-554a-7c74daea5dc3> (дата обращения 29.11.2024).
13. Davoust, B. Assay of fipronil to prevent canine monocytic ehrlichiosis in endemic areas / B. Davoust, J.L. Marie, S. Mercier, M. Boni, A. Vandeweghe, D. Parzy, F. Beugnet // Vet. Parasitol. — 2003. — No. 112. — pp. 91-100.
14. Dryden, M.W. Biology and control of ticks infesting dogs and cats in North America / M.W. Dryden, P.A. Payne // Vet. Therap. — 2004. — No. 5. — pp. 139-154.
15. EFSA Scientific Report 192, 1-99 Conclusion on the peer review of tebufenpyrad, 2008 [Электронный ресурс]. — URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2009.192r> (дата обращения 29.11.2024).
16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. Электронный ресурс. — URL: <https://rm.coe.int/168007a67b> (дата обращения 29.11.2024).
17. Frontline Tritak for cats [Электронный ресурс]. — URL: https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2784&Itemid=3105 (дата обращения 29.11.2024).
18. IRAC Mode of Action Classification. Insecticide Resistance Action Committee [Электронный ресурс]. — URL: <https://irac-online.org/mode-of-action/classification-online/> (дата обращения 29.11.2024).
19. Khambay, B.P.S. Pyrethroids / B.P.S. Khambay, P.J. Jewess, In Comprehensive Molecular Insect Science. — Elsevier BV., 2005. — pp. 1-29. doi:10.1016/b0-44-451924-6/00075-2.
20. Ovitrol X-Tend for cats [Электронный ресурс]. — URL: https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2794&Itemid=3114 (дата обращения 29.11.2024).
21. Ovitrol X-Tend for dogs [Электронный ресурс]. — URL: https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2793&Itemid=3115 (дата обращения 29.11.2024).
22. Rust, M.K. Recent Advancements in the Control of Cat Fleas / M.K. Rust // Insects. — 2020. — Sep 29. — No. 11(10). — pp. 668. doi: 10.3390/insects11100668. PMID: 33003488; PMCID: PMC7600267.
23. Ultraguard for dogs [Электронный ресурс]. — URL: https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2787&Itemid=3109 (дата обращения 29.11.2024).
24. Ultraguard Pro for cats [Электронный ресурс]. — URL: https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2786&Itemid=3107 (дата обращения 29.11.2024).

Для цитирования: Оробец, В.А. Фармако-токсикологическая характеристика нового нестероидного противовоспалительного препарата для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки / В.А. Оробец, Е.С. Кастарнова, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1. — С. 27–35. DOI: 10.32416/2500-4379-2025-1-27-35
For citation: Orobets V.A., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A., Pharmacotoxicological characteristics of a new non-steroidal anti-inflammatory drug for veterinary use Firocoxib-ASTRA® tablets, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2025, No. 1, pp. 27–35. DOI: 10.32416/2500-4379-2025-1-27-35

УДК 619:615
DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-27-35
RAR

Фармако-токсикологическая характеристика нового нестероидного противовоспалительного препарата для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки

В.А. Оробец¹, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии (orobets@yandex.ru);
Е.С. Кастарнова¹, кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры терапии и фармакологии;
С.В. Мукасеев², кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач;
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный аграрный университет (355017, РФ, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический 12).

² ООО «БиоФерон» (119234, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 77, этаж/комн. 1/101А).

В данной статье изложены результаты токсикологической оценки нового воспроизведенного лекарственного препарата (ЛП) для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки, который является полным аналогом импортного ЛП Превиокс. ДВ препарата фирококсиб — современный представитель НПВП семейства коксибов, селективный ингибитор ЦОГ-2. Благодаря высокому профилю гастроинтестинальной безопасности препарат более предпочтителен для собак по сравнению с другими, менее избирательными, «традиционными» НПВП. Фирококсиб-АСТРА® показан собакам при остеоартрите и остеоартрозе, травмах суставов, воспалительных процессах мягких тканей и для послеоперационного контроля боли. Благодаря высокой селективности и низкому риску развития нежелательных реакций он может использоваться как для кратковременного устранения острой боли, так и для длительного контроля хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

LD₅₀ препарата для крыс составляет 2410±27,46 мг/кг, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести его к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

По результатам оценки субхронической пероральной токсичности установлено, что применение препарата в течение 42 суток во всех испытанных повышенных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии и гематологических показателях экспериментальных животных. Не установлено негативного воздействия на основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость препарата.

Фирококсиб-АСТРА® не обладает аллергизирующими свойствами, выявляемыми в провокационной кожной, конъюнктивной и назальной пробах, а также не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы. Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает токсическими и аллергизирующими свойствами, и хорошо переносится лабораторными животными.

Ключевые слова: Фирококсиб-АСТРА® таблетки, фирококсиб, LD₅₀, острая пероральная токсичность, субхроническая пероральная токсичность, аллергизирующие свойства, крысы, морские свинки, кровь, гематология, биохимия.

Pharmacotoxicological characteristics of a new non-steroidal anti-inflammatory drug for veterinary use Firocoxib-ASTRA® tablets

V.A. Orobets¹, Grand PhD in Veterinary Sciences, professor, Head of Therapy and Pharmacology Department (orobets@yandex.ru);
E.S. Kastarnova¹, PhD in Biology Science, Research Associate of Therapy and Pharmacology Department
S.V. Mukaseev², PhD in Veterinary Science, Leading veterinarian;
O.A. Zeynalov², PhD in Biology Science, chief science specialist.

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Agrarian University» (12, Zootechnical side-street, Stavropol, RF, 355017).

² LLC «BioFeron» (1, building 77, floor/room. 1/101A, st. Leninskie Gory, Moscow, RF, 119234).

This article presents the results of the toxicological evaluation of a new generic drug for veterinary use Firocoxib-ASTRA® tablets, which is a complete analogue of the imported drug Previcox. The active ingredient of the drug firocoxib is a modern representative of the NSAID family of coxibs, a selective COX-2 inhibitor. Due to its high gastrointestinal safety profile, the drug is more preferable for dogs compared to other, less selective NSAIDs. Firocoxib-ASTRA® is indicated for dogs with osteoarthritis and osteoarthrosis, joint injuries, inflammatory processes of soft tissues and for postoperative pain control. Due to its high selectivity and low risk of adverse reactions, it can be used both for short-term relief of acute pain and for long-term control of chronic diseases of the musculoskeletal system.

LD_{50} of the drug for rats is 2410 ± 27.46 mg/kg, which, according to GOST 12.1.007-76, allows it to be classified as hazard class III — «Moderately hazardous substances».

Based on the results of the subchronic oral toxicity assessment, it was found that the use of the drug for 42 days in all tested increased doses does not cause significant changes in the clinical condition and hematological parameters of experimental animals. No negative impact on the main physiological functions of the body was found, there are no pathomorphological changes, which confirms the good tolerability of the drug.

Firocoxib-ASTRA® does not have allergenic properties detected in provocative skin, conjunctival and nasal tests, and does not cause mast cell degranulation beyond the normal range.

Thus, the results of this study allow us to conclude that the new drug Firocoxib-ASTRA® tablets does not have toxic and allergenic properties, and is well tolerated by laboratory animals.

Keywords: Firocoxib-ASTRA® tablets, firocoxib, LD_{50} , acute oral toxicity, subchronic oral toxicity, allergenic properties, rats, guinea pigs, blood, hematology, biochemistry.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ДВ — действующее вещество, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — лекарственный препарат, МПД — максимально переносимая доза, НПВП — нестероидный/е противовоспалительный/е препарат/ы, ПГ — простагландины, РНДТК — реакция непрямой дегрануляции тучных клеток, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЦОГ — циклооксигеназа, LD_{50} — lethal dose (полудетальная доза).

Введение

Распространенность заболеваний собак, сопровождающихся болью и воспалением, является значительной, что делает их лечение одной из приоритетных задач ветеринарной медицины [2, 9, 19]. Среди наиболее частых патологий опорно-двигательного аппарата следует отметить остеоартрит/остеоартроз, миозиты, бурситы, дисплазию тазобедренного сустава, межпозвоночные грыжи, а также травматические повреждения. Воспаление и боль, ограничивая подвижность животных, вызывают острый или хронический стресс, ухудшая общее состояние их здоровья и благополучие [18, 19].

Остеоартрит и остеоартроз — одни из самых распространенных заболеваний; чаще страдают собаки крупных пород, у которых нагрузка на суставы вследствие большой массы тела выше, причем заболеваемость увеличивается с возрастом [23, 24, 42, 45]. Дисплазия тазобедренного сустава также часто встречается среди собак крупных пород, проявляясь с раннего возраста и прогрессируя с течением времени, что приводит к хронической боли и нарушению функции суставов [15, 47]. Отмеченные патологии не только ограничивают подвижность, но и влияют на поведение и психо-эмоциональный статус, снижая качество взаимодействия между питомцем и владельцем.

Травматические повреждения суставов и мышц, миозиты и тендиниты могут возникать у рабочих собак всех возрастов и пород, особенно у тех, кто регулярно подвергается повышенным физическим нагрузкам. Эти состояния сопровождаются острым воспалительным процессом, требующим немедленного лечения для предотвращения дальнейших осложнений.

Эффективный контроль боли и воспаления у собак — одна из приоритетных задач клинической ветеринарной практики. Боль — это наиболее неприятное проявление многих заболеваний опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, именно она в большей степени определяет тяжесть страдания, функциональные нарушения и снижение локомоторной активности животных. Более того, хроническая боль, оказывая существенное негативное влияние на физиологические функции организма, значительно ухудшает качество жизни собак и снижает удовлетворенность владельцев от общения с питомцем [19].

Главным инструментом купирования воспалительных процессов и связанной с ними острой или хронической боли являются НПВП. Уникальное сочетание анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активности, удобство использования и доступность заслуженно определили их популярность у ветеринарных врачей разной специализации. Особое значение НПВП имеют при лечении остеоартрита/остеоартроза и в реабилитационном периоде после ортопедических операций, выступая в роли основного средства симптоматической терапии [2, 9, 19, 24, 29, 41]. Однако на фоне приема НПВП могут возникать те или иные осложнения со стороны ЖКТ [16, 17, 20, 30, 32, 33, 48], печени [11, 34, 39], почек [13, 27].

Фармакологической «мишенью» НПВП является фермент ЦОГ-2, который активно синтезируется в области тканевого повреждения клетками «воспалительного ответа» [14, 44]. Благодаря работе этого фермента в пораженной области резко повышается концентрация ПГ, важнейших медиаторов боли и воспаления. НПВП подавляют их биосинтез, что и определяет специфическую активность этой группы препаратов [31, 41].

Однако в организме млекопитающих присутствует другой фермент, очень похожий на ЦОГ-2, но имеющий совершенно иное предназначение, — ЦОГ-1. Его синтез не требует внешней стимуляции, он функционирует постоянно, и, хотя продукт его работы такой же, как у ЦОГ-2 (синтез тех же самых ПГ), физиологический эффект при этом совсем другой. Вне области повреждения ПГ являются важными регуляторами — «тканевыми гормонами», отвечающими, в частности, за поддержание функционального состояния слизистой оболочки ЖКТ, свертываемости крови и почечного кровотока [25, 29, 41].

Такие НПВП-неселективные ингибиторы ЦОГ, как кетопрофен, толфенамовая кислота и другие, не «различают» ЦОГ-2 и ЦОГ-1, блокируя оба этих фермента [31, 41, 49]. Несмотря на целевое анальгетическое и противовоспалительное действие, за счет ингибирования ЦОГ-1 они при длительном применении снижают защитный потенциал слизистой оболочки ЖКТ, в результате чего могут развиваться ее повреждения разной степени тяжести [17, 37].

Учитывая широкое использование НПВП в ветеринарной практике, профилактика осложнений, связанных с их применением, рассматривается как важная практическая задача, которая опирается на два подхода. Первый из них предусматривает переход на новые, более безопасные НПВП, ингибирующие только ЦОГ-2 и за счет этого не оказывающие существенного негативного влияния на ЖКТ и другие органы-мишени [12, 14, 19], второй — профилактическое назначение совместно с НПВП гастропротектора [3, 4]. Очевидно, что высокоселективные к ЦОГ-2 НПВП являются наиболее актуальными для использования, как в ветеринарии, так и в медицине.

Ситуация на рынке ветеринарных препаратов в России в последние несколько лет кардинально изменилась из-за ухода из нашей страны ряда зарубежных компаний-производителей. Этот процесс привел к дефициту многих импортных лекарственных средств, в т. ч. и НПВП, которые ранее активно использовались в лечении собак, а также к существенному росту цен на соответствующие препараты, попадающие на рынок по «параллельному импорту» и появлению контрафактной продукции. Поэтому в сложившихся условиях разработка доступных и качественных отечественных дженериков НПВП — высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 становится крайне важной для обеспечения благополучия мелких домашних животных и устойчивого развития ветеринарной отрасли в условиях экономических санкций и геополитической нестабильности.

Учитывая вышеизложенное, в 2022 г. на научно-производственной базе НВП «Астрафарм» специалисты ООО «БиоФерон» начали разработку серии препаратов-дженериков для профессиональной аудитории ветеринарных врачей. Первым в этой линейке наиболее востребованных специалистами воспроизведенных препаратов стал НПВП из семейства коксибов (от англ. COX-2 inhibitors) [12, 14, 35, 36] Фирококсиб-АСТРА® таблетки, который является полным аналогом зарубежного ЛП Превикокс [5]. Новый препарат разрешен к применению щенкам с 10-недельного возраста и миниатюрным собакам от 3 кг и выпускается в форме таблеток, обладающих привлекательным ароматом и вкусом, для собак мелких, а также средних и крупных пород с содержанием 57 мг и 227 мг фирококсиба, соответственно [10].

Фирококсиб-АСТРА® — современный безопасный и эффективный инструмент для ситуационного и курсового контроля состояний, связанных с болью и воспалением у собак. ДВ разработано для высокоселективного ингибирования ЦОГ-2, которая отвечает за синтез ПГ, индуцирующих воспаление, боль

и отек, что позволяет минимизировать воздействие на ЦОГ-1, участвующую в поддержании нормального функционирования слизистой оболочки ЖКТ, почек и свертываемости крови, это делает его более безопасным по сравнению с НПВП предыдущих поколений [22, 33, 38, 43, 48].

Фирококсиб отличается высокой биодоступностью и быстрым началом действия (15 минут), что делает его максимально эффективным как для купирования острой боли, в том числе и после хирургических вмешательств, так и для длительного применения при таких хронических заболеваниях, как остеоартрит/остеоартроз. Кроме того, фармакокинетические свойства фирококсиба обеспечивают его равномерное распределение в тканях, включая пораженные суставы, что усиливает терапевтический эффект. Он демонстрирует устойчивую эффективность при длительном применении, при этом риск развития осложнений остается низким даже у пожилых собак или животных с хроническими патологиями опорно-двигательного аппарата [21, 26, 28, 35, 46, 48].

Применение Фирококсиб-АСТРА® особенно актуально при таких состояниях, как остеоартрит и остеоартроз, воспалительные процессы мягких тканей и послеоперационный контроль боли. Он быстро и эффективно уменьшает болевые ощущения, снижает воспаление и восстанавливает подвижность.

Ключевым преимуществом Фирококсиб-АСТРА® является его хорошая переносимость у собак, включая чувствительных к «традиционным» неселективным к ЦОГ-2 НПВП. Это связано с тем, что он минимально влияет на слизистую оболочку ЖКТ, функцию почек и тромбоцитов, что особенно важно для пожилых животных или собак с риском нарушений отмеченных функций. Его селективность также позволяет использовать препарат для курсового применения при хронических патологиях скелетно-мышечной системы, обеспечивая стабильное облегчение боли, что способствует улучшению качества жизни и благополучия животных.

Удобство применения нового препарата — еще один важный фактор, позволяющий повысить приверженность владельцев назначенной ветеринарным врачом противовоспалительной терапии, особенно длительной. Фирококсиб-АСТРА® выпускается в форме ароматизированных жевательных таблеток, которые хорошо принимаются большинством собак, что значительно упрощает соблюдение рекомендаций по лечению для владельцев животных. Дозировка препарата подбирается индивидуально в зависимости от массы тела животного, а удобное деление таблетки на 2 или 4 части гарантирует максимальную точность его дозирования, что позволяет легко контролировать эффективность и безопасность терапии.

Цель исследования

Поскольку обязательным этапом разработки нового препарата, внедряемого в клиническую ветеринарную практику, является оценка его токсико-

логических свойств, целью настоящей работы стало определение параметров острой и субхронической токсичности, а также алергизирующего действия ЛП для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки с использованием стандартных экспериментальных моделей.

Материалы и методы

Токсикологическую оценку ЛП Фирококсиб-АСТРА® на лабораторных животных проводили на базе лаборатории доклинических исследований факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» в соответствии с приказом [6] и руководствами [7, 8].

В экспериментах использовали обе модификации исследуемого препарата с содержанием в 1 таблетке 57 и 227 мг фирококсиба, минимальная терапевтическая доза ДВ для собак составляет 5,0 мг/кг.

Характеристика экспериментальных животных. Белые аутбредные крысы массой 180...220 г, морские свинки массой 250...300 г. Поставщик лабораторных животных предоставил документы, свидетельствующие о последнем контроле состояния здоровья животных. Все экспериментальные животные ранее не участвовали в опытах. Для оценки токсикологических параметров препарата было использовано 110 нелинейных крыс и 36 морских свинок.

Подопытные животные были помещены в комнату карантинирования и адаптации на 14 суток. Во время этого периода осуществляли ежедневный осмотр состояния животных. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были. После карантинного периода животные были переведены в экспериментальный зал вивария. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, помечаемый на шерсти. Клетки снабжались этикетками с указанием цифра исследования, вида, пола и номера группы животных.

Крыс содержали в поликарбонатных клетках, открытых стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением, по 5 голов. В качестве подстила использовали древесные опилки. Морских свинок содержали в металлических клетках с сетчатым полом по 6 особей.

Животных кормили *ad libitum* комбикормом полнорационным экструдированным для лабораторных животных (крыс, мышей, хомяков) ГОСТ Р 51849-2011 Р.5 (поставщик ООО «Лабораторкорм», г. Москва). Поение — вволю из стандартных поилок для грызунов водопроводной водой, соответствующей ГОСТу «Вода питьевая».

Температуру и влажность в экспериментальной и карантинной секциях вивария контролировали ежедневно с помощью гигрометров психрометрических ВИТ-2. Температурно-влажностный режим

находился в пределах нормы: температура воздуха 20...26°C; относительная влажность 30...70%.

Все болезненные манипуляции с животными проведены в соответствии с Директивой 2010/63/EU [40].

Определение острой пероральной токсичности ЛП. Острую токсичность определяли на белых крысах (n=70, масса 180...220 г) обоего пола после 14-дневного карантина и клинического осмотра, проведенных с целью исключить возможность использования в опыте больных животных. Перед началом эксперимента подопытные животные были поделены на 7 групп: одну контрольную и 6 опытных по 10 голов в каждой. Условия содержания крыс опытных и контрольной групп в ходе исследования были идентичными.

Перед началом опыта всех животных содержали на 12-часовой голодной диете без ограничения воды. Из таблеток исследуемого препарата *ex tempore* дисперсионным методом готовили суспензию на 1%-м растворе крахмала, которую крысам опытных групп вводили в желудок с помощью металлического атравматического зонда в дозах 800, 1600, 2300, 2700, 3000 и 3400 мг/кг. Животным контрольных групп аналогичным способом вводили 1%-й раствор крахмала.

После введения суспензии исследуемого препарата за животными вели наблюдение в течение 4-х ч, затем с интервалом 1 ч в течение первых 12 ч. Период наблюдения за крысами опытных и контрольной групп составлял 14 суток. Оценивали следующие показатели: поведение, дыхание, состояние шерстного и кожного покровов, характер двигательной активности, цвет слизистых оболочек, реакция на раздражители, координация движений, потребление корма и воды, массу тела в динамике.

Для расчета средней смертельной дозы и других параметров острой токсичности использовали метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу [1], величины LD_{16} и LD_{84} находили графически на основании пробитов и доз в мг/кг массы животных, показатель ошибки средней дозы эффекта — SLD_{50} — аналитически и графически. Полученную величину LD_{50} классифицировали по 4 классам опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Определение субхронической пероральной токсичности ЛП. Субхроническую токсичность определяли на белых аутбредных крысах обоего пола массой 180...220 г, из которых по принципу аналогов были сформированы 3 опытные и 1 контрольная группа по 10 голов в каждой. Перед началом опыта всех животных содержали на 12-часовой голодной диете без ограничения воды.

Крысам опытных групп в течение 42 суток ежедневно, индивидуально, перорально давали с помощью металлического атравматического зонда суспензию препарата, приготовленную на 1%-м растворе крахмала, в дозах $1/10 LD_{50}$ (241,0 мг/кг), $1/20 LD_{50}$ (120,5 мг/кг), $1/50 LD_{50}$ (48,2 мг/кг) исходя из ранее определенной среднесмертельной дозы. Животные контрольной группы в течение 42 суток

получали 1%-й раствор крахмала в максимальном объеме. В течение 52 суток с момента первого введения суспензии препарата наблюдали за общим состоянием и поведением экспериментальных животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации.

При изучении субхронической токсичности при внутрижелудочном введении повышенных доз препарата оценивали общее состояние крыс, их реакцию на внешние раздражители (тактильные, звуковые, световые), определяли динамику массы тела, показатели крови (гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкограмма; билирубины, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТ, мочевины, креатинин, холестерин, общие липиды, белок, глюкоза), проводили аутопсию с анализом массовых коэффициентов органов, фиксировали патоморфологические (макроскопические изменения внутренних органов) и определяли зависимость токсического эффекта от уровней доз. Для оценки обратимости возможных токсических эффектов в ходе субхронического опыта патоморфологические, гематологические показатели оценивали через 1 и 10 суток после последнего применения суспензии исследуемого препарата.

Гематологические показатели (общеклинический и биохимический анализ) экспериментальных крыс определяли на анализаторах DF50 Vet (Dymind, Китай) и Accent 200 (PZ Cormay S.A., Польша).

Определение алергизирующих свойств. Для проведения экспериментов по принципу аналогов были сформированы 3 опытные и 3 контрольные группы морских свинок разного пола массой 250...300 г по 6 особей в каждой.

Провокационная кожная проба. Для предварительной сенсibilизации животным опытных групп на выстриженный участок кожи размером 3×3 см в середине боковой поверхности туловища наносили по 3 капли раствора ЛП в виде 30%-й суспензии на 1%-м растворе крахмала из расчета 20 повторных накожных аппликаций по 5 раз в неделю. Первое тестирование проводили после 10 аппликаций, но, т.к. проявлений аллергического характера зарегистрировано не было, опыт был продолжен и число аппликаций было доведено до 20.

Морским свинкам контрольной группы на кожу наносили 1%-й раствор крахмала без добавления препарата в той же дозе. В течение всего периода опыта вели наблюдение за общим клиническим состоянием животных, местной температурой кожи, покраснением кожи, наличием расчесов, отека, утолщением кожной складки и болезненной реакцией (при пальпации места обработки).

Конъюнктивальная проба. Под верхнее веко правого глаза животного вводили по одной капле суспензии препарата в 1%-м растворе крахмала, а в левый глаз, служивший контролем, вводили аналогичное количество дистиллированной воды.

Реакцию учитывали через 15 мин (быстрая реакция) и через 24 ч (гиперчувствительность замедленного типа) и оценивали по следующей шкале (в баллах):

- 1 — легкое покраснение слезного протока;
- 2 — покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;
- 3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры.

Назальная проба. В правую половину носа закапывали пипеткой 1 мл суспензии препарата в 1%-м растворе крахмала, в левый носовой ход, служивший контролем, вводили аналогичное количество дистиллированной воды. Если через 10...20 мин после введения появлялись признаки гиперемии слизистой оболочки, чихание, отек или усиление секреции слизи, пробу считали положительной.

Реакция непрямого дегрануляции тучных клеток. Для постановки реакции получали сыворотку крови от опытных и контрольных морских свинок на 10-е, 15-е и 30-е сутки от начала сенсibilизации. Тучные клетки выделяли из перитонеальной жидкости 2-х интактных крыс-самцов после внутрибрюшинного введения им 8...10 мл стерильного физиологического раствора с гепарином, подогретого до 37 °С. Затем на предметные стекла, предварительно окрашенные 0,3%-м спиртовым раствором нейтрального красного, наносили по 0,03 мл исследуемой сыворотки крови, тучных клеток и тестируемого препарата в разведении 1:100. В контрольной пробе использовали сыворотку крови от животных контрольной группы, тучные клетки и препарат в разведении 1:100. Препараты накрывали покровным стеклом, края которого смазывали вазелином и инкубировали 15 мин в термостате при 37 °С, после чего изучали под микроскопом при увеличении ×20 и подсчитывали 100 клеток, среди которых определяли долю дегранулированных (в процентах). Реакцию оценивали как отрицательную, если процент разрушенных тучных клеток в пробе не превышал 10.

Обработка результатов экспериментов. Для обработки результатов использовали общепринятые параметрические и непараметрические статистические критерии.

Результаты и обсуждение

Острая пероральная токсичность. Результаты исследования острой пероральной токсичности ЛП для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки при внутрижелудочном введении белым крысам представлены в табл. 1, 2 и на рисунке.

Таким образом, средне смертельная доза ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки при внутрижелудочном введении крысам составляет 2410±27,46 мг/кг, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести исследуемый препарат к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

Субхроническая пероральная токсичность. Многократное применение ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии крыс. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы

1. Расчет LD₅₀ ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки методом Миллера и Тейнтера
Calculation of LD₅₀ of Firocoxib-ASTRA® tablets by the Miller and Tainter method

Группа	Доза, мг/кг	Число крыс		Гибель, %	Соответствующие пробиты
		выживших	павших		
1	800	10	0	0	3,04
2	1600	8	2	20,0	4,16
3	2300	6	4	40,0	4,75
4	2700	5	5	50,0	5,00
5	3000	3	7	70,0	5,52
6	3400	0	10	100,0	6,96

2. Параметры острой пероральной токсичности ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки для крыс, мг/кг
Parameters of acute oral toxicity of the Firocoxib-ASTRA® tablets for rats, mg/kg

МПД	Параметры токсичности				SLD50
	LD16	LD50	LD84	LD100	
800	1485,71	2410,0	3133,33	3400,0	±27,46

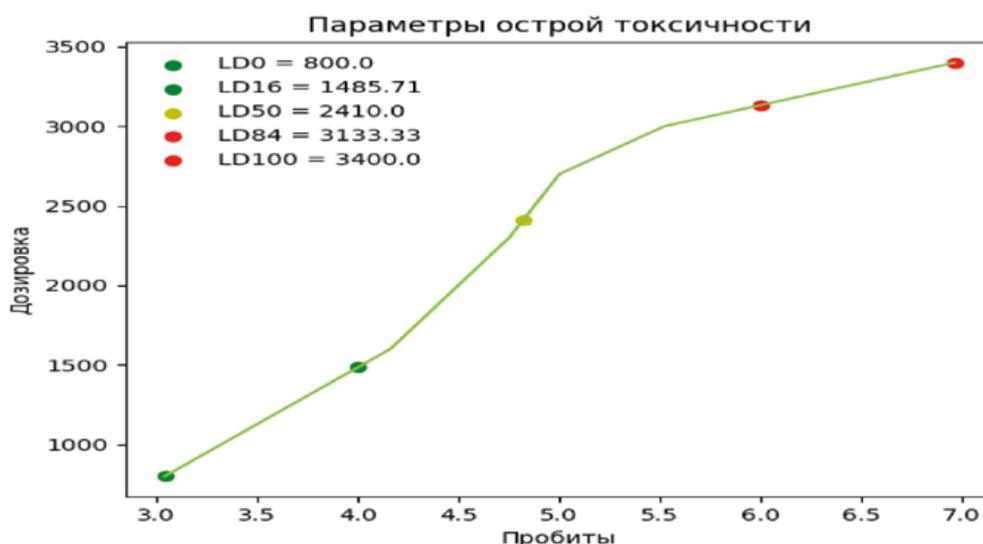


Рис. Параметры острой пероральной токсичности ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки
Acute oral toxicity parameters of Firocoxib-ASTRA® tablets

и не отличались от контроля. За период наблюдения у экспериментальных крыс не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта также не зарегистрировано. Крысы охотно поедали корм, равномерно прибавляли в массе тела, статистически значимых различий по данному показателю во всех испытанных дозах отмечено не было (табл. 3).

При оценке влияния исследуемого ЛП на функциональное состояние ЦНС отмечено, что во время его применения крысы адекватно реагировали на внешние раздражители и сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью контрольных животных.

Результаты анализа периферической крови крыс после многократного применения повышенных доз ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки показали, что

количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испытуемом диапазоне доз существенно не изменялись и варьировались в пределах контрольных величин. Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, соответствовали референтным значениям. Препарат во всех испытанных дозах не оказывал влияния на содержание эозинофилов, что может служить косвенным доказательством отсутствия алергизирующего действия.

По данным оценки биохимических показателей крови, у животных опытных групп не отмечено статистически значимых различий при сопоставлении с аналогичными показателями контрольных крыс. Не выявлено патологических сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени — концентрации общего

3. Динамика массы тела крыс при внутрижелудочном введении повышенных доз ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки в течение 42 суток

Dynamics of body weight of rats with intragastric administration of increased doses of the Firocoxib-ASTRA® tablets for 42 days

Группа, доза	Средняя масса тела крыс, г, в разные сроки эксперимента, сутки			
	1-е	14-е	21-е	42-е
Контроль, n=10	181,2±3,12	192,1±3,51	202,7±3,38	214,2±3,63
1/10 LD ₅₀ , n=10	183,1±2,45	195,3±3,15	204,8±3,47	214,8±3,43
1/20 LD ₅₀ , n=10	180,7±3,15	193,2±3,34	203,2±2,52	214,6±2,35
1/50 LD ₅₀ , n=10	187,4±5,26	196,8±5,35	205,1±5,61	215,1±5,64

белка и альбумина. Уровень ферментемии обеих аминотрансфераз претерпевал незначительные колебания в диапазоне, принимаемом за условную норму для данного вида животных, что подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза. Таким образом, ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки в испытуемом диапазоне доз не оказывает отрицательного воздействия на функциональное состояние печени.

Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у подопытных крыс после длительного применения исследуемого препарата не изменялось по сравнению с контрольными величинами.

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий по относительной массе внутренних органов у крыс, которым многократно вводили испытуемый препарат в изученных дозах, по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 4).

Длительное применение ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки в повышенных дозах крысам не оказывает

влияния на поведенческие реакции животных и их общий вид.

Таким образом, не установлено негативного воздействия ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки после внутрижелудочного введения крысам в течение 42 суток на показатели крови и основные физиологические функции организма; отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость исследуемого препарата модельными животными.

Аллергизирующие свойства. Результаты исследования посредством провокационной кожной, конъюнктивной и назальной пробы, а также в РНДТК приведены ниже.

Провокационная кожная проба. При оценке сенсibilизирующего действия ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки каких-либо изменений на месте его нанесения на кожу морских свинок за весь период наблюдений выявлено не было.

Конъюнктивная проба. При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз опытных животных установлено, что ЛП Фи-

4. Влияние многократного применения повышенных доз ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки на массу внутренних органов крыс

Effect of repeated administration of increased doses of the Firocoxib-ASTRA® tablets on the weight of internal organs in rats

Орган	Группа, доза			
	Контроль	1/10 LD ₅₀	1/20 LD ₅₀	1/50 LD ₅₀
Через сутки после последнего введения				
Печень	24,8±0,78	26,8±0,65	25,7±1,58	26,8±0,35
Почки	5,68±0,65	5,43±0,47	5,59±0,76	6,47±0,59
Лёгкие	3,38±0,52	3,53±0,57	3,86±0,58	3,62±0,43
Селезёнка	2,48±0,67	2,37±0,87	2,69±0,73	2,38±0,62
Сердце	2,48±0,79	2,58±0,64	2,58±0,75	2,45±0,75
Через 10 суток после последнего введения				
Печень	27,3±0,65	29,2±1,68	29,49±1,53	28,7±0,76
Почки	6,68±0,75	5,68±0,45	5,86±0,12	6,42±0,37
Лёгкие	3,68±0,64	4,38±0,67	3,63±0,38	3,65±0,37
Селезёнка	2,37±0,69	2,47±0,58	2,78±0,98	2,59±0,76
Сердце	3,25±0,76	2,62±0,36	2,53±0,75	2,64±0,91

рококсиб-АСТРА® таблетки не вызывает изменений конъюнктивы, как сразу после инстилляций его суспензии, так и на протяжении всего опыта (табл. 5), поэтому данную пробу оценили, как отрицательную.

5. Конъюнктивальная проба у морских свинок после инстилляций суспензии ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки

Conjunctival test in guinea pigs after instillation of the suspension of the Firocoxib-ASTRA® tablets

Группа	Реакция конъюнктивы, балл		
	15 мин	24 ч	48 ч
Фирококсиб-АСТРА®, n=6	0	0	0
Контроль, n=6	0	0	0

Назальная проба. В результате постановки назальной пробы у подопытных животных не выявлено признаков отека, покраснения слизистой оболочки, усиления слизиотделения и других патологических изменений поэтому тест оценили, как отрицательный.

Реакция непрямо́й дегрануляции тучных клеток. В связи с тем, что процент дегранулированных тучных клеток в опытных группах <10%, РНДТК является отрицательной (табл. 6).

6. Результаты реакции непрямо́й дегрануляции тучных клеток, %

Results of the indirect mast cell degranulation reaction, %

Сутки	Фирококсиб-АСТРА®, n=6	Контроль, n=6
10-е	5,64±0,75	6,07±0,49
20-е	5,25±0,90	6,53±0,88
30-е	7,63±1,04	6,77±1,31

Таким образом, ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает аллергизирующими свойствами, выявляемыми в провокационной кожной, конъюнктивальной и назальной пробе, а также не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы.

Заключение

Специалистами ООО «БиоФерон» (Москва) разработан воспроизведенный НПВП для ветеринарного применения Фирококсиб-АСТРА® таблетки, который является полным аналогом импортного ЛП Превикокс. ДВ препарата фирококсиб — современный представитель НПВП семейства коксибов, селективный ингибитор ЦОГ-2. Благодаря высокому профилю гастроинтестинальной безопасности препарат более предпочтителен для собак по сравнению с другими, менее избирательными, «традиционными» НПВП (кетопрофен, толфенамовая кислота).

Препарат Фирококсиб-АСТРА® таблетки показан собакам при остеоартрите и остеоартрозе, травмах

суставов, воспалительных процессах мягких тканей и для послеоперационного контроля боли. Благодаря высокой селективности и низкому риску развития нежелательных реакций данный препарат может использоваться как для кратковременного устранения острой боли, так и для длительного контроля хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Препарат Фирококсиб-АСТРА® выпускается в форме привлекательных ароматизированных жевательных таблеток, хорошо поедаемых собаками, легкое деление которых на 2 или 4 части гарантирует максимальную точность дозирования, что значительно упрощает соблюдение владельцами рекомендаций ветеринарного врача по лечению, а также позволяет контролировать эффективность и безопасность терапии разной длительности.

LD₅₀ ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки для крыс составляет 2410±27,46 мг/кг, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести его к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

По результатам оценки субхронической пероральной токсичности ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки на крысах установлено, что его применение в течение 42 суток во всех испытанных повышенных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии экспериментальных животных. Все изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, соответствовали физиологическим нормам для данного вида животных. Не установлено негативного воздействия на основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость препарата.

ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает аллергизирующими свойствами, выявляемыми в провокационной кожной, конъюнктивальной и назальной пробе, а также не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы.

Таким образом, результаты данного экспериментального исследования позволяют сделать вывод, что ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки не обладает значимыми токсическими и аллергизирующими свойствами и хорошо переносится лабораторными животными.

Конфликт интересов

Разработчиком ЛП Фирококсиб-АСТРА® таблетки и спонсором данного исследования является ООО «БиоФерон». Решение о публикации результатов исследования принадлежит разработчику.

Библиография

1. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. — Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы, 1963. — 151 с.
2. Данилевская, Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и их использование в практической ветеринарии / Н.В. Данилевская // Ветеринар. — 2000. — № 4. — С. 34-37.
3. Каратеев, А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация «традиционных» НПВП и гастропротектора? / А.Е. Каратеев // РМЖ. — 2013. — № 13. — С. 673.

4. Кемельман, Е.Л., Оценка частоты возникновения гастроэнтерологических осложнений при назначении собакам карпрофена в комбинации с омепразолом / Е.Л. Кемельман, К.С. Варенов, А.А. Архипова // РВЖ МДЖ. — 2015. — №1. — С. 16-19.
5. Превиокс таблетки 57 мг и 227 мг Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetrf.ru/files/instruction/1b2e0703-a97b-46a9-b8dd-9899639215f6> (дата обращения 09.01.2025).
6. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ №101 от 06.03.2018 г. «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения». Зарегистрирован в Минюсте России 05.06.2018 № 51296.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунятян и др. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. П. У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
9. Сотников, В.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) в ветеринарной практике / В.В. Сотников // Ветеринарный Петербург. — 2011. — №2. — С. 33-35.
10. Фирококсиб-АСТРА® таблетки Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetrf.ru/files/c6b589ad-ca70-48bc-81fc-58de1c3cb966> (дата обращения 09.01.2025).
11. Aithal, G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity / G.P. Aithal, C.P. Day // Clinics in Liver Disease. — 2007. — No. 11. — pp. 563-575.
12. Bergh, M.S. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacological importance in veterinary medicine / M.S. Bergh, S.C. Budsberg // J Vet Intern Med. — 2005. — No. 19. — pp. 633-43.
13. Bostrom, I.M. Effects of carprofen on renal function and results of serum biochemical and hematologic analyses in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia / I.M. Bostrom, G.C. Nyman, P.E. Lord, et al. // Am J Vet Res. — 2002. — No. 63. — pp. 712-721.
14. Clark, T.P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors / T.P. Clark // Vet Clin North America Small Anim Pract. — 2006. — No. 36(5). — pp. 1061-85.
15. Dassler, C.L. Canine hip dysplasia: diagnosis and nonsurgical treatment / C.L. Dassler. In: Slatter D, editor. Textbook of small animal surgery. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders, 2002. — pp. 2019-29.
16. Doig, P.A. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis / P.A. Doig, K.A. Purbrick, J.E. Hare, et al. // Can Vet J. — 2000. — No. 41. — pp. 296-300.
17. Forsyth, S.F. Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs / S.F. Forsyth // JSAP. — 1998. — Vol. 39. — Iss. 9. — pp. 421-424.
18. Fox, S.M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs / S.M. Fox. In Chronic Pain in Small Animal Medicine. 1st ed. London: Manson Publishing Ltd, 2010. — p. 138-163.
19. Gruen, M.E. Pain Management Guidelines for Dogs and Cats / M.E. Gruen, B.D.X. Lascelles, E. Collieran, et al. // J Am Anim Hosp Assoc. — 2022. — No. 58(2). — pp. 55-76. doi:10.5326/JAAHA-MS-7292.
20. Gwaltney-Brant, S.M. Toxicology of pain medications / S.M. Gwaltney-Brant // Proceedings of the Central Veterinary Conference (CVC), Baltimore, MD, 2010.
21. Hanson, P.D. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions / P.D. Hanson, K.C. Brooks, J. Case, M. Conzemius, W. Gordon, J. Schuessler, et al. // Vet Ther. — 2006. — No. 7(2). — pp. 127-40.
22. Hazewinkel, H.A., = Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen in a sodium urate crystal induced synovitis model of arthritis in dogs / H.A. Hazewinkel, W.E. van den Brom, L.F. Theyse, M. Pollmeier, P.D. Hanson // Res Vet Sci. — 2008. — No. 84(1). — pp. 74-9.
23. Innes, J.F. Arthritis / J.F. Innes. In: Tobias KM, Johnston SA, editors. Veterinary surgery small animal. St Louis (MO): Elsevier Saunders, 2012. — pp. 1078-111.
24. Johnston, S.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis / S.A. Johnston, S.C. Budsberg // Vet Clin North Am Small Anim Pract. — 1997. — No. 27. — pp. 841-862.
25. Jones, C.J. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats / C.J. Jones // J Am Vet Med Assoc. — 2000. — No. 217. — pp. 721-729.
26. Joubert, K.E. The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days / K.E. Joubert // J. S. Afr. Vet. Assoc. — 2009. — Vol. 80. — No. 3. — pp.179-184.
27. Ko, J.C. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane / J.C. Ko., T. Miyabiyashi, R.E. Mandsager, et al. // J Am Vet Med Assoc. — 2000. — No. 217. — pp. 346-349.
28. Kondo, Y. Efficacy and safety of firocoxib for the treatment of pain associated with soft tissue surgery in dogs under field conditions in Japan / Y. Kondo, K Takashima., S. Matsumoto, et al. // J Vet Med Sci. — 2012. — No. 74(10). — pp. 1283-1289. doi:10.1292/jvms.11-0306.
29. KuKanich, B. Clinical pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dogs / B. KuKanich, T. Bidgood, O. Knesl // Vet Anaesth Analg, — 2012. — No. 39(1). — pp. 69-90.
30. Lascelles, B.D. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003) / B.D. Lascelles, A.T. Blikslager, S.M. Fox, D. Reece // J Am Vet Med Assoc. — 2005. — No. 227(7). — pp. 1112-1117. doi:10.2460/javma.2005.227.1112.
31. Lees, P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest / P. Lees, M.F. Landoni, J. Giraudel, P.L. Toutain // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. — 2004. — No. 27. — pp. 479-490.
32. Little, D. Cyclooxygenase (COX) inhibitors and the intestine / D. Little, S.L. Jones, A.T. Blikslager // Journal of Veterinary Internal Medicine. — 2007. — No. 21(3). — pp. 367-77.
33. Luna, S.P.L. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs / S.P.L. Luna, A.C. Basilio, P.V.M Steagall, et al. // Am J Vet Res. — 2007. — No. 68. — pp. 258-264.
34. MacPhail, C.M. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs / C.M. MacPhail, M.R. Lappin, D.J. Meyer, S.G. Smith, C.R.L. Webster, P.J. Armstrong // Journal of the American Veterinary Medical Association. — 1998. — No. 212(12). — pp. 1895-901.
35. McCann, M.E. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis / M.E. McCann, R. Donald, D Zhang., C. Brideau, W.C. Black, P.D. Hanson, et al. // American Journal of Veterinary Research. — 2004. — No. 65(4). — pp. 503-12.
36. Millis, D.L. The effect of deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on the prevention of lameness induced by chemical synovitis in dogs / D.L. Millis, J.P. Weigel., T. Moyers, et al. // Vet Ther. — 2002. — No. 3. — pp. 453-464.
37. Monteiro-Steagall, B.P. Systematic Review of NSAIDs-Induced Adverse Effects in Dogs / B.P. Monteiro-Steagall, P.V.M Steagall., B.D.X. Lascelles // J. Vet Inter. Med. — 2013. — Vol. 27. — Iss. 5. — pp. 1011-1019.
38. Murrell, J. Firocoxib / J. Murrell // Companion Animal. — 2009. — No. 14 (3). — pp. 47-49.
39. Nakagawa, K. Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a Siberian Husky / K. Nakagawa, T. Yamagami, N. Takemura // Journal of Veterinary Medical Science. — 2005. — No. 67(10). — pp. 1051-3.
40. National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Working document on a severity assessment framework. Brussels, 11-12 July 2012;
41. Papich, M.G. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals / M.G. Papich // Vet Clin Small Anim. — 2008. — No. 38. — pp. 1243-1266.
42. Pettitt, R.A. Investigation and management of canine osteoarthritis / R.A. Pettitt, A.J. German // In Pract. — 2015 Nov. — Vol. 11. — No. 37(Suppl 1). — pp. 1-8.
43. Pollmeier, M. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis / M. Pollmeier, C. Toulemonde, C. Fleishman, P.D. Hanson // Vet Rec. — 2006. — No. 159(17). — pp. 547-51.
44. Price, T., Molecular and Cell Biology of Pain / T. Price, G. Dussor. 1st Edition. Academic Press, 2015. — 648 p.
45. Roitner, M. Prevalence of osteoarthritis in the shoulder, elbow, hip and stifle joints of dogs older than 8 years / J. Klever, S. Reese, A. Meyer-Lindenberg // Vet J. — 2024. — No. 305. — pp. 106132. doi:10.1016/j.tvjl.2024.106132.
46. Ryan, W.G. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study / W.G. Ryan, K. Moldave, D. Carithers // Vet Ther. — 2006. — No. 7(2). — pp. 119-126.
47. Smith, G.K. Pathogenesis, diagnosis, and control of canine hip dysplasia / G.K. Smith, G.T. Karbe, K.A. Agnello, et al. In: Tobias KM, Johnston SA, editors. Veterinary surgery small animal. St Louis (MO): Elsevier Saunders; 2012. — pp. 824-48.
48. Steagall, P.V. Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs / P.V. Steagall, F.B. Mantovani, T.H. Ferreira, E.S. Salcedo, F.Q. Moutinho, S.P. Luna // J Vet Pharmacol Ther. — 2007. — No. 30(3). — pp. 218-223. doi:10.1111/j.1365-2885.2007.00842.x.
49. Wilson, J.E. Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J.E. Wilson, N.V. Chandrasekharan, K.D. Westover, K.B. Eager, D.L. Simmons // American Journal of Veterinary Research. — 2004. — No. 65(6). — pp. 810-8.

Для цитирования: Белоглазов, Д.В. Переносимость нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки кошками в условиях хронического опыта / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1 — С. 36–40. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-36-40

For citation: Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Tolerability of the new drug Kurs Uspokoin tablets by cats in chronic experiment, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 1, pp. 36–40. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-36-40

УДК: 619:616.035

DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-36-40

RAR

Переносимость нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки кошками в условиях хронического опыта

Д.В. Белоглазов¹, кандидат биологических наук, ветеринарный врач (beloglazovdv@mail.ru);

С.В. Мукасеев¹, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач (vet@astrafarm.com);

О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

¹ ООО «НВП «Астрафарм» (117246 г. Москва, пр-д Научный, д.20, стр.3, эт. 3, пом 1, ком 35).

² ООО «НПК «СКИФФ» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20, стр. 3, эт. 2, пом. 204).

По результатам настоящего исследования установлено, что пероральное введение ЛП Курс Успокоин таблетки кошкам в течение 380 суток в дозах 18,0 мг/кг и 25,2 мг/кг не оказывает отрицательного влияния на их общее состояние и поведение, динамику массы тела, клинически значимо не изменяет температуру тела, частоту пульса и дыхания, морфологический состав и биохимические показатели крови.

Ключевые слова: сукцинат trazодона, Курс Успокоин таблетки, кошки, хроническая токсичность, переносимость, безопасность.

Tolerability of the new drug Kurs Uspokoin tablets by cats in chronic experiment

D.V. Beloglazov¹, PhD in Biological Sciences, scientific consultant (beloglazov@aspect-ag.com);

S.V. Mukaseev¹, PhD in Veterinary Sciences, veterinarian (mukaseev@aspect-ag.com);

O.A. Zeinalov², PhD in Biological Sciences, Chief Specialist in Science.

¹ LLC «RDE «Astrapharm» (room 35, fl. 1, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

² LLC «NPC «SKiFF» (room 204, fl. 2, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

Based on the results of this study, it was established that oral administration of the drug Kurs Uspokoin in tablets to cats for 380 days at doses of 18.0 mg/kg and 25.2 mg/kg does not have a negative effect on animals on their general condition and behavior, body weight dynamics, animal behavior. does not determine body temperature, measures pulse and population density, morphological composition and biochemical parameters of blood.

Key words: succinate trazodone, Kurs Uspokoin tablets, cats, chronic toxicity, tolerability, safety.

Сокращения: АЛАТ — ааланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ДВ — действующее вещество, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — лекарственный препарат, ОАК — общий анализ крови, ЩФ — щелочная фосфатаза, LD₅₀ — lethal dose (полулетальная доза).

Введение

Адекватное видовое поведение играет важную роль в формировании и поддержании связи человек — кошка [1]. Разного рода поведенческие отклонения у питомца ведут к ухудшению качества жизни владельца, порче личных вещей и предметов

интерьера, причинению вреда здоровью, как членов семьи, так и животного, что часто заканчивается передачей питомца в приют или, в особо тяжелых случаях, его эвтаназией. [2...4]. По данным отчета Американской ассоциации ветеринарных клиник, домашние кошки страдают от проблем, связанных с поведением, больше, чем от любого другого заболевания [5]. Самым быстрым и эффективным способом помочь животному является фармакотерапия, как в составе самостоятельного лечения, так и в комплексе с модификацией окружающей среды и работой зоопсихолога-фелинолога [6...10].

Из ЛП, применяемых кошкам при поведенческих проблемах, за рубежом ограничено используют габапентин, флуоксетин и некоторые бензодиазепины [11], а также вне показаний — селегилин, ницерголин и пропентофиллин [12, 13]. Перечисленные

средства, несмотря на единичные сообщения об эффективности, имеют и серьезные недостатки в виде слабой доказательной базы по безопасности, особенно при их длительном применении.

Наибольший интерес для российских ветеринарных врачей, часто наблюдающих в своей практике самые разные поведенческие отклонения у кошек, представляет тразодон, который занимает особое место среди средств коррекции поведения и является уникальным активным веществом, объединяющим в себе анксиолитическое и антидепрессивное действие [14...17].

Тразодон — производное триазолопиридина, антагонист серотониновых рецепторов 5-НТ₂ и ингибитор обратного захвата серотонина [18, 19]. Тразодона гидрохлорид пролонгированного высвобождения несколько десятилетий применяется в медицине как эффективное средство для купирования депрессий с тревожным компонентом, лечения посттравматического стресса, обсессивно-компульсивного расстройства [20].

До 2020 года в мире не были доступны тразодон-содержащие препараты для мелких домашних животных, поэтому кошкам для снижения тревожности и коррекции нежелательного поведения при транспортировке, на приеме в ветеринарной клинике назначали медицинские препараты на основе тразодона гидрохлорида [21...23], которые вследствие сложности точного дозирования и пролонгированной лекарственной формы часто вызывали нежелательные реакции в виде избыточной седации или парадоксального растормаживания поведения, проявляющегося агрессией и избыточной вокализацией [24, 25]. Очевидно, что в условиях длительного применения таких препаративных форм отмеченные эффекты крайне нежелательны и опасны, что сводит на нет все их положительные свойства.

Первым ветеринарным препаратом для ситуационной коррекции широкого спектра поведенческих отклонений у собак и кошек является Экспресс Успокоин® таблетки [26...29], выведенный на рынок в 2020 году, который благодаря объединению тразодона с уникальными свойствами янтарной кислоты (сукцинат тразодона), позволил добиться существенного снижения частоты нежелательных реакций, характерных для медицинских препаратов на основе гидрохлорида тразодона с модифицированным высвобождением, замены которым до недавнего времени не было. С момента появления на рынке препарат хорошо себя зарекомендовал среди ветеринарных врачей и владельцев животных, однако не был показан для коррекции целого ряда состояний, связанных с его длительным применением.

Следует отметить, что у кошек существуют проблемы, требующие курсового применения сукцината тразодона в составе как самостоятельной, так и комплексной терапии, к числу которых относятся когнитивные нарушения у пожилых животных, компульсивные расстройства, психогенные посттравматические состояния и те или иные поведенческие отклонения, которые могут иметь длитель-

ный или хронический характер. Введение в схему коррекции у таких животных сукцината тразодона позволяет наряду с анксиолитическим эффектом получить и уместное ингибирование обратного захвата серотонина, что открывает новые перспективы в лечении заболеваний, в основе которых лежит нарушение обмена нейромедиаторов под действием, как внутренних, так и внешних факторов, тем самым существенно расширяя спектр применения данного ЛП. Это открывает возможности для успешной и достаточно быстрой коррекции вышеуказанных заболеваний и состояний, а также, что немаловажно для повышения качества жизни питомца и владельца, достижения более длительной ремиссии, чем это было до сегодняшнего момента.

Таким образом, исходя из потребности ветеринарных врачей и владельцев животных в эффективном, безопасном и удобном лекарственном средстве для коррекции широкого спектра поведенческих отклонений, адаптированном для длительного применения, на базе ООО НПК «СКИФФ» разработан лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки, содержащий в качестве ДВ сукцинат тразодона.

Действие препарата основано на сочетании анксиолитического, антидепрессивного, седативного и миорелаксирующего эффектов тразодона со свойствами янтарной кислоты оказывать адаптационное влияние на организм за счет восполнения энергетического дефицита клеток и тканей в условиях стресса, что особенно актуально для животных, испытывающих разнообразные поведенческие нарушения во второй половине жизни.

При биотрансформации сукцинат тразодона служит источником янтарной кислоты, которая, воздействуя на нервную систему, модулирует активность ферментов клеточных мембран (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы) и рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), улучшает синаптическую передачу, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, повышению концентрации в головном мозге дофамина. Янтарная кислота обладает антиоксидантными свойствами, восполняет энергетический дефицит клеток и тканей за счет компенсации недостатка ее синтеза в митохондриях [26].

Тразодон, обладая седативным, антидепрессивным, анксиолитическим, миорелаксирующим действием [14...17], снижает выраженность или подавляет проявление страха, беспокойства, соматические симптомы тревоги: тахикардию, гиперсаливацию, чрезмерную локомоторную активность, вокализацию, деструктивное и нечистоплотное поведение. Применение ЛП Курс Успокоин оказывает положительный эффект при коррекции поведения кошек с прогрессирующими возрастными когнитивными нарушениями, клинически проявляющимися тревожностью с чрезмерной вокализацией, нарушением цикла сна и бодрствования, дезориентацией в пространстве, асоциальным и нечистоплотным поведением [30].

Таблетки Курс Успокоин покрыты оболочкой со вкусоароматической добавкой, которая обеспечивает привлекательные органолептические характеристики, что значительно повышает комплаенс при длительной терапии различного рода поведенческих отклонений, особенно у привередливых животных.

Очевидно, что для коррекции указанных поведенческих проблем у кошек необходимо лекарственное средство, характеризующееся непрерывным анксиолитическим действием и, что не менее важно, способное к долговременному ингибированию обратного захвата серотонина. Обязательное условие для этого — длительно поддерживаемая терапевтическая концентрация ДВ в крови [31], что требует всестороннего изучения безопасности соответствующего фармакологического препарата при его долговременном применении.

Обязательный этап разработки ЛП для ветеринарного применения — оценка его переносимости на целевых животных при многократном введении в повышенных дозах с целью выявления совокупности функциональных и/или морфологических нарушений, возможных после длительного применения испытуемого препарата и при его передозировке, а также отдаленного действия.

Цель исследования

Изучить переносимость сукцината тразодона в составе ЛП Курс Успокоин таблетки кошками в условиях хронического опыта, который проводили в условиях приюта для животных с апреля 2021 по май 2022 г.

Материалы и методы

Исследуемый лекарственный препарат. В качестве исследуемого препарата применяли Курс Успокоин таблетки для кошек, содержащий в одной таблетке 28 мг сукцината тразодона и вспомогательные вещества. Таблетки круглой формы белого цвета, с фаской, риской на одной стороне и логотипом «У» на другой стороне, покрытые пленочной оболочкой.

Сукцинат тразодона по среднесмертельной пероральной дозе в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 относится к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные». LD₅₀ препарата для крыс составляет 2300 мг/кг, LD₅₀ для мышей — 1200 мг/кг.

Суточная доза лекарственного препарата Курс Успокоин для кошек по ДВ согласно действующей инструкции составляет 6...12 мг/кг. Средняя суточная доза для кошек 9 мг/кг.

Срок годности препарата при соблюдении условий хранения в закрытой упаковке производителя — 3 года со дня производства.

Характеристика животных и условий их содержания. В эксперимент было включено 18 кошек обоего пола в возрасте 2...7 лет, массой 3,5...6,0 кг. Включенные в опыт животные до начала эксперимента

были помещены на 14 дней в групповые вольеры для адаптации. Животных кормили 2 раза в сутки полноценным промышленным кормом в соответствии с их видом и возрастом. Поение — водопроводной водой *ad libitum*.

Из 18 животных однократным бесповторным методом сформировали 2 опытные и 1 контрольную группу, по 6 голов в каждой.

Каждому животному, включенному в исследование, предварительно был имплантирован микрочип, позволяющий однозначно идентифицировать животное. Считывание уникального номера микрочипа осуществлялось посредством радиочастотной идентификации сканером.

Дозы и способ введения исследуемого лекарственного препарата.

ЛП Курс Успокоин таблетки давали кошкам перорально два раза в день с интервалом 12 ч, за 1 ч до кормления в течение 380 суток. Число таблеток для разового приема рассчитывали исходя из массы тела. При необходимости таблетку делили пополам с помощью риски. Таким образом, в зависимости от массы тела, число таблеток для кошки могло быть дробным, например, 1,5 таблетки.

Средняя суточная доза ДВ на одно животное по каждой группе имела следующие значения:

в 1-й группе — 18,0 мг/кг по сукцинату тразодона, что в 2 раза выше средней суточной дозы согласно инструкции по применению.

2-й группе — 25,2 мг/кг по сукцинату тразодона, что ≈ в 3 раза выше средней суточной дозы согласно инструкции по применению.

Контрольной группе животных вводили плацебо, имитирующее по внешнему виду таблетки исследуемого препарата.

Используемые методики и учет результатов.

В течение всего периода опыта вели ежедневное наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением.

Клинико-лабораторное обследование животных проводили в 0-й день (до дачи препарата); далее, в неделях, на 2-й; 4-й; 6-й; 8-й; 10-й; 12-й; 14-й; 16-й; 18-й; 24-й; 28-й; 32-й; 37-й; 41-й; 45-й; 50-й; 54-й неделе опыта и через 14 дней после отмены препарата. В перечень процедур обследования входили контрольные взвешивания всех животных подопытных групп, определение показателей температуры тела, пульса и дыхания и взятие проб крови из *v. cephalica antebrachii* утром до кормления для изучения гематологических показателей.

Температуру тела измеряли электронным термометром ректально. Артериальный пульс исследовали методом пальпации плечевой артерии. Частоту дыхательных движений оценивали по движению грудной клетки и живота находящихся в покое животных.

Взвешивание проводили на весах МП 60 ВДА Ф-2 (Московский Весовой завод «Мидл», Россия).

Для ОАК кровь брали из вены, утром, до кормления, в пробирку с КЗ-ЭДТА, в количестве 1,0...1,5 мл. ОАК проводили в Независимой ветеринарной лаборатории «Шанс-Био» на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе

МЕК 6550 (Nikon Kohden, Япония) с применением реактивов Nikon Kohden (Япония). При подсчете лейкограммы мазки крови окрашивали по Май-Грюнвальду.

Кровь для БАК брали из вены, утром, до кормления, в пробирку с активатором свертывания, в количестве 1,5...2,0 мл. БАК проводили в Независимой ветеринарной лаборатории «Шанс-Био» на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с применением реактивов Beckman Coulter (США). Определяемые показатели включали билирубины (фракционно), АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, глобулин, ЩФ, альфа-амилазу, глюкозу и ЛДГ.

Статистическая обработка данных. Безопасность оценивали путем сравнения исследуемых показателей с помощью непараметрических методик (Манна-Уитни, Вилкоксона, Пирсона, Краскела-Уолиса) и по частоте нежелательных явлений. Статистическая значимость различий оценивалась на уровне $p \leq 0,05$.

Описательная статистика предоставляется для исходных значений показателей и значений показателей безопасности на контрольных этапах исследования. Для вычислений значимости различий между сравниваемыми показателями использовали статистический пакет Sigma Plot 12.0.

Результаты и обсуждение

Общее состояние и поведение животных. В результате ежедневного наблюдения за поведением, проводившегося в течение всего периода исследования, было установлено, что кошки опытных групп потребляли корм и воду в тех же количествах, что и животные контрольной группы, были активны; беспокойство и вялость не регистрировали; состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек оставалось в норме. Нарушений в характере мочеиспускания и функций работы желудочно-кишечного тракта не отмечено. Периодически у кошек всех групп регистрировали физиологическую рвоту шерстью.

Статистически значимых различий по динамике массы тела кошек за весь период ежедневного применения ЛП Курс Успокоин таблетки и через 14 дней после его отмены в сравнении с показателями контрольной группы не установлено.

На протяжении 380 дней эксперимента, до и после применения исследуемого ЛП клинические показатели кошек находились в пределах физиологической нормы для данного вида и возраста животных.

Гематологические показатели. Результаты ОАК кошек свидетельствуют об отдельных статистически значимых различиях между опытными группами и контролем по некоторым показателям, которые находились в пределах референтных значений и не имели клинической значимости.

Полученные при ОАК данные свидетельствуют об отсутствии угнетающего действия ЛП Курс Успокоин таблетки для кошек на костномозговое кровообращение и лимфопоз у всех целевых животных,

несмотря на его применение в повышенных дозах в течение 380 суток.

Результаты БАК кошек выявили отдельные статистически значимые различия между опытными группами и контролем по некоторым показателям, которые находились в пределах физиологических норм и не были клинически значимы. Так, зарегистрировано незначительное увеличение содержания общего белка во всех группах до начала введения исследуемого ЛП и на всем протяжении эксперимента. Предположительно, это связано с особенностями кошек местной популяции. Отмечено небольшое увеличение активности альфа-амилазы во всех группах, которое при отсутствии каких-либо негативных симптомов, диагностического значения не имеет.

Суммируя результаты оценки гематологических показателей животных опытных и контрольной группы, можно заключить, что 380-дневное применение кошкам ЛП Курс Успокоин таблетки в повышенных дозах не оказывает гепато- и нефротоксического действия, а также негативного влияния на белоксинтетическую функцию печени и углеводный обмен.

При отмене исследуемого ЛП после ежедневного введения в течение 54 недель нежелательных реакций у кошек не зарегистрировано.

Таким образом, итоги исследования переносимости повышенных доз ЛП Курс Успокоин таблетки на основе сукцината тразодона в хроническом эксперименте подтверждают безопасность его применения кошкам в рекомендуемом режиме дозирования.

Заключение

На базе НПК «СКИФФ» (Москва) разработан ЛП Курс Успокоин таблетки, не имеющий аналогов, как на российском, так и на мировом ветеринарном рынке, назначаемый для курсовой коррекции поведенческих нарушений у кошек. Активное вещество препарата сукцинат тразодона — это уникальная комбинация антагониста/ингибитора обратного захвата серотонина и соли янтарной кислоты. Использование этой молекулы позволило значительно улучшить профиль безопасности нового ЛП и снизить вероятность развития нежелательных реакций, характерных для большинства медицинских препаратов на основе гидрохлорида тразодона модифицированного высвобождения, которые используются в ветеринарной медицине мелких домашних животных off label.

По результатам настоящего исследования установлено, что пероральное введение ЛП Курс Успокоин таблетки кошкам в течение 380 суток в дозах 18,0 мг/кг и 25,2 мг/кг, что \approx в 2 и 3 раза, соответственно, выше средней суточной дозы, не оказывает отрицательного влияния на их общее состояние и поведение, динамику массы тела, клинически значимо не изменяет температуру тела, частоту пульса и дыхания, морфологический состав и биохимические показатели крови. После отмены препарата нежелательных реакций у животных не зарегистрировано.

Таким образом, ежедневное применение в течение 54 недель ЛП Курс Успокоин таблетки кошкам в повышенных дозах подтверждает безопасность его применения в рекомендуемом режиме дозирования.

Конфликт интересов

Производителем лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки и спонсором данного исследования является ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику ООО «НПК «СКИФФ».

Библиография

- Voith, V.L. Attachment of people to companion animals / V.L. Voith // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* — 1985. — No. 15. — pp. 289-295.
- Patronek, G. Attitudes, procedures, and delivery of behavior services by veterinarians in small animal practice / G. Patronek, M. Dodman // *J Am Vet Med Assoc.* — 1999. — No. 215. — pp. 1606-1611.
- Salman, M.D. Behavioral reasons for relinquishment of dogs and cats to 12 shelters / M.D. Salman, J. Hutchison, R. Ruch-Gallie, et al. // *J Appl Anim Welf Sci.* — 2000. — No. 3. — pp. 93-106.
- Scarlett, J.M. The role of veterinary practitioners in reducing dog and cat relinquishments and euthanasias / J.M. Scarlett, M.D. Salman, J.G. New, et al. // *J Am Vet Med Assoc.* — 2002. — No. 220. — pp. 306-311.
- Hammerle, M. AAHA canine and feline behavior management guidelines — M. Hammerle, C. Horst, E. Levine, et al. // *J Am Anim Hosp Assoc.* — 2015. — No. 51. — pp. 205-221.
- Seksel, K. Use of clomipramine in the treatment of anxiety-related and obsessive-compulsive disorders in cats / K. Seksel, M.J. Lindeman // *Aust Vet J.* — 1998. — No. 76. — pp. 317-320.
- Griffith, C.A. Effects of a synthetic facial pheromone on the behavior of cats / C.A. Griffith, E.S. Steigerwald, C.A.T. Buffington // *J Am Vet Med Assoc.* — 2000. — No. 217. — pp. 1154-1156.
- Pryor, P.A. Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor on urine spraying behavior in cats / P.A. Pryor, B.L. Hart, K.D. Cliff, et al. // *J Am Vet Med Assoc.* — 2001. — No. 219. — pp. 1557-1561.
- Dramard, V. Clinical efficacy of L-theanine tablets to reduce anxiety-related emotional disorders in cats: a pilot open-label clinical trial / V. Dramard, L. Kern, J. Hofmans, et al. // *J Vet Behav.* — 2007. — No. 5. — pp. 85-86.
- van Haaften, K.A. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination / K.A. van Haaften, L.R.E. Forsythe, E.A. Stelow, et al. // *J Am Vet Med Assoc.* — 2017. — No. 251. — pp. 1175-1181.
- Sordo, L. Cognitive Dysfunction in Cats: Update on Neuropathological and Behavioural Changes Plus Clinical Management / L. Sordo, D.A. Gunn-Moore // *Vet Rec.* — 2021 Jan. — No. 188(1). — e3. doi: 10.1002/vetr.3. Epub 2021 Jan 12. PMID: 34651755.
- Gunn-Moore, D. Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats / D. Gunn-Moore, K. Moffat, L-A. Christie, E. Head // *J Small Anim Pract.* — 2007. — No. 48. — pp. 546-53. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00386.x>.
- Landsberg, G.M. Cognitive dysfunction in cats: a syndrome we used to dismiss as 'old age' / G.M. Landsberg, S. Denenberg, J.A. Araujo // *J Feline Med Surg.* — 2010. — No. 12. — pp. 837-48.
- Alcántara-López, M.G. Trazodone, an atypical antidepressant with anxiolytic and sedative properties / M.G. Alcántara-López, A.G. Gutiérrez-García, M. Hernández-Lozano, C.M. Contreras // *Arch Neurocienc.* — 2009. — No. 14(4). — pp. 249-257.
- Cuomo, A. Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use / A. Cuomo, A. Bianchetti, A. Cagnin // *Journal of Gerontology and Geriatrics.* — 2021 June. — Vol. 69. — Iss. 2 16. Haria, M. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders / M. Haria, A. Fitton, D. McTavish // *Drugs Aging.* — 1994. — No. 4(4). — pp. 331.
- Stahl, S.M. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug / Stahl S.M. — Published online by Cambridge University Press: 07 November 2014.
- Fagiolini, A. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder / A. Fagiolini, A. Comandini // *CNS Drugs.* — 2012. — No. 26(12). — pp. 1033-1049.
- Fagiolini, A. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder / A. Fagiolini, A. Comandini, M. Catena Dell'Osso, S. Kasper // *CNS Drugs.* — 2012 Dec. — No. 26(12). — pp. 1033-49.
- Khouzam, H.R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions / H.R. Khouzam // *Postgrad. Med.* — 2017. — No. 129. — pp. 140-148.
- Orlando, J.M. Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study / J.M. Orlando, B.C. Case, A.E. Thomson, E. Griffith, B.L. Sherman // *J. Feline Med. Surg.* — 2016. — No. 18. — pp. 476-482.
- Stevens, B.J. Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety / B.J. Stevens, E.M. Frantz, J.M. Orlando, E. Griffith, L.B. Harden et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2016. — No. 249. — pp. 202-207.
- Chea, B., Trazodone: A Review of its pharmacological properties and its off-label use in dogs and cats / B. Chea, M. Giorgi // *American Journal of Animal and Veterinary Sciences.* — 2017. — No. 12 (4). — pp. 188-194.
- Orlando, J.M. Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study / J.M. Orlando, B.C. Case, A.E. Thomson, E. Griffith, B.L. Sherman // *J. Feline Med. Surg.* — 2016. — No. 18. — pp. 476-482.
- Stevens, B.J. Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety / B.J. Stevens, E.M. Frantz, J.M. Orlando, E. Griffith, L.B. Harden et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2016. — No. 249. — pp. 202-207.
- Белоглазов, Д.В. Тразодона сукцинат — новые возможности фармакологической коррекции ситуационных поведенческих отклонений у собак и кошек / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // *Российский ветеринарный журнал.* — 2021. — № 4. — С. 5-13.
- Оробец, В.А. Токсикологическая характеристика нового препарата для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у кошек и собак Экспресс Успокоин® таблетки / В.А. Оробец, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // *Российский ветеринарный журнал.* — 2023. — № 1 — С. 10-18.
- Белоглазов, Д.В. Оценка эффективности нового препарата Экспресс Успокоин® таблетки при ситуационной коррекции поведенческих проблем у собак / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // *Современная ветеринарная медицина.* — 2023. — № 1. — С. 18-22.
- Белоглазов, Д.В. Оценка эффективности нового препарата Экспресс Успокоин® таблетки при ситуационной коррекции поведенческих проблем у кошек / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // *Российский ветеринарный журнал.* — 2023. — № 2 — С. 14-22.
- Елизарова Е.А., Белоглазов Д.В., Зейналов О.А., Мукасеев С.В., Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек / Д.В. Белоглазов, О.А. Зейналов, С.В. Мукасеев // *Российский ветеринарный журнал.* — 2024. — № 3 — С. 27-33.
- Settimo, L. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets / L. Settimo, D. Taylor // *Journal of Psychopharmacology.* — 2018. — No. 32(1). — pp. 96-104.

Для цитирования: Шагова Н.В. Эффективность и безопасность применения противопаразитарного препарата Веприпак® в сравнении с препаратом Бравекто® для профилактики и лечения эктопаразитозов и трансмиссивных заболеваний (бабезиоза) у собак / Н.В. Шагова, Ю.Е. Бордукова, И.А. Платонова, Е.В. Викторова // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 1 — С. 41–48. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-41-48
For citation: Shagova N.V., Bordukova Yu.E., Platonova I.A., Viktorova E.V., Efficacy and safety of the use of the antiparasitic drug Vepripak® in comparison with Bravecto® for the prevention and treatment of ectoparasitosis and vector-borne diseases (babesiosis) in dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 1, pp. 41–48. DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-41-48

УДК: 619: 616.99: 615
DOI 10.32416/2500-4379-2025-1-41-48
RAR

Эффективность и безопасность применения противопаразитарного препарата Веприпак® в сравнении с препаратом Бравекто® для профилактики и лечения эктопаразитозов и трансмиссивных заболеваний (бабезиоза) у собак

Н.В. Шагова¹, главный ветеринарный врач (vetbel83@yandex.ru);
Ю.Е. Бордукова¹, ветеринарный врач — дерматолог (vetbel83@yandex.ru);
И.А. Платонова¹, ветеринарный врач — терапевт (vetbel83@yandex.ru);
Е.В. Викторова², кандидат биологических наук, научный руководитель (eviktorova@vetstem.ru).

¹Ветеринарная клиника «Пантера» (140250 МО, Воскресенский район, пгт. Белоозерский, ул. Коммунальная, д. 7).

²Биотехнологическая компания «VETSTEM» (121205, г. Москва, территория инновационного центра Сколково, Большой бульвар, д. 42, стр. 1).

Эктопаразитозы широко распространены в природе и оказывают отрицательное влияние на здоровье и качество жизни собак, обостряют хронические заболевания и снижают иммунитет. Кроме того, их возбудители являются переносчиками многих природноочаговых заболеваний. Для комплексного и наиболее эффективного лечения и профилактики эктопаразитозов предпочтительно применение препаратов системного действия, именно к такому типу препаратов относится новый лекарственный препарат для ветеринарного применения Веприпак® от компании ООО «Ветстем». Главным действующим веществом препарата Веприпак® является флураланер, обладающий высокой инсектоакарицидной активностью и характеризующийся длительным сроком защитного действия.

Цель данного исследования — сравнить терапевтическую эффективность, безопасность и поедаемость препарата Веприпак®, с аналогичными характеристиками референтного препарата Бравекто®.

Ключевые слова: эктопаразитозы, иксодовые клещи, собаки, бабезиоз, флураланер, Веприпак®, Бравекто®.

Efficacy and safety of the use of the antiparasitic drug Vepripak® in comparison with Bravecto® for the prevention and treatment of ectoparasitosis and vector-borne diseases (babesiosis) in dogs

N.V. Shagova¹, Chief Veterinarian (vetbel83@yandex.ru);
Yu.E. Bordukova¹, veterinarian-dermatologist (vetbel83@yandex.ru);
I.A. Platonova¹, veterinarian-therapist (vetbel83@yandex.ru);
E.V. Viktorova², PhD in Biological Sci., Supervisor (eviktorova@vetstem.ru).

¹ Panther Veterinary Clinic (140250 Moscow Region, Voskresensky District, Beloozersky Village, 7 Kommunalnaya St.)

² Biotechnological company «VETSTEM» (121205, Moscow, the territory of the Skolkovo innovation center, Bolshoy Boulevard, 42, bldg. 1)

Ectoparasitoses are widespread in nature and have a negative impact on their health and quality of life in dogs, exacerbate chronic diseases and reduce immunity. In addition, their pathogens are carriers of many natural diseases. For the complex and most effective treatment and prevention of ectoparasitosis, the use of systemic drugs is most preferable, it is to this type of drugs that the new medicinal product for veterinary use Vepripak® from Vetstem LLC belongs. The main active ingredient of Vepripak® is a fluralaner, which has high insecto-acaricidal activity and is characterized by a long protective period.

The aim of this study is to compare the therapeutic efficacy, safety and digestibility of the drug Vepriak®, with similar characteristics of the reference drug Bravecto®.

Keywords: ectoparasitoses, ixodid ticks, dogs, babesiosis, fluralaner, Vepripak®, Bravecto®.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ДВ — действующее вещество, МТ — масса тела, ЛП — лекарственный/е препарат/ы, ОКА — общеклинический анализ крови, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

Клещи являются одними из наиболее распространенных эктопаразитов у собак. В ветеринарной практике используют большое количество ЛП с инсектицидным и акарицидным действием. Необходимость применения данных препаратов связана с тем, что паразиты способны вызывать тяжелые патологические состояния у животных, а также служат переносчиками опасных заболеваний. Однако не все ЛП доступны владельцам животных и не все обеспечивают должную защиту от эктопаразитов. С целью длительной комплексной и эффективной защиты от эктопаразитов компанией ООО «Ветстем» был разработан ЛП Веприпак®.

Препарат Веприпак® относится к инсектоакарицидным ЛП системного действия. Главным ДВ является флураланер — (4-[5-(3,5-дихлорфенил)-5-(трифторметил)-4Н-изоксазол-3-ил]-2-метил-N-[2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино) этил] бензамид) — инсектоакарицид группы изоксазолина; активен в отношении блох (*Ctenocephalides felis* и *Ctenocephalides canis*) и иксодовых клещей (имаго и личинки *Ixodes ricinus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holocyclus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor variabilis* и *Rhipicephalus sanguineus*), паразитирующих на собаках.

Флураланер воздействует на нервно-мышечные синапсы членистоногих, нарушая передачу нервных импульсов. Этот процесс происходит на уровне рецепторов нейромедиаторов — веществ, которые передают сигналы между нервными клетками. Препарат блокирует работу двух ключевых рецепторов: рецептора ГАМК и глутаматного, что приводит к параличу и гибели эктопаразитов. После перорального введения ЛП флураланер легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и достигает системного кровотока; максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 дня, биодоступность препарата составляет 20...27 %, прием корма ускоряет всасывание. Выводится флураланер медленно, преимущественно в неизменной форме с фекалиями (~90 % дозы) и частично с мочой, период полувыведения — 12 суток. Препарат начинает действовать уже через 4 ч после приема, и блохи погибают в течение 8 ч после того, как прикрепятся к собаке, клещи — через 12 ч. Флураланер также обладает защитным эффектом, предотвращая повторное заражение собаки эктопаразитами. Он сохраняет свою активность в течение длительного времени, защищая

собаку от блох и клещей на протяжении нескольких недель. Гибель блох происходит до откладки яиц, что предупреждает контаминацию помещений яйцами и личинками.

Пилотное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Веприпак® было проведено с 16 апреля 2024 года по 20 июля 2024 года. В исследовании участвовало 30 собак от 1 года до 9 лет, препарат применяли однократно в дозах 500 мг или 1000 мг в зависимости от МТ животного, контрольная группа отсутствовала. При даче препарата отмечена его хорошая поедаемость. В течение всего периода ветеринарного контроля изменений в физиологическом статусе собак не выявлено, значимых отклонений по биохимическим и общеклиническим показателям крови не отмечено. Инфестация блохами и клещами в течение данного периода отсутствовала, клинического проявления бабезиоза не было. По результатам первичного дерматологического осмотра и результатам соскоба у двух собак установлен диагноз демодекоз: наблюдались клинические признаки демодекоза, в соскобе обнаружены имаго, нимфы и яйца клеща клеща *Demodex canis*. При повторном дерматологическом осмотре на 14-й день после применения препарата Веприпак® в соскобах *Demodex canis* не обнаружен. Эффективность лечения составила 100 %.

В представленной статье отражены результаты сравнительного клинического исследования (в течение 12-ти недель) эффективности в отношении эктопаразитов, безопасности и поедаемости препарата Веприпак® и референтного препарата Бравекто®.

Цель исследования

Сравнить терапевтическую эффективность, безопасность и поедаемость препарата Веприпак®, предназначенного для профилактики и лечения инфестаций блохами и клещами, а также инфекционных заболеваний и дерматитов, вызванных паразитарной инвазией, с аналогичными характеристиками референтного препарата Бравекто®.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В период с 09 сентября по 02 декабря 2024 года было проведено официально зарегистрированное открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное в параллельных группах клиническое исследование ветеринарного препарата Веприпак®, предназначенного для профилактики и лечения инфестаций блохами и клещами, на основе флураланера.

Место проведения исследования. Ветеринарная клиника «Пантера» (140205, Московская область, городской округ Воскресенск, пгт. Белозерский, улица Коммунальная, д. 7).

Животные. В исследование включили 29 собак (обоих полов) в возрасте от 1 года до 10 лет, содержащихся в местности, неблагополучной по эктопаразитозам.

Критерии включения животных в исследование: клинически здоровые, вакцинированные собаки старше двух месяцев, находящиеся под угрозой заражения эктопаразитами, в том числе иксодовыми клещами, а также животные с диагностированным эктопаразитозом (блохи, клещи, в том числе *Otodectes cynotis*, *Demodex canis*).

Критерии невключения животных в исследование: применение других средств от эктопаразитов; диагностированный бабезиоз; вакцинация против бабезиоза; сопутствующие онкологические процессы; клинические признаки острых системных заболеваний.

Условия содержания животных. Клинические исследования проводили в условиях питомника (личного хозяйства); все собаки были ранее вакцинированы, клинически здоровы, осмотрены ветеринаром, содержались в отдельных изолированных вольерах со свободным доступом к еде; кормление — 2 раза в день идентичными сухими кормами в дозах, рекомендуемых производителем кормов. Доступ к воде был свободный.

Исследуемый препарат. Веприпак® — инсектоакарицидный ЛП системного действия на основе флуранелера.

Лекарственная форма: жевательные таблетки коричневого цвета округлой формы с гладкой или слегка шероховатой поверхностью, возможно наличие вкраплений.

Организация-разработчик: ООО «ВЕТСТЕМ» (121205, Россия, г. Москва).

Препарат сравнения (референтный препарат). Бравекто® (MSD Animals Health) — инсектоакарицидный ЛП системного действия на основе флуранелера.

Лекарственная форма: жевательные таблетки от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, округлой формы, с гладкой или слегка шероховатой поверхностью, возможно наличие вкраплений.

Формирование групп и порядок применения препарата. Животных рандомно по принципу аналогов распределили на две основные группы: опытную и контрольную (табл. 1). Собак каждой группы раз-

делили на две подгруппы с учетом МТ животных и дозы препарата/ ДВ (500 мг и 1000 мг).

Препарат Веприпак® применяли перорально однократно в дозах 500 и 1000 мг в соответствии с МТ животных во время кормления или незадолго до/ после него. Не допускалось разламывание и деление жевательных таблеток для подбора дозы. В группе контроля по аналогичной схеме применяли референтный препарат Бравекто®: перорально однократно в дозах 500 и 1000 мг в соответствии с МТ животных.

Оценка эффективности. Эффективность и переносимость оценивали комплексно с учетом данных осмотра, результатов ОАК и БАК, ПЦР-диагностики. Проводили оценку:

- общего состояния, общеклинических и биохимических показателей крови после однократного применения препарата Веприпак® в сравнении с референтным препаратом Бравекто®;
- профилактической эффективности препарата Веприпак® в течение 12 недель при однократном пероральном введении в отношении блох и иксодовых клещей в сравнении с референтным препаратом Бравекто®;
- вероятности заражения собак бабезиозом и возникновения у собак клинического проявления бабезиоза в течение 12 недель после однократного применения препарата Веприпак® и референтного препарата Бравекто®;
- выживаемости иксодовых клещей на теле собаки при искусственном заражении спустя 20...26 дней после однократного применения препарата Веприпак® и референтного препарата Бравекто®;
- переносимости ЛП Веприпак® и возникновение нежелательных реакций при его приеме в течение 84-дневного периода наблюдений;
- поедаемости и вкусовой привлекательности препарата Веприпак® в сравнении с референтным препаратом Бравекто®.

Статистическая обработка. Полученные результаты обработаны статистически общепринятыми методами. Нормальность распределения оценена с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случаях нормального распределения использованы параметрические методы статистики (критерий Стьюдента, ANOVA); при распределении, отличном от нормального, использованы методы непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Вилкоксона).

1. Порядок применения препаратов в группах The application order of drugs in groups

Группа	Подгруппа	Число животных	МТ животных, кг	Применяемый препарат	Содержание ДВ, мг
1-я (опытная)	1	10	10,1...20	Веприпак®	500
	2	10	20,1...40	Веприпак®	1000
2-я (контрольная)	3	5	10,1...20	Бравекто®	500
	4	4	20,1...40	Бравекто®	1000

При межгрупповом сравнении использован точный критерий Фишера. Различия между группами считаются статистически значимыми, если значение p не превысит 0,05.

Результаты

Общее клиническое состояние. В течение всего периода наблюдения отклонений в физиологическом статусе у собак не выявлено, изменений в пищеварительной и выделительной функциях не наблюдали, раздражения слизистой ротовой полости не отмечалось. Нежелательных или побочных эффектов (отдышка, аритмия, асцит, отеки, дисрегуляция мочеиспускания и т.д.) в течение всего периода наблюдений не было. Не было зафиксировано каких-либо проявлений аллергических реакций, снижения аппетита и временной гипертермии. Поедаемость препарата Веприпак® была хорошей: таблетка захватывалась сразу и съедалась полностью.

Динамика общеклинических и биохимических показателей крови. Отбор проб крови для ОАК и БАК проводили до применения препаратов, на 4-й, 14-й, 28-й день и далее каждые 28 дней до достижения 84-го дня. Оценивали общеклинические показатели крови (гематокрит, содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; лейкоформулу) и биохимические показатели (общий белок, альбумин, глюкозу, АсАТ, АлАТ, ЩФ, мочевины, креатинин, общий и прямой билирубин).

Основные гематологические показатели в течение всего периода наблюдений существенно не изменялись и критически не отклонялись от референтных значений лаборатории (табл. 2). В обеих группах была отмечена тенденция к незначительному повышению содержания эритроцитов, гемоглобина. При этом исходный уровень гемоглобина был немного выше референтных значений в группе 2 (препарат Бравекто®). Также стоит отметить исходно повышенный (выше референтной нормы) уровень эозинофилов в обеих группах, который возрастал постепенно в течение периода наблюдений.

2. Динамика гематологических показателей собак Dynamics of hematological parameters of dogs

Показатель	Норма [#]	Даты контроля						Группа
		до применения	4 дня	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	
Эритроциты, млн/мкл	5,6...8	7,7±0,2	7,7±0,2	8,0±0,2	7,9±0,2	8,1±0,2	8,1±0,1	Веприпак®
		7,8±0,1	7,8±0,1	8,0±0,1	8,1±0,2	8,1±0,2	7,9±0,1	Бравекто®
Гемоглобин, г/л	120...180	180,2±4,8	179,8±5,	187,1±5,4	184,2±4,8	192,6±5,4	193,6±3,6	Веприпак®
		187,3±4,6	187,3±4,6	191,2±2,6	189,3±5,3	196,7±4,4	190,3±4,6	Бравекто®
Гематокрит, %	38...55	50,4±1,3	50,2±1,4	52,2±1,4	52,1±1,3	53,7±1,4	53,8±1,0	Веприпак®
		51,9±1,2	51,4±1,03	52,9±0,5	53,3±1,4	54,3±1,1	52,8±1,1	Бравекто®
Лейкоциты, тыс/мкл	6...16	12,2±0,7	13,1±0,8	12,3±1,1	11,9±0,8	10,5±0,5	11,2±0,7	Веприпак®
		12,8±1,5	14±2,4	12,5±1,7	10,8±1,2	11,1±1,0	11,7±1,0	Бравекто®
Нейтрофилы, %	0...70	73,2±1,6	72,6±1,9	62,3±2,3	66,6±2,2	61,8±2,3	62,9±2,7	Веприпак®
		68,3±2,8	66,8±4,3	60,7±3,8	69,2±3,8	61,9±3,0	67,6±4,4	Бравекто®
Эозинофилы, %	0...5	10,1±1,4	11±1,4	13,5±1,9	12,3±1,5	16,1±1,6**	15,0±1,9**	Веприпак®
		11,6±3,0	14,2±5,0	15,6±4,0	10,6±2,0	14,6±2,1	12,9±3,5	Бравекто®
Моноциты, %	2...7	0,5±0,2	1±0,3	1,8±0,3	2±0,5	1,6±0,4	1,4±0,5	Веприпак®
		0,4±0,2	0,1±0,1	2,3±0,6	1,7±0,8	1,3±0,7	0,1±0,1	Бравекто®
Базофилы, %	0...1	0±0	0,2±0,08	0±0	0,5±0,17	0±0	0,2±0,1	Веприпак®
		0±0	0,1±0,1	0±0	0,3±0,2	0,1±0,1	0±0	Бравекто®
Лимфоциты, %	12...30	16,3±1,2	15,2±1,4	22,5±1,3**	18,4±1,3	20,5±1,2*	20,5±1,4*	Веприпак®
		19,7±2,2	18,7±2,1	21,4±1,2	18,2±2,8	22,1±2,6	19,4±2,7	Бравекто®
Тромбоциты, тыс/мкл	160...550	225,8±17,9	228±16,5	242,8±14,8	258,3±20,2	226,5±17,4	243,2±10,1	Веприпак®
		201,3±22,3	229,3±27,3	212,6±19,7	232,6±16,1	218,1±14,3	222,1±10,6	Бравекто®

[#] референтные значения лаборатории;

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем данного показателя;

** $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем данного показателя.

В группе 1 (препарат Веприпак®) доля эозинофилов достоверно возросла с 10,1±1,4 % до 16,1±1,6 % и 15,0±1,9 % (p<0,01) к 56-му и 84-му дню наблюдений, соответственно. В группе 2 (препарат Бравекто®) заметное увеличение доли эозинофилов наблюдалось уже через 2 недели (с 11,6±3,0 % до 15,6±4,0 %). Рост эозинофилов наблюдался только у части животных в группах. Поскольку такое явление обнаружено в обеих группах, нельзя исключать влияния других внешних факторов и индивидуальной реактивности организма.

Других клинически значимых изменений указанных показателей не выявлено. Статистически значимых межгрупповых различий не установлено.

В ходе клинических испытаний в обеих группах отмечена стабильность биохимических показателей крови (табл. 3): все они находились в границах референсных значений, кроме ЩФ. В обеих группах зафиксировано обратимое повышение значений данного показателя со 2-й недели наблюдения. Повышение было несущественным, клинических симптомов

нарушения работы желудочно-кишечного тракта или других заболеваний не наблюдалось. Можно оценить данное изменение ЩФ как клинически не значимое.

Других отклонений не выявлено. Статистически значимых межгрупповых различий не установлено.

Профилактическая эффективность. Ежедневно в течение 12 недель после однократного применения ЛП Веприпак® и Бравекто® были проведены осмотры собак с целью выявления клещей и блох. Тщательно осматривали голову, шею, спину, бока, живот, область паха; при необходимости (например, у собак с длинной шерстью) шерсть расчесывали для облегчения обнаружения эктопаразитов.

В группе 1 до применения препарата Веприпак® при осмотре были обнаружены иксодовые клещи у двух собак, в группе 2 до применения препарата Бравекто® — у трех собак. Суммарно клещи были обнаружены у 17,2 % животных выборки (5 из 29). Наличие клещей на теле животных свидетельствует о существующей угрозе заражения. Далее в течение

3. Динамика биохимических показателей Dynamics of biochemical parameters

Показатель	Норма [#]	Даты контроля						Группа
		до применения	4 дня	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	
Общий белок, г/л	55...73	66,8±1,2	66,5±1,1	73,3±1,2	67,4±1,0	68,4±1,7	67,5±1,3	Веприпак®
		70,1±1,0	69,9±0,9	74,3±1,7	70,6±1,3	67,2±0,9	68,7±1,5	Бравекто®
Альбумин, г/л	25...39	28,1±0,7	28,3±0,7	30,4±0,7	29,2±0,9	31,2±0,5	30,2±0,5	Веприпак®
		30,4±0,7	30,7±0,8	31,7±0,8	31,7±0,6	31,2±0,7	30,9±0,8	Бравекто®
ЩФ, еД/л	10...70	50,8±7,5	62,9±4,9**	60,0±4,6**	83,5±17,0**	70,9±5,1**	43,1±5,2	Веприпак®
		42,2±6,9	56,7±9,1**	49,1±6,4*	57,7±7,1**	61,4±13,9	44,3±6,9	Бравекто®
АсАТ, ед/л	8...42	29,5±1,8	37,4±3,2	32±2,3	32,6±2,9	36,4±3,8	30,0±2,	Веприпак®
		31,3±2,6	28,1±1,9	29±2,3	28,4±2,5	24,8±2,7	28±4,2	Бравекто®
АлАТ, ед/л	10-58	50,2±10,2	48,4±9,6	48,5±11,1	62,6±19,9	52,3±18,3	46,1±13,9	Веприпак®
		39,3±4,5	36,6±3,6	36,0±4,1	46,3±10,8	31,6±2,9	30,8±2,9	Бравекто®
Мочевина, ммоль/л	3,5...9,2	3,7±0,3	5,1±0,3	4,4±0,4	5,0±0,4	5,4±0,3	6,1±0,4	Веприпак®
		4,7±0,4	6,6±0,5	5,0±0,4	5,1±0,4	6,1±0,9	6,0±0,7	Бравекто®
Креатинин, мкмоль/л	54...138	94,2±2,8	98,4±2,5	98,2±2,9	88,4±4,6	97,3±2,7	97,4±2,9	Веприпак®
		104,2±4,2	110,8±4,4	104,1±3,1	91,6±3,3	107,8±4,5	99,8±2,3	Бравекто®
Глюкоза, ммоль/л	3,3...6,3	3,5±0,1	3,5±0,1	4,7±0,2	4,2±0,1	4,3±0,2	4,3±0,1	Веприпак®
		3,3±0,2	3,2±0,1	4,4±0,1	4,0±0,1	4,2±0,2	4,6±0,2	Бравекто®
Общий билирубин, мкмоль/л	<13	1,8±0,1	1,8±0,1	1,8±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1	1,7±0,1	Веприпак®
		2,3±0,3	2,4±0,3	1,8±0,2	1,8±0,2	1,8±0,1	1,8±0,1	Бравекто®
Прямой билирубин, мкмоль/л	<5,5	0,7±0,1	1,1±0,1	0,5±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,6±0,1	Веприпак®
		0,7±0,07	1,3±0,08	0,5±0,08	0,8±0,12	0,9±0,07	1,1±0,22	Бравекто®

[#] референтные значения лаборатории;

* p<0,05 по сравнению с исходным уровнем данного показателя;

** p<0,01 по сравнению с исходным уровнем данного показателя.

4. Динамика выживаемости иксодовых клещей при искусственном заражении после применения препаратов Веприпак® и Бравекто®

The dynamics of ixodes ticks survival in case of artificial infection after the use of Vepripak® and Bravecto®

Группа	Число зараженных собак	Искусств заражение, общее число клещей	Общее количество клещей и их характеристика							
			через 4 ч		через 8 ч		через 12 ч		через 24 ч	
			живые	неживые	живые	неживые	живые	неживые	живые	неживые
Группа 1	3	15	1**	3	1**	1	0	1	0	0
Группа 2	3	15	2*	4	1**	2	0	0	0	0

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным количеством живых клещей (точный метод Фишера);

** $p < 0,01$ по сравнению с исходным количеством живых клещей (точный метод Фишера).

12 недель наблюдения на теле собак обеих групп клещи выявлены не были. На протяжении всего периода наблюдений у собак группы 1 и группы 2 блошиной инвазии или других эктопаразитозов не наблюдали, клинические проявления бабезиоза отсутствовали.

Полученные результаты показали высокую эффективность препарата для ветеринарного применения Веприпак® против эктопаразитов, даже в условиях местности, неблагоприятной по эктопаразитозам.

Число случаев заражения бабезиозом. Была проведена оценка числа положительных результатов ПЦР-диагностики на бабезиоз (суммарно и за каждый период 14...28 дней) в сравнении с препаратом-референтом Бравекто®. ПЦР-диагностика на бабезиоз выполнялась при формировании групп (до применения препаратов), на 3...4-й, 14-й, 28-й день и далее каждый 28-й день до достижения 84-го дня. Финальная точка: 84-й день после применения препарата Веприпак® и референтного препарата Бравекто®. При искусственном заражении клещами кровь для ПЦР-диагностики на бабезиоз брали через 48 ч после нанесения иксодовых клещей на тело собак.

Результаты ПЦР-диагностики на бабезиоз во всех временных точках у всех собак были отрицательными. Таким образом, не было выявлено случаев заражения бабезиозом в обеих группах в течение 12 недель наблюдения, что свидетельствует о сопоставимой эффективности двух препаратов: исследуемого препарата Веприпак® и референтного препарата Бравекто®.

Выживаемость иксодовых клещей при искусственном заражении. На 26-е сутки после применения препаратов Веприпак® и Бравекто® оценили выживаемость иксодовых клещей при искусственном заражении (табл. 4). Искусственному заражению подверглись по 3 собаки из каждой группы. На тело каждой собаки было «посажено» по 5 живых иксодовых клещей. Выживаемость клещей фиксировали в течение 24 ч после принудительного/искусственного заражения: через 4, 8, 12 и 24 ч.

Жизнеспособность клещей оценивали визуально по подвижности конечностей и активному перемещению. Отсутствие клещей на теле собаки расценивали как их гибель. В группе 1 (препарат Веприпак®)

через 4 ч погибло 93,4 % клещей (14/15), через 8 ч показатель оставался таким же (93,4 % или 14/15) и достиг 100 % через 12 и 24 ч после введения ЛП. Эффективность уничтожения клещей в группе 2 (препарат Бравекто®) составила через 4 часа 86,6 % (13/15), через 8 ч — 93,4% (14/15) и достигла 100 % через 12 и 24 ч после введения ЛП.

Таким образом, применение препаратов Веприпак® и Бравекто® вызывает гибель 100 % иксодовых клещей в течение первых суток после их попадания на кожу/тело собаки. Причем за первые 4 ч погибли 86...93% клещей. Эффективность препаратов Веприпак® и Бравекто® сопоставима.

Поедаемость и вкусовая привлекательность ЛП. Препарат Веприпак® в форме жевательной таблетки предлагался каждой собаке к самостоятельному поеданию. За каждой собакой непрерывно наблюдали в течение 1 ч после применения препарата, чтобы определить, не «выплюнет» ли собака жевательную таблетку. У всех 20 собак отмечали добровольное поедание целой таблетки в течение менее 1 мин. Таким образом, поедаемость и вкусовую привлекательность препарата Веприпак® можно оценить как хорошую.

В контрольной группе отмечалась более низкая скорость поедания жевательной таблетки. Собаки сначала долго принюхивались, пытались ее облизать, таблетка захватывалась не сразу. Самостоятельное поедание таблетки Бравекто® зафиксировано у 8 собак из 9 (88,9 %). В одном случае собака «выплюнула» предложенную таблетку после разгрызания, далее этому животному препарат Бравекто® задавался принудительно.

Саливации при поедании жевательных таблеток не отмечалось ни в одной из групп. Признаков раздражения слизистой оболочки ротовой полости не выявлено.

Нежелательные эффекты. При применении препарата Веприпак® и референтного препарата Бравекто® нежелательных явлений, побочных эффектов не отмечено.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, инсектоа-карицидная эффективность препарата Веприпак®

не уступает эффективности референтного препарата Бравекто®. Однократное применение как ЛП Веприпак®, так и ЛП Бравекто® обеспечивает надежную защиту против иксодовых клещей, что предупреждает возникновение бабезиоза в течение 12 недель после применения данных средств. Препарат Веприпак® вызывает гибель 93,4 % иксодовых клещей в течение первых 4 ч после заражения, 100%-ю гибель в течение 12 ч (по результатам теста с искусственным заражением), что сопоставимо с эффективностью, полученной при применении референтного препарата Бравекто®: 86,6 % и 100 %, соответственно. За весь период наблюдения клинические проявления или положительные результаты ПЦР-тестов на бабезиоз отсутствовали в обеих группах. Случаев блошиной инвазии или других эктопаразитозов также не было зафиксировано за весь 12-недельный период наблюдения.

Препарат Веприпак® обладает хорошей вкусовой привлекательностью и самостоятельно поедается собаками. Можно отметить, что исследуемый ЛП обладает лучшей вкусовой привлекательностью, чем препарат группы контроля. Нежелательные явления, включая местные реакции, а также клинически значимые изменения в физиологическом состоянии животных при применении препарата Веприпак® не отмечены.

Динамика основных общеклинических и биохимических показателей крови свидетельствует о хорошей переносимости препарата Веприпак® собаками. Переносимость референтного препарата Бравекто® также можно оценить как хорошую. Нежелательных явлений, а также значимых изменений основных общеклинических и биохимических показателей крови не выявлено. В обеих группах можно отметить лишь увеличение содержания эозинофилов у некоторых животных, что привело к повышению среднего показателя по группе примерно на 5 %. Клинически данное изменение доли эозинофилов никак не проявлялось: отклонений в общем состоянии собак, признаков зуда (алопеции, расчесы), конъюнктивита или других клинических симптомов аллергии не наблюдалось. Поскольку нельзя исключить реакцию отдельных собак на другие внешние факторы, то сделать однозначный вывод о стимулирующем влиянии препаратов Веприпак® и Бравекто® на уровень эозинофилов затруднительно.

Таким образом, при однократном применении эффективность и переносимость препарата Веприпак® сопоставима с эффективностью и переносимостью референтного препарата Бравекто®.

Заключение

Проведенное клиническое исследование полностью подтвердило результаты предварительного исследования и показало высокую эффективность и безопасность применения лекарственного препарата для ветеринарного применения Веприпак® для профилактики эктопаразитозов, а также инвазионных трансмиссивных заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами. С учетом предварительного (пилотного) исследования общий период наблюдения за животными составил около 8 месяцев. Доказано, что однократная пероральная доза исследуемого ЛП Веприпак®, подобранная в соответствии с МТ собак, проявляет инсектоакарицидное действие в отношении иксодовых клещей и блох в течение 12 недель (84 дней). Эффективность и безопасность ЛП Веприпак® сопоставима с эффективностью и профилем безопасности референтного препарата Бравекто®.

Конфликт интересов

Производителем препарата Веприпак® и спонсором данного исследования является компания ООО «Ветстем». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику.

Библиография

1. Gassel, M. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity / M. Gassel, C. Wolf, S. Noack, H. Williams, T. Ilg // *Insect Biochem Mol Biol.* — 2014. — pp. 111-24. Doi: 10.1016/j.ibmb.2013.11.009.
2. Walther, F.M. The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs / F.M. Walther, M.J. Allan, R.K. Roepke, M.C. Nuernberger // *Parasit Vectors.* — 2014. — 7:84. Doi: 10.1186/1756-3305-7-84.
3. Walther, F.M. Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration / F.M. Walther, A.J. Paul, M.J. Allan, R.K. Roepke, M.C. Nuernberger // *Parasit Vectors.* — 2014. — No.7. — pp. 86. Doi: 10.1186/1756-3305-7-86.
4. Kilp, S. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration / S. Kilp, D. Ramirez, M.J. Allan, R.K. Roepke, M.C. Nuernberger // *Parasit Vectors.* — 2014. — No. 7. — pp. 85. Doi: 10.1186/1756-3305-7-85.
5. Meadows, C. A randomized, blinded, controlled USA field study to assess the use of fluralaner tablets in controlling canine flea infestations / C. Meadows, F. Guerino, F. Sun // *Parasit Vectors.* — 2014. — No. 7. — pp. 375. Doi: 10.1186/1756-3305-7-375.
6. Taenzler, J. Prevention of transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs treated orally with fluralaner chewable tablets / J. Taenzler, J. Liebenberg, R.K. Roepke, A.R. Heckerth // *Parasit Vectors.* — 2015. — No. 8. — pp. 305. Doi: 10.1186/s13071-015-0923-1.
7. Pfister, K. Systemically and cutaneously distributed ectoparasitocides: a review of the efficacy against ticks and fleas on dogs / K. Pfister, R. Armstrong // *Parasit Vectors.* — 2016. — No. 9(1). — pp. 436. Doi: 10.1186/s13071-016-1719-7.

ЭФФЕКТИВНО ■ БЕЗОПАСНО ■ БЕЗОПАСНО ■

VET
STEM
pharma&cell



ФЛУРАЛАНЕР



Инсектицидное и акарицидное средство системного действия в форме жевательных таблеток. Предназначен для собак всех пород.

Веприпак

Препарат Веприпак применяется для лечения и профилактики блошиной инвазии у собак; в комплексной терапии аллергического дерматита, вызванного блохами; акарозов, вызванных иксодовыми клещами; для лечения демодекоза, саркоптоза и отодектоза; для снижения риска возникновения бабезиоза

МГ	вес собаки
112,5	2-4,5
250	4,5- 10
500	10-20
1000	20-40
1400	40-56

ДОКАЗАННАЯ ЗАЩИТА СОБАКИ
ОТ БЛОХ И КЛЕЩЕЙ!



НАЧИНАЕТ СВОЕ ДЕЙСТВИЕ уже через 4 часа после применения



БЕЗОПАСЕН при контакте для людей



ЗАЩИТА ОТ ЭКТОПАРАЗИТОВ сроком 12 недель. Проверено клиническими исследованиями



ЗАЩИЩАЕТ УЖЕ ЧЕРЕЗ 8 ЧАСОВ от блох, через 12 часов - от клещей



САМАЯ ДОСТУПНАЯ ЦЕНА среди флураланеров



МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ при пищевой аллергии



УДОБНАЯ ФОРМА ВЫПУСКА – жевательные таблетки со вкусом мяса



УСВОЯЕМОСТЬ не зависит от кормления животного



ИНДИВИДУАЛЬНАЯ УПАКОВКА для каждой таблетки



ОСОБЕННО РЕКОМЕНДОВАН животным с постоянным грумингом



МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ БЕРЕМЕННЫМ и лактирующим самкам

VET
STEM
pharma&cell

Москва, территория Сколково
инновационного центра,
Большой бульвар, д. 42, стр. 1, пом. 209

+7 (495) 768-08-49
+7 (926) 028-08-49
vetstem.ru, info@vetstem.ru

Sk Участник

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Кормление собак с ожирением кормами для снижения веса в среднем не влечет дополнительных расходов

A. J. German, J. Luxmore*, S. L. Holden*, P. J. Morris†, and V Biourge‡

* Кафедра ожирения и эндокринологии, Ливерпульский университет, кампус Лихерст, Нестон, Уиррал CH64 7TE

† Центр кормления животных WALTHAM, Freeby Lane, Waltham on the Wolds, Мелтон Моубрей, LE144RT

‡ Исследовательский центр Royal Canin, B.P.4 — 650 Avenue de la Petite Camargue, 30470 Эмарг, Франция

Текущий адрес S. L. Holden: Crown Pet Food Ltd., Oak Tree Meadow, Blackworthy Road, Castle Cary, BA7 7PH

Цели: стоимость кормления специальными рационами для снижения веса может удерживать владельцев собак с ожирением от начала кормления животных по программе снижения веса. Цель настоящего исследования — сравнить среднюю стоимость кормов для снижения веса и кормов, применявшихся ранее.

Материалы и методы: была вычислена среднесуточная стоимость корма до и во время снижения веса для 22 собак с ожирением, успешно завершивших программу снижения веса.

Результаты: медиана стоимости корма до снижения веса составила £0,52 в день (£0,24–3,31 в день) при учете только основного корма и £0,64 в день (£0,26–3,31 в день) при учете основного и дополнительного корма (остатки со стола и лакомства). Медиана стоимости корма во время снижения веса составила £0,90 в день (£0,26–1,36 в день), дополнительного корма не давали. Средняя стоимость ежедневного кормления во время снижения веса не отличалась от стоимости кормления до начала снижения веса как с учетом ($p = 0,425$), так и без учета ($p = 0,222$) дополнительного корма.

Клиническая значимость: знание, что средняя стоимость обычного кормления значительно не отличается от стоимости кормления по программе снижения веса, может помочь ветеринарным врачам убедить владельцев собак с ожирением начать программу снижения веса.

Feeding obese dogs during weight loss is on average cost-neutral

A. J. German, J. Luxmore*, S. L. Holden*, P. J. Morris†, and V. Biourge‡

* Department of Obesity and Endocrinology, University of Liverpool, Leahurst Campus, Neston, Wirral CH64 7TE

† The WALTHAM Centre for Pet Nutrition, Freeby Lane, Waltham-on-the-Wolds, Melton Mowbray, LE14 4RT

‡ Royal Canin Research Center, B.P.4 — 650 Avenue de la Petite Camargue, 30470 Aimargues, France

S. L. Holden's current address is Crown Pet Food Ltd., Oak Tree Meadow, Blackworthy Road, Castle Cary, BA7 7PH

Objectives: The cost of feeding a purpose-formulated weight loss diet may deter owners of obese dogs from proceeding with a weight loss programme. The current study aimed to compare average food costs during weight loss with those before weight loss.
Materials and methods: Average daily food costs, for before and during weight loss, were calculated in 22 obese dogs that had successfully completed weight management.

Results: The median food cost before weight loss was £0,52/day (£0,24–3,31/day), for main meal only, and £0,64/day (£0,26–3,31/day) for main meal and additional food (table scraps and treats).

The median food cost during weight loss was £0,90/day (£0,26–1,36/day), and no additional food was given. The average daily feeding costs during weight loss did not differ from pre-weight-loss costs, either with ($P=0,425$) or without ($P=0,222$) the additional food included.

Clinical significance: Knowledge that average diet costs do not significantly differ from food costs prior to weight loss may help veterinarians to persuade owners to enrol obese dogs in a weight management programme.

Введение

Ожирение собак — проблема, вызывающая значительное беспокойство [2], и для лечения обычно применяются диеты специального состава с целью контролируемого снижения веса [3, 5]. Результаты снижения веса хорошо известны [3, 5], как и польза [4, 7, 11, 13]. Однако многие владельцы собак с избыточным весом и ожирением даже не пытаются

следовать плану снижения веса, несмотря на неоспоримые доказательства его пользы [German and Holden, неопубликованные наблюдения]. Распространенная причина, называемая как владельцами, так и ветеринарными врачами, заключается в предполагаемой стоимости кормления специальными кормами для снижения веса [German and Holden, неопубликованные наблюдения]. Обычно такие корма представляются более дорогими, чем стандарт-

ные поддерживающие корма, что может удерживать владельцев от начала такой программы. Однако основания для такого мнения неясны, так как исследований по оценке стоимости кормления собак с ожирением не опубликовано. Таким образом, целью настоящего исследования было сравнение стоимости кормления собак с ожирением во время программы снижения веса и прежнего кормления до начала такой программы.

Материалы и методы

В это исследование включили собак, направленных для обследования и лечения ожирения в клинику по контролю веса Royal Canin, Ливерпульский университет. Годными для исследования признавались собаки, завершившие программу снижения веса и достигшие установленного целевого веса, общее состояние которых оставалось хорошим до и во время снижения веса, а также были доступны точные данные о кормлении до снижения веса. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями по этике исследований на животных Ливерпульского университета и одобрено Комитетом по этике Ливерпульского университета (RETH000353) и комитетом по этике WALTHAM. Владельцы всех участвовавших животных дали информированное письменное согласие.

Во всех случаях применялась программа снижения веса, описанная ранее [3, 5], состоявшая из ограничения энергии рациона и повышения активности.

Собак кормили одним из трех специальных кормов для снижения веса: сухим кормом с высоким содержанием белка и клетчатки (ББВК) (Satiety Support, Royal Canin); сухим кормом с высоким содержанием белка и умеренным содержанием клетчатки (ВБУК) (Obesity Management dry, Royal Canin); и влажным кормом с высоким содержанием белка и умеренным содержанием клетчатки (ВБУК) (Obesity Management Moist, Royal Canin). Владельцы взвешивали все порции корма на электронных кухонных весах, чтобы гарантировать точность размера порции. Кроме того, владельцы вели дневник в течение всей программы, куда записывали рацион и активность животного. Собак взвешивали каждые 7–21 день и при необходимости вносили изменения в план кормления [3, 5].

Вычисляли среднюю суточную стоимость корма в британских фунтах до и во время снижения веса. Владельцы предоставляли подробную информацию о корме, который использовался до начала программы снижения веса (типе и количестве основного корма, а также дополнительных кормах, таких как остатки со стола или лакомства), ежедневно. Кроме того, рассматривали дневники снижения веса, чтобы определить общее количество потребленного корма на протяжении всей программы снижения веса. Ни одна из собак не получала дополнительного кор-

ма в это время. После этого определяли среднюю суточную стоимость кормления во время программы снижения веса, разделив полную стоимость всех дававшихся кормов на длительность программы. Чтобы определить стоимость корма, определяли наименьшие цены на основные корма в Великобритании (включая корма, использовавшиеся для снижения веса) и любые лакомства для собак путем поиска в Интернете [8]. Для оценки стоимости всех продуктов для человека использовали информацию на сайте супермаркета в Великобритании [12]. Статистический анализ проводили при помощи компьютерной программы (Stats Direct версии 2.6.8; Stats Direct Ltd.). Учитывая тот факт, что распределение некоторых наборов данных отличалось от нормального (с использованием критерия Шапиро-Уилка), среднюю суточную стоимость до и во время программы снижения веса сравнивали с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона. Значимостью считали $p < 0,05$.

Результаты

В это исследование включили 22 собаки разных пород, медиана возраста — 71 (26–168) месяцев. Среди них было 14 кобелей (все кастрированные) и 8 сук (7 кастрированных). Медиана длительности программы снижения веса составила 291 (89–824) день, а медиана снижения веса за это время — 26 % (10–44 %). Медиана потребления энергии (обменной энергии) во время программы потери веса составила 291 кДж/кг^{0,75}/сут (197–310 кДж/кг^{0,75}/сут; — 60 ккал/кг^{0,75}/сут, 47–74 ккал/кг^{0,75}/сут). Подробности кормления до и во время программы снижения веса представлены в таблице. До начала снижения веса собак кормили по-разному, в том числе стандартными поддерживающими кормами для взрослых животных ($n = 8$), сухими поддерживающими «легкими» кормами ($n = 4$), пищей для людей ($n = 1$), лечебными кормами, предназначенными для снижения веса ($n = 7$), и другими лечебными кормами ($n = 2$). Дополнительные корма включали специальные лакомства для собак, а также различную человеческую пищу (таблица). Хотя стоимость дополнительных продуктов была умеренной (медиана £0,11/сут, диапазон £0,00–0,90), они значительно увеличивали стоимость корма в сутки ($p < 0,001$). Тринадцать собак кормили исключительно сухим кормом ББВК на протяжении программы снижения веса, 8 собак получали исключительно сухой корм ВБУК, а одна собака — сочетание сухого и влажного корма ВБУК. По словам владельцев, они не давали дополнительных продуктов во время программы снижения веса.

Суточная стоимость корма до снижения веса варьировала сильнее (диапазон £0,26–3,31), чем стоимость во время снижения веса (£0,26–1,36), если включали стоимость дополнительного кор-

Таблица. Сравнение суточной стоимости кормления до и во время программы снижения веса

	До снижения веса	Во время снижения веса	P
Основной корм	Поддерживающий (8) ¹ Поддерживающий «легкий» (4) ² Домашний (1) ³ Специальный для снижения веса (7) ⁴ Другой лечебный (2) ⁵	Сухой корм с высоким содержанием белка и клетчатки (13) Сухой корм с высоким содержанием белка и умеренным — клетчатки (8) Влажный и сухой корм с высоким содержанием белка и умеренным — клетчатки (1)	—
Дополнительный корм	Лакомства для собак (17) ⁶ Овощи (10) ⁷ Мясо (1) ⁸ Хлеб (3) ⁹ Кондитерские изделия (1) ¹⁰	Нет	—
Стоимость корма без дополнительных продуктов			
Все собаки (22)	£ 0,52 (£ 0,24–3,31)	£ 0,90 (£ 0,26–1,36)	0,222
Кроме собак, получавших корм для снижения веса (15)	£ 0,64 (£ 0,24–3,31)	£ 0,89 (£ 0,26–1,36)	0,188
Кроме собак, получавших любой лечебный корм (13)	£ 0,58 (£ 0,24–2,41)	£ 0,96 (£ 0,26–1,36)	0,542
Стоимость корма с учетом дополнительных продуктов			
Все собаки (22)	£ 0,64 (£ 0,26–3,31) ¹¹	£ 0,90 (£ 0,26–1,36)	0,425
Кроме собак, получавших корм для снижения веса (15)	£ 0,78 (£ 0,26–3,31) ¹¹	£ 0,89 (£ 0,26–1,36)	0,934
Кроме собак, получавших любой лечебный корм (13)	£ 0,64 (£ 0,26–2,41) ¹¹	£ 0,96 (£ 0,26–1,36)	0,414

¹ Поддерживающие корма: Baker's Complete® сухой, Purina (4); Beta® сухой, Purina (1); Chappie® сухой, Mars Petcare (1); Chappie® влажный, Mars Petcare (1); Pedigree®, Mars Petcare (1).
² Поддерживающие легкие корма: Science Plan™ легкий сухой, Hill's Pet Nutrition (2), Pedigree® легкий сухой, Mars Petcare (1), Maxi легкий сухой, Royal Canin (1).
³ Домашняя пища: сардины, зерновые хлопья и молоко.
⁴ Специальные корма для снижения веса: Prescription Diet® r/d® сухой, Hill's Pet Nutrition (1); Veterinary Diet Obesity Management, сухой, Royal Canin (5); Veterinary Diet Obesity Management, влажный, Royal Canin (1).
⁵ Прочие лечебные корма: Veterinary Diet Hepatic diet, влажный, Royal Canin (1), Veterinary Diet Gastrointestinal Low Fat, влажный, Royal Canin (1).
⁶ Лакомства: Bonio®, Purina (2); Pedigree Denta Rask, Mars Petcare (1); Pedigree Dentastix®, Mars Petcare (1); Pedigree Light and Tasty Chews, Mars Petcare (1); Pedigree Schmakos, Mars Petcare (1); Winalot® Shapes®, Purina (4); «бисквит» из костного мозга (2); свиное ухо (2); жевательные лакомства из кожи (1); прочие жевательные лакомства (3).
⁷ Овощи: брокколи (2), морковь (5), цветная капуста (2), зеленая фасоль (1).
⁸ Мясо: куриная грудка.
⁹ Хлеб: подсушенные хлебные корки (1), хрустящие хлебцы Ryvita®, Jordans and Ryvita Company (2).
¹⁰ Кондитерские изделия: шоколадные батончики.
¹¹ Значительное отличие от стоимости корма без добавок для эквивалентной группы (p < 0,001).

ма (таблица). Суточная стоимость корма для отдельных собак до снижения веса оказалась больше в 7 случаях, меньше в 11 и примерно одинаковой (т. е. в пределах 10 %) в оставшихся 4. Однако различий в средней суточной стоимости корма до и во время снижения веса не было (p = 0,425). Кроме того, вариабельность суточной стоимости корма до снижения веса (диапазон £0,24–3,31) была несколько выше, чем стоимости корма во время снижения веса (£0,26–1,36), если учесть стоимость дополнительного корма (таблица). Суточная стоимость кормления отдельных собак до снижения веса оказалась больше в 5 случаях, меньше в 14 и примерно одинаковой (в пределах 10 %) в оставшихся 3. Однако снова не обнаружено значимых различий в средней суточной стоимости корма до и во время снижения веса (p = 0,222). Также не выявлено значимых различий в средней суточной стоимости корма до и во время снижения веса, если исключить собак, получавших специальные корма для снижения веса до начала программы снижения веса (с добавками p = 0,934; без добавок p = 0,188), а также собак, получавших любые типы лечебных кормов до начала программы снижения веса (с добавками, p = 0,414; без добавок, p = 0,542).

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что средняя суточная стоимость корма во время программы

снижения веса значительно не отличается от средней суточной стоимости корма, использовавшегося ранее. Это наблюдение может иметь ряд возможных причин. Во-первых, хотя корма для снижения веса обычно стоят больше обычных поддерживающих кормов, эта разница компенсируется меньшим объемом порции (обычно на 40–50 %) корма для снижения веса по сравнению с обычным. Во-вторых, до начала снижения веса использовались разные корма, включая стандартные поддерживающие корма для собак, «легкие» корма и лечебные корма. Это привело к значительным различиям в стоимости для разных собак, с эффектом отсутствия четких тенденций: суточная стоимость для некоторых собак до начала снижения веса была ниже, чем во время, в то время как у других наблюдалось обратное. В-третьих, владельцам давали инструкции точно взвешивать порции на электронных кухонных весах, чтобы исключить вариабельность при каждом кормлении. И наоборот, до начала снижения веса корм отмеривался не так точно, в большинстве случаев просто «на глаз». В-четвертых, могло повлиять кормление дополнительными продуктами (например, лакомствами или остатками со стола), если оно различалось до и во время снижения веса (см. ниже). Независимо от причины, отсутствие различий в средней цене может стать ценным аргументом для ветеринаров, консультирующих владельцев собак с ожирением по поводу снижения веса.

CANIN OBESITY MANAGEMENT

Vitalcan
THERAPY

ДИЕТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ СОБАК С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ, ОЖИРЕНИЕМ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Vitalcan Therapy Canin Obesity Management полнорационный корм для взрослых собак с избыточным весом или ожирением. Диета с высококачественными белками, L-карнитином, пониженной калорийностью и необходимым количеством пищевых волокон для здорового снижения веса.



Транспорт жирных кислот: высокая концентрация L-карнитина усиливает транспорт жирных кислот в митохондрии, где они окисляются и превращаются в энергию.



Пониженные калорийность и содержание жира: формула обеспечивает достаточное количество энергии, что устраняет необходимость в чрезмерном потреблении клетчатки.



Качественный белок: основу составляют белки с высокой биологической ценностью, которые предотвращают потерю мышечной массы.



VITALCAN THERAPY THE RIGHT NUTRITION

Тот факт, что данная стратегия лечения не приведет к дополнительным расходам, должен убедить таких владельцев.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать. Во-первых, это было ретроспективное исследование на малом числе собак из одной географической области в Великобритании. Во-вторых, поскольку данные получены в специализированной клинике, они могут оказаться недостаточно представительными по причине различий между клиникой, специализирующейся на снижении веса, и клиникой общего профиля. Важно отметить, что протоколы кормления могут различаться, кроме того, важно качество последующего наблюдения. В-третьих, хотя стоимость кормления до начала программы снижения веса оказывалась выше, если учитывались дополнительные продукты, эта оценка лишь теоретическая, поскольку остатки со стола часто включают продукты, превышающие потребность человека (т. е. неиспользованные или избыточные), т. е. не купленные специально для собаки. Однако различий в стоимости до и во время снижения веса не обнаружено даже при исключении этих дополнительных расходов из вычислений.

В-четвертых, отсутствие значительных различий в стоимости корма до и во время снижения веса могло быть обусловлено ошибкой II рода, так как исследованная популяция была маленькой и стоимость кормления сильно варьировала, особенно до начала снижения веса. К сожалению, вычисление статистической мощности a priori нельзя было использовать для оценки размера выборки из-за отсутствия ранее опубликованных исследований, на которые можно было бы ориентироваться при таком вычислении. То есть статистическая мощность исследования была достаточной, чтобы показать, что кормление дополнительными продуктами (такими как остатки со стола или лакомства) повышает общую стоимость кормления до начала снижения веса. Тем не менее теперь можно использовать имеющиеся данные, чтобы провести анализ статистической мощности и оценить размер выборки для дальнейшего исследования. Окончательным ограничением был тот факт, что все оценки стоимости основывались на информации о количестве корма, полученной от владельцев. Хотя владельцев просили взвешивать корм на электронных весах во время программы снижения веса, приходилось полностью полагаться на точ-

ность выполнения инструкций владельцами, проверить которую не представлялось возможным. Дача дополнительного корма во время снижения веса (например, лакомств или остатков со стола) также могло привести к недооценке стоимости диетического корма, хотя, в отличие от предыдущего исследования [3], количество дополнительного корма во время снижения веса, по сообщениям владельцев, было пренебрежимо мало. Тем не менее отмечено, что участники программ снижения веса для людей часто сообщают не всю информацию [9]; здесь это также могло стать дополнительным источником ошибки. Кроме того, вероятно, что ошибки в оценках кормления для снижения веса меньше, чем оценки до снижения веса, так как при этом порции не взвешивались, а отмерялись другими способами, например при помощи мерной чашки или просто на глаз. Возможно, что стоимость кормления до снижения веса была ниже оцененной, что маскирует истинное различие. Однако результаты недавнего исследования дают основания полагать, что ошибка при измерении мерными стаканами обычно происходит в большую, а не в меньшую сторону [6]. Таким образом, возможно, что фактическая стоимость кормления до снижения веса выше, чем оценено в этом исследовании. Следует провести дальнейшие исследования, чтобы точнее определить потребление корма собаками с ожирением; одна из возможностей сделать это — попросить владельцев вести дневник ежедневного кормления перед началом использования корма для снижения веса. Это несколько повысит точность информации, хотя не может полностью исключить ошибки, поскольку остается возможность неточности измерения, как при использовании мерных стаканов [6]. Можно рассмотреть возможность альтернативных подходов, например использования «лабораторий кормления» и электронного контроля потребления корма, как в некоторых исследованиях людей [1, 10].

Подводя итог, настоящее исследование показало, что программы снижения веса в среднем

не связаны с повышением расходов. Эта информация может быть полезна практикующим ветеринарным врачам, чтобы убедить владельцев собак следовать плану снижения веса.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Литература

1. Dong, Y., Hoover, A., Scisco, J., et al. (2012) A new method for measuring meal intake in humans via automated wrist motion tracking // *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 37, 205–215.
2. German, A. J. (2006) The growing problem of obesity in dogs and cats // *Journal of Nutrition* 136, 1940S–1946S.
3. German, A. J., Holden, S. L. M., Bissot, T., et al. (2007) Dietary energy restriction and successful weight loss in obese client-owned dogs // *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1174–1180.
4. German, A. J., Hervera, M., Hunter, L., et al. (2009) Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs // *Domestic Animal Endocrinology* 37, 214–226.
5. German, A. J., Holden, S. L., Bissot, T., et al. (2010) A high protein high fibre diet improves weight loss in obese dogs // *The Veterinary Journal* 183, 294–297.
6. German, A. J., Holden, S. L., Mason, S. L., et al. (2011) Imprecision when using measuring cups to weigh out extruded dry kibbled food // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 95, 368–373.
7. German, A. J., Holden, S. L., Wiseman-Orr, M. L., et al. (2012) Quality of life is reduced in obese dogs but improves after successful weight loss // *Veterinary Journal* 192, 428–434.
8. Google. (2012) <http://www.google.co.uk> Accessed various dates in March 2012.
9. Heitmann, B. L., Lissner, L., Osler, M. (2000) Do we eat less fat, or just report so? // *International Journal of Obesity* 24, 435–442.
10. Makris, A. P., Rush, C. R., Frederich, R. C., et al. (2004) Wake-promoting agents with different mechanisms of action: comparison of effects of modafinil and amphetamine on food intake and cardiovascular activity // *Appetite* 42, 185–195.
11. Marshall, W. G., Hazenwinkel, H. A. W., Mullen, D., et al. (2010) The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis // *Veterinary Research Communications* 34, 241–253.
12. Tesco Online. (2012) <http://www.tesco.com/groceries> Accessed various dates in March 2012.
13. Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., et al. (2012) Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome // *BMC Veterinary Research* 8, 147.

Vital can

THERAPY



Эксклюзивный представитель в России
ООО "Ветпродакс"
+7 (499) 400-14-07 / info@vet-prod.ru

Диетическое питание для собак с избыточным весом и ожирением



OBESITY MANAGEMENT

Для собак старше
12 месяцев



Транспорт жирных
кислот



Пониженные
калорийность и
жирность



По назначению
врача



Школа
Постдипломного
Образования
им. В. Н. Митина

План мероприятий на 2025 год:

20 января-26 мая Бесплатный курс лекций «Гастроэнтерология»

Январь

21-24 января Онкология мелких домашних животных, I модуль
27-29 января Банк донорской крови. Организация и работа
28 января- Кардиология мелких домашних животных,
01 февраля I модуль

Февраль

04-08 февраля Ветеринарная цитологическая школа, I модуль
06-08 февраля Рентгенология, модуль
11-13 февраля Общая хирургия, модуль
14-15 февраля Стоматология мелких домашних животных, I модуль
18-22 февраля Ветеринарная цитологическая школа, II модуль
25-28 февраля Интенсивная терапия и реанимация мелких домашних животных, I модуль

Март

01-02 марта Брахицефалический обструктивный синдром, практический курс
04-07 марта Компьютерная томография мелких домашних животных, модуль
11-14 марта XX Всероссийская конференция по онкологии мелких домашних животных
12-14 марта Эндокринология мелких домашних животных, I модуль
15-16 марта Пластическая хирургия мелких домашних животных, модуль
18-23 марта Школа ветеринарной анестезиологии, I модуль
20-23 марта Патоморфологическая диагностика болезней мелких домашних животных, модуль
24-26 марта Банк донорской крови. Организация и работа
25-27 марта Жёсткая эндоскопия

Апрель

01-05 апреля Ультразвуковая диагностика мелких домашних животных, модуль
12-13 апреля Стоматология мелких домашних животных, II модуль
15-18 апреля Ветеринарная цитологическая школа, 0 модуль
16-18 апреля Неврология: «спинальный пациент» глазами невролога, модуль
22-25 апреля Онкология мелких домашних животных, I модуль
23-24 апреля XX Всероссийская конференция по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии
28-30 апреля Банк донорской крови. Организация и работа
29 апреля-3 мая Кардиология мелких домашних животных, II модуль

Май

13-16 мая Онкология мелких домашних животных, II модуль
14 мая Круглый стол Час правды для «Биоконтроля»
15 мая Конференция «Менеджмент»
20-23 мая Дерматология мелких домашних животных, модульный курс
20-21 мая Гибкая эндоскопия органов пищеварения кошек и собак
21-22 мая V Ветеринарный кардиологический конгресс
22-23 мая Школа ветеринарной анестезиологии, III модуль

Июнь

03-05 июня Общая хирургия, модуль
10-14 июня Ветеринарная цитологическая школа, I модуль
17-20 июня Онкология мелких домашних животных, III модуль
21-22 июня Ультразвуковая диагностика мелких домашних животных, продвинутый модуль
24 июня Мастер-класс главного врача «Биоконтроля» и адвоката «Медицинский сервис»
25 июня Мастер-класс главного врача и генерального директора «Биоконтроля» «Управление ветеринарной клиникой. Вид сверху»
26 июня Мастер-класс «Работа с госорганами. Работа регистратуры и колл-центра»

08 сентября-15 декабря Бесплатный курс лекций

Сентябрь

09-13 сентября Ветеринарная цитологическая школа, II модуль
16-18 сентября Жёсткая эндоскопия
19-20 сентября Стоматология мелких домашних животных, I модуль
23-25 сентября X Симпозиум ветеринарных онкологов
26-27 сентября Пластическая хирургия мелких домашних животных, модуль

30 сентября- Онкология мелких домашних животных, I модуль
3 октября

Октябрь

07-11 октября Ультразвуковая диагностика мелких домашних животных, модуль
08-09 октября IV Ветеринарный нефрологический конгресс
14-18 октября Ветеринарная цитологическая школа, I модуль
20-22 октября Банк донорской крови. Организация и работа
21-24 октября Кардиология мелких домашних животных, III модуль
23-25 октября Эндокринология мелких домашних животных, II модуль
28-31 октября Компьютерная томография мелких домашних животных, модуль
29-31 октября Школа ветеринарной анестезиологии, II модуль

Ноябрь

05 ноября Мастер-класс главного врача «Биоконтроля» и адвоката «Медицинский сервис»
06 ноября Мастер-класс главного врача и генерального директора «Биоконтроля» «Управление ветеринарной клиникой. Вид сверху»
07 ноября Мастер-класс «Работа с госорганами. Работа регистратуры и колл-центра»
05-09 ноября Ветеринарная цитологическая школа, III модуль
08-09 ноября Паралич гортани, практический курс
18-21 ноября Онкология мелких домашних животных, II модуль
18-20 ноября Неврология: «спинальный пациент» глазами невролога, модуль
21-24 ноября Патоморфологическая диагностика болезней мелких домашних животных, модуль
25-28 ноября Интенсивная терапия и реанимация мелких домашних животных, II модуль
26-29 ноября Дерматология мелких домашних животных, модульный курс

Декабрь

02-05 декабря Ветеринарная цитологическая школа, IV модуль
03-04 декабря IV Ветеринарный дерматологический конгресс
08-10 декабря Банк донорской крови. Организация и работа
09-11 декабря Общая хирургия, модуль
15-19 декабря Лабораторная диагностика заболеваний мелких домашних животных, модульный курс
16-19 декабря Онкология мелких домашних животных, III модуль
20-21 декабря Гибкая эндоскопия органов пищеварения кошек и собак

mitin.pro





XXXIII МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ КОНГРЕСС MVC 2025



9-11
АПРЕЛЯ
2025

ОБУЧЕНИЕ! ОТДЫХ! ОБЩЕНИЕ!



18+



Event-пространство Амальтея Hall
Инновационный центр Сколково
Большой бул., 40. Москва

www.vetcongress.ru
infosupport@vetcongress.ru
+7 (495) 989 44 60



ЦЕНТР ИЗУЧЕНИЯ
ПИТАНИЯ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЖИВОТНЫХ

partners

ВЕТПРОМ

viс GROUP
КОМПАНИИ
ВИК

Валта
пет продактс

МИРАЛЕК

ВЕТБИОХИМ

NITA-FARM



KRKA

МОСЗООВЕТСНАБ

LIMKORM
GROUP

apicenna

Farina

BEST
DINNER

АРАЛЕНКА

neoterica

Группа компаний
астрафарм