

3
2023

RUSSIAN VETERINARY JOURNAL

РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ



АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Современное представление о причинности инфекционных заболеваний

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Микрохирургия катаракты у тигрят

БИОХИМИЯ

Определение белка в преломляющих средах глазного яблока крупного рогатого скота

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Лечение аутоиммунного панкреатита у английского коккер-спаниеля

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Оценка влияния на репродуктивную систему домашних кошек длительного применения моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата

Оценка переносимости антигельминтного препарата Supramil® таблетки собаками и кошками

Сравнительная эффективность препаратов НЕФРОСПАС® и Семинтра® при болезнях почек у кошек

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Атопический дерматит собак: разные проявления — индивидуальное лечение

ДИЕТОЛОГИЯ

Коррекция популярных несбалансированных домашних рационов для собак с использованием кормовых добавок





XXXII МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ КОНГРЕСС MVC 2024



10-12 АПРЕЛЯ 2024

Конгресс-холл
Крокус Экспо.
Москва

ОБУЧЕНИЕ
ОТДЫХ
ОБЩЕНИЕ



18+

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



Содержание/Contents

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Макаров В.В. Современное представление о причинности инфекционных заболеваний5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Офтальмология

Шилкин А.Г., Гончаров Д.В., Войтеха М.А. Микрохирургия катаракты у тигрят. Какую методику предпочесть?14

Биохимия

Холод В.М., Баран В.П., Бизунов А.В. К возможности определения белка в преломляющих средах глазного яблока крупного рогатого скота21

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Рябова Е.Б. Лечение аутоиммунного панкреатита у английского коккер-спаниеля25

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Зейналов О.А., Белова Е.Е., Мукасеев С.В., Белоглазов Д.В. Оценка влияния на репродуктивную систему домашних кошек длительного применения моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата29

Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Оценка переносимости антигельминтного препарата Supramil® таблетки собаками и кошками39

Енгашев С.В., Леонард Р.А., Комаров А.А. Сравнительная эффективность препаратов НЕФРОСПАС® и Семинтра® при болезнях почек у кошек50

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Николаева Л.В. Атопический дерматит собак: разные проявления – индивидуальное лечение55

ДИЕТОЛОГИЯ

Шляхова О.Г. Коррекция популярных несбалансированных домашних рационов для собак с использованием кормовых добавок58

VITAL TOPIC

Makarov V.V. Modern understanding of the causality of infectious diseases.....5

ORIGINAL ARTICLES

Ophthalmology

Shilkin A.G., Goncharov D.V., Vojtexa M.A. Microsurgery of cataracts in tiger cubs. Which method should I prefer?14

Biochemistry

Kholod V.M., Baran V.P., Bizunov A.V. To the possibility of protein determining in refractive media of cattle eye-bulb.....21

CLINICAL REPORT

Ryabova E.B. Treatment of autoimmune pancreatitis in English Cocker Spaniel dog25

MODERN PHARMACOLOGICAL DRUGS & BIOPREPARATIONS

Zeinalov O.A., Belova E.E., Mukaseev S.V., Beloglazov D.V. Evaluation of the effect on the reproductive system of domestic cats of long-term use of a hormonal drug based on megestrol acetate29

Mukaseev S.V., Zeinalov O.A. Tolerance study of anthelmintic drug Supramil® tablets in dogs and cats.....39

Engashev S.V., Leonard R.A., Komarov A.A. Comparative effectiveness of Nephrospas and Semintra® in kidney diseases in cats.....50

DERMATOLOGY

Nikolaeva L.V. Atopic dermatitis of dogs: different manifestations – individual treatment55

DIETETICS

Shlyakhova O.G. Correction of popular unbalanced home diets for dogs using feed additives58

Главный редактор выпуска СХЖ

Василевич Ф.И., 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. кафедры анатомии 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)
Герасимич 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, руководитель Центра доклинических исследований ФГБУ ВНИИЗЖ (Владимир)
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 (495) 220-48-16

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



Cum principia negante non est disputandum.

Знать значит предвидеть, а предвидеть значит управлять и контролировать.

И.В. Давыдовский

Современное представление о причинности инфекционных заболеваний

Статья посвящается 105-летию видного ученого и педагога в области ветеринарии и эпизоотологии академика ВАСХНИЛ и РАСХН Валерия Петровича Урбана (1918-2001).

В.В. Макаров, доктор биологических наук, профессор Департамента ветеринарной медицины (vwm-39@mail.ru).

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (115093, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, кор. 2).

Работа посвящена анализу ситуации по одному из принципиальных направлений прикладной эпизоотологии. С учетом общих положений рассматриваются эволюция критериев причинности и ревизия триады Коха, приводятся современные этиологические принципы — критерии Хилла и Эванса. Дано определение факторным инфекциям и обсуждается их значение в рамках прикладных проблем эпизоотологии.

Ключевые слова: инфекционные болезни, триада Коха, критерии причинности, факторные инфекции.

Modern understanding of the causality of infectious diseases

V.V. Makarov, Grand Ph.D in Biology Science, professor of Veterinary medicine department PFUR (vwm-39@mail.ru).

People's Friendship University of Russian (6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, RF, 117198).

The work is devoted to the analysis of the situation in one of the principal areas of applied epizootology. Taking into account the general provisions, the evolution of the causality criteria and the revision of the Koch triad are considered, modern etiological principles are given — the criteria of Hill and Evans. The definition of factorial infections is given and their significance in the framework of applied problems of epizootology is discussed.

Keywords: infectious diseases, Koch's triad, causality criteria, factorial infections.

Сокращения: ИРТ — инфекционный ринотрахеит, КЧС — классическая чума свиней, ПГ — парагрипп, РРСС — репродуктивно-респираторный синдром свиней

Два эпохальных открытия в инфектологии

Почти полтора века назад в учении о заразных болезнях произошли два эпохальных события.

Первое событие: Луи Пастер окончательно установил этиологическую роль микробов в возникновении инфекционных болезней; его статья «*Les doctrines dites microbiennes et la vaccination charbonneuse*» (1878) была посвящена «теории зародышей и ее применению в медицине и хирургии». В частности, Л. Пастер писал: «После того, как на основании моих первых сообщений о брожениях в 1857-1858 гг. признали, что истинные ферменты являются живыми существами, что зародыши микроскопических организмов находятся в больших количествах на поверхности всех предметов, в атмосфере и в воде, что теория самопроизвольного

зарождения в настоящее время является химерой, что вино, пиво, уксус, кровь, моча и все жидкости организма не подвергаются обычным изменениям в контакте с чистым воздухом, медицина и хирургия обратили внимание на эти новые открытия. На основании наших исследований казалось весьма вероятным, что септицемия (*при сибирской язве, прим. В.М.*) зависит от присутствия определенного микроорганизма. Для экспериментального доказательства того, что определенный микроорганизм является причиной заболевания и заражения, на настоящем этапе развития науки я не вижу другого способа, как культивирование микроба вне организма. После того, как культура многократно пересевалась в жидкости, полностью лишенной вирулентности, мы установили, что образования, развившиеся в последней культуре, были способны размножиться и реагировать в организме животных, вызывая у них сибирскую язву» [7].

Второе событие: Роберт Кох сформулировал критерии этиологической связи инфекционного заболевания с микробом, получившие название триады Коха (в некоторых источниках — триада, или

постулаты, Генле-Коха). В его работе «*Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten*» (1878), посвященной этиологии раневых инфекций, в частности, говорится: «Паразитарные микроорганизмы должны быть находимы во всех случаях данной болезни, их число и распределение должно быть способно объяснить все явления болезни, и наконец в каждой отдельной раневой инфекции должен быть определен свой возбудитель в виде хорошо морфологически охарактеризованных микроорганизмов» [5].

В отечественной энциклопедической трактовке триада означает три условия признания микроба возбудителем определенной болезни: (i) микроб-возбудитель должен обнаруживаться во всех случаях данной болезни, но не должен встречаться у здоровых особей или при других болезнях, (ii) микроб-возбудитель должен быть выделен из организма больного в чистой культуре и (iii) введение чистой культуры микроба в чувствительный организм должно вызывать данную болезнь [1, 10].

Принципиально важно, что Кох считал самой лучшей «очисткой» предполагаемого возбудителя пассаж через восприимчивый организм (то есть биопробу). Он постулировал, что «инфекционные болезни никогда не возникают ни вследствие голода, бедности, лишений — вообще «социальной нищеты», а исключительно вследствие проникновения своих специфических зародышей, их размножения и распространения».

Эти два открытия определили все последующее развитие как фундаментальной, так и прикладной инфектологии вплоть до наших дней. Доктрина Пастера явилась основополагающим принципом микробной природы инфекционных болезней общего порядка, оказалась исключительно плодотворной [2]. Триада Коха в свою очередь послужила руководящим принципом в области этиологии инфекционных заболеваний специального порядка; она положила начало прогрессивному развитию диагностической теории и практики.

За истекшее время на фоне объективной эволюции инфекционных болезней в инфектологии произошли и продолжают происходить закономерные процессы — накопление знаний, решение прикладных вопросов, обобщение опыта. Цель настоящей работы — анализ ситуации по одному из принципиальных направлений прикладной эпизоотологии, получившему название *причинности*. В ветеринарии проблемы причинности серьезно не обсуждались, в то время как в медицине этот вопрос относится к категории высшей научности, им занимались такие выдающиеся ученые, как И.В. Давыдовский [3], В.Д. Беляков [1], А.Д. Адо, Г.И. Царегородцев. Публикация В.А. Лашкевича и др. [6] ставит вопрос о необходимости ревизии ряда устоявшихся архаизмов и в инфекционной патологии.

Общие аспекты причинности. Определения и философский аппарат

Приводимые ниже общие предпосылки необходимы для дальнейшего рассмотрения темы, особенно интерпретации и объективной оценки анализируемых положений.

На основании современной концепции детерминизма причинность (каузальность) означает причинную обусловленность всех явлений, то есть такую их генетическую связь (или ассоциацию), в которой одно явление (причина) порождает другое явление (следствие, эффект).

Причинность определяется двумя наиболее общими законами (законы причинности), которые имеют универсальное значение. Согласно первому из них, «*явление может быть причиной другого явления только в том случае, если оно предшествует ему по времени*». Второй означает, что «*первое явление (причина) служит необходимым условием или основой возникновения (изменения) второго, порождает второе (следствие)*» [1, 3, 9, 15].

Причинно-следственные (каузальные) связи и ассоциации *причина* → *эффект* формируются на основе известных закономерностей двух типов, определяемых как динамическая (нестатистическая) и статистическая.

Динамическая закономерность — форма причинной связи, при которой следствие обусловлено исходным состоянием изнутри, поэтому однозначно, предопределено, предсказуемо. Такие связи действуют в ограниченных системах с небольшим числом элементов, не зависящих от внешних воздействий, и в целом определяют изолированные процессы развития упрощенных, линейных типов или отдельные этапы сложных процессов. Статистическая закономерность, напротив, присуща многокомпонентным системам, подверженным влиянию извне, предполагает не однозначный, а вероятностный, многообразный характер причинных связей, обусловленных сложными, меняющимися внешними условиями; им подчиняются сложные процессы [9, 15]. Очевидно, что, применительно к эпизоотическому процессу, при острых, эпизоотических, монофакторных инфекциях («классических» по С.И. Джупине [4]) с очевидными тризовыми эпизоотическими цепями действуют динамические, линейные связи, основанные на прямой эстафетной передаче заразного начала, тогда как мультифакторная (факторная) инфекционная патология и прочие явления инфектологии (хронические, смешанные, эндогенные, оппортунистические инфекции, болезни молодняка, процессы, определяемые «условно-патогенными» микробами, носительство, проэпизоотичивание и др.) управляются статистическими закономерностями.

Согласно положениям одной из разновидностей концепции детерминизма — механического детерминизма — каждое явление имеет всегда только одну причину, и наоборот, каждая причина порождает строго определенное следствие. Это в конечном итоге предполагает метафизическую абсолютизацию формы причинности, определяемой строгими, неизбежными упрощенными динамическими закономерностями. Хотя механический детерминизм давно отвергнут наукой [9], его формулировка также важна для интерпретации современных проблем, поскольку именно этому соответствует рассматриваемая ниже абсолютизация монокаузальной инфекционной этиологии.

В общем плане различают полную причину и причину специфическую. В рамках полной причины непосредственные, прямые и не прямые, опосредованные, с отложенным эффектом причины формируют иерархию причин. Специфическая причина, обычно практически самая важная в иерархии, означает наиболее существенные компоненты полной причины, имеющие первичный характер (*causa prima*) или являющиеся движущей силой (*causa efficiens*), а остальные компоненты сохраняют значение лишь как условия ее действия [1, 3, 9]. Отсюда следует практический вывод, что основной предпосылкой предотвращения какого-либо явления (следствия), в том числе в эпизоотологии, служит установление именно специфической его причины, что требует безусловного искусства в конкретной профессиональной области действий.

Эволюция критериев причинности

Концепция этиологической универсальности триады Коха столкнулась с противоречиями с момента ее публикации (наиболее существенный контраргумент — необъяснимый до признания сапронозной природы многих инфекций эпидемиологический феномен незаразности больных холерой, бывший в те годы предметом активной дискуссии между автором триады и не менее известным ученым-гигиенистом Максом Петтенкофером). Противоречия углублялись по мере прогрессивного накопления знаний и опыта противоэпидемической работы, особенно с формированием Шарлем Николлем теории инаппарантных инфекций. В дальнейшем ситуация усугублялась по мере последовательного открытия многочисленных вирусов (в том числе онкогенных), не культивируемых на искусственных средах, возбудителей протозойных инфекций, для которых не был воспроизводим второй, а иногда и третий компонент триады.

Первая серьезная попытка совершенствования критериев причинности предпринята Т. Rivers'ом (1937) применительно именно к вирусным инфекциям; смысл ее в современных понятиях может быть сведен к отходу от абсолютизации динамиче-

ского, линейного характера причинно-следственных связей в триаде к вероятностной их природе, а также учету иммунологических критериев инфекции [14]. R. Huebner (1957) после открытия латентных и хронических вирусных инфекций дополнил критерии спецификой эпидемиологических, патогенетических признаков и вакцинации (последнее уже элемент обратной связи), а R. Johnson, C. Gibbs (1974) на примере медленных инфекций — подтверждением этиологических данных в других лабораториях (реальность и достоверность причинных связей) [6].

В.Н. Сюрин и др. (1973), анализируя и обобщая совокупность знаний в области принципиально новой патологии молодняка в условиях промышленного животноводства — «малых» респираторных вирусных инфекций, в числе кардинальных особенностей последних отметили их этиологическую несовместимость с требованиями триады Коха, невозможность воспроизведения второго и третьего ее компонентов без дополнительных отягчающих факторов [8]. P. Vannier et al. (1983) на модели инфекционных энтеритов молодняка, также отмечая их несоответствие классической триаде, впервые обосновали и постулировали факторную (мультифакторную) концепцию причинно-следственных ассоциаций, статистическую по своей сути, и вторичность «специфического» возбудителя в этиологии инфекционных заболеваний. (Под факторными болезнями (инфекциями) предложено понимать такие патологические процессы и состояния, которые характеризуются несоответствием между взаимодействием *возбудитель* ↔ *хозяин* и развитием клинических признаков и поражений.) [16]. Наконец, В.А. Лашкевич и др. (2002), считая наиболее эффективным в решении этиологических проблем мультидисциплинарный подход, предложили широкий спектр критериев, учитывающий всю совокупность необходимых объективных клинических, эпидемиологических, вирусологических, иммунологических и иных признаков [6].

Очевидно, что перечисленные элементы эволюции взглядов на причинность отражают этапность прогрессивно меняющейся ситуации в инфектологии.

Критерии Хилла и критерии Эванса

В ряду публикаций по обсуждаемой теме особое место принадлежит фундаментальным работам А. Hill'a (1965) и А. Evans'a (1976), которые разработали постулаты причинности, получившие название соответственно **критериев Хилла** и **критериев Эванса** (в некоторых работах *постулатов*).

Критерии Хилла (табл. 1) формируют универсальную совокупность наиболее общих принципов установления причинно-следственного характера

анализируемых ассоциаций в эпидемиологии. В их числе нашли отражение первый закон причинности, необходимость количественной объективизации и сравнительной оценки данных, универсальный критерий дозозависимости, требования, исключающие иррациональность выводов и суждений [1, 11, 13].

Критерии Эванса (табл. 2) формируют более специализированную совокупность принципов для установления причинно-следственного характера

анализируемых ассоциаций применительно к диагностике, в частности, для оценки роли предполагаемых микробов в отдельных патологических явлениях. В их числе находят отражение как специфические, так и общие закономерности взаимоотношений *микроб ↔ болезнь*, характеризующие эпизоотологические, патогенетические, иммунологические, клинические, диагностические аспекты и признаки конкретной инфекции [6, 11, 12].

1. Критерии Хилла и комментарии [1, 11, 13]

Hill criteria and comments [1, 11, 13]

Критерии	Комментарии
1. Фактор времени	Временная связь в соответствии с первым законом причинности, то есть предшествование причины по отношению к эффекту
2. Статистическая сила ассоциации	Достаточная выраженность связи между причиной и эффектом (высокие, достоверные значения атрибутивного и относительного рисков)
3. Объективность	Получение данных на основе случайной выборки, исключающей преднамеренность результатов
4. Специфичность, последовательность	Подтверждение результатами в других случаях (исследованиях)
5. Зависимость <i>доза-ответ</i> (биологический градиент)	Повышение эффекта при увеличении экспозиции с причинным фактором (более сильное действие приводит к усилению эффекта, увеличивает значения атрибутивного и относительного рисков)
6. Реальность, достоверность ассоциации	Убедительное соответствие определяемой ассоциации современному уровню знаний, имеющимся данным частного характера, другим признаками (например, механизму действия), экспериментальное подтверждение

2. Критерии Эванса и комментарии [11, 12]

Evans criteria and comments [11, 12]

Критерии	Комментарии
1. Превалентность болезни	В популяции, где присутствует предполагаемый патоген, заболеваемость должна быть существенно больше, чем в интактной популяции (больше больных особей)
2. Инцидентность болезни	В популяции, где присутствует предполагаемый патоген, частота новых случаев заболевания существенно выше, чем в интактной популяции (при длительном наблюдении)
3. Изоляция патогена	Предполагаемый патоген выделяется чаще в популяции, где есть больные, чем в интактной популяции
4. Инкубация	После заражения предполагаемым патогеном началу болезни предшествует инкубационный период
5. Патобиологический градиент	Развитие спектра типичных клинических признаков у особей после контакта с предполагаемым патогеном представляет собой логический градиент с последовательной выраженностью от слабой до сильной
6. Регистрируемые реакции	Развитие или усиление реакций после контакта с предполагаемым патогеном происходит регулярно по сравнению с отсутствием таковых до контакта (главным образом, это касается иммунного ответа — образования антител или факторов клеточного иммунитета, при первом контакте стереотипного, при повторном — анамнестического)
7. Экспериментальная инфекция	Искусственное заражение предполагаемым патогеном сопровождается развитием инфекции при сравнении с незараженным контролем
8. Обратная связь	Инцидентность болезни снижается при устранении предполагаемого патогена или его вектора, предупреждении или модификации инфекции, вызываемой предполагаемым патогеном, с помощью иммунизации или лечения
9. Биологический и эпидемиологический смысл	В целом анализируемые взаимоотношения <i>микроб ↔ болезнь</i> должны соответствовать общим и частным закономерностям эпидемиологии и биологии

Ревизия триады Коха

Таким образом, абсолютизация монокаузального принципа в инфекционной этиологии, сформулированного почти 150 лет назад Пастером и Кохом, подвергается объективной и обоснованной ревизии. Для подтверждения данного вывода уместно привести ряд аксиоматических примеров из эпизоотологической практики сегодняшнего дня, свидетельствующих об условности, ограниченности триады Коха как в целом, так и в отношении ее отдельных компонентов (цитированы фрагменты приведенной в начале энциклопедической трактовки триады):

- «у здоровых особей или при других болезнях» встречаются повсеместно такие патогены, как эшерихии, пастереллы, клебсиеллы, псевдомонады, гемофилы, фузобактерии, стрепто- и стафилококки, микоплазмы, ПП, диареи, ИРТ, корона-, рота-, аденовирусы и многие другие убиквитарные микробы в составе микробизма в состоянии носительства, скрытых, эндогенных, смешанных инфекций;

- «из организма больного в чистой культуре» выделение возбудителей в качестве монокаузальных агентов, таких как энтерогеморрагические эшерихии, пастереллы, микоплазмы, некультивируемые бактерии (их формы), некультивирующиеся *in vitro* ротавирусы, нецитопатогенные пестивирусы КЧС и диареи, вирусы ПП, ИРТ при смешанных и атипичных инфекциях исключительно сложно и удается далеко не всегда;

- «введение чистой культуры микроба в чувствительный организм», например, пастерелл, эшерихий, клебсиелл, гемофилов, хеликобактерий, микоплазм, вирусов ПП, ИРТ, диареи, РРСС, некоторых морбилли-, аденовирусов далеко не всегда способно вызывать данную болезнь *per se* без специальных ухищрений (использования животных-гнотобиотов, введения иммунодепрессантов), что практически выражается в неэффективности биопробы в тривиальном смысле.

Ревизия взглядов в области причинности инфекционных болезней нашла существенное отражение в современной диагностической стратегии и тактике. С формированием устойчивых представлений относительно хронических, латентных, персистентных, оппортунистических и иных форм скрытого, атипичного, смешанного течения нозологически самостоятельных инфекций, возможно, вообще криптического существования патогенных микробов в виде своеобразных комменсалов, а также утвердившихся концепций микробизма, зубиоза, проэпизоотичивания, факторных инфекций, в основе которых лежит не облигатная или очевидная, а потенциальная («условная», зависящая от условий) патогенность, стало общепризнанным, что носительство, инapparантные, бессимптомные и иные скрытые формы инфекций и эпизоотических процессов в целом значительно преобладают над манифестными формами,

а масштабы этого эпизоотологического явления неопределенны и непредсказуемы. Для объяснения последнего Last (1988) предложил использовать принцип айсберга — универсальный принцип, согласно которому «очевидное всегда лишь малая часть действительного»; в эпидемиологическом контексте он означает, что инфекционная болезнь как клинически выраженная, крайняя степень того биологического явления, которое называется инфекцией, всегда лишь часть последнего, а наряду с манифестной инфекцией закономерно существуют ее скрытые формы в разных, нередко преобладающих пропорциях.

В этом контексте классическая триада очевидно не приемлема для абсолютного доказательства этиологической роли и идентификации возбудителей (особенно при болезнях факторной природы), не универсальна, условна, сохраняя свое значение в качестве базового постулата только в случаях клинически типичных инфекций и облигатных, «классических» патогенов. С учетом реальности второй, криптической «ипостаси» микробов при выяснении взаимосвязей *микроб ↔ болезнь* в соответствии с критериями Хилла и Эванса во многих случаях необходимо довольствоваться косвенными ассоциациями и фактами, данными, основанными на эпизоотологических, серологических и т. п. параллелях, в отличие от прямых требований классической триады.

Существует ряд известных эпизоотологических и эпидемиологических примеров. Так, длительное время оставались неизвестными возбудители новых инфекций — РРСС, синдрома приобретенного иммунодефицита человека и животных, гепатитов С, G, ТТ (ранее «ни А ни В») человека при очевидности эпидемического процесса и других атрибутов инфекционности. Открытие новых вирусов без какой-либо связи с патологией (например, торовирусов, цирковируса свиней), существование разнообразных сателлитов, дефектных, ассоциированных, «сиротских», некультивируемых и иных криптических бактерий и вирусов, скрытая циркуляция микробов в рамках конкретного микробизма, трудности выяснения этиологии патологических явлений в условиях смешанных инфекций и особенно при факторных болезнях могут служить примерами обратного значения.

Причинность, факторные инфекции и прикладные проблемы современной эпизоотологии

В настоящее время все более очевидно, что общепринятые догматизированные эпизоотологические представления перестают находить универсальное подтверждение в реальной действительности причинно-следственных отношений между явлениями инфекционной патологии. Это относится прежде

всего к тризовым эпизоотическим цепям с эстафетной передачей инфекции, непрерывности, линейности эпизоотического процесса, не только при сапронозах, но и многих традиционно эпизоотических инфекциях. Невозможно дать объяснение на основании догмата о механизме передачи инфекции тем процессам, по которым возникает и развивается заболеваемость при пастереллезах, эшерихиозах, некробактериозе, инфекционном атрофическом рините, маститах, пневмоэнтеритах молодняка, вообще эндогенных инфекциях, не говоря уже об убиквитарных патологических процессах, природа которых может быть обусловлена только инфекционно-эндогенными причинами (гнойные, воспалительные, лихорадочные явления и симптомы). Даже КЧС приобрела индигенный характер со вспышечным проявлением эпизоотического процесса без обычных для нее эпизоотических связей (источник, факторы передачи вируса, занос в хозяйство из вне, распространение по кормовой цепи) и очевидно эволюционирует в сторону факторных инфекций [4].

Динамические законы линейности эпизоотического процесса *in se*, которые сводятся к заражению (причина) и заболеванию (следствие), справедливы лишь для острых и эпизоотических инфекций. Постулирование в условиях современной эпизоотологии только микробной этиологии и непризнание факторно-инфекционной природы большинства наиболее распространенных инфекционных болезней сельскохозяйственных животных вступает в непреодолимые противоречия с фактами. Крайнее выражение эта ситуация нашла в парадоксальном высказывании В.П. Урбана (1983): «заразные болезни возникают из-за «незаразных» причин».

Все это особенно наглядно в практике борьбы с распространенными инфекциями, получившими не совсем корректное обобщенное название *болезни молодняка*. Эта нозологическая категория охватывает массовую патологию животных от рождения до того возраста и состояния, когда их переводят на стационарную эксплуатацию (новорожденные, отъемыши, дорастивание, откорм), и именно на нее приходится преобладающая доля актуальной инфекционной заболеваемости. Основной особенностью животных этих категорий в рамках взаимоотношений *возбудитель ↔ хозяин* является *первичность* — первая встреча с окружающими патогенами, первое заболевание, первичный иммунный ответ, первая вакцинация и т. д. Эпизоотологические особенности этой инфекционной патологии — бессимптомная персистенция при относительной устойчивости у взрослых, широкое распространение, полиэтиологичность, смешанное течение [4, 8, 16].

Применительно к этой категории болезней характерна эволюция взглядов на причинность, представленная тремя этапами.

(i) До определенного периода их относили за счет неудовлетворительных условий кормления и содержания, а в названиях из-за этиологической неясности использовали семиотический принцип (бронхопневмонии, диспепсии, диареи). Постулировалась незаразная этиология респираторных и желудочно-кишечных расстройств, взаимосвязи *микроб ↔ болезнь* не рассматривались, хотя для лечения и профилактики широко применялись этиотропные antimикробные средства (главным образом, антибиотики), чем *de facto* признавалась их инфекционная природа.

(ii) С введением промышленных технологий животноводства, когда болезни молодняка стали буквально тормозом отрасли, получила развитие концепция вирусной и бактериальной этиологии с постулированием их монокаузальности и нозологической самостоятельности, основанная на динамическом характере причинно-следственных связей. На эту сложную, необычную категорию болезней были распространены все элементарные атрибуты эпизоотологии и профилактики монофакторных классических инфекций (инфекционная этиология, специфический возбудитель, диагностика на основе его идентификации, специфическая профилактика). В названиях новых нозологических форм стали преобладать этиологические признаки (корона-, рота-, аденовирусные инфекции). К настоящему времени концепция инфекционной этиологии болезней молодняка в отечественной ветеринарии приняла утрированные формы вплоть до надуманных «ассоциативных инфекций».

(iii) Современная концепция, объединяющая средовые и микробные факторы причинности, возникла за рубежом [16], где промышленное животноводство получило развитие на 10...15 лет раньше, чем в СССР. Основной ее предпосылкой является распределение инфекционных болезней на две группы — монофакторные и мультифакторные (или просто факторные). В первом случае взаимоотношения *возбудитель ↔ хозяин* играют ведущую роль в развитии клинических признаков и поражений; это инфекции и болезни в тривиальном представлении, полностью соответствующие положением классической триады. Во втором случае «возбудитель» (зачастую убиквитарный, «условно-патогенный» микроб) выполняет лишь роль конечного эффектора болезни, развитие которой изначально определяется разного рода условиями и факторами (отсюда название «факторные инфекции») по схеме, отражающей уже статистические закономерности причинно-следственных отношений факторно-инфекционного характера: *неблагоприятные условия и факторы → нарушение физиологических механизмов регуляции, снижение резистентности организма → патогенетическое действие эффектора-«возбудителя» → клинические признаки и поражения* [16].

Типичный пример факторной болезни — транспортная лихорадка КРС, основу которой составляет причинно-следственное сочетание транспортного стресса и парагриппозной инфекции. В основу концепции факторных инфекций, сформулированной Р. Vannier et al. (1983), положены результаты многочисленных исследований авторитетных специалистов в данной области (Pensaert, Shimizu, Madec, Moon, Lecse, Tzipori, Bertshinger, Armstrong, Tillon и др.), выполненных в 1972-80 гг. По своей сущности концепция факторных инфекций близка к представлениям об эндогенной инфекции И.В. Давыдовского [3]. Схематически ее суть приведена на рисунке.

К сожалению, несмотря на этиологическую аксиоматичность концепции факторных инфекций, общепризнанность за рубежом, очевидную практическую рациональность и полезность она не находит достаточного отражения в отечественной ветеринарной науке и практике. Это противоречивое обстоятельство сопровождается не только гносеологической и понятийной путаницей,

но приводит к существенным практическим издержкам. В качестве наиболее серьезных примеров прикладного значения следует привести следующие:

- участвовавшие в последнее время случаи очевидной непригодности монокаузальной концепции, безрезультатности диагностики и в связи с этим неэффективности предпринимаемой специфической профилактики неожиданных, нередко весьма существенных по масштабам и последствиям вспышек инфекционных заболеваний среди откормочных животных без видимых эпизоотических связей. Последнее уже указывает на их факторную природу, тем не менее по привычке их относят гипотетически за счет «традиционных» агентов убиквитарного микробизма (пастерелл, эшерихий, бордетелл, микоплазм, вирусов ПГ, диареи или ИРТ);

- практическую бесперспективность попыток интерпретации «специфической» инфекционной этиологии, диагностики, эпизоотологии и особенно профилактики экономически значимой отечной болезни поросят — хрестоматийного

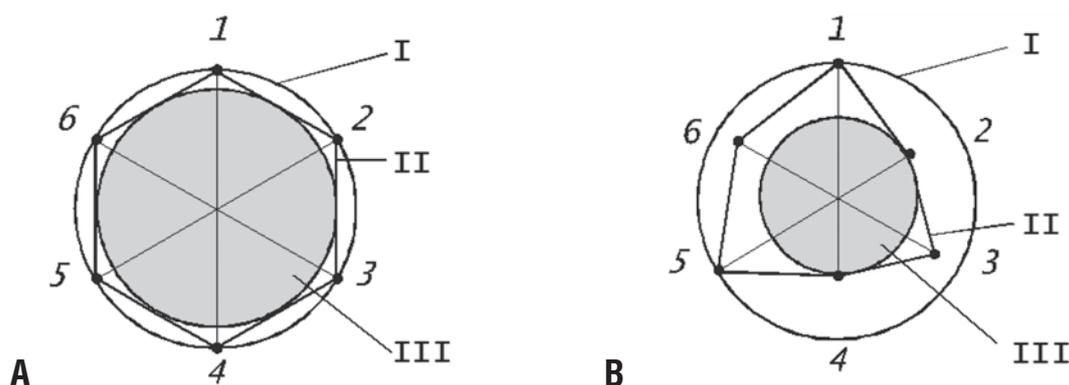


Рис. Графическое выражение влияния условий и факторов на здоровье и заболеваемость животных — гармония и дисгармония хозяйства [16].

А — диаграмма, характеризующая благополучное хозяйство. Внешний круг (I), означающий масштабы хозяйства, вмещает правильный шестиугольник (II), символизирующий идеальное состояние и сочетание шести важнейших причинных факторов: качество работы животноводов (техничко-экономическое обеспечение, уход) (1), состояние животных (резистентность в широком смысле) (2), условия содержания (прежде всего температура среды) (3), кормление (4), микробизм («возбудители») (5), санитария и гигиена (6). Максимальный диаметр внутреннего круга (III) символизирует здоровье животных при гармоничном сочетании всех параметров;

В — диаграмма, характеризующая неблагополучное хозяйство. Снижение резистентности животных (2), неблагоприятные условия содержания (3), санитарии и гигиены (5) существенно искажают правильность сочетания параметров (II), что отрицательно сказывается на размерном показателе — диаметре внутреннего круга (III), символизирующем здоровье животных

Graphic expression of the influence of conditions and factors on the health and morbidity of animals the harmony and disharmony of the economy [16].

A — is a diagram characterizing a prosperous economy. The outer circle (I), indicating the scale of the farm, contains a regular hexagon (II), symbolizing the ideal state and the combination of six major causal factors: the quality of the work of livestock breeders (technical and economic support, care) (1), the condition of the animals (resistance in the broad sense) (2), conditions of detention (primarily environmental temperature) (3), feeding (4), microbism (“pathogens”) (5), sanitation and hygiene (6). The maximum diameter of the inner circle (III) symbolizes the health of animals with a harmonious combination of all parameters;

B — a diagram characterizing a dysfunctional economy. Reduced resistance of animals (2), unfavorable conditions of keeping (3), sanitation and hygiene (5) significantly distort the correct combination of parameters (II), which negatively affects the size indicator — the diameter of the inner circle (III), symbolizing the health of animals

примера факторного колибактериоза. В этом случае каноническая факторно-инфекционная схема причинно-следственных связей выражается в раннем отъеме и резкой смене корма с нарушением вследствие этого микроэкологии кишечника в качестве специфической *causa prima* → создании элективных условий для размножения энтерогеморрагических эшерихий, конвертированных бактериофагом-носителем трансмиссивной генетической детерминанты патогенности — гена, кодирующего VERO-токсин-эффектор → цитотоксическом поражении эндотелия сосудов, нарушении гемодинамики с развитием отеков и нервной клиники;

- в целом неправильную ориентацию на микробиологическую (вирусологическую) диагностику и специфическую профилактику при болезнях молодняка, что при факторной природе, убиквитарности микробизма, полиэтиологичности и смешанном течении ошибочно *a priori*. Инфекционная «специализация» этиологии и последующей направленности противоэпизоотических мероприятий — уже элемент, несущий признаки механического детерминизма. При сохранении *фактора* остается и вероятность заболеваемости за счет других компонентов микробизма, вторичную патогенность которых он обуславливает.

Заключение

Таким образом, главное противоречие в современной этиологии инфекционных болезней заключается в том, с позиций каких причинно-следственных закономерностей — динамических (инфекционных) или статистических (факторно-инфекционных) — оценивается их проявление в реальных условиях. Исходя из изложенного, односторонняя динамическая причинность в рамках догматизированного «учения» о механизме передачи имеет все признаки механического детерминизма, утверждает неизменность, условную независимость явлений инфекционной патологии, исключает движущую роль *развития* и *среды* как *фактора развития* в эволюции заразных болезней. **Постулат микробной этиологии факторных инфекций противоречит первому закону причинности.** Отрицание при этом статистического, вероятностного характера движущих сил и закономерностей развития явлений применительно к инфекционной патологии — не просто неправильная, но и практически опасная пассивная позиция. Такой подход приводит также к субъективному антидиалектическому отождествлению причинности с необходимостью и, в конце концов, «скорее к фаталистическому равнодушию, чем подлинному, этиологическому беспокойству» (по И.В. Давыдовскому) [3].

В настоящее время закономерно, что при многих, прежде всего факторных болезнях, заражение, инфекция как состояние зараженности не порождают заболевание, следовательно, не являются специфической причиной в иерархии факторов полной причины. Однако вульгаризованный по содержательности подход с точки зрения линейного механизма развития эпизоотического процесса через известную элементарную триаду концентрирует внимание исключительно на цепи следующих друг за другом передающихся эстафетно заболеваний, что ошибочно ориентирует практику в диагностике, контроле и профилактике не на общие, основополагающие признаки инфекции (причинно-следственные ассоциации, популяционную заболеваемость, массовость, эпизоотичность проявления), а на заразность и заразительность — частные и далеко не обязательные ее атрибуты, совершенно неприемлемые по крайней мере для большой категории эндогенных инфекций. С практических позиций основывающиеся на этом противоэпизоотические мероприятия могут расцениваться исключительно как паллиатив. Радикальным принципом снижения и искоренения заболеваемости в реальных условиях может быть только установление и устранение ее специфической причины — тех факторно-инфекционных связей и отношений, которые являются важнейшими в иерархии необходимых условий или основ возникновения болезни согласно второму закону причинности (см. рис.).

В литературе по частной инфектологии всюду, где речь идет об *этиологии* (специальные разделы учебников, монографий, статьи и т. п.), обычно приводятся сведения о возбудителях, что стало нормой этиологических представлений. В философии такое положение оценивается как прагматизм, эмпиризм и т. п., оправданные практической полезностью факта, выгодностью мысли. Абсолютизация «положительного результата» объективно влечет за собой игнорирование наиболее принципиальных и общих, а, следовательно, фундаментальных, основополагающих аспектов проблематики и вопросов, без решения которых тупик неизбежен.

Отношение к этиологическим аспектам инфектологии должно быть радикально пересмотрено и скорректировано в соответствии с реальным положением вещей. Как писал И.В. Давыдовский (1962), «нет инфекции без инфекта, но и заражение не равняется заболеванию, также как не всякое инфекционное заболевание подразумевает заражение» [3]. Это потрясающее по глубине и широте обобщение диалектически охватывает и объясняет все возможное многообразие инфекционной патологии от проявления (спектр взаимодействий *микроб ↔ хозяин* от носительства до инфекционной болезни) до природы (экзо- и эндогенные, моно- и мультифакторные инфекции).

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Библиография

1. Беляков, В.Д. Введение в эпидемиологию инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / В.Д. Беляков, Т.А. Семенов, М.Х. Шрага. — М.: Медицина, 2001. — 264 с.
2. Воробьев, А.А. Идеи Луи Пастера и их развитие в области инфектологии и иммунологии / А.А. Воробьев // Вестник РАМН. — 1996. — № 5. — С. 6-11.
3. Давыдовский, И.В. Проблемы причинности в медицине (этиология) / И.В. Давыдовский. — М.: Медгиз, 1962. — 176 с.
4. Джупина, С.И. Эпизоотический процесс и его контроль при факторных инфекционных болезнях / С.И. Джупина. — М.: РУДН, 2002. — 212 с.
5. Кох, Р. Большая медицинская энциклопедия / Р. Кох. — М.: Советская энциклопедия, 1930, Т. 14. — С. 190-193.
6. Лашкевич, В.А., Современные доказательства инфекционной этиологии болезней и постулаты Коха / В.А. Лашкевич, Г.А. Королева, А.Н. Лукашев // Журнал микробиологии. — 2002. — № 6. — С. 117-121.
7. Пастер, Л. Теория зародышей и ее применение в медицине и хирургии. Избранные труды. В 2-х томах. / Л. Пастер. — М.: АН СССР, 1960. — Т. 2. — С. 518-558.
8. Сюрин, В.Н. О болезнях телят вирусной этиологии / В.Н. Сюрин, В.А. Аликаев, Р.Ф. Сосов, Г.А. Халенев // Ветеринария. — 1973. — № 10. — С. 57-61.
9. Философский энциклопедический словарь. — М.: Советская энциклопедия, 1983. — 840 с.
10. Энциклопедический словарь медицинских терминов. В 3-х томах. — М.: Советская энциклопедия, 1982-1984.
11. Dictionary of veterinary epidemiology. Ed. B. Toma et al. ISU Press, 1999. 302 p.
12. Evans, A. Causation and disease: the Henle-Koch postulates revised / A. Evans // Yale J. Biol. Med. — 1976. — No. 49. — pp. 175-195.
13. Hill, A. The environment and disease: association or causation? / A. Hill // Proc. R. Soc. Med. — 1965. — No. 58. — pp. 295-300.
14. Rivers, T. Viruses and Koch's postulates / T. Rivers // J. Bacteriol. — 1937. — No. 33. — pp. 1-12.
15. Thrusfield, M. Veterinary epidemiology / M. Thrusfield. — Blackwell Sci., 1995. — 610 p.
16. Vannier, P., Environment and gastroenteritis / P. Vannier, J. Tillon, F. Madec, J. Marisse // Ann. Rech. Vet. — 1983. — No. 14 (4). — pp. 450-455.

References

1. Belyakov V.D., Semenenko T.A., Shraga M.X. *Vvedenie v e`pidemiologiyu infekcionny`x i neinfekcionny`x zabolevanij cheloveka* [Introduction to the epidemiology of infectious and non-communicable human diseases], Moscow, Medicina, 2001, 264 p.
2. Vorob`ev A.A. Idei Lui Pastera i ix razvitie v oblasti infektologii i immunologii [Louis Pasteur's ideas and their development in the field of infectology and immunology], *Vestnik RAMN*, 1996, No. 5, pp. 6-11.
3. Davy`dovskij I.V., *Problemy` prichinnosti v medicine (e`tiologiya)* [Problems of causality in medicine (etiology)], Moscow, Medgiz, 1962, 176 p.
4. Dzhupina S.I., *E`pizooticheskij process i ego kontrol` pri faktorny`x infekcionny`x boleznyax* [Epizootic process and its control in factor infectious diseases], Moscow, RUDN, 2002, 212 p.
5. *Kox, R. — statya v Bol`shaya medicinskaya e`nciklopediya* [article in The Great medical encyclopedia]. Moscow, Sovetskaya e`nciklopediya, 1930, Vol. 14, pp. 190-193.
6. Lashkevich V.A., Koroleva G.A., Lukashev A.N., *Sovremenny`e dokazatel`stva infekcionnoj e`tiologii boleznej i postulyat` Koxa* [Modern evidence of infectious etiology of diseases and Koch's postulates], *Zhurnal mikrobiologii*, 2002, No. 6, pp. 117-121.
7. Paster L., *Teoriya zarody`shej i ee primenenie v medicine i xirurgii. Izbranny`e trudy* [Germ theory and its application in medicine and surgery. Selected works], V 2-x tomax. Moscow, AN SSSR, 1960, Vol. 2, pp. 518-558.
8. Syurin V.N., Alikaev V.A., Sosov R.F., Xalenev G.A., *O boleznyax telyat virusnoj e`tiologii* [About diseases of calves of viral etiology], *Veterinariya*, 1973, No. 10, pp. 57-61.
9. *Filosofskij e`nciklopedicheskij slovar`* [Philosophical encyclopedic dictionary], Moscow, Sovetskaya e`nciklopediya, 1983, 840 p.
10. *E`nciklopedicheskij slovar` medicinskix terminov* [Encyclopedic dictionary of medical terms], V 3-x tomax. Moscow, Sovetskaya e`nciklopediya, 1982-1984.
11. *Dictionary of veterinary epidemiology*. Ed. B. Toma et al. ISU Press, 1999, 302 p.
12. Evans A., Causation and disease: the Henle-Koch postulates revised, *Yale J. Biol. Med.*, 1976, No. 49, pp. 175-195.
13. Hill A., The environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.*, 1965, No. 58, pp. 295-300.
14. Rivers, T. Viruses and Koch's postulates / T. Rivers // *J. Bacteriol.* — 1937. — No. 33. — pp. 1-12.
15. Thrusfield M., *Veterinary epidemiology*, Blackwell Sci., 1995, 610 c.
16. Vannier P., Tillon J., Madec F., Marisse J., Environment and gastroenteritis, *Ann. Rech. Vet.*, 1983, No. 14 (4), pp. 450-455.

Микрохирургия катаракты у тигрят. Какую методику предпочесть?

А.Г. Шилкин¹, кандидат медицинских наук, ведущий ветеринарный врач-офтальмолог-микрохирург, Руководитель Центра ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г. (shilkin555@mail.ru);

Д.В. Гончаров², кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-офтальмолог-микрохирург;

М.А. Войтеха¹, ветеринарный врач-офтальмолог (m.voy@bk.ru).

¹ Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г. (120323, Москва, ул. Снежная, д. 13 корп. 1) (eyevet.ru).

² Центр ветеринарной офтальмологии и хирургии (111033, Москва, ул. Самокатная, 2 А, с. 1).

Катаракта достаточно часто встречается у молодых тигрят, выросших в неволе, в связи с отсутствием материнского молока и приемом искусственных пищевых добавок, обладающих катарактогенным действием. Начало созревания катаракты и снижение зрения отмечается в возрасте 2...3 мес. Помутнение хрусталика у тигрят развивается быстро, буквально за несколько недель. Зрелая катаракта сначала приводит к полной слепоте животного, а затем возможна гибель глаза вследствие набухания хрусталика с развитием терминальной факогенной глаукомы или аутоиммунного паноптальмита. Микрохирургическое удаление мутного хрусталика является единственным эффективным способом вернуть зрительные функции у молодых тигров с катарактой. Настоящее сообщение описывает наш сравнительный опыт микрохирургии катаракты 8 глаз тигрят в возрасте от 2,5 до 5 месяцев методами ультразвуковой факоэмульсификации и операции аспирации мягкого хрусталика. Операции прошли без осложнений. У животных через 2...3 дня после операции отмечено значительное улучшение зрительных функций. Они начали свободно ориентироваться в пространстве, играть в игрушки. Значительно изменилось их поведение: полностью исчезли заторможенность и пугливость.

Ключевые слова: алиментарная катаракта, слепота, тигрята, факоэмульсификация, аспирация-ирригация мягкого хрусталика.

Microsurgery of cataracts in tiger cubs. Which method should I prefer?

A.G. Shilkin, PhD in Medicine Sc., leading veterinary ophthalmologist-microsurgeon, Head of Ophthalmology veterinary center of DVM Shilkin A.G. (shilkin555@mail.ru)

D.V. Goncharov, PhD in Vet Sc., veterinary ophthalmologist-microsurgeon;

M.A. Vojtixa, veterinary ophthalmologist (m.voy@bk.ru).

¹ Ophthalmology veterinary center of DVM Shilkin A.G. (13/1, Snezhnaya str., Moscow, RF, 120323).

² Veterinary Ophthalmology and Surgery Center (2A, build. 1, ul. Samokatnaya, Moscow, RF, 111033).

Cataracts are common in young tiger cubs who grew up in captivity due to the lack of mother's milk and eating of artificial food additives with cataractogenic effects. The onset of maturation of cataracts and decreased vision is noted in 2...3 months. The development of lens opacity in tiger cubs occurs quickly, literally in a few weeks. Mature cataract first leads to complete blindness of the animal, and then the possible death of the eye due to swelling of the lens with the development of terminal phacogenic glaucoma or autoimmune panophthalmitis. Microsurgical removal of cataracts is the only effective way to restore visual functions in young tigers with cataracts. This article describes our comparative experience microsurgery of cataracts of 8 tiger cubs aged 2.5 to 5 months by ultrasound phacoemulsification and soft lens aspiration surgery. The surgeries were carried out without complications. The animals had a significant improvement in visual functions 2...3 days after surgery. They started freely navigate in space, play with toys. Their behavior has changed significantly: inhibition and timidity have completely disappeared.

Keywords: alimentary cataract, blindness, tiger cub, phacoemulsification, aspiration-irrigation of the soft lens

Введение

Катаракта — заболевание, сопровождающееся помутнением хрусталика различной величины и скорости прогрессирования. Из домашних животных катаракта наиболее часто встречается у собак. У животных данного вида помутнение хрусталика имеет породную предрасположенность и носит преимущественно генетический характер [5, 9]. Среди экзотических животных двусторонняя и односторонняя катаракта присуща молодым тиграм,

львам, гепардам и леопардам. Как правило, это всегда животные, выращенные в неволе с рождения. Существует интересная теория, объясняющая частое развитие катаракты у этих животных: у них отсутствует в питании материнское молоко, и они получают множественные пищевые добавки в дополнение к различным заменителям молока. Эти добавки в питании содержат мало незаменимых аминокислот, что потенцирует помутнение хрусталика и приводит к развитию катаракты. В одном исследовании было показано, что концентрация таурина, аргинина,



Рис. 1. Катаракта у 3-месячного тигренка, получавшего заменители материнского молока
Cataract in a 3-month-old tiger cub who received breast milk substitutes

фенилаланина, триптофана и гистидина в искусственных смесях было очень мало по сравнению с молоком матери. У тигрят, получавших искусственную смесь, был более низкий уровень этих аминокислот по сравнению с животными, выкормленными естественным путем, и у них развились катаракта и косоглазие. У их братьев и сестер, получавших материнское молоко, никаких проблем с глазами не возникло [10].

Катаракта у таких тигрят или львят чаще всего начинает развиваться в возрасте 2 месяцев, протекает двусторонне, характеризуется быстрым прогрессированием и потерей зрения (рис. 1). К 4...7 месяцам животные полностью слепнут, перестают ориентироваться в пространстве, становятся пугливыми и в то же время очень агрессивными [11].

Созревание катаракты у тигрят может сопровождаться ее набуханием и развитием острого приступа глаукомы или формированием факогенного аутоиммунного панофтальмита с последующей гибелью глаза.

Медикаментозное лечение зрелой катаракты у животных никакого эффекта практически не дает [9]. Единственным методом, способным вернуть зрение и сохранить глаз у тигрят с катарактой, является микрохирургическое удаление мутного хрусталика.

К сожалению, в доступной отечественной и зарубежной литературе крайне мало статей, посвященных хирургическому лечению катаракты у тигров и львов [8, 10, 15]. Не описана оптимальная оперативная методика удаления мутного хрусталика. Из-за особенностей катаракты и строения глаз у диких животных ветеринарные офтальмологи могут столкнуться со значительными сложностями в ходе оперативного вмешательства и, как следствие, с возникновением послеоперационных осложнений.

Цель работы

1. Изучить особенности строения глаз тигрят с катарактой.
2. Определить оптимальную тактику хирургического лечения катаракты у тигрят.
3. Провести сравнительный анализ результатов хирургии катаракты методами ультразвуковой факоэмульсификации и аспирации мягкого хрусталика.

Материалы и методы

Нами было прооперировано 6 тигрят (8 глаз) в возрасте от 2,5 до 5 месяцев со зрелой катарактой. У двоих животных со зрелой двусторонней катарактой один глаз оперировали методом ультразвуковой факоэмульсификации, второй глаз — методом аспирации мягкого хрусталика. У остальных 4 животных с односторонней катарактой два глаза были прооперированы методом факоэмульсификации и два глаза методом аспирации мягкого хрусталика.

Животным перед операцией проводили стандартное комплексное офтальмологическое обследование: биомикроскопия переднего отрезка — щелевая лампа Kowa SL 17 и Keeler, панорамный осмотр поверхности глазного яблока — бинокулярный налобный микроскоп HEINE, тонометрия — Tonovet и Tonomed, офтальмоскопия — бинокулярный обратный офтальмоскоп HEINE Omega 500 (рис. 2...5).

Ультразвуковое сканирование внутриглазных структур осуществляли под седацией, использовали датчик Accutome 12МГц.

Операции проводили под микроскопом LEICA 844 и LEICA 220 (Германия) со светодиодной оптикой и коаксиальным освещением. Во время операции увеличение варьировалось от 6- до 16-кратного на разных этапах.

Факоэмульсификацию выполняли на приборах OERTLI FAROS и OERTLI CATAREX 3 (Швейцария). Все операции проводили без имплантации



Рис. 2. Предоперационное комплексное офтальмологическое обследование у тигренка. Биомикроскопия переднего отрезка глаза
Preoperative comprehensive ophthalmological examination. Biomicroscopy of the anterior segment of the eye



Рис. 3. Панорамный осмотр структур глазного яблока у тигренка
Panoramic examination of eyeball structures



Рис. 4. Измерение внутриглазного давления у тигренка
Measurement of intraocular pressure in a tiger cub



Рис. 5. Современное операционное оборудование для проведения ультразвуковой факэмульсификации у животных
Modern operating equipment for ultrasonic phacoemulsification in animals

искусственного хрусталика по причине маленького возраста тигрят.

Результаты и обсуждение

Особенности строения глаза у тигрят с катарактой. При микрохирургии катаракты у тигрят было установлено, что у них тонкая, но очень плотная роговица. У молодых животных чрезвычайно эла-

стичная капсула хрусталика, как у котят. Она сильно растягивается при капсулорексисе, что может затруднять его проведение. Катаракта у тигрят часто сочетается со скрытыми сублюксиями хрусталика, которые выявляются только интраоперационно, и волокнами стекловидного тела в передней камере на ее крайней периферии, что требует обязательной передней витректомии до эмульсификации ядра. У тигров в возрасте до года большинство врожденных катаракт мягкие гелеобразные. Такие катаракты представлены только хрусталиковыми мутными массами. Плотное ядро хрусталика еще не сформировано, оно хорошо удаляется ультразвуком или аспирируется без него. Помутнения расположены преимущественно в задних кортикальных отделах хрусталика.

При длительном течении катаракты хрусталик начинает накапливать влагу. Затем у части животных мутный хрусталик увеличивается в размере и переходит в набухающую форму (рис. 6).

При этом уменьшается глубина передней камеры вплоть до щелевидной. Долгое время внутриглазное давление остается в пределах нормы. В нашей практике классическую набухающую катаракту с началом острого приступа глаукомы мы наблюдали только один раз. Хирургическое лечение проводили в экстренном порядке после мощной гипотензивной терапии. Операция прошла успешно, но достаточно напряженно.

Предоперационная подготовка. Всем животным за два дня до операции назначали кортикостероиды (дексаметазон 0,1 %), нестероидные противовоспалительные препараты (бромфенак 0,06 %) местно, антибиотики — местно (тобрамицин 0,3 %) и системно азитромицин. За один день до операции подключали

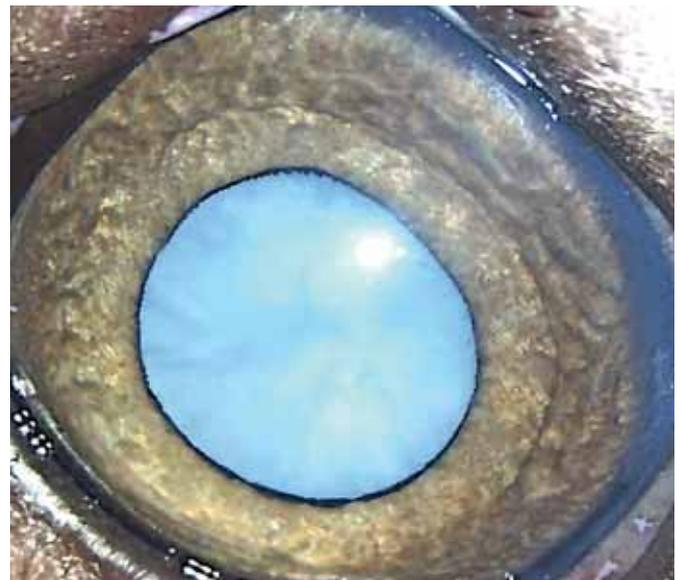


Рис. 6. Зрелая катаракта у тигренка с элементами набухания. Хрусталик набухает, его передне-задняя ось увеличена. Передняя камера измельчена. Необходима срочная операция для предотвращения гибели глаза и восстановления зрительных функций.
Mature congenital cataract in a tiger cub. The lens swells, its anterior-posterior axis is enlarged. Front camera is shredded. Urgent surgery is needed

мидриатики (тропикамид) для максимального расширения зрачка.

Выбор оптимальной тактики хирургии. Выбор метода микрохирургии и техника удаления катаракты у тигрят в отечественной и зарубежной литературе описаны крайне мало, сведения носят характер единичных клинических случаев [8, 10, 15]. На сегодняшний день в ветеринарной офтальмологии единственной доминирующей операцией микрохирургии катаракты у молодых животных является ультразвуковая факоэмульсификация [7]. В медицине человека при удалении катаракты у маленьких детей применяют другую операцию — аспирацию мягкого хрусталика [2]. Она имеет некоторые преимущества перед факоэмульсификацией. Аспирация хрусталика осуществляется всего через два парацентеза 1,2 мм без использования основного разреза 2,2 мм и применения ультразвука, оказывающего повреждающее воздействие на клетки эндотелия роговицы.

Мы первыми в нашей стране применили операцию по аспирации мягкого хрусталика у молодых животных и получили хорошие результаты. У тигрят данная операция ранее не применялась, не описаны ни техника ее проведения, ни результаты и осложнения. Поэтому для нас представляло огромный интерес провести сравнительный анализ результатов и осложнений операций ультразвуковой факоэмульсификации и аспирации мягкого хрусталика у тигрят с катарактой.

Техника операции аспирации хрусталика. На первом этапе операции делают два роговичных парацентеза шириной 1,2 мм с помощью ножа «копье ангела» стандартного клапанного профиля.

Чтобы обеспечить стойкий интраоперационной мириаза, в переднюю камеру вводят 0,2 мл раствора мезатона. Передний круговой капсулорексис диаметром 6 мм осуществляют в передней камере вручную капсульным пинцетом или с помощью высокоча-



Рис. 8. Благодаря автоматическому высокочастотному капсулотому капсулорексис занимает 30...40 с даже в самых сложных случаях
Thanks to the automatic high-frequency capsulotome, capsulorexis takes 30...40 seconds even on the most difficult eyes

стотного капсулотома «OERTLI» под прикрытием адгезивного вискоэластика (рис. 7).

Методика ультразвукового высокочастотного капсулорексиса по Клотти очень интересна. Суть ее состоит в следующем: при касании очень тонким специальным наконечником капсулы хрусталика происходит ее локальное в месте контакта вследствие микроточечного высокочастотного нагрева. Сам капсулорексис осуществляется круговым движением запланированного диаметра вдоль капсулы хрусталика буквально в течение 30...40 с. (рис. 8).



Рис. 7. Парацентез роговицы микроножом Копье Ангела диаметром 1,2 мм
Paracentesis of the cornea with a microknife Angel Spear 1.2 mm long

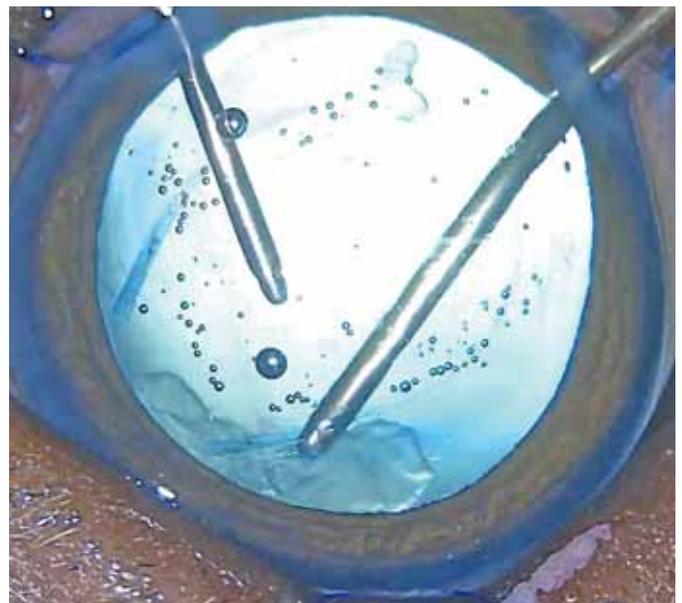


Рис. 9. Аспирация мягкого хрусталика с помощью бимануальной аспирационно-ирригационной системы. Самый ответственный этап операции
Aspiration of the soft lens using a bimanual aspiration-irrigation system. The most important stage of the operation

При этом процедура безопасна, окружающие ткани не разогреваются и остаются интактными [4].

Хрусталиковые массы аспирировали сначала в нижнем сегменте на 6 ч, затем — в центральном и верхнем (рис. 9). Самые сложные хрусталиковые массы на 12 ч удаляли в последнюю очередь. Следует сказать, что аспирация хрусталиковых масс достаточно длительная и сложная манипуляция, поскольку всегда существует риск разрыва задней капсулы хрусталика [3]. Для выполнения операции аспирации квалификация хирурга должна быть значительно более высокой, чем для факоэмульсификации.



Рис. 10. Механическая полировка задней капсулы хрусталика — важный этап профилактики вторичной катаракты
Mechanical polishing of the posterior capsule of the lens is an important stage in the prevention of secondary cataracts

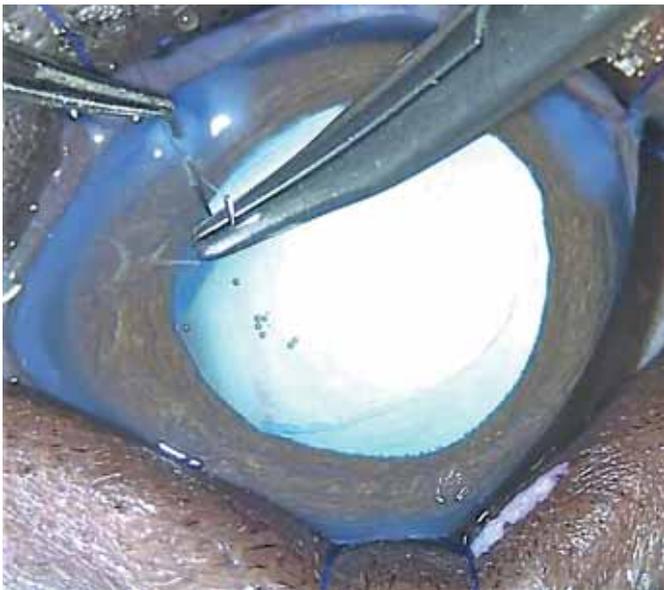


Рис. 11. Преимуществом операции аспирации хрусталика является ее атравматичность и небольшое количество швов. Микроразрезы на роговице ушиваются всего двумя одиночными швами. Используется офтальмологическая нить викрил 9-0
The advantage of the lens aspiration operation is its atraumatic nature and a small number of sutures. Micro-incisions on the cornea are sutured with only two single sutures. The ophthalmic thread vikryl 9-0 is used

Следующий этап после полного удаления хрусталиковых масс — полировка задней капсулы хрусталика для удаления эпителиальных клеток, которые часто становятся причиной послеоперационных вторичных катаракт и фиброзов задней капсулы (рис. 10).

На завершающем этапе в переднюю камеру вводили моксифлоксацин 0,4 % и активатор тканевого плазминогена (ТРА) 0,3 мл. На парацентезы роговицы накладывали два одиночных шва (рис. 11).

В отличие от факоэмульсификации для операции аспирации хрусталика не требуется дорогостоящая ультразвуковая аппаратура: ее может выполнить любой офтальмохирург, имеющий реально высокую микрохирургическую квалификацию и большой опыт проведения операций на хрусталике.

Техника операции факоэмульсификации. Во всех случаях катаракту удаляли посредством ультразвуковой факоэмульсификации через разрез (2,2 мм) по стандартной методике (13,14). Вначале осуществляли два парацентеза 1,2 мм и в переднюю камеру вводили мидриатики. Передняя капсула окрашивалась трепановым синим. Основной разрез 2,2 мм (на 12 ч) имел роговичный профиль. При наличии волокон стекловидного тела в передней камере проводили переднюю витрэктомию на частоте резов 5000 мин⁻¹. Передний капсулорексис диаметром 6 мм выполнял вручную пинцетом для капсулорексиса или с помощью высокочастотного коагулятора по Клотти.

У тигрят, как у котят, чрезвычайно эластичная капсула хрусталика. Она сильно растягивается при капсулорексисе, что может затруднить его выполнение. Лоскут передней капсулы удаляли цанговым пинцетом (рис. 12).

Ядро эмульсифицировали ультразвуком на следующих параметрах: мощность ультразвука 30...50 %, вакуум 350...450 мм рт.ст. Ультразвуковое разрушение ядра хрусталика не представляло

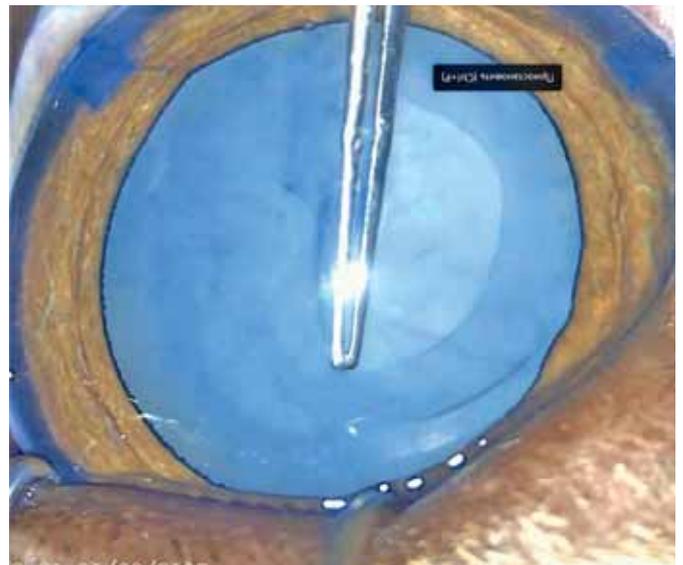


Рис. 12. Круговой передний капсулорексис с помощью цангового пинцета. Передняя капсула хрусталика для лучшей визуализации прокрашена трепановым синим
Circular anterior capsulorhexis with collet tweezers. The anterior capsule of the lens is painted trepan blue for better visualization



Рис. 13. Ультразвуковое разрушение катаракты. Эмульсификация мутного ядра хрусталика
Ultrasound destruction of cataracts. The emulsification of the cloudy lens nucleus

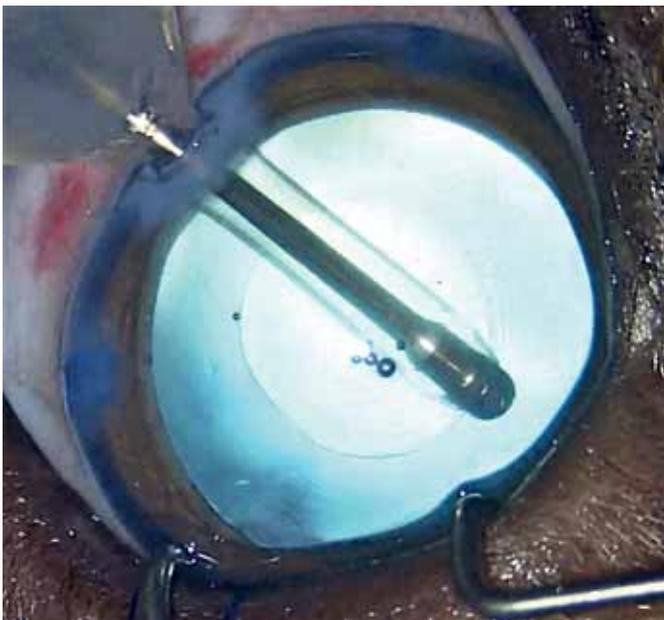


Рис. 14. Катаракта полностью удалена ультразвуком. Хрусталиковые массы остались только на периферии
The cataract was completely removed by ultrasound. The crystalline masses remained only on the periphery

никакой сложности. Ядро у всех животных было мягкое и не требовало высоких параметров мощности ультразвука.

Хрусталиковые массы были аспирированы с помощью бимануальной аспирационно-ирригационной системы. На завершающем этапе в переднюю камеру вводили моксифлоксацин 0,4 % и активатор тканевого плазминогена (ТРА) 0,3 мл. Основной разрез герметизировали тремя прерывистыми узловатыми швами (нейлон 9/0), парацентезы ушивали одиночными узловыми швами (рис. 13, 14).

Результаты хирургии. Осложнений во время операции не было ни в одном случае. После хирургии животные получали в каплях нестероидные



Рис. 15. Глаз одного из тигрят на четвертый день после операции аспирации хрусталика. Глаз совершенно спокойный, роговица прозрачная, воспаления в передней камере нет, внутриглазное давление в норме
The tiger cub's eye on the first day after surgery. The eye is calm, there is no inflammation, the cornea is transparent. There is still a small bubble of air in the front chamber



Рис. 16. Один из наших маленьких пациентов после хирургии. Он в состоянии седации, поэтому не агрессивен и выглядит очень мило
One of our little patients after surgery. He is in a state of sedation, so he is not aggressive and looks very cute

противовоспалительные препараты, мидриатики, комбинацию из стероидов и антибиотиков местно и антибиотики системно. У большинства животных оперированный глаз становился спокойным уже на вторые-третьи сутки с момента операции.

Роговица оставалась прозрачной, передняя камера средней глубины, равномерная. На одном глазу было выявлено наличие нитей фибрина в передней камере. Рассасывание фибрина произошло на 8-е сутки после операции. Внутриглазное давление у 7 из 8 глаз оставалось в пределах нормы. Транзиторную гипертензию (28 мм рт.ст.) диагностировали у тигренка на одном глазу в первые трое суток после операции. Она быстро купировалась после назначения гипотензивной терапии (рис. 15, 16).

Очень большим недостатком послеоперационного ведения диких животных является крайне сложный осмотр глаза после хирургии. У беспокойных и агрессивных пациентов нам периодически приходилось прибегать к седации, чтобы осмотреть переднюю камеру измерить внутриглазное давление. Особенно это касалось животных в возрасте старше 4 месяцев.

Сравнительный анализ результатов операции факоэмульсификации и аспирации хрусталика. Послеоперационный период в случае аспирации катаракты проходил более спокойно, чем при факоэмульсификации. Менее выраженным было воспаление в передней камере, практически отсутствовал отек роговицы. Полное восстановление глаза у животных после аспирации хрусталика также проходило быстрее. Преимуществами операции аспирации хрусталика у тигрят являются:

1. отсутствие повреждающего действия ультразвука на эндотелий;
2. отсутствие большого разреза 2,2 мм для ультразвуковой иглы. Операция проводится только через парацентезы 1,2 мм;
3. значительно меньшее число швов. При факоэмульсификации накладывают 5 швов, при аспирации хрусталика только 2 шва. Это особенно важно для диких животных, на которых невозможно надеть защитный воротник;
4. в переднюю камеру при операции поступает значительно меньший объем жидкости по сравнению с факоэмульсификацией. Это снижает травматичность для эндотелиальных клеток роговицы.

Заключение

Единственным методом, способным вернуть зрение и сохранить глаз у тигрят со зрелой с катарактой, является быстрое хирургическое удаление мутного хрусталика. Отсроченная хирургия может привести к развитию набухающей формы катаракты с формированием острого приступа глаукомы. Оптимальной техникой микрохирургии катаракты у тигрят следует считать операцию аспирации мягкого хрусталика. Она высоко эффективна, физиологична, безопасна и обеспечивает более быстрое восстановление глаза

по сравнению с факоэмульсификацией катаракты. В отличие от факоэмульсификации аспирация хрусталика экономически выгоднее, так как для ее выполнения не нужно закупать дорогостоящую ультразвуковую аппаратуру. Но при этом аспирация хрусталика достаточно сложна в исполнении, что требует высокой квалификации микрохирурга.

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность содержания этой работы

References

1. Ioshin I.E., *Fakoe`mul` sifikaciya* [Phacoemulsification], Moscow, 2012, pp. 26-27 (In russ.).
2. Malugin B.E., *Xirurgiya katarakty` i intraokulyarnaya korrekciya: itogi i perspektiva* [Cataract surgery and intraocular correction: results and prospects]. Abstracts of reports of IX Congress of ophthalmologists of Russia, Moscow, 2010, pp. 192-195. (Un russ.)
3. Trubilin V.N., Sinyagovskaya V.V., *Metod sochetannoj koaksial`no-bimanual`noj irrigacii-aspiracii pri udalenii xrustaliko`v`x mass v xode fakoe`mul` sifikacii katarakty`* [Method of combined coaxial-bimanual irrigation-aspiration during removal of lens masses during cataract phacoemulsification], Abstracts of reports scientific and practical conference of ophthalmologists of the Southern Federal District «Innovative technologies in ophthalmological practice of the regions», 28-29 Sep 2012, Astrakhan, 2012, pp. 195-196 (In russ.)
4. Shiikin A.G., Rotanov D.A., Pavlova T.N., Artiushina J.J., Novikova K.A., *Vy` sokochastotny`j zadnij kapsulorekiz pri ul`trazvukovoj mikroxiurgii vrozhdenny`x katarakt u zhivotny`x* [High Frequency Posterior Capsulorhexis for Ultrasonic Microsurgery in Dogs and Cats with Congenital Cataracts], *Rossijskij veterinarnyj zhurnal* (Russian veterinary journal), 2016, No 1, pp. 6-9. (In russ.)
5. Shiikin A.G., Artiushina J.Yu., Rotanov D.A., Pavlova T.N., Voitekha M.A., Zubkova E.V., *Mikroxiurgiya dislocirovanny`x xrustalikov u koshek i sobak posredstvom operacii «otkry`toe nebo»* Microsurgery of lens dislocation in cats and dogs by «open sky» operation, *Rossijskij veterinarnyj zhurnal* (Russian veterinary journal), 2019, No. 5, pp. 5-11. (In russ.)
6. Adkins E.A., Hendrix D.V., Outcomes of dogs presented for cataract evaluation: a retrospective study, *J Am Anim Hosp Assoc*, 2005 Jul-Aug, No. 41(4), pp. 235-240.
7. Appel S.L., Maggs D.J., Hollingsworth S.R., Kass P.H., Evaluation of client perceptions concerning outcome of cataract surgery in dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 2006 Mar 15, No. 228(6), pp. 870-875.
8. Cooley P.L., Phacoemulsification in a clouded leopard (*Neofelis nebulosa*), *Vet Ophthalmol*, 2001, No. 4(2), pp. 113-117.
9. Gelatt K.N., Mackay E.O., Prevalence of primary breed-related cataracts in the dog in North America, *Vet Ophthalmol*, 2005 Mar-Apr, No. 8(2), pp. 101-111.
10. Chandrasekara-Iyer R., Kalaka R., Lakshmanan N., Kumar A., William J., Thirumurugan R., Cataract Extraction by Phacoemulsification Procedure in a Hybrid Lion (*Panthera leo persica*), *Iran J Vet Surg*, 2022, No. 17(2), Serial No: 37, pp. 169-173.
11. Lange R.R., Lima L., Frühvald E., Cataracts and strabismus associated with hand rearing using artificial milk formulas in Bengal tiger (*Panthera tigris* spp *tigris*) cubs, *Open Veterinary Journal*, 2017, Vol. 7(1), pp. 23-31.
12. Rubin L.F., Hereditary cataract in Himalayan cats, *Feline Pract*, 1986, No. 16(1), pp. 14-15.
13. Sigle K.J., Nasisse M.P., Long-term complications after phacoemulsification for cataract removal in dogs: 172 cases (1995–2002), *J Am Vet Med Assoc*, 2006 Feb 15, No. 228(4), pp. 552.
14. Slatter D., *Fundamentals of veterinary ophthalmology*, 2nd edn. Philadelphia, Saunders, 1990, pp 365-393.
15. Seitz R., Weisse I., Operation on a congenital cataract in a Siberian Tiger, *Ophthalmologica*, 1979, No. 178(1-2), pp. 56-65.
16. Olivero D.K., Riis R.C., Dutton A.G., Murphy C.G., Nasisse M.P., Davidson M.G., Feline lens displacement. A retrospective analysis of 345 cases, *Progr Vet Comp Ophthalmol*, 1991, No. 1(4), pp. 2.
17. Wallace M.R., MacKay E.O., Gelatt K.N., Andrew S.E., Inheritance of cataract in the Bichon Frise, *Vet Ophthalmol*, 2005 May-Jun, No. 8(3), pp. 203-205.

К возможности определения белка в преломляющих средах глазного яблока крупного рогатого скота

В.М. Холод, доктор биологических наук, профессор кафедры химии;
В.П. Баран, кандидат биологических наук, доцент кафедры химии;
А.В. Бизунов, старший преподаватель кафедры химии (bizunov.andrei@yandex.by).

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» (210026, Республика Беларусь, Витебск, 1-я ул. Доватора 7/11 chemistrysavm@yandex.by).

Проведено экспериментальное сравнение основных методов количественного определения общего белка в таких преломляющих средах глазного яблока крупного рогатого скота, как хрусталик, стекловидное тело, внутриглазная жидкость.

Наилучшие результаты показывает метод Бредфорда. Он отличается высокой чувствительностью, воспроизводимостью и позволяет определять концентрацию общего белка при его низком содержании.

Спектрофотометрический метод уступает по селективности и чувствительности методу Бредфорда, но может быть использован при исследовании белка в стекловидном теле и внутриглазной жидкости.

Биуретовый метод наименее чувствителен и может быть использован только при исследовании общего белка в безъядерной части хрусталика, отличающейся высоким содержанием белка, сопоставимым с его содержанием в сыворотке крови.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, глазное яблоко, стекловидное тело, внутриглазная жидкость, хрусталик, общий белок.

To the possibility of protein determining in refractive media of cattle eye-bulb

V.M. Kholod, Grand PhD in Biological Sciences, Professor of Department of chemistry;
V.P. Baran, PhD in Biological Science, Assistant professor of Department of chemistry;
A.V. Bizunov, senior lecture of Department of chemistry (bizunov.andrei@yandex.by).

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine (210026, Republic of Belarus, Vitebsk, 1 st. Dovator 7/11).

An experimental comparison of the main methods of quantitative determination of total protein in such refractive media of the eyeball of cattle as the crystalline lens, vitreous body, intraocular fluid was carried out.

The Bradford method shows the best results. It is characterized by high sensitivity, reproductivity and allows determining the total protein at its low content.

The spectrophotometric method is inferior in selectivity and sensitivity to the Bradford method, but it can be used in the study of protein in the vitreous and intraocular fluid.

The biuretic method is the least sensitive and can be used only in the study of total protein in the nuclear-free part of the lens, characterized by a high protein content comparable to its content in blood serum.

Key words: cattle, eye-bulb, vitreous, intraocular fluid, lens, total protein.

Сокращения: ВГЖ — внутриглазная жидкость, КРС — крупный рогатый скот, СТ — стекловидное тело.

Введение

Определение содержания белка в органах и тканях животных — метод, который используют при диагностике различных патологий, функциональной характеристике органов и тканей и при изучении патогенеза заболеваний. Это широко распространенный тест, как в экспериментальной, так и в клинической биохимии. Наиболее часто объектом анализа служит сыворотка крови, а метод определения выбирают самый распространенный — биуретовый: простой в выполнении, не требующий сложных реактивов, легко поддающийся

автоматизации — он нашел широкое применение в биохимических исследованиях. Однако данный метод характеризуется относительно низкой чувствительностью. При исследовании биологических жидкостей с низким содержанием белка биуретовый метод становится малоэффективным или вообще не пригодным для точных количественных определений. Поэтому наряду с биуретовым методом определения белка используют ряд других, более чувствительных: спектрофотометрический, метод Лоури, метод Бредфорда. В основе этих методов лежат особенности химической структуры, состава и свойств белков, которые функционально связаны с их количественным содержанием.

Каждый из указанных методов имеет свои достоинства и недостатки, поэтому в конкретном случае используют наиболее адекватный, в зависимости от объекта исследования, содержания белка в биомате-

риале, физико-химических свойств и особенностей структуры белковой молекулы.

Данные, полученные при изучении биохимического состава тканей глазного яблока у человека, показали низкое содержание общего белка в ряде структур (ВГЖ, СТ). У КРС целенаправленные исследования биохимии белкового обмена отдельных структур глазного яблока практически не проводились.

Цель исследования

Провести экспериментальное сравнение основных методов количественного определения общего белка в некоторых преломляющих средах глаза КРС.

Материалы и методы

Для выбора методики определения общего белка в хрусталике, СТ и ВГЖ были проведены предварительные исследования содержания белка в указанных преломляющих средах глаза классическим биуретовым методом, описанным для сыворотки крови [1...3]. Согласно полученным результатам, содержание белка в гомогенатах цельного хрусталика находилось в интервале от 145 г/л до 168 г/л, что примерно в два раза выше, чем его содержание в сыворотке крови. Попытки количественного определения белка биуретовым методом в СТ и ВГЖ не дали положительных результатов, так как значения оптической плотности гомогенатов указанных структурных элементов глазного яблока находились на грани разрешающей способности данного метода. Поэтому были использованы методы определения белка с более высокой разрешающей способностью: спектрофотометрический метод в варианте Варбурга и Кристиана [4, 5] и метод Бредфорда [6...8].

Для исследований был использован биоматериал от 10 животных (быки в возрасте около года) у которых после убоя извлекалось глазное яблоко. В дальнейшем с помощью шприца брали образцы ВГЖ, а после удаления хирургическим путем роговицы и хрусталика — СТ. Каждый образец подвергали гомогенизации и центрифугированию при 3800 мин⁻¹ на лабораторной центрифуге СМ-12.

Для определения содержания общего белка в СТ по методу Бредфорда из 10 образцов после гомогенизации и центрифугирования отбирали 100 мкл надосадочной жидкости, добавляли 5 мл реактива Бредфорда. Оптическую плотность измеряли в кюветках с длиной оптического пути 1 см при длине волны 595 нм. Концентрацию общего белка в образцах определяли с помощью калибровочного графика, построенного по бычьему сывороточному альбумину.

Так как при использовании спектрофотометрического метода частично определяются и нуклеиновые кислоты, по причине близости максимумов поглощения электромагнитного излучения в ультрафиолетовой области (максимум поглощения для белка

около 280 нм, а для нуклеиновых кислот 260 нм), то чтобы исключить влияние содержания нуклеиновых кислот, оптическую плотность определяли по методу Варбурга и Кристиана, при двух значениях длин волн в кварцевых кюветках с длиной оптического пути 10 мм. Содержание белка рассчитывали по формуле Калькара: $C_{\text{белка}} (\text{г/л}) = 1,55D_{280} - 0,76D_{260}$, где D_{280} — оптическая плотность при длине волны 280 нм, а D_{260} — оптическая плотность при длине волны 260 нм.

Хрусталик извлекали из глазного яблока с последующим его разделением на ядро и безъядерную часть. К полученному биологическому материалу добавляли 1,5 мл ТРИС-буфера (рН=7,3) с последующей гомогенизацией и центрифугированием в течении 15 мин.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований содержания общего белка в преломляющих средах глазного яблока биуретовым методом, методом Бредфорда и спектрофотометрическим методом представлены в таблицах 1...4.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что при использовании биуретового метода даже при высоком содержании белка в безъядерной части хрусталика оптическая плотность принимала значения от 0,104 до 0,296, что говорит о низкой чувствительности метода.

Сопоставление данных биуретового и спектрофотометрического методов говорит о более значительной чувствительности последнего, что делает его более перспективным при определении белка в биологических жидкостях с низким его содержанием. Так, при использовании биуретового метода содержание белка 25,609 г/л соответствовала оптическая плотность 0,058, в то время как спектрофотометрическое определение в биологической жидкости с содержанием белка 1,836 г/л (то есть приблизительно в 14 раз более низким) соответствовало практически такое же значение оптической плотности — 0,059. Однако спектрофотометрический метод основан на определении двух компонентов — белка и нуклеиновых кислот при двух длинах волн, что снижает точность определения.

Из данных таблицы 4, можно сделать вывод, что метод Бредфорда дает лучшие результаты при количественном определении белка в преломляющих средах глазного яблока в сравнении с вышеуказанными методами. Данный метод обладает наиболее высокой чувствительностью и уже при низком содержании белка показатели оптической плотности принимают довольно высокие значения. Так, при использовании метода Бредфорда содержанию общего белка 0,972 г/л соответствует значению оптической плотности 0,680 (см. табл. 4). При использовании биуретового метода содержанию белка 42,997 г/л (в 44 раза выше) соответствует значение оптической плотности всего лишь 0,1, а концентрации 13,189 г/л —

1. Определение концентрации общего белка биуретовым методом
Determination of total protein concentration by biuretic method

№ п/п	D ₅₄₀ (ядро)	С белка, г/л	M±m	D ₅₄₀ (безъядерная часть)	С белка, г/л	M±m
1	0,076	33,061	28,756± 14,54	0,154	65,353	79,305± 25,90
2	0,100	42,997		0,163	69,079	
3	0,100	42,997		0,152	64,525	
4	0,048	21,469		0,177	74,875	
5	0,059	26,023		0,296	124,141	
6	0,036	16,501		0,269	112,963	
7	0,022	10,705		0,148	62,869	
8	0,058	25,609		0,254	106,753	
9	0,028	13,189		0,160	67,837	
10	0,129	55,003		0,104	44,653	

2. Спектрофотометрическое определение общего белка в стекловидном теле
Spectrophotometric total protein determination in the vitreous body

№	D ₂₈₀	D ₂₆₀	С белка, г/л	M±m
1	0,080	0,115	1,545	1,466±0,51
2	0,087	0,128	1,572	
3	0,099	0,168	0,962	
4	0,094	0,112	2,671	
5	0,064	0,094	1,162	
6	0,076	0,115	1,255	
7	0,087	0,128	1,572	
8	0,080	0,134	0,842	
9	0,086	0,130	1,425	
10	0,083	0,118	1,652	

3. Спектрофотометрическое определение общего белка в внутриглазной жидкости
Spectrophotometric total protein determination in intraocular fluid

№	D ₂₈₀	D ₂₆₀	С белка, г/л	M±m
1	0,050	0,054	1,627	2,031±0,81
2	0,059	0,066	1,836	
3	0,087	0,112	2,164	
4	0,052	0,066	1,328	
5	0,050	0,063	1,294	
6	0,079	0,106	1,806	
7	0,057	0,072	1,469	
8	0,122	0,155	3,110	
9	0,157	0,205	3,798	
10	0,131	0,206	1,876	

4. Определение концентрации общего белка в стекловидном теле и внутриглазной жидкости методом Бредфорда
Determination of the total protein concentration in the vitreous and intraocular fluid by the Bradford method

Стекловидное тело				Внутриглазная жидкость		
№ п/п	D ₅₉₅	С белка, г/л	M±m	D ₅₉₅	С белка, г/л	M±m
1	0,680	0,972	0,969±0,25	0,207	0,544	0,821± 0,45
2	0,488	0,798		0,238	0,572	
3	0,628	0,925		0,294	0,623	
4	1,403	1,626		0,410	0,728	
5	0,387	0,707		0,312	0,639	
6	0,582	0,883		0,241	0,575	
7	0,667	0,960		0,477	0,788	
8	0,588	0,889		0,920	1,189	
9	0,728	1,016		1,808	1,993	
10	0,610	0,909		0,222	0,558	

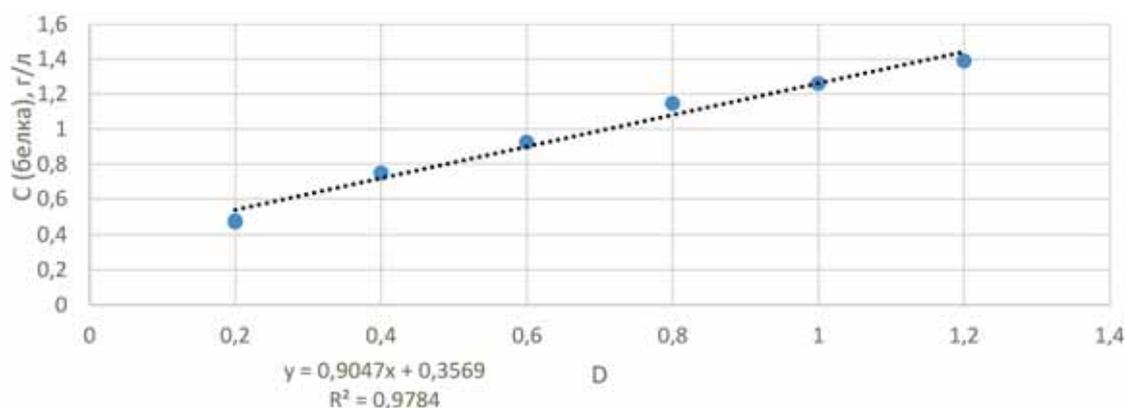


Рис. График зависимости оптической плотности раствора бычьего сывороточного альбумина от концентрации белка (метод Бредфорда)
Graph of the dependence of the of the bovine serum albumin solution optical density on the protein concentration (the Bradford method)

0,028 единиц оптической плотности (см. табл. 1), что уже находится ниже значений, принятых для точных количественных измерений.

Метод Бредфорда дает достаточно хорошо выраженную линейную зависимость между содержанием белка и оптической плотностью не при любых значениях этих функционально связанных показателей. Поэтому было определено наличие этой зависимости в исследуемом диапазоне концентраций. Как видно из графика (рис.), в нашем случае эта зависимость выражена довольно четко.

Заключение

Наилучшие результаты при исследовании белка в преломляющих средах глазного яблока крупного рогатого скота показывает метод Бредфорда. Он отличается высокой чувствительностью, воспроизводимостью и позволяет определять концентрацию общего белка при его низком содержании, в частности при исследовании белкового обмена в тканях глазного яблока.

Спектрофотометрический метод уступает по селективности и чувствительности методу Бредфорда, но может быть использован при исследовании белка в СТ и ВГЖ.

Биуретовый метод наименее чувствителен и может быть использован только при исследовании общего белка в безъядерной части хрусталика, отличающейся высоким содержанием белка, сопоставимым с его содержанием в сыворотке крови.

Конфликт интересов

Авторы статьи не имеют финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Прозрачность финансовой деятельности

Авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Библиография

1. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / [В.В. Меньшиков и др.]; под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 364 с.
2. Холод, В.М. Справочник по ветеринарной биохимии / В.М. Холод, Г.Ф. Ермолаев. — Минск: Ураджай, 1988. — 168 с.
3. Практическая химия белка: пер. с англ. / под ред. А. Дарбре. — М.: Мир, 1989. — 623 с.
4. Фармакопеея РФ. ОФС.1.2.3.0012.15 [Электронный ресурс] URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-3-0012-15-opredelenie-belka> (дата обращения 23.01.2023)
5. Bradford, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M.M. Bradford // *Anal. Biochem.* — 1976. — Vol. 72. — pp. 248-254.
6. Compton, S.J. Mechanism of dye response and interference in the Bradford protein assay / S.J. Compton, C.G. Jones // *Anal. Biochem.* — 1985. — Vol. 151. — pp. 369-374.
7. Kruger, N.J. The Bradford method for protein quantitation, In *Methods of Enzymology. Basic protein and peptide protocols* / N.J. Kruger. — Humana Press Inc. Totowa, N.J. — 1994. — Vol. 32. — pp. 9-15.

References

1. *Laboratornye metody issledovaniya v klinike: spravochnik* [Laboratory research methods in the clinic: handbook] [V. V. Men'shikov et al], Pod red. V.V. Men'shikova, Moscow, Medicina, 1987, 364 p.
2. Holod V.M., Ermolaev G.F., *Spravochnik po veterinarnoj biohimii* [Handbook of veterinary biochemistry], Minsk, Uradzhaj, 1988, 168 p.
3. *Prakticheskaya himiya belka* [Practical protein chemistry], Pod red. A. Darbre. Moscow, Mir, 1989, 623 p.
4. *Farmakopeya RF. [Pharmacopoeia of the Russian Federation]* OFS.1.2.3.0012.15. [Elektronnyj resurs] URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-2-3-0012-15-opredelenie-belka> (date of acces: 23.01.2023)
5. Bradford M.M., A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, *Anal. Biochem.*, 1976, Vol. 72, pp. 248-254.
6. Compton S.J., Jones C.G. Mechanism of dye response and interference in the Bradford protein assay, *Anal. Biochem.*, 1985, Vol. 151, pp. 369-374.
7. Kruger N.J. *The Bradford method for protein quantitation*. In *Methods of Enzymology. Basic protein and peptide protocols*. Ed. J. M. Walker, Humana Press Inc. Totowa, N.J., 1994. Vol. 32, pp. 9-15.

Лечение аутоиммунного панкреатита у английского коккер-спаниеля

Е.Б. Рябова, ветеринарный врач — гастроэнтеролог (info@vetson.ru).

Ветеринарная клиника «Dr. Vetson» (117648, РФ, г. Москва, Балаклавский проспект, д. 9).

Аутоиммунный панкреатит (АИП) является малоизученной патологией в ветеринарии, что обусловлено небольшой распространенностью в РФ породы английский коккер-спаниель, а также отсутствием специфической диагностики заболевания. В медицине человека инцидентность заболевания также невысока. Основное отличие лечения АИП от терапии панкреатита неиммунной природы — применение препаратов-иммуносупрессоров. Главный ориентир в оценке эффективности выбранной терапии — положительный клинический ответ на использование препаратов данной группы.

Ключевые слова: панкреатит, аутоиммунный панкреатит, видоспецифическая липаза, иммуноглобулины, кортикостероиды, собака, английский коккер-спаниель.

Treatment of autoimmune pancreatitis in English Cocker Spaniel dog

E.B. Ryabova, veterinary gastroenterologist (info@vetson.ru).

Veterinary clinic «Dr. Vetson» (9, Balaklavski road, Moscow, RF, 117648).

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a poorly studied pathology in veterinary medicine, which is due to the low prevalence of the English Cocker Spaniel breed in the Russian Federation, as well as the lack of specific diagnosis of the disease. In human medicine, the incidence of the disease is also low. The principal difference between the treatment of AIP and the treatment of pancreatitis of a non-immune nature is the use of immunosuppressive drugs. The main guideline in evaluating the effectiveness of the chosen therapy is a positive clinical response to the use of drugs of this group.

Key words: pancreatitis, autoimmune pancreatitis, dog pancreas-specific lipase, immunoglobulins, glucocorticosteroids, English Cocker Spaniel dog.

Сокращения: АИП — аутоиммунный панкреатит, ГКС — глюкокортикостероиды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИФА — иммуноферментный анализ, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПД — полидипсия, ПУ — полиурия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, УЗИ — ультразвуковое исследование, cPLI — canis Pancreatic Lipase Immunoreactivity (видоспецифическая липаза собак).

Введение

Панкреатит — воспаление поджелудочной железы — может протекать остро и хронически, иметь септический и асептический характер.

К провоцирующим факторам относят эндокринопатию (синдром Кушинга, сахарный диабет), гиперпаратиреоз, высокое содержание кальция в крови (например, вследствие отравления препаратами кальция), применение некоторых лекарственных средств (фенобарбитал, азатиоприн и др.), а также резкое введение в рацион компонента значительно повышенной жирности.

Впервые клинический случай АИП у людей описал немецкий врач-хирург И. Микулич с коллегами в 1892 году. С развитием иммунологии АИП включили в класс IgG4-ассоциированных заболеваний [1].

В качестве этиологического фактора АИП рассматривают активацию лимфоцитов под воздействием IgG4, который в норме является одним из самых малочисленных иммуноглобулинов класса G, и проявляет как про-, так и противовоспалительную активность. Воспалительный процесс, вызванный активированными IgG4-положительными лейкоцитами, носит локальный или диффузный характер и обусловлен выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазмочитами с последующей активацией их в фибробласты и формированием очагового фиброза [1].

В соответствии с международным критериями (ICDC) данная форма заболевания относится к АИП 1-го типа, в то время как для АИП 2-го типа характерна нейтрофильная инфильтрация протоков поджелудочной железы, но без инфильтрации IgG4 секретирующими плазматическими клетками и без увеличения содержания IgG4 в сыворотке крови.

Специфический тест, указывающий на развитие АИП, не разработан.

У людей диагноз основан на результатах определения содержания IgG4 в крови. Однако из-за высокой стоимости данного исследования первично ориентируются на значения общего IgG (менее специфичный тест). Только на основании моноповышения IgG/IgG4 диагноз поставить нельзя. «Золотым стандартом» является иммуногистохи-

мическое исследование образца поджелудочной железы. Также отмечена взаимосвязь аутоиммунного и инфекционного факторов. При АИП выявлены антитела к белкам *Helicobacter pilori*, что позволяет предположить участие хеликобактериоза в патогенезе данного заболевания [2].

В ветеринарной медицине диагностика основывается на комплексе исследований: выявлении структурных изменений поджелудочной железы в ходе УЗИ, гистологического анализа органа, КТ, МРТ (при незначительных изменениях исключать наличие патологии нельзя). Также важным ориентиром служит уровень Spes cPL, ранее cPLI. В отличие от ферментативных методов, когда учитывается неизбирательная активность липаз, то есть независимо от их клеточного происхождения (например, липаза двенадцатиперстной кишки), определение уровня Spes cPL является специфическим тестом, указывающим на панкреатит [3].

В книге Кембриджского университета по иммуноопосредованным заболеваниям гистологические изменения поджелудочной железы при АИП у английских коккер-спаниелей описаны как значительно отличающиеся от изменений, выявленных у собак других пород, а именно: разрушение и уплотнение протоков поджелудочной железы, внутридольковый фиброз, скопление околопротоковых и околовенных лимфоцитарных агрегатов. Главное отличие заболевания — повышение содержания IgG4 в плазматических клетках поджелудочной железы и других пораженных органах [4].

У английских коккер-спаниелей с клиническими симптомами панкреатита часто встречаются такие сопутствующие аутоиммунные нарушения, как сухой кератоконъюнктивит и гломерулонефрит, иммуноопосредованная анемия.

Важно отметить, что данные нарушения присутствуют и у людей с АИП 1-го типа, являющимся одним из звеньев стероид-зависимого полиорганного синдрома, получившего название IgG4-RD (синдром IgG4-связанной патологии). У людей IgG4-RD может поражать один или несколько органов, наиболее частым симптомом является панкреатит [4].

В ходе исследования изучали сходство и различия в синдроме IgG4-связанной патологии у людей и собак. Были получены масштабные данные по проявлениям АИП у собак породы английский коккер-спаниель, где отмечалась роль генетической предрасположенности к заболеванию: АИП носит аутосомно-рецессивный характер. Частота дефектного гена у данной породы составляет 10 %.

Была выявлена выраженная связь заболевания с окрасом шерсти — так, у собак с окрасом голубой чалый патологию регистрировали чаще, а концентрация IgG4 в сыворотке оказывалась выше. В ходе работы безуспешно предпринимались попытки разработать вариант ИФА, способный количественно определять IgG4 в сыворотке крови. Поэтому концентрацию IgG4 оценивали с

помощью набора для ИФА. У пациентов с клиническими проявлениями более чем в одном органе концентрация иммуноглобулинов в сыворотке была значительно выше, чем у пациентов с проявлением только в поджелудочной железе [4].

Для подтверждения диагноза АИП назначают пробную терапию ГКС под врачебным контролем, чтобы оценить терапевтический эффект. В медицине человека положительным ответом также считают снижение содержания сывороточного IgG4/ IgG.

У человека стероиды являются средствами первой линии для индукции ремиссии АИП, за исключением тех случаев, когда имеются противопоказания к применению препаратов данного вида [5].

Стартовая дозировка преднизолона составляет 0,6...1 мг/кг /сутки, продолжительность лечения до ремиссии — обычно 12 недель. Дозировку препарата корректируют каждые 1...2 недели со снижением дозы на 10...25 %. Вероятность рецидива оценивают по крайне высокому содержанию сывороточного IgG4 до начала лечения, сохранению высоких уровней после начала стероидной терапии, а также широкой мультиорганной вовлеченности в процесс [5].

Исследования в медицине человека показали, что будесонид так же эффективен, как системные ГКС, отличаясь при этом лучшей переносимостью и меньшим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Будесонид является первым топическим кортикостероидом, имеющим сродство к глюкокортикоидным рецепторам приблизительно в 8, 15 и 195 раз больше, чем у дексаметазона, преднизолона и гидрокортизона, соответственно. Кроме того, будесонид почти не всасывается из кишечника, характеризуется низкой биодоступностью (не более 10 % по сравнению с таковой преднизолона и гидрокортизона) и быстрым пресистемным метаболизмом. Последнее обеспечивает отсутствие токсичных метаболитов в крови после первого прохождения препарата через печень [6].

Описание клинического случая

Данные анамнеза. Пациент — кастрированная самка породы английский коккер-спаниель по кличке Миша, возраст 2 года.

Собаку наблюдали в другой клинике по поводу периодически возобновляющихся абдоминальных болей, рвоты, диареи. Рацион: сухой корм Роял Канин для коккер-спаниелей, Роял Канин для чувствительного пищеварения, Роял Канин гастроинтестинал. При переводе на любые другие корма линейки наблюдали рецидивы симптомов нарушения функции ЖКТ. Владелец отмечал желание собаки есть траву, фекалии.

В указанной клинике была проведена превентивная обработка противопаразитарным препаратом каниквантел в течение трех дней подряд. По ректальному мазку был выявлен *Clostridium perfringens* — представитель условно-патогенной микрофлоры, при этом анализ на *Campilobacterios* spp, *Campilobacterios jejuni* был отрицательным. В ранее выполненных общеклинических анализах крови отмечена стойкая эозинофилия; в биохимических (проведен двукратно) — диагностически значимых отклонений не обнаружено.

Собака получала антибактериальный препарат синулокс в дозе 12,5 мг/кг 2 раза/сутки двумя курсами 10 и 14 дней. Наступило временное улучшение общего состояния. Была проведена диагностическая гастродуоденоскопия, гистологически подтвержден лимфоцитарно-плазмоцитарный гастродуоденит.

На прием к автору статьи владельца собаки обратились с жалобами на абдоминальную боль у их питомца (поза «молящейся собаки»), гипорексию (более выраженную в утреннее время суток), многократную рвоту, сметанообразную диарею с фекалиями зеленовато-коричневого цвета в течение 3-х дней, потерю массы тела. На момент обращения собака получала терапию в виде фосфалюгеля, фамотидина и анальгина по рекомендациям врача вышеупомянутой клиники.

При осмотре выявлено следующее: температура, пульс, дыхание — в норме; видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные; умеренная абдоминальная боль в области эпигастрия, кожные покровы без признаков эритемы, упитанность ниже средней (по шкале BCS 2/5).

Диагностические исследования. УЗИ брюшной полости выявило признаки гастроэнтеропатии в виде умеренного утолщения и повышения эхогенности стенок желудка и 12-перстной кишки (рис. 1, 2), умеренно выраженной лимфангиоэктазии, лимфаденопатии, панкреопатии в виде повышения эхогенности паренхимы поджелудочной железы и окружающих тканей.

По анализам крови отмечено повышение уровня сРЛ до 341,2 (норма 0...200).

При исследовании кала по профилю «внутренние паразиты», включая лямблиоз (посредством ПЦР), был получен отрицательный результат. Сопутствующие бактериальные заболевания исключили.

Диагноз. Лимфоцитарно — плазмоцитарный гастродуоденит.

Лечение. Терапию расширили путем добавления преднизолона в дозе 1мг/кг/сутки, омепразола в дозе 1 мг/кг 2 раза/сутки, маропитанта в дозе 1мг/кг п/к 1 раз/сутки, спазмалгона в дозе 20 мг /кг в/м 2 раза/сутки. Далее добавление инфузионной терапии раствором стерофундин с лидокаином ИПС 40мкг/кг/мин.



Рис. 1. Проведение УЗИ органов брюшной полости английскому коккер-спаниэлю
Ultrasound examination of the English Cocker Spaniel abdomen



Рис. 2. Двенадцатиперстная кишка с УЗ признаками лимфангиоэктазии, повышение эхогенности левой доли поджелудочной железы
Duodenum with ultrasound signs of lymphangiectasia, increased echogenicity of the left lobe of the pancreas

Пациент был переведен на диету на основе гидролизированных белков (Роял Канин линии гипоаллердженик).

Выраженного ответа на симптоматическую терапию не получено.

Учитывая возраст, породу, симптомы и результат анализа на сРЛ приняли решение о повышении дозы преднизолона до 2 мг/кг/сутки.

Через 7 дней признаки нарушения функции ЖКТ полностью купировались, но развился побочный эффект от применения ГКС в виде полиурии и полидипсии.

Дозировка преднизолона была снижена до 1,5 мг/кг /сутки, признаки ПУ и ПД купировались.

Собака набрала свою идеальную физиологическую массу, аппетит полностью нормализовался, вынужденных поз больше не наблюдалось. Через 2 недели дозировка была снижена до 0,75 мг/кг/сутки, кал при этом стал кашицеобразным. Дозу препарата снова повысили до 1 мг/кг/сутки, консистенция кала нормализовалась, но снова развилась ПД.

Было принято решение о переводе пациента на препарат группы топических глюкокортикоидов будесонид в дозе 0,125 мг/кг/сутки с постепенной отменой преднизолона по 25 % каждые 10 дней.

В ходе контроля показателей биохимического и общеклинического анализов крови каких-либо отклонений от референсных значений выявлено не было.

При попытках постепенно снизить кратность приема будесонида возобновлялась утренняя гипоксия и послабление стула. Было рекомендовано продолжить давать пациенту будесонид в дозировке 0,125 мг/кг /сутки в течение трех месяцев. На момент написания статьи пациент получает диету на основе гидролизованного белка, будесонид в дозе 0,125 мг/кг/1 раз в 2 дня. Клинические жалобы отсутствуют, отмечается стойкая ремиссия по заболеванию в течение 4-х месяцев.

Результаты лечения. Купирование абдоминальной боли, рвоты, нормализация аппетита, массы тела и консистенции стула.

Заключение

Данная патология встречается редко в связи с малой распространенностью породы английский коккер-спаниель.

Приведенный клинический случай демонстрирует ограниченность возможностей лабораторных методов исследования для постановки диагноза АИП. Методом выбора является пробное назначение препаратов группы глюкокортикоидов и оценки ответной терапии в случае отсутствия положительной динамики на проведение симптоматической терапии панкреатита. Необходимо индивидуально титровать дозировку кортикостероидов. Для введения в продолжительную ремиссию без системных побочных эффектов хороший ответ дал топический кортикостероид будесонид.

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями,

которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Библиография

1. Черепнин, М.А. IgG4-ассоциированный панкреатит — трудности диагностики и лечения / М.А. Черепнин, Е.В. Серова, С.И. Бердников, Е.В. Чупраков, Ю.Б. Говорина // Лечащий врач. — 2021. — №2 (24). — С. 35-37.
2. Охлобыстин, А.В. Трудности диагностики аутоиммунного панкреатита. Современные подходы к лечению / А.В. Охлобыстин // РМЖ. — 2015. — №21. — С. 1281-1286.
3. Vetunion. Рекомендации по биохимическому исследованию крови. Липаза панкреатическая (собаки). Режим доступа: <https://vetunion.ru/lab/analysis/bioximicheskie-issledovaniya-krovi/lipaza-pankreaticheskaya-sobaki-idexx/>.
4. Coddou, M. Chronic Inflammatory Disease in the Pancreas, Kidney and Salivary Glands of Cocker Spaniels and Dogs of Other Breeds Show Similar Histological Features to Human IgG4-related Disease - PubMed (may 2020). Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505237/>.
5. Гриневич, В.Б. Аутоиммунный панкреатит: известное о неизвестном / В.Б. Гриневич. Режим доступа: Аутоиммунный панкреатит (congress-ph.ru)
6. Князев О.В., Роль системных и топических кортикостероидов в терапии язвенных колитов/ О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева // РМЖ. — 2016. — №11. — С. 697-702.

References

1. Cherepnin M.A., Serova E.V., Berdnikov S.I., Chuprakov E.V., Govorina Yu.B., IgG4-associated pancreatitis — difficulties in diagnosis and treatment], *Lechashhij vrach*, 2021, No.2 (24), pp. 35-37.
2. Oxloby`stin A.V., Trudnosti diagnostiki autoimmunnogo pankreatita. Sovremenny`e podhody` k lecheniyu [Difficulties in diagnosing autoimmune pancreatitis. Modern approaches to treatment], *RMZh*, 2015, No. 21, pp. 1281-1286.
3. Vetunion. *Rekomendacii po bioximicheskomu issledovaniyu krovi. Lipaza pankreaticheskaya (sobaki)* [Recommendations for biochemical blood testing. Pancreatic lipase (dogs)], Access mode: <https://vetunion.ru/lab/analysis/bioximicheskie-issledovaniya-krovi/lipaza-pankreaticheskaya-sobaki-idexx/>.
4. Coddou, M. Constantino-Casas F., Scase T., Day M.J., Blacklaws B., Watson P.J., *Chronic Inflammatory Disease in the Pancreas, Kidney and Salivary Glands of Cocker Spaniels and Dogs of Other Breeds Show Similar Histological Features to Human IgG4-related Disease*, PubMed (may 2020). Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505237/>.
5. Grinevich, V.B. *Autoimmunny`j pankreatit: izvestnoe o neizvestnom* [Autoimmune pancreatitis: known about unknown], Access mode: Аутоиммунный панкреатит (congress-ph.ru).
6. Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A., Rol` sistemny`x i topicheskix kortikosteroidov v terapii yazvenny`x kolitov [The role of systemic and topical corticosteroids in the treatment of ulcerative colitis], *RMZh*, 2016, No. 11, pp. 697-702.

Для цитирования: Зейналов, О.А. Оценка влияния на репродуктивную систему домашних кошек длительного применения моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 3 — С. 29–38. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-29-38
 For citation: Zeinalov O.A., Belova E.E., Mukaseev S.V., Beloglazov D.V., Evaluation of the effect on the reproductive system of domestic cats of long-term use of a hormonal drug based on megestrol acetate, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 3, pp. 29–38. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-29-38

УДК 619: 618.1: 615
 DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-29-38
 RAR

Оценка влияния на репродуктивную систему домашних кошек длительного применения моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата

О.А. Зейналов¹, кандидат биологических наук, главный специалист по науке;

Е.Е. Белова², доктор ветеринарных наук, зав. лабораторией;

С.В. Мукасеев³, кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (mukaseev@aspect-ag.com);

Д.В. Белоглазов³, кандидат биологических наук, научный консультант (beloglazov@aspect-ag.com)

¹ ООО «НПК «СКИФ» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20, стр. 3, эт. 2, пом. 204).

² Сеть ветеринарных клиник «Биовет» (117303, РФ, г. Москва, ул. Болотниковская, 21, с. 8, ИП Останин О.А.)

³ ООО «АГ «Аспект» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3, пом. 6).

Настоящее исследование было посвящено актуальной проблеме в области ветеринарной медицины, а именно, безопасности длительного применения кошкам моногормонального препарата на основе мегестрола ацетата на примере ЛП СексКонтроль (капли).

Установлено, что в результате применения ЛП СексКонтроль (капли) у кошек, согласно инструкции в дозах 2,5 мг на кошку в неделю в течение 18 месяцев, отмечается устойчивое блокирование репродуктивной функции. После отмены препарата в течение 24 месяцев не зарегистрировано признаков возобновления половой цикличности. Вероятно, что ЛП СексКонтроль вызывает глубокие нарушения в центрах регуляции половой функции кошек (в нейроэндокринной оси гипоталамус-гипофиз-гонады), которые можно трактовать как тяжелую овариальную дисфункцию. Не исключено, что при этом затронуты и другие центры нейроэндокринной регуляции организма, что подтверждается наблюдаемыми у подопытных животных таких явлений, как апатия (снижение двигательной активности, отказ от игр, отказ от взаимодействия с другими кошками), затяжная линька, симметричная гормон-ассоциированная алопеция.

Данные, полученные в настоящей работе, в совокупности с приведенными сведениями из других многочисленных научных источников указывают на необходимость проведения дополнительных исследований для внесения уточнений в инструкции рассматриваемой группы моногормональных препаратов на основе МА в части уточнения максимально возможного срока их применения без ущерба для репродуктивного здоровья животных (18 мес.), а также в отношении определения возможности и сроков для проведения повторного курса.

Ключевые слова: кошки, эструс, мегестрола ацетат, глюкокортикоид, прогестерон, кортикостероид, гипоталамус, кортизол, надпочечники, гипофиз, течка, половая охота, инструкция, безопасность, бесплодие, гипоталамус, гипофиз, яичники.

Evaluation of the effect on the reproductive system of domestic cats of long-term use of a hormonal drug based on megestrol acetate

O.A. Zeynalov¹, PhD in Biological Sciences, Chief Specialist in Science;

E.E. Belova², Grand PhD in Veterinary Sciences, Head of laboratories;

S.V. Mukaseev³, PhD in Veterinary Sciences, Leading veterinarian (Mukaseev@aspect-ag.com);

D.V. Beloglazov³, PhD in Biological Sciences, scientific consultant (beloglazov@aspect-ag.com)

¹ LLC «NPC «SKIFF» (room 204, fl. 2, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

² Network of veterinary clinics Biovet (21 building 8, Bolotnikovskaya street, Moscow, RF, ST Ostanin O.A., 117303)

³ LLC «AG «Aspect» (room 6, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

This study was devoted to an urgent problem in the field of veterinary medicine, namely, the safety of long-term use of a monohormonal drug based on megestrol acetate for cats on the example of Sexcontrol (drops).

It was found that as a result of the use of Sex Control (drops) in cats, according to the instructions in doses of 2.5 mg per cat per week for 18 months, there is a steady blockage of reproductive function. After discontinuation of the drug for 24 months, there were no signs of resumption of sexual cyclicity. It is likely that Sexcontrol causes profound disturbances in the centers of regulation of sexual function of cats (in the neuroendocrine axis of the hypothalamus-pituitary-gonads), which can be interpreted as severe ovarian dysfunction. It is possible that other centers of neuroendocrine regulation of the body are also affected, which is confirmed by the phenomena observed in experimental animals such as apathy (decreased motor activity, refusal to play, refusal to interact with other cats), prolonged molting, symmetrical hormone-associated alopecia.

The data obtained in this work, together with the information provided from numerous other scientific sources, indicate the need for additional studies to clarify the instructions of the group of monohormonal drugs based on MA in terms of clarifying the maximum possible duration of their use without prejudice to the reproductive health of animals (18 months), as well as with respect to the definition of opportunities and deadlines for conducting a repeat course.

Keywords: cats, estrus, megestrol acetate, glucocorticoid, progesterone, corticosteroid, hypothalamus, cortisol, adrenal glands, pituitary gland, estrus, instructions, safety, infertility, hypothalamus, pituitary gland, ovaries.

Сокращения: АКТГ — адренокортикотропный гормон, БАК — биохимический анализ крови, ГГА-ось — гипоталамо-гипофизарно-адренальная ось, ГПГ-ось — гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, ГнРГ — гонадотропный рилизинг гормон, ДВ — действующее вещество, ИФА — иммуноферментный анализ, ИХА — иммунохроматографический анализ, КЗ-ЭДТА — трикалий-этилендиаминтетрауксусная кислота, КГЭ — кистозная гиперплазия эндометрия, КЛ — кортиколиберин, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ЛП — лекарственный препарат, МА — мегестрола ацетат, мегестролацетат, нг — нанограмм, ОАК — общий анализ крови, ОГЭ — овариогистерэктомия, пг — пикограмм, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, УЗ(И) — ультразвуковое (исследование), ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Введение

Кошки — самые популярные домашние животные в нашей стране. Они есть более чем в половине домохозяйств, и почти каждый пятый владелец содержит нескольких кошек [59]. С учетом этого, особое значение приобретает хорошо знакомая, как ветеринарным врачам, так и владельцам проблема, связанная с нежелательными поведенческими реакциями в период эструса, которая существенно снижает удовольствие от коммуникации с питомцем и доставляет значительный дискомфорт всем членам семьи [1, 6, 8].

В связи с этим, обратимая или необратимая супрессия репродуктивной функции домашних кошек остается важной практической задачей, для решения которой владельцы животных обычно используют кастрацию или гормональные препараты для контроля эструса [42]. Следует отметить, что ОГЭ, по целому ряду причин, таких как лишение животного возможности иметь потомство, инвазивный характер процедуры, интра- и послеоперационные риски, острые и отложенные во времени осложнения [18, 33, 50] и др., по мнению многих специалистов, не может считаться оптимальным выбором, тем более, что она, помимо всего, не дает ожидаемой владельцем 100%-й гарантии пожизненного устранения поведенческих признаков половой охоты у кошек [8, 18, 30], проявляющихся вокализацией, принятием позы для спаривания и другими поведенческими проявлениями, которые нежелательны и неприятны владельцам.

Селективная фармакологическая регуляция репродуктивного поведения — неинвазивный метод контроля репродуктивной функции мелких домашних животных, основанный на применении синтетических аналогов прогестерона (прогестин, гестагенов) и представленный в ветеринарии двумя типами коммерческих препаратов: моногормональными, содержащими в качестве активного начала только гестагенный компонент [13...16, 42, 52, 57, 58] и более современными бигормональными

композициями на основе комбинации гестагенов с эстрогеном [1, 3...5, 7, 8, 10].

Широкое распространение в составе большинства моногормональных ветеринарных средств для прерывания и задержки эструса, представленных в нашей стране, получил МА. Это производное природного метаболита прогестерона — 17 α -гидроксипрогестерона. МА обладает высоким уровнем гестагенной активности и относится к числу хорошо изученных прогестин в плане возможных негативных побочных эффектов, причинами которых является, как наличие у этой молекулы сопутствующей гормональной активности (прогестагенная, антигонадотропная, антиэстрогенная, глюкокортикоидная, андрогенная, антиандрогенная) [2, 57, 61, 62], так и исторически сложившаяся практика использования высоких доз этого лекарственного препарата [7, 25, 26, 32, 34, 35, 43, 45, 57, 60, 65, 66, 68, 69]. Нежелательные реакции, связанные с использованием высоких доз МА на экстрагенитальную сферу организма кошек, могут впоследствии проявляться гиперфагией, ожирением, изменением поведения, угнетением функции коры надпочечников [36, 39, 49], развитием сахарного диабета [46, 53, 54], на генитальную — развитием КГЭ [23, 41, 44, 55, 64], фиброаденомы [31, 37, 38, 45] и карциномы молочной железы [67].

Из спектра гормональных активностей МА, которые могут проявляться при длительных сроках применения в высоких дозах, в качестве основных можно выделить гестагенную (основную) и глюкокортикоидную (сопутствующую). Высокая афинность МА к прогестероновому рецептору (65 % относительно гестагена промгестона=100 %), обеспечивает возможность влияния этой молекулы через гипофиз на яичники (ГПГ-ось), а достаточно не малая афинность к глюкокортикоидному рецептору (30 % относительно глюкокортикоида дексаметазона=100%) обеспечивает влияние на органы-мишени глюкокортикоидов и при длительном применении замещает собой гормоны надпочечников (ГГА-ось) [39, 49, 57, 61, 62].

Принцип влияния на ГПГ-ось заключается в действии МА на гипоталамо-гипофизарную систему по принципу отрицательной обратной связи, модифицируя высвобождение гипоталамусом ГнРГ, результатом чего, в частности, является блокирование секреции гипофизом гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ). При использовании до начала течки он предотвращает овуляцию, а при применении вначале фолликулярной фазы яичников приводит к ее прекращению [14].

Однако подобное влияние на репродуктивную систему кошек не является стопроцентным и примерно 10 % кошек на фоне постоянного применения МА проявляют признаки половой охоты и течки [52].

При действии на ГГА-ось МА угнетает синтез АКТГ в гипофизе, а также синтез КЛ в гипоталамусе по механизму отрицательной обратной связи, может влиять на нейротропную активность, а изменения в чувствительной к глюкокортикоидам системе мозга могут лежать в основе изменений состояния

ГГА-оси [19, 22, 40, 63]. Длительное ингибирование по принципу отрицательной обратной связи секреции АКТГ гипофизом также ведет к атрофии коры надпочечников, что приводит к надпочечниковой недостаточности в разной степени выраженности [21, 26]. Данные изменения нередко влекут за собой нарушение метаболизма глюкозы с возможностью развития диабета [46, 53, 54].

Риск нарушения ГГА-оси определяется множеством факторов, в том числе дозой и длительностью применения ЛП. Нарушения ГГА-оси обычно развиваются по причине длительного применения высоких доз ЛП, обладающих кортикостероидной активностью и/или при их резкой отмене, что характерно и для МА [29, 48].

Первым представителем МА-содержащих средств для регуляции половой охоты кошек, появившимся на ветеринарном рынке РФ в 90-х годах прошлого века, был препарат французской компании «Seva Sante Animale» Пилкан-5 [13]. Позднее появились отечественные препараты-аналоги на основе мегестрола ацетата: СексКонтроль, Экс-5, Стоп-Интим и др. [14...16].

Как следует из инструкций по применению названных препаратов, помимо общего назначения и использования одного и того же ДВ, у них полностью совпадают и способ применения (пероральный), и схема, рекомендуемая разработчиками для длительного поддержания полового покоя у кошек: 2,5 мг МА на кошку один раз в неделю или 5 мг МА на кошку один раз в две недели. Согласно информации, приведенной в инструкциях, максимальная длительность курса применения для поддержания полового покоя животных у всех МА-содержащих препаратов также одинакова и составляет 18 месяцев, а повторный курс может проводиться «...после проявления у кошки нормального физиологического полового цикла» [13...16]. Рекомендуемая во всех инструкциях возможность повторного использования этой группы МА-содержащих препаратов свидетельствует, что разработчики считают их воздействие на репродуктивную систему кошки в пределах 18 месяцев обратимым процессом, предполагающим обязательное восстановление полового цикла с возможностью наступления беременности и рождения здорового потомства.

Следует, однако, отметить, что в доступных источниках информации ни теоретических обоснований, ни экспериментальных исследований, доказывающих безопасность длительного применения высоких доз МА и/или обратимость производимых им эффектов на репродуктивную функцию кошек, не приводится.

Между тем, такие данные представляют практический интерес не только для ветеринарных врачей-репродуктологов, заводчиков, владельцев питомников, но и для владельцев кошек, принявших решение о применении по тем или иным причинам МА-содержащих препаратов для длительной, но временной супрессии полового цикла у питомцев, предполагающей возможность восстановления репродуктивной функции после отмены препарата.

Цель исследования

Оценить влияние моногормонального препарата на основе МА на репродуктивную систему домашних кошек при длительном пероральном применении (18 месяцев).

Задачи исследования

Изучить влияние на поведенческие признаки половой охоты, репродуктивную систему и общеклинический статус кошек в период применения исследуемого препарата в рекомендуемой инструкцией дозе, установление возможности и сроков восстановления овариальной цикличности после его отмены, а также определение сроков полного восстановления репродуктивной функции с подтверждением беременностью и рождением здорового потомства.

Материалы и методы

Для проведения исследования в качестве типичного представителя группы МА-содержащих препаратов нами был использован препарат СексКонтроль капли для кошек (далее — ЛП СексКонтроль, исследуемый препарат) производства АО «НПФ «ЭКОПРОМ», Россия (разработчик на дату начала исследования — Veterinary Bio UG, см. [14], в настоящее время согласно инструкции от 19.08.2021 г. — Neoterica GmbH; Германия). Произведен анализ контроля качества исследуемого препарата, который подтвердил соответствие состава регламенту производителя.

Схема исследования. Данное исследование продолжалось с 2016 по 2020 годы, то есть в общей сложности 4 года.

На первом этапе исследования, проводившемся в условиях стационара ветеринарной клиники (г. Москва, ул. Болотниковская, д. 21, с. 8), исследовали влияние длительного (в течение 18 месяцев) применения животным исследуемого препарата на репродуктивную систему и общеклинический статус кошек. На втором этапе оценивали возможность и сроки восстановления половой цикличности у животных после отмены приема МА. В контрольной группе использовали оливковое масло.

Критерии включения животных в исследование. В исследование было включено 10 клинически здоровых, беспородных кошек в возрасте от 1 года до 2 лет, массой тела 3,2...3,6 кг. Все экспериментальные животные ранее были вакцинированы от инфекционных болезней, не рожали, никогда не получали оральных гормональных препаратов для контроля эструса и регулярно проявляли половую цикличность. Животные до начала опыта прошли клиническое обследование, которое включало в себя осмотр ветеринарным врачом, УЗИ-сканирование брюшной полости и репродуктивных органов. При этом регистрировали массу тела, состояние

кожи, шерстного покрова, видимых слизистых оболочек и поверхностных лимфоузлов, проводили осмотр наружных половых органов, пальпацию молочных желез.

В начале исследования кошки находились на карантине, в период которого им проводили обработку от эктопаразитов и гельминтов, тестирование на медленные инфекции и иммунизацию поливалентной вакциной (Нобивак Трикэт, Intervet International, B.V., Нидерланды). Все включенные в эксперимент животные были распределены в случайном порядке на 2 группы: опытную (далее — группа ЛП СексКонтроль, опытная группа) и контрольную (с применением оливкового масла), по 5 кошек в каждой. Продолжительность карантина, в среднем, составила 21 день.

В период карантина у всех животных с разной периодичностью регистрировали эстральное поведение, при этом препараты для регуляции репродуктивной функции им не применяли.

Исследуемый препарат и схемы его применения. Для регуляции полового поведения использовали коммерчески доступный лекарственный препарат в форме раствора для перорального применения, содержащий в 1 мл 25 мг МА и вспомогательное вещество — полиэтиленгликоль-400 (СексКонтроль капли для кошек, АО «НПФ «ЭКОПРОМ», Россия). По степени воздействия на организм исследуемый препарат относится к мало опасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

В соответствии с планом исследования животным группы ЛП СексКонтроль, с 1...2-го дня регистрации признаков эстрального поведения, перорально, до кормления вводили исследуемый препарат в соответствии с инструкцией по схеме для прерывания течки в дозе 5 мг МА (5 капель препарата) на животное, ежедневно в течение 4...7 дней (до исчезновения признаков течки плюс один день).

Кошки контрольной группы с 1...2-го дня от начала эструса получали оливковое масло в том же режиме что и животные опытной группы, в объеме 5 капель на особь.

Через 10 дней после исчезновения признаков половой охоты кошек экспериментальной группы переводили на схему применения исследуемого препарата для задержки течки (5 мг МА или 5 капель препарата на животное, один раз в две недели), которую использовали в соответствии с инструкцией в течение 18 месяцев [14].

Кошкам контрольной группы после завершения эструса по аналогичной схеме перорально вводили оливковое масло в объеме 5 капель, что и препарат СексКонтроль.

Для оценки сроков восстановления половой цикличности у кошек опытной группы исследуемый препарат был отменен после 18 месяцев применения по схеме для задержки течки. Одновременно животные контрольной группы перестали получать оливковое масло.

Условия содержания животных. В период от включения в эксперимент до конца 2018 года экспериментальные кошки содержались в стационаре ветеринарной клиники с контролируемым микроклиматом и искусственным освещением 10 ч в сутки в индивидуальных клетках 91×58×78 см. С конца 2018 года и до окончания эксперимента кошки содержались в зоогостинице (г. Москва) с естественным и искусственным освещением и контролируемым микроклиматом.

За 3...4 недели до отмены исследуемого препарата в опыт были отобраны 2 клинически здоровых кота в возрасте 3...4 лет, имеющих опыт вязок кошек с получением здорового потомства. Коты прошли тестирование на вирус иммунодефицита и вирусную лейкемию кошек методом ИХА, ПЦР, обработку от паразитов, вакцинацию поливалентной вакциной (Нобивак Трикэт, Intervet International, B.V., Нидерланды) и карантин в течение 14 дней на базе ветеринарной клиники. По завершении изоляции коты были размещены в одном помещении с экспериментальными кошками для стимуляции и контроля возобновления полового цикла опытной группы до окончания эксперимента.

Кормление кошек и котов проводили 2 раза в день промышленным рационом Hill's Science Plan™ Feline Adult Indoor Cat в соответствии с рекомендациями производителя. Поение осуществлялось ad libitum водопроводной водой.

По окончании основного эксперимента, срок которого составил более 30 месяцев (карантин 21 день + 18 мес. применения препарата + 12 мес. последующего наблюдения за состоянием и поведением животных) над 3-мя из 5 кошек опытной группы продолжено ежедневное наблюдение (за общим состоянием и половым поведением животных) еще в течение 12 месяцев. При этом плановые обследования (клинико-инструментальный осмотр ветеринарного врача с целью исключения патоло-

1. Применение исследуемого препарата и контроля (оливкового масла) Application of the test preparation and control (olive oil)

Группа	ДВ	Разовая доза по ДВ/ЛП на кошку	Период использования схемы для прерывания течки	Период и кратность использования схемы для задержки течки
ЛП СексКонтроль	МА	5 мг МА/ 5 капель	Для прерывания первой половой охоты после карантина	В течение 18 месяцев, 1 раз в 14 дней
Контрольная	Оливковое масло	5 капель	Во время первой половой охоты после карантина	В течение 18 месяцев, 1 раз в 14 дней

гий) продолжены с интервалом 1 раз в 6 месяцев. Лабораторные исследования были отменены с целью минимизации стресса и травматизации кошек. Оставшиеся две кошки группы ЛП СексКонтроль были выведены из исследования по причине развития патологий почек (см. далее).

Контрольная группа кошек наблюдалась параллельно с группой ЛП СексКонтроль в течение дополнительных 12 месяцев с плановыми обследованиями 1 раз в 6 месяцев. Лабораторные исследования были отменены с целью минимизации стресса и травматизации кошек.

Исследуемые показатели и периодичность их оценки. Для оценки влияния длительного применения исследуемого препарата на физиологические системы организма в течение эксперимента проводились плановые клинико-лабораторные обследования, которые включали в себя ежедневный осмотр животных ветеринарным врачом, УЗИ брюшной полости и репродуктивных органов на ветеринарном ультразвуковом сканере Sumedica (Китай) с линейным датчиком 5 МГц в 3D-режиме, ОАК, БАК, определение уровня прогестерона и эстрадиола в периферической крови.

Исследования крови. ОАК и БАК кошек проводили в лаборатории ветеринарной клиники, в которой содержались животные. Для общеклинического анализа кровь брали из вены, утром, до кормления, в вакуумную пробирку с КЗ-ЭДТА, в количестве 1,0...1,5 мл и исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе HESKA Element HT5 (США) с применением реактивов HESKA (США). Определяли следующие показатели: гематокрит, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

Кровь для биохимического анализа брали из вены, утром, до кормления, в вакуумную пробирку с активатором свёртывания, в количестве 1,5...2 мл. Сыворотку отделяли на лабораторной центрифуге ЦЛМН-Р10-01-Элекон-М (Россия) при 2700 мин⁻¹ в течение 3...5 минут и затем исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Super Z (Китай) с применением реактивов Randox Laboratories (Великобритания). Определяли общий белок, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкозу.

Определение уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови проводили в ветеринарной лаборатории методом ИФА в полуавтоматическом режиме с помощью наборов для иммуноферментного анализа производства ООО «Хема Медика» (Россия).

Мониторинг восстановления оварийной цикличности. Данный анализ у кошек опытной группы после отмены исследуемого препарата включал в себя ежедневное наблюдение с целью обнаружения эстрального поведения, установления срока восстановления половой цикличности, подготовку вязок и оценку ее результатов.

Организация и контроль эффективности вязки. План эксперимента предусматривал пропуск первой половой охоты и вязку кошек с котом во вторую половую охоту для подтверждения устойчивого вос-

становления половой цикличности и определения возможных индивидуальных особенностей эстрального цикла для каждого животного. Спаривание планировалось проводить, начиная с 3-го дня от проявления признаков второй половой охоты после отмены исследуемого препарата. Подтверждение беременности планировалось осуществлять с помощью УЗИ брюшной полости через 4...5 недель после вязки.

Комплекс дополнительных мероприятий для кошек, не проявлявших признаков восстановления половой цикличности. В случае отсутствия поведенческих проявлений эструса у животных после отмены исследуемого препарата для индукции половой охоты анэстральных кошек перемещали в бокс к кошкам контрольной группы, находившимся в этот момент в состоянии половой охоты. Экспериментальных кошек, у которых не наступил эструс размещали с котами (попеременно, в течение 7...14 дней с каждым), на срок до восстановления эструса, либо (при отсутствии эструса) — сроком на 12 месяцев с момента отмены исследуемого препарата, постоянно. Постоянное присутствие кота для исключения латентной половой охоты осуществлялось путем его свободного выгула по помещению с кошками в клетках (боксах). При этом, во избежание драки второй кот находился в клетке (боксе). Далее коты сменялись. Коты оставляли метки, что также является предрасполагающим фактором полового возбуждения кошки.

Результаты

Результаты регистрации изменений полового поведения при применении исследуемого препарата. В контрольной группе, где применяли оливковое масло, половая цикличность у кошек не прекращалась. Кошки в течение 18 месяцев приходили в половую охоту, которая подтверждалась наличием течки, один раз в 2,5...3,0 месяца. Средняя продолжительность половой охоты у контрольных животных составляла $6,2 \pm 0,84$ дня.

В группе ЛП СексКонтроль средний срок первой течки с проявлением половой охоты от момента начала применения препарата составил $5,4 \pm 0,55$ дня (табл. 2), то есть сокращение сроков течки под действием исследуемого препарата составило около 9 % от среднего значения у интактных животных. За период применения препарата согласно инструкции по схеме задержки течки поведенческих признаков половой охоты у кошек зарегистрировано не было.

Показатели содержания эстрадиола в периферической крови. На момент первого планового обследования все кошки группы, в которой планировалось применение ЛП СексКонтроль, находились в состоянии половой охоты. Среднее значение уровня эстрадиола в крови животных данной группы составило $52,5 \pm 13,32$ пг/мл (табл. 3). После начала при-

2. Влияние исследуемого препарата на продолжительность течки The effect of the studied drug on the duration of estrus

Группа животных	Срок течки, дни, у кошек										m±M
	№2	№6	№11	№13	№14	№3	№4	№9	№12	№15	
ЛП СексКонтроль	5	6	6	5	5	-	-	-	-	-	5,4±0,55
Контрольная	-	-	-	-	-	6	7	6	7	6	6,2±0,84

Примечание: m — среднее арифметическое, M — стандартное отклонение.

менения исследуемого препарата по схеме задержки течки уровень эстрадиола на протяжении 18 месяцев не поднимался выше 20 пг/мл, что по нормам лаборатории, где определяли содержание гормонов, соответствует фазе анэструса. После отмены ЛП СексКонтроль содержание эстрадиола в крови кошек продолжало оставаться в пределах анэстральных значений на протяжении последующих 12 месяцев наблюдения за животными, что полностью согласовалось с отсутствием у них признаков восстановления половой цикличности. Все кошки контрольной группы на момент первого планового обследования также были в состоянии половой охоты. При этом среднее значение содержания эстрадиола в крови животных составило $41,1 \pm 12,6$ пг/мл. Далее уровень эстрадиола периодически менялся в соответствии с фазой полового цикла, в которой находилась кошка на момент очередного планового обследования (в фазе анэструса показатель содержания эстрадиола был менее 20 пг/мл, а в эстральной фазе — более 20 пг/мл).

Показатели прогестерона в периферической крови. Уровень прогестерона в группе ЛП СексКонтроль при плановых обследованиях кошек за весь период наблюдения не превышали 1,5 нг/мл, что указывает на фармакологический эффект подавления процессов овуляции в яичниках кошек (табл. 4).

У животных контрольной группы, при некоторых плановых обследованиях отмечались всплески уровня прогестерона (на 12-м месяце наблюдения — 2,4 нг/мл, на 27-м месяце — 2,1 нг/мл), объяснимые окончанием процесса овуляции.

Соматическая симптоматика, ассоциированная с длительным применением кошкам гормонального препарата. В группе ЛП СексКонтроль при плановом обследовании (16-й месяц применения ЛП СексКонтроль) у кошки № 11 зафиксированы симметричные алопеции размером 10×10 см (рис.). По результатам паразитологического и микологического исследований патогенов не выявлено. Результаты ОАК и БАК данной кошки находились в пределах физиологических норм. Концентрация эстрадиола в период применения ЛП СексКонтроль находилась на базальном уровне, характерном для анэструса. На основании проведенной дифференциальной диагностики установлен гормон-ассоциированный характер алопеции [36, 51]. В дальнейшем, у кошки №11 область алопеции сохранялась до конца наблюдения, восстановление шерстного покрова не произошло.

Также у двух животных группы ЛП СексКонтроль после завершения периода приема препарата были выявлены симптомы, а на основании УЗИ — признаки поликистоза почек (кошка №2) и нефросклероза (кошка № 6).

3. Уровень эстрадиола, пг/мл, в периферической крови экспериментальных кошек (группа ЛП СексКонтроль) Estradiol levels in the peripheral blood of experimental cats (drug group Sex Control)

ппо	опт	Время от начала эксперимента, мес													
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	21	24	27	30	
$52,5 \pm 13,32$	$19,0 \pm 2,65$	$10,9 \pm 3,12$	$13,9 \pm 2,74$	$15,5 \pm 2,19$	$10,5 \pm 5,90$	$14,0 \pm 2,14$	$12,0 \pm 4,99$	$15,0 \pm 2,58$	$14,7 \pm 2,78$	$15,3 \pm 3,43$	$12,7 \pm 4,37$	$11,2 \pm 4,9$	$14,2 \pm 3,73$	$15,1 \pm 1,9$	

Примечания: ппо — первое плановое обследование, опт — обследование по окончании течки.

4. Уровень прогестерона, нг/мл, в периферической крови экспериментальных кошек (группа ЛП СексКонтроль) Progesterone levels in the peripheral blood of experimental cats (drug group Sex Control)

ппо	опт	Время от начала эксперимента, мес													
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	21	24	27	30	
$0,6 \pm 0,79$	$0,8 \pm 0,74$	$0,9 \pm 0,66$	$1,2 \pm 0,54$	$1,1 \pm 0,52$	$0,9 \pm 0,50$	$1,4 \pm 0,35$	$1,1 \pm 0,63$	$0,7 \pm 0,32$	$0,4 \pm 0,32$	$0,6 \pm 0,55$	$1,3 \pm 0,71$	$1,5 \pm 0,33$	$1,4 \pm 0,70$	$1,3 \pm 0,58$	

Примечания: ппо — первое плановое обследование, опт — обследование по окончании течки.



Рис. Гормон-ассоциированная алопеция на дорсолатеральной поверхности кожи тела правой и левой грудопоясничной области кошки № 11 группы ЛП СексКонтроль

Hormone-associated alopecia on the dorsolateral surface of the skin of the body of the right and left thoracic region of the cat No. 11 of the drug group Sexcontrol

Результаты гематологических исследований.

По результатам ОАК и БАК за весь период наблюдения не было зарегистрировано клинически значимых отклонений у всей популяции экспериментальных животных. Результаты ОАК и БАК соответствовали физиологическим нормам.

Результаты УЗИ половых органов. За весь период исследования не наблюдалось каких-либо изменений в размерах матки кошек контрольной и опытной группы. Рога маток всех кошек не визуализировались. Яичники всех кошек были в норме: не увеличены, имели четкие контуры и однородную структуру.

Результаты мониторинга восстановления половой функции после отмены исследуемого препарата. В течение первых 12 месяцев наблюдения за животными ни у одной из пяти кошек опытной группы запуск оварийной цикличности не произошло.

При этом, множественные попытки, предпринимавшиеся в этот период с целью стимуляции запуска оварийной цикличности у кошек опытной группы, которые, в частности, включали в себя подсадку их к контрольным животным, находящимся в состоянии половой охоты, а также передержку с разными котами, оказались неэффективными. На фоне применения указанных методов кошки не проявляли полового интереса и влечения к самцам, избегали и не подпускали котов для спаривания.

По завершении 30-месячного эксперимента (карантин 21 день + 18 мес приема исследуемого препарата + 12 мес наблюдения за животными) было принято решение исключить из дальнейшего исследования 2-х кошек из группы ЛП СексКонтроль. У кошки № 2 были выявлены УЗ-признаки патологии почек: нефромегалия, двусторонний поликистоз почек, тотальное замещение почечной ткани на ки-

стозные образования, подозрение на абсцедирование некоторых кист (содержимое кист неоднородное). У кошки № 6 выявлены УЗ-признаки нефросклероза правой почки. Помимо этого, общее состояние обеих кошек характеризовалось анорексией, полидипсией, гиподинамией, болезненностью в области почек, полиурией, при пальпации отмечалось изменение объема почек. По результатам биохимического исследования отмечено значимое повышение уровня мочевины и креатинина, дефицит общего белка. Кошка № 6 пала через 3 месяца после исключения из опыта.

Кошка № 2 была подвергнута эвтаназии по показаниям (двусторонний поликистоз почек с УЗ-признаками абсцедирующих кист, повышенная температура, угнетение, снижение тонуса мускулатуры, гематурия) из гуманных соображений, через 2 месяца после исключения из опыта.

Остальные 3 кошки опытной группы (№№ 11, 13 и 14) несмотря на нормальное соматическое состояние, демонстрировали отличающееся от контрольных кошек поведение, которое можно охарактеризовать апатией, снижением реакции на факторы окружающей среды (кормление, игра и пр.), гиподинамией. У кошки № 13 на протяжении наблюдения после отмены препарата несколько раз зафиксирован запор. Такие отклонения послужили основой решения поменять условия содержания животных: их перевели на содержание в отдельное помещение зоогостиницы, по которому они могли свободно перемещаться, контактировать друг с другом, играть, взбираться по когтеточкам и пр. В этих условиях наблюдение за кошками было продолжено еще 12 месяцев.

Согласно данным ежедневного наблюдения, в течение последующих 12 месяцев у оставшихся кошек опытной группы (№№ 11, 13 и 14) не было отмечено ни одной течки, а также и поведенческих признаков половой охоты. Наличие или отсутствие течки, признаков половой охоты ежедневно регистрировалось в соответствующем журнале. У всех кошек сохранялись поведенческие расстройства, выражающиеся в снижении двигательной активности, отказе от игр, наборе массы тела, отказе от взаимодействия с другими особями своего вида, затяжная линька. У кошки № 11 шерстный покров так и не восстановился. Для исключения возможных патологий каждые 6 месяцев проводился клинико-инструментальный осмотр кошек в ветеринарной клинике.

Репродуктивная функция кошек контрольной группы в ходе всего исследования и по его завершении была полностью сохранена. Все кошки контрольной группы периодически (с интервалом 2,5...3,0 месяца) приходили в половую охоту, проявляющуюся со стороны гормональной системы организма возрастанием уровня эндогенного эстрадиола до значений превышающих 20 пг/мл, а со стороны центральной нервной системы — повышенной вокализацией, снижением аппетита, беспокойством, трением телом о стенки бокса, принятием характерной позы для спаривания и пр.

Обсуждение результатов и выводы

Одним из важнейших критериев безопасности любого ветеринарного препарата, предназначенного для регуляции половой охоты у самок животных, является обратимость его воздействия на их репродуктивную систему после длительного применения, что исходно предполагает обязательное восстановление у них полового цикла, а в конечном итоге — возможность наступления беременности и рождения здорового потомства.

Настоящее исследование было направлено на оценку эффективности и безопасности длительного применения кошкам моного르몬ального препарата на основе МА — ЛП СексКонтроль (капли). Оно было проведено в полном соответствии с указаниями инструкции по применению данного препарата [14], а именно в рекомендуемой разовой (суточной) дозе (5 мг/животное), с неукоснительным соблюдением предлагаемой схемы для задержки течки (1 раз в две недели) и в рамках определенного разработчиком максимального с точки зрения безопасности для организма животных срока (18 месяцев).

Наиболее важным результатом данной работы представляется установленный экспериментально факт драматического воздействия на животных длительного применения МА, выразившегося в том, что у трех кошек опытной группы, оставшихся в эксперименте, не было зарегистрировано признаков возобновления половой цикличности в течение 24 месяцев (!). У двух животных опытной группы срок наблюдения ограничился 12-ю месяцами (по причине их выбывания из опыта по клиническим показаниям), при этом также не было выявлено признаков возобновления половой цикличности. Это означает, что ЛП СексКонтроль, будучи использован в полном соответствии с рекомендациями разработчика, тем не менее, вызвал настолько глубокие изменения в высших центрах регуляции половой функции кошек (ГГЯ-оси), что их можно сравнить если и не с фармакологической кастрацией, то, по меньшей мере, с крайне длительной и тяжелой овариальной дисфункцией.

Но это еще не весь спектр побочных негативных эффектов. Как было указано выше, длительное применение МА может приводить к нарушению функционирования ГГА-оси. Возможно, что симптомы, наблюдаемые у кошек опытной группы, вызваны надпочечниковой недостаточностью: (невоспалительная алопеция у кошки № 11, полиурия, полидипсия у кошек №№ 2 и 6); и нарушением регуляции ГГА-осью центральной нервной системы: апатичность (безразличие, безучастность, сниженная реакция на факторы окружающей среды), повышение аппетита, набор массы тела у кошек №№ 11, 13, 14. Все изменения у кошек были стойкими и сохранялись до окончания наблюдения за ними. Следует отметить, что обычно после стерилизации кошек, когда у животного удаляют органы-мишени (матка и яичники), таких явлений не наблюдается.

При этом очевидно, что полученные результаты не являются следствием тех или иных условий эксперимента, поскольку кошки контрольной группы, находившиеся в аналогичных условиях, регулярно приходили в состояние половой охоты, в среднем, один раз в 2,5...3 месяца.

Мегестрола ацетат — типичный представитель синтетических аналогов прогестерона, причем достаточно простой и близкий по структуре к природному гормону, что позволяет сегодня использовать его в качестве субстанции для дальнейшей модификации и получения ряда других активных прогестинов, таких как мепрегенола ацетат (АМОЛ), ацетомепрегенол и другие эфиры АМОЛа, которые используются в бигормональных препаратах [1, 3...5, 8, 10]. Следует, однако, отметить, что, несмотря на высокое структурное сходство, свойства этих соединений имеют существенные различия, в частности, они отличаются по гестагенной активности [9], прочности связывания с прогестероновым рецептором в клетке-мишени [17], механизму действия, от «быстрого» — у МА [57] до пролонгированного — у эфиров АМОЛа [6], а также отсутствием сопряженных гормональных активностей [20].

Мегестрола ацетат был получен в 1959 году и, благодаря простоте его синтеза и подтвержденной экспериментально высокой эффективности действия, достаточно быстро был введен в медицинскую и ветеринарную практику. Однако уже применение первых препаратов на основе МА для животных выявило наличие множества выраженных побочных эффектов, таких как комплекс кистозной гиперплазии эндометрия и пиометра [23, 41, 44, 55, 64], фиброаденоматоз и опухоли молочной железы [31, 37, 38, 45, 67], патологических изменений, типичных для сахарного диабета [53, 54], тромбозов [24] и др. В результате в США в 80-90 гг. МА был разрешен к применению только собакам и не одобрен для использования с целью поддержания анэструса у кошек [27].

В настоящее время МА-содержащие препараты применяют и в других странах в качестве контрацептивов для кошек. При этом большинство коммерчески доступных препаратов с МА в составе рекомендуют применять кошкам, с целью задержки эструса, как можно более короткие сроки [11, 12, 47, 56].

Из указанного выше следует, что при разработке схемы применения МА для кошек необходимо учитывать факт взаимосвязи и взаимозависимости трех основных параметров: разовой дозы, кратности и длительности использования. Нарушение любого параметра режима применения не гарантирует отсутствие негативных последствий не только для половой функции, но и для нейроэндокринной регуляции всего организма.

С этой точки зрения установленный в настоящем исследовании факт крайне глубокого подавления репродуктивной функции, а также реакции организма, возможно связанные с угнетением ГГА-оси,

при применении МА согласно инструкции в схеме длительного поддержания полового покоя в течение полутора лет (18 месяцев) не являются неожиданными.

В инструкции по применению ЛП СексКонтроль отмечается возможность применения повторного курса данного препарата («...курс применения не более 18 месяцев, повторение курса возможно после проявления у кошки нормального полового цикла»), из этого следует, что сам факт восстановления эстрального цикла у кошки в обозримые сроки сомнению разработчиком не подвергается. Однако нам в нашем исследовании в течение 24 месяцев не удалось зафиксировать у кошек восстановления полового цикла. Наблюдаемое нами клиническое состояние кошек вызывает сомнения по поводу самой возможности скорого восстановления полового цикла животных в будущем. Вызывает сомнение безопасность для организма кошки применение МА в рекомендуемых дозах согласно инструкции, и инструкция в этой части должна быть существенно переработана.

Отдельно необходимо рассмотреть применение МА кошкам с продолжительностью эстрального цикла 3...5...7...8 недель в случае, когда владелец использует данный препарат только с целью прерывания половой охоты. У таких животных продолжительность применения составит 6...8 дней ежемесячно, а доза 30...40 мг МА на кошку в месяц, вместо 5...10 мг/кошку по схеме задержки течки. Последствия приема МА в таких дозах при условии регулярного ежемесячного применения будут крайне негативными. Но никаких ограничений или предупреждений в инструкциях по применению по этому поводу также нет.

Данные, полученные в настоящей работе, в совокупности с приведенными выше сведениями из научной литературы указывают на необходимость проведения дополнительных исследований с целью внесения уточнений в инструкции рассматриваемой группы моногормональных препаратов на основе МА в части снижения максимально возможного срока их курсового применения в обозначенных дозах без ущерба для репродуктивного здоровья кошек, в отношении определения возможности и сроков для проведения повторного курса. Также необходимо прояснить возможность/невозможность ежемесячного применения МА-содержащих препаратов по схеме прерывания половой охоты в отношении часто циклирующих кошек (6...12 раз в год), чтобы определить длительность перерыва между приемами с целью сохранения репродуктивного здоровья животного. В предлагаемом в настоящее время виде информация, приводимая в инструкции по применению моногормональных препаратов, вводит в заблуждение потребителя в плане необоснованного ожидания быстрого восстановления репродуктивной функции и отсутствия негативных последствий для организма кошки после проведения продолжительного курса.

Благодарности

Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук Скуратовской Ольге Дмитриевне и ветеринарному врачу Пархоменко Сергею Александровичу за ценные критические замечания, оказавшие помощь в подготовке настоящей публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиография

1. Авданина, Д.А. Гормональная контрацепция для домашних животных / Д.А. Авданина, С.В. Лихотина, В.А. Андрияшина // Ветеринар. — 2006. — № 1. — С. 18-19.
2. Гриненко, Г.С. Изучение новых прогестагенных препаратов для регуляции половой функции сельскохозяйственных животных / Гриненко Г.С., Клиньский Ю.Д., Кадатский Г.М., Жирков Г.Ф., Панфилова Л.Ф. // Гормональное животноводство. — 1977. — № 3. — С. 146-161.
3. Зейналов, О.А. Безопасное и эффективное применение орального бигормонального препарата для длительной регуляции репродуктивной функции у кошек в условиях домашнего содержания / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 1. — С. 14-20.
4. Зейналов, О.А. Восстановление репродуктивной функции кошек после длительного применения орального бигормонального препарата СЕКС БАРЬЕР® / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Ветеринария. — 2021. — №3. — С. 43-49.
5. Зейналов, О.А. Исследование эффективности и безопасности бигормонального контрацептивного препарата в долгосрочном эксперименте / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — №3. — С. 12-20.
6. Зейналов, О.А. Новые гестагенные препараты для ветеринарии / О.А. Зейналов, В.А. Андрияшина, Д.А. Авданина // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. — 2005. — № 1. — С. 16-19.
7. Зейналов, О.А. Сравнительная характеристика моногормональных и бигормональных гестаген-содержащих препаратов для подавления поведенческих проявлений половой охоты у кошек / О.А. Зейналов, Т.С. Савинова, В.А. Андрияшина // Российский ветеринарный журнал. — 2017. — № 2. — С. 33-35.
8. Зейналов, О.А. Экспресс-оценка клинического статуса и метаболического профиля кошек при разных методах регуляции половой функции / О.А. Зейналов, Е.Е. Белова, С.В. Мукасеев, Д.В. Белоглазов // Современная ветеринарная медицина. — 2019. — №5. — С. 20-23.
9. Зейналов, О.А. Синтез и биологическая активность синтетических производных 17 α -гидроксипрогестерона / О.А. Зейналов, В.В. Ядерец, Т.С. Стыцено, М.А. Петросян, В.А. Андрияшина // Химико-фармацевтический журнал. — 2012. — №4. — С.7-10.
10. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата СЕКС БАРЬЕР® капли для кошек [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetrf.ru/files/40f7841e-cdca-417d-a482-1fafad23acea> (дата обращения: 28.03.2023).
11. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата FELIPIL® [Электронный ресурс]. — <https://www.med-vet.fr/medicament-felipil-p9-92> (дата обращения: 09.08.2023).
12. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата MEGEPIL® Chat [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.med-vet.fr/medicament-megopil-chat-p1083> (дата обращения: 09.08.2023).
13. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата Пиллкан 5 [Электронный ресурс]. — URL: https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f_name=Пиллкан%205.%2020 (дата обращения: 28.03.2023).
14. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата СексКонтроль капли [Электронный ресурс]. — URL: <https://galen.vetrf.ru/files/instruction/1c46943c-6267-4785-bc0b-0307be92b9f4> (дата обращения: 28.03.2023).
15. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата Стоп-интим® капли [Электронный ресурс]. — https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f_name=Стоп-интим%20капли.
16. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата ЭК-5 [Электронный ресурс]. — URL: https://galen.vetrf.ru/#/registry/pharm/registry?page=1&f_name=ЭК%205.%202023 (дата обращения: 28.03.2023).
17. Карева, Е.Н. Влияние структуры синтетических гестагенов на их связывающие свойства с рецепторами прогестерона эндометрия /

- Е.Н. Карева, Г.С. Гриненко, Н.Д. Гаспарян, Е.В. Овчинникова, О.С. Горенкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2006. — №4. — С. 36-38.
18. Ланцова, В.Б. Синдром реинантного яичника у кошек — отдаленное неблагоприятное последствие хирургической кастрации / В.Б. Ланцова // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — №4. — С. 6-8.
19. Лорикян А.Г. Биохимические особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных шизофренией: дисс. канд.мед.наук 03.01.04: защищена 12.10.15: утв. 12.10.15 / Лорикян Ани Гагиковна. М., 2015. — 124 с.
20. Новые синтетические аналоги прогестерона: от поиска действующего начала (молекулы) до клинического применения (обзор собственных исследований) / О.А. Зейналов, В.А. Андрюшина, В.В. Ядерец // Химико-фармацевтический журнал. — 2022. — Т. 56. — № 2. — С. 3-12.
21. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Вторичная надпочечниковая недостаточность — новые аспекты диагностики и лечения. — Доктор. Ру. — 2021. — № 20(2). — С. 51-59. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59.
22. Особенности секреции кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата у больных с первым психотическим эпизодом / Л.Н. Горобец, А.Г. Лорикян, Н.М. Кутузова // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т. 24. — № 2. — С. 5-10.
23. Agudelo, C.F. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in cats. A review. / C.F. Agudelo // Vet Q. — 2005. — No. 27. — pp. 173-182.
24. Barakat, R.R. Principles and Practice of Gynecologic Oncology / R.R. Barakat, M. Markman, M. Randall. — Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — pp. 447-449.
25. Canetta, R. Megestrol acetate / R. Canetta, S. Florentine, H. Hunter, Lenaz L. // Cancer Treatment Reviews. — September 1983. No. 10 (3). — pp. 141-157.
26. Chastain, C.B. Adrenocortical suppression in cats given megestrol acetate / Chastain C.B., Graham C.L., Nichols C.E. // Am J Vet Res. — 1981 Dec. — No. 42(12). — pp. 2029-2035.
27. Concannon, P.W. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats / P.W. Concannon, V.N. Meyers-Wallen // J Am Vet Med Assoc. — 1991 Apr. — Vol. 1. — No. 198(7). — pp. 1214-1225.
28. Cuerda, C. Treatment with nandrolone decanoate and megestrol acetate in HIV-infected men / C. Cuerda, A. Zugasti, I. Bretón, M. Cambor, P. Miralles, P. García // Nutrition in Clinical Practice. — February 2005. — No. 20 (1). — pp. 93-97.
29. Delitala, A.P., Primary symptomatic adrenal insufficiency induced by megestrol acetate / A.P. Delitala, G. Fanciulli, M. Maioli, G. Piga, G. Delitala // Neth J Med. — 2013 Jan. — No. 71(1). — pp. 17-21. PMID: 23412818.
30. Demirel, M.A. Ovarian remnant syndrome and uterine stump pyometra in three queens / M.A. Demirel, D.B. Acar // J Feline Med Surg. — 2012. — No. 14(12). — pp. 913-918.
31. Enginler, S.O. The effects of progesterone hormone applications used for suppression of estrus on mammary glands in queens / S.O. Enginler, A. Senunver // Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi. — 2011. — No. 17. — pp. 277-284.
32. Farrar, D.J. Megestrol acetate: promises and pitfalls / D.J. Farrar // AIDS Patient Care and STDs. — March 1999. — No. 13 (3). — pp. 149-152.
33. Fettman, M.J. Effects of neutering on bodyweight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats / M.J. Fettman, C.A. Stanton, L.L. Banks, Hamar D.W., D.E. Johnson, R.L. Hegstad, S. Johnston // Res. Vet. Sci. — 1997. — No. 62. — pp. 131-136.
34. Geller, J. Megestrol acetate plus low-dose estrogen in the management of advanced prostatic carcinoma // The Urologic Clinics of North America. — February 1991. — No. 18 (1). — pp. 83-91.
35. Geller, J. Acute therapy with megestrol acetate decreases nuclear and cytosol androgen receptors in human BPH tissue. — Geller J., Albert J., Geller S. — The Prostate. — 1982. — No. 3 (1). — pp. 11-15.
36. Gosselin, Y. The use of megestrol acetate in some feline dermatological problems / Y. Gosselin, A. Chalifoux, M. Papageorges // Can Vet J. — 1981 Dec. — No. 22(12). — pp. 382-384. PMID: 7337916; PMCID: PMC1790016.
37. Hayden, D.W. Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate treated and untreated cats: a retrospective study / D.W. Hayden, D.M. Barnes, K.H. Johnson // Vet Pathol. — 1989. — No. 26. — pp. 104-113.
38. Hayden D.W., Feline mammary hypertrophy/fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects / D.W. Hayden, S.D. Johnston, D.T. Kiang et al. // Am J Vet Res — 1981. — No. 42. — pp. 1699-1703.
39. Houdeshell, J.W. Megestrol acetate for control of estrus in the cat / J.W. Houdeshell P.W. Hennessey // Vet Med Small Anim Clin. — 1977 Jun. — No. 72(6). — pp. 1013-107. PMID: 586070.
40. Howell, M.P. Effects of genetically altered brain glucocorticoid receptor action on behavior and adrenal axis regulation in mice / M.P. Howell, L.J. Muglia // Front. Neuroendocrinol. — 2006. — Vol. 27. — No. 3. — pp. 275-284.
41. Kamstock, D.A. Cystic endometrial hyperplasia in cats: pathogenesis and implications for feline population control / D.A. Kamstock, T.J. Rosol // J Feline Med Surg. — 2008. — No. 10(5). — pp. 452-462.
42. Kutzler, M. Non-surgical methods of contraception and sterilization / M. Kutzler, A. Wood // Theriogenology. — 2006. — No. 66. — pp. 514-525.
43. Loprinzi, C.L. Phase III evaluation of 4 doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia / C.L. Loprinzi, A.M. Bernath, D.J. Schaid, J.A. Malliard, L.M. Athmann, J.C. Michalak, et al. // Oncology. — October 1994. — 51 Suppl 1. — pp. 2-7.
44. Lucas, S.S. Pyometra in Dogs and Cats: Review of 103 cases / S.S. Lucas, A.L. Lima de Oliveira, J.E. Wallau // Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinaria e Agronomia Uruguiana. — 2000. — No. 7. — pp. 99-103.
45. MacDougall, L.D. Mammary fibroadenomatous hyperplasia in a young cat attributed to treatment with megestrol acetate / L.D. MacDougall // Can Vet J. — 2003. — No. 44. — pp. 227-229.
46. Mansfield, P.D. The effects of megestrol acetate treatment on plasma glucose concentration and insulin response to glucose administration in cats / P.D. Mansfield, R.J. Kempainen, J.L. Sartin // J Am Anim Hosp Assoc. — 1986. — No. 22. — pp. 515-518.
47. Megestrol acetate: product profile end position paper (Feb.2009) [Электронный ресурс]. — URL: <http://stray-afp.org/wp-content/uploads/2012/07/Megestrol-Acetate-Product-Profile-and-Position-Paper.pdf> (Дата обращения 09.08.2023).
48. Mehta, K. Megace Mystery: A Case of Central Adrenal Insufficiency [Электронный ресурс]. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26770843/> (Дата обращения 20.08.2023).
49. Middleton, D.J. Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone, and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with megestrol acetate and prednisolone / D.J. Middleton, A.D. Watson, C.J. Howe, I.D. Catterson // Can J Vet Res. — 1987 Jan. — No. 51(1). — pp. 60-65.
50. Nguyen, P.G. Effects of dietary fat and energy on body weight and composition after gonadectomy in cats / P.G. Nguyen, H.J. Dumon, B.S. Siliart, L.J. Martin, R. Sergheraert, V.C. Biourge // Am. J. Vet. Res. — 2004. — No. 65. — pp. 1708-1713.
51. O'Dair, H.A. Focal and generalized alopecia / O'Dair H.A., Foster A.P. // Vet Clin North Am Small Anim Pract. — 1995 Jul. — No. 25(4). — pp. 851-870.
52. Oen, E.O. The oral administration of megestrol acetate to postpone oestrus in cats / Oen E.O. // Nordisk Veterinaermedicin. — 1977. — No. 29. — pp. 287-291.
53. Peterson, M.E. Effects of megestrol acetate on glucose tolerance and growth hormone secretion in the cat / M.E. Peterson // Res Vet Sci. — 1987. — No. 42(3). — pp. 354-357.
54. Pukay, B.P. A hyperglycemia-glucosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy / B.P. Pukay // Can Vet J. — 1979. — No. 20. — pp. 117.
55. Reine, N.J. Cystic endometrial hyperplasia and pyometra in cats treated with megestrol acetate / N.J. Reine, E.C. Feldman, R.W. Nelson, et al. // J Am Vet Med Assoc. — 1987. — No. 191(3). — pp. 299-304.
56. Resume des caracteristiques du produit Megecat [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=MEGECAT> (дата обращения: 09.08.2023).
57. Romagnoli, S., Concannon, P. W. Clinical Use of Progestin in Bitches and Queens: A review. [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/clinical-use-of-progestins-bitches-and-queens-a> (дата обращения: 28.03.2023).
58. Romatowski, J. Use of megestrol acetate in cats / J. Romatowski // Journal of the American Veterinary Medical Association. — 1989. — No. 194. — pp. 700-702.
59. Russians are world's biggest cat lovers [Электронный ресурс]. — URL: https://www.rbth.com/news/2017/04/11/russians-are-worlds-biggest-cat-lovers_739937 (дата обращения: 28.03.2023).
60. Schacter, L.P. Overview of hormonal therapy in advanced breast cancer / L.P. Schacter, M. Rozenzweig, R. Canetta, S. Kelley, C. Nicaise, L. Smaldone // Seminars in Oncology. — December 1990. — No. 17 (6 Suppl 9). — pp. 38-46.
61. Schindler, A.E. Pharmacology of Progestogens / A.E. Schindler // Progestogens in Obstetrics and Gynecology. — 2015. — No. 4. — pp. 33-40.
62. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2008 Sep-Oct;61(1-2):171-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013. PMID: 19434889.
63. Schumacher, M. Rapid membrane effects of steroid hormones: an emerging concept in neuroendocrinology / M. Schumacher // Trends Neurosci. — 1990. — Vol. 13. — pp. 359-362.
64. Stubbs, W.P. Megestrol acetate-induced endometrial hyperplasia in cats / W.P. Stubbs, M.S. Bloomberg, S.L. Scruggs // Vet Pathol. — 1988. — No. 25(1). — pp. 45-51.
65. Tejani, S. Davis's Pocket Clinical Drug Reference / S. Tejani, C Sanoski // F.A. Davis. 16 March 2009. — pp. 167-186.
66. Tisell, L.E. Androgenic properties and adrenal depressant activity of megestrol acetate observed in castrated male rats / L.E. Tisell, H. Salander // Acta Endocrinologica. — February 1975. — 78 (2). — 316-324.
67. Tomlinson, M.J. Feline mammary carcinoma: a retrospective evaluation of 17 cases / M.J. Tomlinson, L. Barteaux, L.E. Ferns et al. // Can Vet J. — 1984. — No. 25. — pp. 435-439.
68. Willemse, P.H. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer / P.H. Willemse, E. van der Ploeg, D.T. Sleijfer, T. Tjabbes, H. van Veelen // European Journal of Cancer. — March 1990. — No. 26 (3). — pp. 337-343.
69. Wirfs, M.J. The APRN's Complete Guide to Prescribing Pediatric Drug Therapy 2 / M.J. Wirfs. — Springer Publishing Company, 26 July 2017. — pp. 18-22.

Для цитирования: С.В. Мукасева Оценка переносимости антигельминтного препарата Supramil® таблетки собаками и кошками / Мукасева С.В., Зейналов О.А. // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 3 — С. 39–49. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-39-49
 For citation: Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Tolerance study of anthelmintic drug Supramil® tablets in dogs and cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 3, pp. 39–49. DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-39-49

УДК 619: 616.995.1: 615
 DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-39-49
 RAR

Оценка переносимости антигельминтного препарата Supramil® таблетки собаками и кошками

С.В. Мукасева¹, кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (mukaseev@aspect-ag.com);
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке

¹ ООО «АГ «Аспект» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3, пом. 6).

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

В эксперименте на 30 собаках и 30 кошках разного возраста изучено влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки в двукратно и трехкратно повышенной дозах на клиническое состояние, морфологические и биохимические показатели крови. Препарат собакам и щенкам вводили индивидуально перорально в двукратной (5,0 мг/кг по R-празиквантелу и 1,0 мг/кг по милбемицину оксиму) и трехкратной (7,5 мг/кг по R-празиквантелу и 1,5 мг/кг по милбемицину оксиму) терапевтической дозах ежедневно в течение 7 суток с интервалом 24 ч. Кошкам и котят препарат вводили индивидуально перорально в двукратной (5,0 мг/кг по R-празиквантелу и 4,0 мг/кг по милбемицину оксиму) и трехкратной (7,5 мг/кг по R-празиквантелу и 6,0 мг/кг по милбемицину оксиму) терапевтической дозах ежедневно в течение 7 суток с интервалом 24 ч. В течение всего периода исследования вели наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением. До введения препарата, на 8-е и 15-е сутки после последнего введения отбирали пробы крови для общеклинического и биохимического анализа. Результаты наблюдений за общим состоянием и поведением целевых животных, данные определения клинических и гематологических показателей свидетельствуют о хорошей переносимости препарата в повышенных дозах.

Ключевые слова: Supramil® таблетки, R-празиквантел, милбемицин оксим, переносимость, собаки, щенки, кошки, котята, клинические показатели, гематологические показатели (ОАК, БАК), безопасность.

Tolerance study of anthelmintic drug Supramil® tablets in dogs and cats

S.V. Mukaseev¹, PhD in Veterinary Sciences, Leading veterinarian (Mukaseev@aspect-ag.com);
O.A. Zeinalov², PhD in Biological Sciences, Chief Science Specialist

¹ LLC «AG «Aspect» (room 6, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

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

In an experiment on 30 dogs and 30 cats of different ages, the effect of the drug Supramil® tablets in twice and three times increased doses on the clinical condition, morphological and biochemical parameters of blood was studied. The drug was administered to dogs and puppies individually orally in two-fold (5.0 mg/kg for R-praziquantel and 1.0 mg/kg for milbemycin oxime) and three-fold (7.5 mg/kg for R-praziquantel and 1.5 mg/kg for milbemycin oxime) therapeutic doses daily for 7 days with an interval of 24 hours. The drug was administered individually to cats and kittens orally in two-fold (5.0 mg/kg for R-praziquantel and 4.0 mg/kg for milbemycin oxime) and three-fold (7.5 mg/kg for R-praziquantel and 6.0 mg/kg for milbemycin oxime) therapeutic doses daily for 7 days with an interval of 24 hours. During the entire study period, the clinical condition of the animals and their behavior were monitored. Before administration of the drug, on the 8th and 15th days after the last administration, blood samples were taken for cbc and biochemical blood test. The results of observations of the clinical condition and behavior of the target animals, data on the determination of clinical and hematological parameters indicate good tolerability of the drug in high doses.

Keywords: Supramil® tablets, R-praziquantel, milbemycin oxime, tolerability, dogs, puppies, cats, kittens, clinical parameters, cbc blood test, biochemical blood test, safety.

Препарат разработан и выведен на рынок при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, ДВ — действующее вещество, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МДЖ — мелкие домашние животные, МТ — масса тела, ОАК — общий анализ крови, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Введение

Нематодозы, цестодозы и смешанные инвазии у кошек и собак остаются значимой проблемой для ветеринарных врачей и владельцев животных [1...3, 9, 11]. Основным мероприятием в лечении и профилактике гельминтозов МДЖ до настоящего времени является дегельминтизация. Однако, как показывает практика применения представленных на российском ветеринарном рынке антигельминтиков, не все они одинаково эффективны и безопасны для здоровья животных-компаньонов.

Поэтому разработка, токсикологическая и клиническая оценка, а также внедрение в практическую ветеринарию новых эффективных и безопасных средств лечения и профилактики гельминтозов домашних плотоядных сегодня в полной мере сохраняют свою актуальность.

Для решения этой задачи специалистами научно-внедренческого предприятия «Астрафарм» и научно-производственной компании «СКИФФ» [8] разработан новый лекарственный препарат для собак и кошек Supramil® таблетки, содержащий в качестве ДВ комбинацию R-празиквантела и мильбемицина оксима, предназначенный для лечения кишечных гельминтозов у собак и кошек, а также для профилактики дирофиляриоза.

R-празиквантел — один из 2-х оптических изомеров празиквантела, широко применяемого в составе коммерческих антигельминтных препаратов в виде рацемической смеси [12, 13, 17]. Появление целого ряда работ по исследованию свойств R-празиквантела, в которых представлены убедительные доказательства, что именно эта форма является активной составляющей рацемата, включающего R- и S- изомеры в соотношении 1:1, и определяет до 90 % его цестодоцидной активности, позволило исследователям прийти к заключению о предпочтительном применении празиквантела в виде R-энантиомера в связи с возможностью примерно двукратного снижения дозы ДВ [14, 15, 18...21]. Однако до настоящего времени медицина не располагает коммерческими антигельминтиками на основе R-празиквантела.

Что касается применения в ветеринарии, то в 2015 г. была предложена и защищена патентом РФ [7] жидкая форма антигельминтика для теплокровных, на основе которой создан первый комбинированный препарат для собак и кошек, являющийся на сегодняшний день единственным в мире ветеринарным антигельминтиком с R-празиквантелом. При этом наличие в составе препарата активного изомера вместо рацемата, традиционно применяемого в антигельминтиках, позволило значительно снизить дозу ДВ с сохранением высокой цестодоцидной эффективности препарата [4, 5, 10].

Мильбемицина оксим — соединение, относящееся к группе макроциклических лактонов, является продуктом ферментативной деятельности *Streptomyces hygroscopicus var. aureolacrimosus*. Активен в отношении личинок и имаго нематод, паразитирующих в желудочно-кишечном тракте кошек и собак, а также микрофилярий *D. immitis* и *D. repens*.

Импортные антигельминтики Мильбемакс (Elanco Europe Ltd, Великобритания), и Милпразон (KRKA, Словения), содержащие празиквантел и мильбемицина оксим показывают высокую эффективность в отношении нематод и цестод живот-

ных-компаньонов. Определенными недостатками данных препаратов являются принадлежность к III классу опасности (вещества умеренно опасные), а также использование, как и других ветеринарных антигельминтиках рацемического празиквантела, в общепринятой дозе 5 мг/кг.

Использование активного энантиомера празиквантела в составе препарата Supramil® таблетки вместо рацемата позволило вдвое снизить его дозировку при сохранении 100%-й цестодоцидной эффективности при разовом применении, а также существенно повысить безопасность нового антигельминтика до IV класса опасности (вещества малоопасные) по ГОСТ 12.1.007-76 [6] по сравнению с его ближайшими зарубежными аналогами.

Обязательный этап разработки ветеринарного препарата — оценка его переносимости целевыми видами животных при многократном введении в повышенных дозах для выявления совокупности функциональных и/или морфологических нарушений, возникающих после длительного применения испытуемого лекарственного средства и при его передозировке, а также возможного отдаленного действия.

Цель исследования

Изучить переносимость лекарственного препарата Supramil® таблетки при применении целевым видам животным — собакам и кошкам разных возрастных групп в повышенных дозах.

Материалы и методы

Исследование переносимости лекарственного препарата Supramil® таблетки проводили на клинически здоровых беспородных кошках и собаках в условиях приюта для безнадзорных животных в период с марта по апрель 2019 г. В эксперимент было включено 15 собак обоего пола в возрасте от 1 года до 2 лет, массой 12...27 кг; 15 щенков обоего пола в возрасте 3...6 месяцев, массой 6...12 кг, 15 кошек обоего пола в возрасте от 1 года до 2 лет, массой 3...4 кг и 15 котят обоего пола в возрасте 3...6 месяцев, массой 1...2 кг. Отобранные группы животных до начала эксперимента были помещены на 7 дней в групповые вольеры для адаптации. Животных кормили 2 раза в сутки в соответствии с их видом и возрастом полнорационными промышленными кормами. Поение осуществлялось ad libitum водопроводной водой.

Из 15 животных, относящихся к одному виду и возрастной группе, случайным образом формировали 2 опытные и 1 контрольную группу, по 5 голов

в каждой, используя в качестве критерия массу тела, так, чтобы индивидуальная масса животных не отличалась более чем на 20 % от среднего для группы значения.

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

Согласно инструкции Supramil® таблетки применяются перорально, однократно, с профилактической и лечебной целью при заболеваниях, вызванных цестодами или нематодами, а также при смешанных нематодозно-цестодозных инвазиях.

Supramil® таблетки выпускают в пяти модификациях, различающихся содержанием ДВ в таблетке:

№1 — «Supramil® таблетки для щенков и собак массой до 5 кг», масса таблетки 103 мг; содержание R-празиквантела — 6,25 мг, мильбемицина оксима — 1,25 мг, 1 таблетка — на 2,5 кг МТ.

№2 — «Supramil® таблетки для щенков и собак массой до 20 кг», масса таблетки 103 мг; содержание R-празиквантела — 25,0 мг, мильбемицина оксима — 5,0 мг, 1 таблетка — на 10,0 кг МТ.

№3 — «Supramil® таблетки для собак массой от 20 до 50 кг», масса таблетки 309 мг; содержание R-празиквантела — 62,5 мг, мильбемицина оксима — 12,5 мг, 1 таблетка — на 25,0 кг МТ.

№4 — «Supramil® таблетки для котят и кошек массой до 2 кг», масса таблетки 103 мг; содержание R-празиквантела — 2,5 мг, мильбемицина оксима — 2,0 мг; 1 таблетка — на 1 кг МТ

№5 — «Supramil® таблетки для кошек массой от 2 кг», масса таблетки 103 мг; содержание

1. Схема исследования переносимости препарата Supramil® таблетки на целевых животных Design of an experiment to study Supramil® tablets tolerance in target animals

Показатель	Опытная группа 1	Опытная группа 2	Контроль
Собаки			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./25 кг	3 таб./25 кг	Плацебо 2 таб./25 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 1,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 1,5 мг/кг	-
Щенки			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./10 кг	3 таб./10 кг	Плацебо 2 таб./10 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 1,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 1,5 мг/кг	-
Кошки			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./4 кг	3 таб./4 кг	Плацебо 2 таб./4 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 4,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 6,0 мг/кг	-
Котята			
Количество животных	5	5	5
Путь введения	per os	per os	per os
Режим введения	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней	1 раз в день 7 дней
Доза препарата	2 таб./1 кг	3 таб./1 кг	Плацебо 2 таб./1 кг
Доза по ДВ	R-празиквантел 5,0 мг/кг мильбемицина оксим 4,0 мг/кг	R-празиквантел 7,5 мг/кг мильбемицина оксим 6,0 мг/кг	-

R-празиквантела — 10,0 мг, мильбемицина оксима — 8,0 мг, 1 таблетка — на 4,0 кг МТ;

Таблетки Supramil® покрыты пленочной оболочкой, включающей добавку со вкусом говядины, что позволяет повысить привлекательность таблетки для животных, маскирует вкус и запах ДВ и облегчает проглатывание.

Препарат применяли перорально, индивидуально, один раз в день, в утреннее кормление с небольшим количеством корма, в течение 7 суток в дозах, указанных в таблице 1. В среднем животные, относящиеся к опытным группам 1, во всех случаях получали препарат в дозе по ДВ, вдвое превышающей указанную в инструкции, а для животных из опытных групп 2 она была в 3 раза больше рекомендуемой разработчиком.

В течение всего периода исследования вели ежесуточное наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением. Клиническое состояние оценивали в 1-е (до дачи препарата), 8-е и 15-е сутки. Оценка включала в себя взвешивание животных, измерение температуры тела (ректально, с помощью электронного термометра), 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) с помощью вакуумной системы для взятия крови Improvacuter (Германия) брали пробы крови из *v. cephalica antibrachii* для общеклинического и биохимического анализа. При этом вечером дня перед взятием проб крови животных не кормили, чтобы исключить возможность искажения результатов общеклинических и биохимических показателей крови. Доступ к воде при этом не ограничивали.

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

Пробы крови для общего клинического анализа отбирали в пробирки с КЗ-ЭДТА, в количестве 1,0...1,5 мл. Общий анализ крови животных проводился в Независимой ветеринарной лаборатории «Шанс-Био» на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе МЕК 6550 (Nihon Kohden, Япония). При подсчете лейкограммы мазки крови окрашивали по Май-Грюнвальду; микроскопию окрашенных мазков проводили на оборудовании Meiji Techno, Nikon (Япония) при увеличении ($\times 1000$), с иммерсией.

Пробы крови для биохимического анализа (1,5...2,0 мл) отбирали в пробирку с активатором свертывания. 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.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Student 200», значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате ежедневного наблюдения за поведением животных в течение всего экспериментального периода было установлено, что животные опытных групп потребляли корм и воду в тех же количествах, что и животные контрольных групп, были активны, не проявляли признаков беспокойства или вялости; состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек у всех подопытных животных было удовлетворительным и не изменялось в ходе эксперимента.

Динамика МТ у щенков и котят является важным показателем, который отражает рост и развитие организма. Статистически значимых различий между группами в приросте МТ животных ни через 8, ни через 15 суток после введения препарата не установлено. Другие клинические показатели за период эксперимента полностью соответствовали физиологической норме во всех исследуемых группах. Температура тела, частота пульса и дыхания у подопытных щенков и котят характеризовали их как интенсивно растущих и жизнеспособных особей.

В целом, полученные на этом этапе эксперимента результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния препарата в повышенных дозах на клинические показатели целевых животных всех возрастных групп.

При оценке результатов морфологического анализа крови животных установлено, что количество эритроцитов, лейкоцитов и концентрация гемоглобина у животных опытных и контрольных групп статистически не различались и находились в пределах физиологической нормы как до начала опыта, так через 8 и 15 суток после начала применения препарата.

Анализ лейкограммы собак, представленный в таблице 2, свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между 1-й и 2-й опытными группами, а также между опытными группами и контролем во все дни исследования и практически по всем показателям, кроме количества палочкоядерных нейтрофилов, которое увеличивалось к 15-му дню у собак 2-й группы по сравнению с контролем. В связи с отсутствием статистически значимых изменений по другим маркерам бактериального воспаления, данное отклонение признано нами не имеющим клинического значения и, в частности, может быть связано с реакцией организма животных на высокую антигенную нагрузку в межсезонье.

При анализе результатов лейкограммы кошек, приведенных в таблице 3, отмечается повышение

2. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на лейкограмму собак Effect of the Supramil® tablets on the leukogram of dogs

Показатель, %	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Палочкоядерные нейтрофилы	1,80±1,30	1,60±1,14	1,60±1,52
Сегментоядерные нейтрофилы	51,20±5,58#	51,20±6,26#	52,8±11,80#
Эозинофилы	9,00±2,74	19,40±4,16	17,40±6,02
Моноциты	0,80±0,45#	1,20±0,84#	2,60±2,30
Базофилы	0,00	0,00	0,00
Лимфоциты	37,20±6,30#	26,60±3,36	25,60±7,54
8-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	1,20±0,84	0,60±0,55	0,00
Сегментоядерные нейтрофилы	52,60±7,76#	61,40±6,88	54,2±11,32#
Эозинофилы	10,60±4,33	13,20±3,11	14,00±8,00
Моноциты	2,40±1,82	3,00±1,00	2,60±1,82
Базофилы	0,00	0,00	0,00
Лимфоциты	33,20±7,79	21,80±5,17	30,00±9,51
15-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	3,20±1,09	5,6±3,65#	6,20±1,30*#
Сегментоядерные нейтрофилы	55,60±3,51#	57,6±11,35#	50,40±6,19#
Эозинофилы	8,40±2,97	9,40±3,13	10,00±2,34
Моноциты	4,40±1,95	7,20±2,95	4,40±2,07
Базофилы	0,00	0,00	0,00
Лимфоциты	28,40±3,20	20,20±9,88	29,00±4,3

* $p < 0,05$ — разница между опытной и контрольной группой значима, # — значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

3. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на лейкограмму кошек Effect of the Supramil® tablets on the leukogram of cats

Показатель, %	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Палочкоядерные нейтрофилы	0	0,6±1,34	0
Сегментоядерные нейтрофилы	67,4±7,8	68,4±6,11	53,6±7,67
Эозинофилы	5,0±3,39	8,4±4,67#	6,4±2,07
Моноциты	3,4±2,19	1,8±2,49	3,0±1,6
Базофилы	0	0	0
Лимфоциты	24,2±8,87	20,8±4,87#	37,0±6,04
8-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	1,4±0,89	0,2±0,45	0
Сегментоядерные нейтрофилы	54,0±9,87	59,0±7,84	64,8±11,8
Эозинофилы	3,8±2,59	7,2±3,9#	4,6±2,07
Моноциты	0,6±0,89	1,4±0,55	1,8±0,84
Базофилы	0	0	0
Лимфоциты	40,2±10,06	31,2±5,76	28,8±12,46
15-е сутки			
Палочкоядерные нейтрофилы	2,2±1,48	2,8±0,84	1,4±1,14
Сегментоядерные нейтрофилы	40,8±4,87	52,0±11,42	50,2±13,93
Эозинофилы	2,6±2,19	5,4±0,89	4,0±2,91
Моноциты	5,0±1,73#	4,6±2,41#	3,6±2,07
Базофилы	0	0	0
Лимфоциты	49,4±5,13	35,2±10,06	40,8±13,03

— значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

4. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови собак Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the dog's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,48±0,44	2,1±0,51	2,36±0,66
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,24±0,17	0,2±0,2	0,12±0,08
АсАТ, Ед/л	35±7,38	44±12,25#	34,2±14,39
АлАТ, Ед/л	33,2±13,9	34,4±10,45	45,8±17,43
Мочевина, ммоль/л	6,04±1,24	5,12±1,05	6,3±2,09
Креатинин, мкмоль/л	88,8±12,48	75,8±25,16	75,8±17,63
Общий белок, г/л	70,4±5,94	67,8±7,12	78,8±3,03#
Альбумин, г/л	35,6±1,95	30,8±2,49	37,4±3,65
ЩФ, Ед/л	39,0±22,91	53,4±52,25	83,8±36,74#
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1013±318,1	937,2±357,71	970,8±202,54
Глюкоза, ммоль/л	364±0,6	3,4±0,66	3,68±0,45
ЛДГ, Ед/л	109,8±82,2	73,8±36,44	70,0±33,65
8-е сутки			
Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
Билирубин общий, мкмоль/л	2,94±1,03	2,06±0,32	1,98±0,38
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,46±0,19	0,22±0,16	0,3±0,16
АсАТ, Ед/л	31,4±3,65	26,0±1,41	27,6±5,32
АлАТ, Ед/л	31,4±15,04	59,8±22,6	52,4±31,28
Мочевина, ммоль/л	5,04±1,56	7,46±2,5	8,98±3,27
Креатинин, мкмоль/л	82,8±16,24	73,8±14,7	70,6±11,7
Общий белок, г/л	63,0±3,39	61,8±3,27	68,0±4,18
Альбумин, г/л	31,4±2,3	27,2±1,48	29,4±0,55
ЩФ, Ед/л	34,0±16,69	85,2±45,1#	93,2±28,28#
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	813±184,49	960,4±334,18	832,6±390,78
Глюкоза, ммоль/л	3,42±0,44	3,94±0,3	4,28±0,34
ЛДГ, Ед/л	141±100,16	38,8±11,28	70,0±64,72
15-е сутки			
Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
Билирубин общий, мкмоль/л	3,58±0,7	2,62±0,43	2,84±0,81
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,66±0,25	0,44±0,05	0,4±0,14
АсАТ, Ед/л	32,6±10,38	53,4±21,87#	35,8±6,26
АлАТ, Ед/л	31,2±9,28	60±17,65#	67,8±12,68* #
Мочевина, ммоль/л	6,26±0,56	7,28±2,27	12,62±4,84
Креатинин, мкмоль/л	87,8±18,31	77,0±19,94	103,8±23,29
Общий белок, г/л	69,2±8,58	64,4±3,51	70,0±3,94
Альбумин, г/л	32,4±1,95	30,6±2,07	32,4±0,89
ЩФ, Ед/л	47,0±34,93	84,6±60,26#	106,0±46,11#
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	963,8±227,2	1031,4±379,8	892,8±346,2
Глюкоза, ммоль/л	3,46±0,5	3,52±0,26	2,88±0,56
ЛДГ, Ед/л	126±57,28	132,4±71,73	133,2±67,93

* $p < 0,05$ — разница между данной и контрольной группой значима, # — значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

5. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови щенков Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the puppy's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,64±0,99	1,78±0,29	2,48±0,73
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,40±0,14	0,24±0,09	0,42±0,37
АсАТ, Ед/л	53,00±4,36	39,60±15,82	48,20±9,52
АлАТ, Ед/л	42,80±8,87	24,40±3,51	38,00±3,46
Мочевина, ммоль/л	6,28±1,78	5,62±1,68	4,50±1,29
Креатинин, мкмоль/л	75,80±10,92	68,40±21,03	83,00±14,78
Общий белок, г/л	66,20±3,03#	65,80±8,14#	64,40±2,41#
Альбумин, г/л	36,20±2,17	30,20±2,28	35,20±0,84
ЩФ, Ед/л	72,20±90,36	112,20±59,85	94,20±34,10
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	795,00±175,87	904,00±170,35	911,40±125,86
Глюкоза, ммоль/л	3,58±0,48	3,62±0,65	4,26±0,74
ЛДГ, Ед/л	55,80±10,50	212,40±112,00	64,40±10,21
8-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	3,00±0,95	2,14±0,56	1,92±0,29
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,46±0,19	0,32±0,18	0,34±0,09
АсАТ, Ед/л	32,60±5,81	36,60±10,90	30,40±7,78
АлАТ, Ед/л	29,80±16,66	23,60±3,05	91,60±12,4
Мочевина, ммоль/л	3,96±0,90	5,86±0,95	7,45±2,46
Креатинин, мкмоль/л	71,00±12,41	66,20±17,34	82,60±21,14
Общий белок, г/л	58,40±3,97#	61,60±7,06#	57,80±3,27#
Альбумин, г/л	32,10±2,59	27,20±2,17	29,80±2,68
ЩФ, Ед/л	66,40±78,75	110,80±59,95	102,20±39,83
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	813,20±191,56	798,00±106,94	907,80±367,30
Глюкоза, ммоль/л	4,52±0,50	4,12±0,47	4,06±0,55
ЛДГ, Ед/л	47,20±21,38	349,60±187,62#	66,20±9,31
15-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	3,80±1,15	2,04±0,61	2,36±0,45
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,46±0,17	0,40±0,14	0,34±0,18
АсАТ, Ед/л	43,40±3,21	41,20±8,10	39,00±8,77
АлАТ, Ед/л	32,00±10,93	32,20±6,38	49,00±24,25
Мочевина, ммоль/л	4,50±1,02	7,14±1,78	7,02±2,28
Креатинин, мкмоль/л	67,60±5,18	75,00±16,45	80,20±10,18
Общий белок, г/л	58,80±3,83#	63,40±7,06#	60,60±2,61#
Альбумин, г/л	33,80±3,56	30,20±2,59	32,80±1,48
ЩФ, Ед/л	87,80±114,0	135,20±91,27	113,80±29,94
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	799,80±263,30	876,20±102,50	887,20±258,92
Глюкоза, ммоль/л	3,84±0,38	3,70±0,49	3,66±0,56
ЛДГ, Ед/л	105,20±22,50	382,20±99,41#	101,40±20,06

— значения, выходящие за границы референтного интервала; 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

количества эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов в некоторых группах животных, которое, однако, не может считаться имеющим клиническое значение, поскольку, во-первых, отмеченные изменения белой крови зарегистрированы как для опытных, так и для соответствующих им контрольных групп животных, а во-вторых, они не демонстрируют характерной для связи с негативным действием препарата динамики во времени.

Анализ результатов морфологического анализа крови щенков и котят также не выявил значимых отклонений в количестве эритроцитов и лейкоцитов, в концентрации гемоглобина и показателях лейкограммы как до опыта, так через 8 и 15 суток после начала применения препарата.

Полученные при определении гематологических показателей данные свидетельствуют об отсутствии угнетающего действия исследуемого препарата на костномозговое кроветворение и лимфопоэз у целевых животных всех возрастных групп, несмотря на его применение в кратно повышенных дозах в течение 7-ми суток.

Результаты биохимического исследования крови собак, приведенные в таблице 4, не выявили статистически значимых различий между опытными группами и контролем, а также между опытными группами №№1 и 2 по определяемым показателям во все дни исследования. Вместе с тем, при анализе полученных данных выявлено повышение активности некоторых ферментов с выходом значений за пределы референтного диапазона. Однако обнаруженные отклонения явно не носят системного и при этом связанного с применением препарата характера (см. показатель АсАТ, который повышен только в одной группе 2, причем до начала эксперимента и на 15-е сутки, тогда как на 8-й день исследования он находится в пределах нормы) и/или незначительны по величине (см. активность АлАТ, «выход» которой за верхний предел физиологической нормы (58 Ед/л), отмеченный на 15-е сутки, составляет 3...17 %). Поэтому с высокой степенью вероятности их можно трактовать как неспецифическую физиологическую реакцию алиментарного характера.

Наблюдаемое относительное повышение активности ЩФ во все контрольные точки исследования у собак группы №2, помимо того, что оно не является значимым, не может рассматриваться как результат применения антигельминтика в отсутствии лабораторных признаков нарушения желчеоттока, а также значимого и устойчивого повышения активности печеночных аминотрансфераз.

Результаты биохимического исследования крови щенков, представленные в таблице 5, свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий по всем показателям между опытными группами и контролем, а также между опытными группами №№1 и 2 во все дни исследования. При этом следует отметить, что на всех сроках и во

всех 3-х группах щенков определялось повышение содержания общего белка на 3...18 %. В связи с тем, что увеличение количества белка на все сроках обнаруживалось не только в опытных, но и в контрольной группе животных, а также при отсутствии изменений по альбумину, данное отклонение нельзя считать имеющим клиническое значение. В частности, оно может быть связано с латентным переболеванием молодыми животными теми или иными инфекциями в период смены сезона.

Анализ результатов биохимических параметров крови кошек, приведенных в таблице 6, также не выявил статистически значимых различий ни между 1-й и 2-й опытными группами, ни между опытными группами и контролем во все дни исследования.

Установленное незначительное повышение АлАТ, общего белка и альфа-амилазы, не имеет клинического значения, поскольку, во-первых, по отмеченным показателям не наблюдается динамики во времени, а, во-вторых, изменения зарегистрированы как в опытных, так и в контрольной группе.

По данным биохимического анализа крови котят, результаты которого представлены в таблице 7, также может быть сделан вывод об отсутствии статистически значимых различий между опытными и контрольными животными по всем исследуемым показателям.

Несмотря на то, что во всех группах отмечено повышение содержания общего белка на 6...20 % от верхней границы референтного диапазона, этот факт не может быть связан с применением препарата, поскольку указанное повышение количества белка обнаруживается не только в опытных, но и в контрольных группах. Кроме того, выявленное отклонение не может считаться показателем клинически значимого нарушения метаболизма протеина в связи с отсутствием изменений по другому маркеру белкового обмена — альбумину. По тем же причинам не признано клинически значимым повышение активности альфа-амилазы, которое не демонстрирует динамики в ходе применения препарата и регистрируется как в контрольных, так и в опытных группах.

Суммируя результаты биохимического анализа крови подопытных и контрольных животных, можно заключить, что 7-дневное применение целевым животным разных возрастных групп исследуемого препарата в повышенных дозах не оказывает гепато- и нефротоксического действия, а также негативного влияния на белоксинтетическую функцию печени и углеводный обмен.

Заключение

Специалистами научно-внедренческого предприятия «Астрафарм» и научно-производственной компании «СКиФФ» разработан комбинированный анти-

6. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови кошек
Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the cat's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,48±0,54	2,42±0,36	2,72±0,43
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,44±0,21	0,4±0,21	0,3±0,22
АсАТ, Ед/л	25,2±7,6	26,8±4,66	30,4±4,16
АлАТ, Ед/л	39,0±12,37	566±9,32	736±30,68
Мочевина, ммоль/л	8,38±0,82	9,38±0,73	8,82±1,89
Креатинин, мкмоль/л	102,8±25,52	107,6±19,2	108,0±29,3
Общий белок, г/л	71±36,76	81,4±5,27#	82,8±7,33#
Альбумин, г/л	36,2±5,26	34,6±3,51	332±1,3
ЩФ, Ед/л	41,0±10,37	34,2±9,26	34,0±14,28
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1078,6±128,97	1151,6±151,05	1026,2±374,1
Глюкоза, ммоль/л	3,68±0,86	3,44±0,6	3,26±0,23
ЛДГ, Ед/л	195±68,76	179,2±50,07	137,8±74,96
8-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,08±0,28	2,16±0,25	2,18±0,36
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,32±0,18	0,3±0,16	0,28±0,19
АсАТ, Ед/л	27,8±11,5	23,0±4,64	26,0±6,82
АлАТ, Ед/л	50,2±19,07	53,6±13,83	55,2±13,31
Мочевина, ммоль/л	10,26±1,7	8,54±1,18	9,1±1,96
Креатинин, мкмоль/л	150,8±20,08	100,2±16,44	111,2±34,0
Общий белок, г/л	82,2±9,42#	78,8±9,52	75,8±6,76
Альбумин, г/л	31,0±2,34	29,6±1,14	30,4±0,55
ЩФ, Ед/л	38,6±13,85	35,2±7,73	35,6±9,07
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1379,0±272,36#	1064,2±338,1	1124,4±409,36
Глюкоза, ммоль/л	4,3±1,62	4,58±0,46	3,74±1,6
ЛДГ, Ед/л	182,8±97,49	108,2±56,52	123,4±35,2
15-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,5±0,48	2,64±0,86	2,88±0,61
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,56±0,19	0,5±0,22	0,56±0,18
АсАТ, Ед/л	29,6±4,67	27,8±7,01	25,0±5,96
АлАТ, Ед/л	60,6±25,86	63,2±12,99#	59,6±13,13
Мочевина, ммоль/л	9,32±0,76	8,98±1,12	9,1±1,96
Креатинин, мкмоль/л	138,6±21,43	113,6±11,28	122,4±25,82
Общий белок, г/л	83,0±9,43#	83,8±7,66#	79,8±6,61#
Альбумин, г/л	33,2±2,5	34,6±2,88	33,8±2,17
ЩФ, Ед/л	43,2±13,83	41,2±12,75	38,8±11,84
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1255,4±70,09#	1117,6±144,24	1156,0±183,43
Глюкоза, ммоль/л	3,26±0,71	3,14±0,41	3,26±0,34
ЛДГ, Ед/л	193,6±53,72	148,2±39,79	123,4±35,27

— значения, выходящие за границы референтного интервала, 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

7. Влияние лекарственного препарата Supramil® таблетки на биохимические показатели крови котят

Effect of the Supramil® tablets on the biochemical parameters of the cat's blood

Показатель	Контроль n=5	1-я группа, 2ТД n=5	2-я группа, 3ТД n=5
1-е сутки (до введения препарата)			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,32±0,47	2,28±0,36	2,2±0,53
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,52±0,29	0,24±0,15	0,3±0,25
АсАТ, Ед/л	18,8±5,63	22,0±4,85	29,2±2,95
АлАТ, Ед/л	34,6±7,60	37,4±10,55	44,6±4,4
Мочевина, ммоль/л	8,32±1,83	8,8±1,14	8,64±1,16
Креатинин, мкмоль/л	117,2±26,07	100,6±31,55	115,0±26,2
Общий белок, г/л	92,0±8,15#	90,0±12,16#	86,6±18,4#
Альбумин, г/л	36,0±5,34	33,2±3,11	34,8±2,95
ЩФ, Ед/л	34,2±9,03	31,6±12,22	39,8±14,1
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1071,6±186,58	1280,0±212,68	1145,2±353,5
Глюкоза, ммоль/л	3,56±0,77	3,68±0,59	3,10±0,5
ЛДГ, Ед/л	91,4±37,68	177,6±85,83	156,4±55,6
8-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,24±0,53	2,4±0,32	2,1±0,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,32±0,16	0,34±0,05	0,4±0,11
АсАТ, Ед/л	17,8±4,49	22,6±11,5	21,8±3,03
АлАТ, Ед/л	34,6±6,73	43,0±13,43	36,6±7,3
Мочевина, ммоль/л	9,08±1,23	9,9±0,99	8,86±1,07
Креатинин, мкмоль/л	114,4±21,57	138,4±25,77	145±24,29
Общий белок, г/л	83,0±8,51#	85,0±7,9#	86,6±8,96#
Альбумин, г/л	32,4±4,56	33,2±3,89	31,6±3,05
ЩФ, Ед/л	37,2±13,0	33,2±14,24	35,6±14,93
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1186,6±145,4	1286,8±233,2#	1246,6±99,2#
Глюкоза, ммоль/л	5,1±1,12	4,74±1,22	4,36±2,05
ЛДГ, Ед/л	75,6±29,28	70,6±31,1	163,6±122,96
15-е сутки			
Билирубин общий, мкмоль/л	2,62±0,37	2,9±0,63	2,5±0,23
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,42±0,13	0,5±0,18	0,5±0,17
АсАТ, Ед/л	20,60±5,02	25,2±9,42	24,8±3,42
АлАТ, Ед/л	38,2±5,06	53,2±24,3	41,4±8,85
Мочевина, ммоль/л	8,60±0,70	8,9±0,34	8,5±0,8
Креатинин, мкмоль/л	150,2±19,18	140,6±21,51	139,4±24,6
Общий белок, г/л	85,4±8,17#	86,4±8,85#	86±8,6#
Альбумин, г/л	35,0±4,00	35,0±2,74	32±3,67
ЩФ, Ед/л	43,4±15,69	38,4±15,32	39,8±13,52
Альфа-амилаза, общая, Ед/л	1223,6±106,3#	1232,2±156,36#	1119,3±96,7
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,90	3,94±1,13	3,84±1,2
ЛДГ, Ед/л	143,8±73,28	165,4±129,1	177±73,96

— значения, выходящие за границы референтного интервала, 2ТД — двукратная терапевтическая доза, 3ТД — трехкратная терапевтическая доза

гельминтный препарат для собак и кошек Supramil® таблетки, содержащий в качестве ДВ R-празиквантел и мильбемицина оксим, предназначенный для лечения кишечных гельминтозов у собак и кошек, а также для профилактики дирофиляриоза.

В результате проведенных исследований установлено, что ежедневное применение собакам, щенкам, кошкам и котят в течение 7-ми суток лекарственного препарата Supramil® таблетки в дозе, которая в два-три раза превышает рекомендуемую в Инструкции, не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение. В ходе эксперимента также не отмечено статистически значимых изменений морфологического состава и биохимических показателей крови целевых животных.

Полученные результаты исследования подтверждают безопасность применения препарата в рекомендуемом режиме дозирования.

Конфликт интересов

Производителем препарата «Supramil® таблетки» и спонсором данного исследования являются НВП «Астрафарм» и ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Библиография

1. Василевич, Ф.И., Инвазионные болезни и паразиты плотоядных животных: монография / Ф.И. Василевич, Н.В. Есаулова, Р.М. Акбаев. — М.: ЗооВетКнига, 2019. — 314 с.
2. Заиченко, И.В. Гельминтозы плотоядных городской популяции: распространение, диагностика, лечение: автореф. дисс. ... канд. вет. наук / И.В. Заиченко. — Ставрополь, 2012. — 20 с.
3. Коняев, С.В. Распространение *Dirofilaria immitis* в странах бывшего СССР. / С.В. Коняев // Современная ветеринарная медицина. — 2019. — №5. — С. 26-41.
4. Оробец, В.А. Эффективность нового антигельминтного препарата Празител® Особый при лечении кишечных гельминтозов собак старше 6 лет / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — №2. — С. 45-48.
5. Оробец, В.А. Оценка терапевтической эффективности суспензии Празител® Особый при кишечных гельминтозах щенков и котят / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — № 7 — С. 25-32.
6. Оробец, В.А. Токсикологическая оценка антигельминтного препарата для собак и кошек Supramil® таблетки / В.А. Оробец, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Ветеринария. — 2022. — №6 — С. 55-63.
7. Патент RU 2613490 C2. Композиция на основе R(-)-празиквантела для лечения и профилактики гельминтозов у теплокровных. Владелец патента: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная компания «СКИФФ». Автор: Золотарева Вера Анатольевна. Начало действия: 2015.01.27. Публикация: 2017.03.16. Подача: 2015.01.27
8. Патент RU 2722272 C1. Средство для лечения и профилактики нематодозов и цестодозов у мелких домашних животных Владелец патента: Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная компания «СКИФФ». Авторы: Кокорина Любовь Михайловна, Зейналов Орхан Ахмед оглы. Начало действия: 2019.04.30. Публикация: 2020.05.28. Подача: 2019.04.30.
9. Пешков, Р.А. Эпизоотологический анализ токсокароза плотоядных и гельминтологическая оценка внешней среды в мегаполисе Москвы: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Р.А. Пешков. — М., 2010. — 23 с.
10. Празител Особый. Уникальное решение для профилактики и лечения гельминтозов у кошек и собак старше 6 лет // VetPharma. — 2017. — №3 (37). — С. 20-27.
11. Фадеева, А.Н. Паразитарные болезни домашних плотоядных в условиях Нижнего Новгорода / А.Н. Фадеева, Н.Г. Горчакова // Ветеринария. — 2016. — №6. — С. 33-35.
12. Andrews, P. Praziquantel / P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert // Med. Res. Rev. — 1983. — No. 3. — pp. 147-200.
13. Cioli, D. Schistosomiasis control: Praziquantel forever? / D. Cioli, L. Pica-Mattocchia, A. Basso, A. Guidi // Mol Biochem Parasitol. — 2014. — No. 195(1). — pp. 23-29.
14. Liu, Y.H. Levo-praziquantel versus praziquantel in experimental and clinical treatment of schistosomiasis japonica / Y.H. Liu, M.X. Qian, X.G. Wang, et al. // Chin. Med. J. (Engl). — 1993. — No. 106. — pp. 593-596.
15. Meister, I. Activity of praziquantel enantiomers and main metabolites against *Schistosoma mansoni* / I. Meister, K. Ingram-Sieber, N. Cowan, M. Todd, M.N. Robertson, C. Meli, M. Patra, G. Gasser, J. Keiser // J. Antimicrob Agents Chemother. — 2014 Sep 30. — No. 58(9). — pp. 5466-5472.
16. Meyer, T. A new incentive to switch to (R)-Praziquantel in schistosomiasis treatment / T. Meyer, H. Sekljic, S. Fuchs, H. Bothe, D. Schol-Imeyer, C. Miculka, Taste A. // PLoS Negl. Trop. Dis. — 2009. — No. 3. — pp. 357.
17. Olliaro, P. The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer) / P. Olliaro, P. Delgado-Romero, J. Keiser // J. Antimicrob. Agents Chemother. — 2014. — No. 69(4). — pp. 863-870.
18. Shuhua, X. Tegumental changes in adult *Schistosoma mansoni* harboured in mice treated with praziquantel enantiomers / X. Shuhua, S. Binggui, J. Chollet, M. Tanner // Acta Trop. — 2000 Sep 18. — No. 76(2). — pp. 107-117.
19. Tanaka, M. A comparison of the antischistosomal effect of levo- and dextro-praziquantel on *Schistosoma japonicum* and *S. mansoni* in mice / M. Tanaka, H. Ohmae, H. Utsunomiya, T. Nara, Y. Irie, K. Yasurao-oka // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1989. — No. 41. — pp. 198-203.
20. Wu, M.H. Comparison of the therapeutic efficacy and side effects of a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica / M.H. Wu, C.C. Wei, Z.Y. Xu, H.C. Yuan, W.N. Lian, Q.J. Yang, M. Chen, Q.W. Jiang, C.Z. Wang, S.J. Zhang et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2000. — No. 45. — pp. 345-349.
21. Xiao, S. Scanning electron microscope observation on tegumental alteration of *Schistosoma japonicum* induced by levo- and dextro-praziquantel / S. Xiao, B. Shen // Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi. — 1995. — No. 13(1). — pp. 46-50.

Для цитирования: Енгашев, С.В. Сравнительная эффективность препаратов НЕФРОСПАС® и Семинтра® при болезнях почек у кошек / С.В. Енгашев, Р.А. Леонард, А.А. Комаров / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 3. — С. 50–54. DOI: 10.32416/2500-4379-2023-3-50-54
 For citation: Engashev S.V., R.A. Leonard, Komarov A.A. Comparative effectiveness of Nephrospas and Semintra® in kidney diseases in cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 3, pp. 50–54. DOI: 10.32416/2500-4379-2023-3-50-54

УДК 619:616.61:615

DOI 10.32416/2500-4379-2023-3-50-54

RAR

Сравнительная эффективность препаратов НЕФРОСПАС® и Семинтра® при болезнях почек у кошек

С.В. Енгашев¹, доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы (admin@vetmag.ru);

Р.А. Леонард², кандидат ветеринарных наук, Президент научно-практической ассоциации ветеринарных нефрологов и урологов (romana74@mail.ru);

А.А. Комаров³, доктор биологических наук, профессор РАН, профессор кафедры ветеринарной медицины (komarov.a@vetmag.ru).

¹ ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (109472, РФ, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23).

² Научно-практическая ассоциация ветеринарных нефрологов и урологов (454071, РФ, Челябинск, ул. Комарова, д. 135-13).

³ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» (109316, РФ, Москва, ул. Талалихина, д. 33)

Болезни почек довольно частое явление среди кошек, особенно возрастных. В статье описано исследование по сравнительной эффективности и безопасности лекарственного препарата НЕФРОСПАС®, разработанного ООО «НВЦ Агротеззащита» (Россия), который содержит телмисартан и вспомогательные вещества, и лекарственного препарата Семинтра®, разработанного «Берингер Ингельхайм Ветмедика ГмбХ» (Германия), который также в качестве действующего вещества содержит телмисартан.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и безопасность лекарственного препарата НЕФРОСПАС® при лечении кошек с системной гипертензией и сопутствующим заболеванием почек (хронической болезнью почек) 1...3-й стадии в сравнении с лекарственным препаратом Семинтра®.

Материалы и методы. Исследования проводили на 20 кошках разных пород в возрасте от 5 до 16 лет, массой тела 2,1...8,5 кг с артериальной гипертензией, сопровождающейся хронической болезнью почек, идиопатической гипертензией, ХБП и гиперпаратиреозом. Было сформировано 2 группы животных: 1-я опытная (НЕФРОСПАС®) и 2-я контрольная, или группа сравнения, (Семинтра®) по 10 животных в каждой группе.

Результаты и выводы. По результатам сравнительной характеристики лекарственного препарата НЕФРОСПАС® с препаратом-аналогом, отмечали положительную динамику снижения концентрации общего белка, наблюдали нормализацию давления и повышение удельного веса мочи. Данный факт указывает на восстановление функциональной активности почек.

Результаты проведенного клинического исследования препарата НЕФРОСПАС® у кошек с ХБП 1...3-й степени по классификации IRIS продемонстрировали безопасность и эффективность использования данного препарата для коррекции гипостенурии и нефротоксичной протеинурии.

Подводя итоги, можно заключить о терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости отечественного препарата НЕФРОСПАС® и зарубежного препарата Семинтра®. Препарат НЕФРОСПАС® показал аналогичные результаты при лечении болезней почек у кошек, следовательно, его применение возможно как достойная альтернатива зарубежного препарата.

Ключевые слова: лекарственный препарат, телмисартан, НЕФРОСПАС®, Семинтра®, эффективность, болезни почек, кошки.

Comparative effectiveness of Nephrospas and Semintra® in kidney diseases in cats

S.V. Engashev¹, Grand PhD in Veterinary Science, Academician of the RAS, Professor of the Department of Parasitology and Veterinary and Sanitary Expertise (admin@vetmag.ru);

R.A. Leonard², PhD in Veterinary Science, President of Scientific and Practical Association of Veterinary Nephrologists and Urologists (romana74@mail.ru);

A.A. Komarov³, Grand PhD in Biological Science, Professor of the RAS, Professor of the Department of Veterinary Medicine (komarov.a@vetmag.ru).

¹ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Skryabin (23, Ul. Academica Skryabina, Moscow, RF, 109472)

² Scientific and Practical Association of Veterinary Nephrologists and Urologists (NAVNU, Russia) (135-13, Ul. Komarova, Chelyabinsk, RF, 454071).

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)» (33, Ul. Talalikhina, Moscow, RF, 109316)

Kidney diseases are quite common among cats, especially age-related ones. The article describes a study on comparative efficacy and safety of the drug Nephrospas, developed by «AVZ Ltd», Russia, which contains telmisartan and excipients and the drug Semintra®, developed by «Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH» (Germany), which also contains telmisartan as an active ingredient.

Purpose of the study. To evaluate the clinical efficacy and safety of the drug Nephrospas in the treatment of cats with systemic hypertension and concomitant kidney disease (chronic kidney disease) stages 1-3 in comparison with the drug Semintra®.

Materials and methods. The studies were carried out on 40 cats of different breeds aged 5 to 16 years, weighing 2.1...8.5 kg with arterial hypertension accompanied by chronic kidney disease, idiopathic hypertension, CKD and hyperparathyroidism. 2 groups of animals were formed: 1 experimental (Nephrospas) and 2 control or comparison (Semintra®), 10 animals in each group.

Results and Conclusions. According to the results of comparative characteristic of the medicinal preparation Nefrospas with the analogue preparation, positive dynamics of reduction of total protein concentration, normalisation of pressure and increase of urine specific gravity were observed. This fact indicates restoration of functional activity of kidneys.

The results of the clinical study of Nefrospas in cats with CKD of 1-3 degree according to IRIS classification demonstrated safety and efficacy of this drug for correction of hyposthenuria and nephrotoxic proteinuria.

Summarising the results, we can conclude about the therapeutic equivalence and interchangeability of the domestic drug Nefrospas and foreign drug Semintra®. Nefrospas has shown similar results in the treatment of kidney diseases in cats, therefore its use is possible as a worthy alternative to the foreign drug.

Keywords: medicinal product, telmisartan, Nefrospas, Semintra®, efficacy, kidney disease, cats.

Сокращения: ДВ — действующее вещество, САД — систолическое артериальное давление, ХБН — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность

Введение

Болезни почек довольно частое явление среди кошек, особенно возрастных: встречается у 8 % кошек старше 10 лет и у 15 % кошек старше 15 лет. Вовремя не устраненные этиологические факторы, несвоевременность лечения из-за поздно проявляющих себя клинических симптомов приводит к ХПН. Происходит постепенная гибель нефронов, развивается характерный клинико-лабораторный комплекс симптомов. [2, 8...10].

Развивается гипертензия, нефрологические, офтальмологические, кардиологические расстройства. Своевременное и правильно назначенное лечение позволит вовремя остановить процесс и скорректировать состояние животного [2, 8...10].

Лекарственный препарат НЕФРОСПАС® (Nephrospas), разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», содержит телмисартан и вспомогательные вещества. Выпускается в виде суспензии для орального применения.

Лекарственный препарат Семинтра®, разработанный «Берингер Ингельхайм Ветмедика ГмбХ» (Германия) также в качестве ДВ содержит телмисартан и выпускается в форме раствора для перорального применения.

Телмисартан — специфический антагонист рецепторов типа АТ1 ангиотензина II, который вызывает дозозависимое снижение артериального кровяного давления у млекопитающих, в том числе у кошек с хронической болезнью почек, и постепенное уменьшение протеинурии.

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность и безопасность лекарственного препарата НЕФРОСПАС® при лечении кошек с системной гипертензией и сопутствующим заболеванием почек (ХБП) 1...3-й стадии в сравнении с лекарственным препаратом Семинтра®.

Материалы и методы

Исследования выполнялись согласно Приказу Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. N 101 «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», а также в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986) [1, 3...7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами.

Исследования проводили на базе стационара ветеринарной клиники «Доберман» г. Челябинска на 20 кошках разных пород в возрасте от 5 до 16 лет, массой 2,1...8,5 кг с артериальной гипертензией, сопровождающейся ХБП, идиопатической гипертензией и гиперпаратиреозом. Все животные получали коммерческий рацион Purina Cat Chow Adult с курицей, соответствующий массе тела.

Было сформировано 2 группы животных, которым давали соответствующие препараты в течение 3 месяцев согласно инструкции по применению: 1-я опытная (препарат НЕФРОСПАС®) и 2-я контрольная, или группа сравнения, (препарат Семинтра®) по 10 животных в каждой группе. Животных по группам распределяли случайным образом.

Клиническое наблюдение за кошками опытной и контрольной групп осуществлялось ежедневно. Измеряли САД, брали образцы крови и мочи животных на 0-е сутки (перед введением первой дозы препарата), на 28-е, 56-е и 92-е сутки.

Эффективность лекарственного препарата оценивали по снижению САД до показателей нормы; по снижению концентрации белка в моче; по общему анализу мочи (оценивали удельный вес (плотность) мочи).

Результаты

У всех подопытных животных на начало эксперимента отмечалась гипертензия. Анализ дина-

мики среднего артериального давления показал достоверное снижение данных показателей у большинства животных опытной и контрольной групп уже на 56-е сутки введения препаратов: НЕФРОСПАС® (162,1±17,97), что на 5,37 % ниже, чем до начала введения препарата; Семинтра® (164±4,18), что на 13,23 % ниже, чем до начала введения препарата. Положительная динамика сохранялась до 92 суток: 155±17,16 мм рт. ст. (НЕФРОСПАС®) и 157±6,71 мм рт. ст. (Семинтра®). Сравнительные показатели нормализации давления в опытной и контрольной группах, можно отметить, что САД при применении препарата НЕФРОСПАС® на 92-е сутки достигло 110,7 % от физиологической нормы для кошек, а при применении препарата Семинтра® 112,1 % (табл. 1). Норма систолического артериального давления у кошек — от 80 до 140 мм рт.ст., диастолического — от 55 до 75 мм рт.ст.

По результатам общего анализа мочи до введения лекарственных препаратов НЕФРОСПАС® и Семинтра® установлено снижение удельного веса мочи, повышение общего белка, повышение глюкозы, наличие лейкоцитов.

Анализируя показатели общего анализа мочи, отмечали общую положительную динамику снижения концентрации общего белка и повышение удельного веса мочи животных в группах после применения лекарственных препаратов НЕФРОСПАС® (опытная) и Семинтра® (контрольная).

При этом водородный показатель мочи (рН) на 56-е сутки после применения препарата в опытной

группе (НЕФРОСПАС®) составил 6,2±0,8, что входит в референсные значения для кошек, в то время как в контрольной группе (препарат Семинтра®) данный показатель составил 6,9±0,22, при норме рН 5,9...6,8. На 92-е сутки показатели всех животных находились в пределах нормы.

Показатели белка на 56-е сутки после применения препарата НЕФРОСПАС® снизились на 25,8 % (до 2,08±0,4 г/л) и на 96-е сутки — на 48,3 % (до 1,45±0,6 г/л); Семинтра® — на 19,1 % (до 1,96±0,26 г/л) и на 38,9 % (до 1,48±0,28 г/л) при исходных данных (до применения препаратов) в опытной группе — 2,8±0,4 г/л и контрольной группе — 2,42±0,25 г/л.

Сравнительные показатели глюкозы в опытной и контрольной группах, можно констатировать значительное снижение ее содержания на 56-е сутки в опытной группе (до 0,05±0,15 ммоль/л) и полное ее исчезновение в контрольной группе. На 96-е сутки после применения препарата показатели глюкозы в моче были равны нулю у всех животных.

Значения лейкоцитов на 96-е сутки приблизились к пограничным референсным значениям как при применении препарата НЕФРОСПАС® (составили 5,32±1,15 в поле зрения), так и при применении препарата сравнения — Семинтра® (составили 5,4±1,51 в поле зрения). Нормализация данных показателей указывает на восстановление функциональной активности почек (табл. 2).

Анализ биохимических показателей крови кошек опытной группы при пероральном приме-

1 Динамика артериального давления, mmHg, животных в ходе эксперимента Dynamics of blood pressure, mmHg, of animals during the experiment

Группа	Сутки эксперимента							
	0-е		28-е		56-е		92-е	
	Сист.	Диаст.	Сист.	Диаст.	Сист.	Диаст.	Сист.	Диаст.
Опытная (НЕФРОСПАС®)	171,3±21,2	75,8±14,07	167,9±19,95	74,6±14,75	162,1±17,97	70,3±15,23	155±17,16	63,5±12,89
Контрольная (Семинтра®)	189±4,18	89±8,21	176±4,18	75±3,53	164±13,41	71±6,51	157±6,71	66±8,94

2 Динамика показателей общего анализа мочи кошек в ходе эксперимента Dynamics of indicators of the general urine analysis of cats during the experiment

Показатель	Норма	Сутки эксперимента							
		0-е		28-е		56-е		92-е	
		1-я опытная (НЕФРОСПАС®)	2-я контрольная (Семинтра®)						
Удельный вес, г/см ²	1,010...1,040	1,02±0,003	1,014±0,02	1,025±0,01	1,016±0,008	1,034±0,01	1,024±0,004	1,033±0,01	1,025±0,008
рН	5,9...6,8	6,5±0,86	6,3±0,27	6,2±0,78	6,7±0,27	6,2±0,8	6,9±0,22	6,3±1,07	6,4±0,22
Белок, г/л	не > 0,3	2,8±0,4	2,42±0,25	2,5±0,43	2,16±0,35	2,08±0,4	1,96±0,26	1,45±0,6	1,48±0,28
Г л ю к о з а, ммоль/л	Отрицательно	0,03±0,2	0,24±0,33	0,08±0,2	—	0,05±0,15	—	—	—
Лейкоциты, в поле зрения	< 5	6,11±2,16	4,6±0,54	6,36±1,38	5,4±0,54	5,42±1,07	5,8±0,83	5,32±1,15	5,4±1,51

3. Динамика биохимических показателей сыворотки крови кошек в ходе эксперимента Dynamics of indicators of the biochemical parameters of blood serum of cats during the experiment

Показатель	Норма	Сутки эксперимента							
		0-е		28-е		56-е		92-е	
		1-я опыт (НЕФРОСПАС®)	2-я контрольная (Семинтра®)	1-я опыт (НЕФРОСПАС®)	2-я контр. (Семинтра®)	1-я опыт (НЕФРОСПАС®)	2-я-контр. (Семинтра®)	1-я опыт (НЕФРОСПАС®)	2-я контр. (Семинтра®)
Мочевина, ммоль/л	4,0...8,5	11,9±2,62	11,82±2,28	11,5±2,30	12,32±2,96	10,04±2,40	11,5±2,07	9,5±2,34	9,12±2,62
Креатинин, мкмоль/л	45...140	307,9±73,62	305,72±76,43	256,8±55,92	243,54±53,26	219,2±46,12	220,32±53,20	194,8±27,55	203,92±40,03
Кальций общий, ммоль/л	2,0...2,7	2,9±0,32	2,88±0,42	2,8±0,29	2,58±0,21	2,6±0,29	2,64±0,40	2,4±0,21	2,44±0,21
Фосфор, ммоль/л	1,1...1,6	2,8±0,40	2,84±0,35	2,5±0,25	2,5±0,4	2,1±0,29	2,1±0,18	2,0±0,20	1,96±0,16
Натрий, ммоль/л	153...156	154,3±1,04	154,4±1,12	154,5±0,84	154±1,16	154,7±0,87	154,5±1,01	154,4±0,84	153,96±0,66
Калий, ммоль/л	4,0...5,3	4,4±0,35	4,52±0,30	4,1±0,30	4,32±0,34	4,01±0,4	4,16±0,32	3,9±0,31	3,78±0,37
Общий белок, г/л	58...82	68,2±9,04	63,56±9,95	67,7±10,27	68,16±9,20	67,1±8,04	66,84±9,75	67,7±8,91	70,72±5,22
Альбумин, г/л	23...34	28±4,15	28,94±4,45	27,8±4,73	27,36±4,04	28,5±4,23	29,9±1,76	30,2±4,67	27,46±6,38
Эритроциты, •10 ¹² /л	5,60...10,00	6,2±0,92	6,04±1,062	6,9±1,07	6,34±1,06	7,1±1,12	6,72±1,33	7,7±1,18	7,26±0,98
Гемоглобин, г/л	90...150	101,5±15,14	91,36±2,029	113,6±13,60	108,54±8,22	118,1±13,56	109,02±6,72	117,2±15,14	114,12±13,11
Гематокрит	29,0...48,0	28,9±1,34	27,84±0,55	29,9±1,32	29,46±1,17	29,5±1,33	29,7±0,56	31,02±3,51	29,6±1,16
СОЗ, мм/ч	1...13	10,1±1,81	9±2,34	10,4±1,38	10±1,58	9,4±1,86	10,4±2,07	10,2±1,50	9±0,70

нении НЕФРОСПАС® и контрольной группы при применении Семинтра® выявил положительную динамику снижения содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови животных на 56-е сутки эксперимента. Так, к 92-м суткам показатели мочевины снизились после применения препарата НЕФРОСПАС® на 20,2 % (с 11,9±2,62 ммоль/л до 9,5±2,34 ммоль/л), после применения препарата Семинтра® — на 22,9% (с 11,82±2,28 ммоль/л до 9,12±2,62 ммоль/л).

Показатели креатинина в опытной группе к 92-м суткам после применения препарата снизились на 36,8 %, в контрольной группе — на 33,3 % (табл. 3). Следовательно, положительная динамика по данным показателям сохранялась до конца эксперимента, хотя уровень данных субстратов крови оставался выше референсных значений у большинства животных.

Заключение

По результатам сравнительной характеристики лекарственного препарата НЕФРОСПАС® с препаратом-аналогом отмечали положительную динамику снижения концентрации общего белка,

наблюдали нормализацию давления и повышение удельного веса мочи. Данный факт указывает на восстановление функциональной активности почек.

Результаты клинического исследования препарата НЕФРОСПАС® у кошек с ХБП 1...3-й степени по классификации IRIS продемонстрировали безопасность и эффективность использования данного препарата для коррекции гипостенурии и нефротоксичной протеинурии.

Снижение уровня протеинурии и гипостенурии у кошек с 1...3-й стадией ХБП по классификации IRIS свидетельствует о значимом восстановлении структуры и функциональной активности гломерулярных и тубулярных структур нефронов. Это позволяет рекомендовать препарат НЕФРОСПАС® для использования в широкой ветеринарной практике для коррекции ренальной гипертензии, гипостенурии и нефротоксичной протеинурии у кошек на доклиническом и клиническом этапах ХБП.

Подводя итоги, можно заключить о терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости отечественного препарата НЕФРОСПАС® и зарубежного препарата Семинтра®. Препарат НЕФРОСПАС® показал аналогичные результаты при лечении болезней почек у кошек, следова-

тельно, его применение возможно как достойная альтернатива зарубежного препарата.

Конфликт интересов

Разработчиком препарата НЕФРОСПАС® и спонсором данного исследования является Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Библиография

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под общ. Члена-корреспондента РАМН, профессора ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
2. Анников, В.В. Оценка терапевтической эффективности гамавита в составе комплексной терапии при лечении кошек на второй азотэмической стадии хронической почечной недостаточности / В.В. Анников, Л.В. Анникова, М.А. Кольдяева, Е.С. Платицына // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я.П. Коваленко. — 2018. — Т. 80. — №. 2. — С. 14-17.
3. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/5200233?ysclid=lmabciyrcx728881077>
4. ГОСТ 7.32-2001 СИБД. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200026224?ysclid=lmabemnoe725007547>
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 г. №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/420219460?ysclid=lmabg466ll113045908>
6. Правила лабораторной практики // Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010. Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691&ysclid=lmabhw7r4q495378020>
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под ред. А.Н. Миронova. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
8. Фарафонтova, В.С. Лечение хронической почечной недостаточности у собак и кошек / В.С. Фарафонтova: автореф. дис. канд. вет. наук. — 2011. — 19 с.
9. ФЗ № 12 5 «Об архивном деле в Российской Федерации» от 22.10.2004 с изменениями на 13 мая 2008 г. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901912288?ysclid=lmabl26f38626385098>
10. Скосырских Л.Н. Применение телмисартана на доклинической стадии хронической болезни почек у кошек / Л.Н. Скосырских, А.С. // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии — 2021. — №. 3. — С. 51-53.

References

1. *Rukovodstvo po e`ksperimental`nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novy`x farmakologicheskix veshhestv* [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Under the general. Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor, ed. RU. Khabrieva, Moscow, Medicine, 2005, 832 p.
2. Annikov V.V., Annikova L.V., Kol`dyaeva M.A., Platicyna E.S., Ocenka terapevticheskoy e`ffektivnosti gamavita v sostave kompleksnoj terapii pri lechenii koshek na vtoroj azote`micheskoj stadii xronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti [Evaluation of the therapeutic efficacy of gamavit as part of complex therapy in the treatment of cats in the second azotamic stage of chronic renal failure], *Proceedings of the All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine Ya,R, Kovalenko*, 2018, Vol. 80, No. 2, pp. 14-17.
3. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ.вредны`е вешhestva. Klassifikaciya i obshhie trebovaniya bezopasnosti (s izmeneniyami N 1, 2) [SSBT. Harmful substances. Classification and general safety requirements (with Amendments No. 1, 2)], Available at <https://docs.cntd.ru/document/5200233?ysclid=lmabciyrcx728881077>
4. ГОСТ 7.32-2001 СИБД. nOtchet o nauchno-issledovatel`skoj rabote. Struktura i pravila oformleniya. [SIBID. Research report. Structure and rules of registration]. Available at <https://docs.cntd.ru/document/1200026224?ysclid=lmabemnoe725007547>
5. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 29.08.2014 g. №51 «Ob utverzhdenii SP 2.2.1.3218-14 «Sanitarno-e`pidemiologicheskix trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu i soderzhaniyu e`ksperimental`no-biologicheskix klinik (vivarijev)» [Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated August 29, 2014 No. 51 On approval of SP 2.2.1.3218-14 «Sanitary and epidemiological requirements for the arrangement, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)»]. Available at <https://docs.cntd.ru/document/420219460?ysclid=lmabg466ll113045908>
6. Pravila laboratornoj praktiki // Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii № 708n ot 23.08.2010. [Rules of laboratory practice. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 708n dated 23.08.2010]. Available at <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691&ysclid=lmabhw7r4q495378020>
7. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskix issledovaniy lekarstvenny`x sredstv. Chast` pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one], Ed. A.N. Mironov, Moscow, Grif and K, 2012, 944 p.
8. Farafontova V.S., Lechenie xronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti u sobak i koshek [Treatment of chronic renal failure in dogs and cats], Extended abstract of candidate's thesis in Vet. Sc., 2011, 19 p.
9. FZ № 12 5 «Ob arxivnom dele v Rossijskoj Federacii» [Federal Law No. 12 5 «On Archiving in the Russian Federation»] dated October 22, 2004, as amended on May 13, 2008. Available at <https://docs.cntd.ru/document/901912288?ysclid=lmabl26f38626385098>
10. Chirkova A.S., Primenenie telmisartana na doklinicheskoj stadii xronicheskoy bolezni pochek u koshek [The use of telmisartan at the preclinical stage of chronic kidney disease in cats]. *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii*, 2021, No. 3, pp. 51-53.

Атопический дерматит собак: разные проявления — индивидуальное лечение

Л.В. Николаева, ветеринарный врач-дерматолог, руководитель дерматологического отделения.

Ветеринарная клиника «Белый Клык» (123242, РФ, Москва, Красная Пресня, 6/2).

Атопический дерматит (АД) у собак — это сложное пожизненное заболевание, обусловленное генетическими факторами и факторами окружающей среды, которое начинается у большинства в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Сообщается, что АД поражает от 3 % до 15 % популяции собак. Типичные клинические проявления АД у собак — эритема и зуд морды, лап, вентральной поверхности тела, паховой области, подмышек, ушного канала. В лечении выделяют две фазы: фазу индукции — интенсивная терапия, чтобы добиться в состоянии ремиссии; фазу поддерживающей терапии — для поддержания длительной ремиссии и предотвращения вспышек.

Ключевые слова: атопический дерматит, собаки, породная предрасположенность, клинические признаки, лечение.

Atopic dermatitis of dogs: different manifestations — individual treatment

L.V. Nikolaeva, veterinary dermatologist, Head of the Dermatological department.

Veterinary clinic «White Fang» (6/2, Krasnaya Presnya, Moscow, RF, 123242).

Atopic dermatitis (AD) in dogs is a complex lifelong disease caused by genetic and environmental factors, which begins in most at the age of 6 months to 3 years. It is reported that AD affects from 3 % to 15 % of the dog population. Typical clinical manifestations of AD in dogs are erythema and itching of the muzzle, paws, ventral surface of the body, inguinal region, armpits, ear canal. There are two phases in the treatment: the induction phase — intensive therapy to achieve a state of remission; the maintenance therapy phase — to maintain long-term remission and prevent outbreaks.

Keywords: atopic dermatitis, dogs, breed predisposition, clinical signs, treatment

Сокращения: АД — атопический дерматит.

На приеме в клинике врачи часто имеют дело с собаками, страдающими от зуда, отитов, рецидивирующих инфекций. Немало таких пациентов оказываются с аллергией на непищевые компоненты.

Атопический дерматит является воспалительным заболеванием, проявляющимся зудом и другими клиническими особенностями; характеризуется генетической предрасположенностью; сопровождается выработкой специфических IgE, направленных преимущественно против аллергенов окружающей среды.

Сообщается, что АД поражает от 3 % до 15 % популяции собак, хотя истинная распространенность АД в общей популяции собак неизвестна. АД собак — это сложное заболевание, обусловленное генетическими факторами и факторами окружающей среды, приводящими к чувствительности к различным аллергенам и развитию клинических признаков под воздействием этих аллергенов. Породная предрасположенность хорошо описана у собак с АД, но региональные вариации, вероятно, существуют, и предрасположенность у пород может меняться с течением времени.

Типичные клинические проявления АД у собак — эритема и зуд морды, лап, вентральной

поверхности тела, паховой области, подмышек, ушного канала. Наружный отит является распространенным осложнением. Вторичные поражения кожи служат следствием хронического зуда, самотравмирования и вторичных инфекций и включают в себя самоиндуцированную алопецию, экскориации и лихенификацию. Наблюдают ухудшение барьерной функции кожи, обострение течения заболевания под воздействием не только аллергенов окружающей среды, но также пищевых провокаторов и укусов насекомых.

Атопический дерматит — пожизненное заболевание, которое начинается у большинства в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Таким образом, собаки могут нуждаться в 10 или более годах лечения. Лечение направлено на улучшение качества жизни (контроль зуда и воспалительных процессов на коже), а также предотвращение обострений.

Хронический АД, который долго не был под контролем, гораздо труднее лечить. К осложнениям относят микробную резистентность, необратимые изменения слуховых каналов и кожи лап, что требует таких хирургических вмешательств, как полная абляция слуховых каналов и/или подопластика. Плохо контролируемая болезнь оказывает огромное влияние на качество жизни как собак, так и их владельцев.

Породная предрасположенность к АД

Боксер, бультерьер, кэрн-терьер, чау-чау, кокер-спаниель, французский бульдог, фокс-терьер, немецкая овчарка, золотистый ретривер, ирландский сеттер, лабрадор-ретривер, пудель, родезийский риджбек, шар-пей, выгла, бигль, джек-рассел терьер и вест-хайленд-уайт терьер

Проявления АД (симптомы / локализация / начало заболевания) у разных пород*

Боксер: крапивница, отит;
Французский бульдог: веки, подмышки, сгибы;
Вест-хайленд-уайт терьер: дрожжевые инфекции, жирная себорея, генерализованное течение заболевания;
Немецкая овчарка: локти, грудная клетка, задние конечности, лапы, пах;
Французский бульдог, шар пей: возраст начала заболевания — до 1 года.

*Болезнь не ограничивается этими проявлениями в перечисленных породах

Лечение должно быть индивидуализировано и учитывать клиническую картину (то есть распределение и тип клинических признаков), стадию симптомов, а также эффективность и толерантность назначенной терапии. К факторам, не связанным с пациентом, но имеющим существенное значение, относят ожидания владельца, а также его ресурсы.

В лечении выделяют две фазы:

- фазу индукции — интенсивная терапия, чтобы добиться в состоянии ремиссии;
- фазу поддерживающей терапии — для поддержания длительной ремиссии и предотвращения вспышек.

Большинство атопических собак первоначально будут иметь вспышку зуда, воспаления и/или микробный дисбиоз (инфекцию, вызванную *Staphylococcus* или *Malassezia*) на коже или в ушах).

Лечение острых вспышек зуда должно включать в себя поиск, а затем устранение причины вспышки/обострения (блохи, чесоточные клещи,

пищевые провокаторы), купание со смягчающими шампунями, контроль зуда и поражений кожи с помощью местных и/или пероральных глюкокортикоидов или окласитиниба. Для хронического АД собак первыми шагами в контроле будут выявление и предотвращение факторов вспышки, а также обеспечение адекватной гигиены кожи (например, более частое купание и, возможно, увеличение потребления незаменимых жирных кислот). В настоящее время к наиболее эффективным лекарственным средствам для уменьшения хронического зуда и кожных поражений относят местные и пероральные глюкокортикоиды, пероральный циклоспорин, пероральный окласитиниб. Локиветмаб — препарат, содержащий моноклональные антитела против интерлейкина 31, — эффективное средство контроля АД, если у собаки заболевание проявляется только зудом.

После достижения ремиссии необходимо начать поддерживающую терапию, которая представляет

Краткий протокол ведения пациента с АД

Всем и всегда: контроль эктопаразитов и пищевых реакций



собой менее эффективное и более безопасное базовое лечение, с дополнительной противовоспалительной терапией (при необходимости) и включает в себя:

- **уход за кожей (поддержание кожного барьера):**
 - диеты или добавки с жирными кислотами.
 - применение смягчающих шампуней, полосканий, пены и спот-он препаратов (фитосфингозины, офитриум, сквален);
- **аллерген-специфическую терапию:**
 - устранение пищевых провокаторов и/или аллергенов окружающей среды.
 - иммунотерапию;
- **устранение микробного дисбиоза:**
 - применение местных противомикробных препаратов;
- **назначение безопасных щадящих средств с узким спектром:**
 - ультрамикронизированный пальмитоилэтаноламид (PEA).
 - антигистаминные препараты.

Для постоянного контроля состояния отдельных частей тела, более склонных к воспалению, можно применять локальные средства с глюкокортикоидами (гидрокортизона или метилпреднизолона ацепонаты, такролимус).

Для каждого пациента следует подбирать индивидуальный протокол лечения, который учитывает эффективность назначенной терапии, наличие по-

бочных эффектов, а также стоимость и удобство применения для владельца.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

References

1. Favrot C., Stefan J., Seewald W., Picco F., A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatology* 2010; 21: 23-31
2. Nuttall T, et al. Canine atopic dermatitis — what have we learned? *Veterinary Record*, 2013, No. 172, pp. 201-207.
3. Miller W.H., Griffin C.E., Campbell K.L., eds. Hypersensitivity Disorders. In: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology 7 th ed. St. Louis, MO, Elsevier, 2013, 372 p.
4. Shaw S.C., Wood J.L.N., Freeman J., Littlewood J.D., et al. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden retrievers, *Am J Vet Res*, 2004, No. 65, pp. 1014-1020.
5. Wilhelm S., Kovalik M., Favrod C., Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis, *Vet Dermatol.*, 2010, No. 22, pp. 143-149.
6. Marsella R., Sousa C., Gonzales A.J., Fadoc V.A., Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis, *JAVMA*, 2012, No. 241, pp. 194-207.
7. Marsella R., Samuelson D., Unraveling the skin barrier: a new paradigm for atopic dermatitis and house dust mites, *Vet Dermatol.*, 2009, No. 20, pp. 533-540.
8. McEwan N.A., Mellor D., Kalna G., Adherence by *Staphylococcus intermedius* to canine corneocytes: a preliminary study comparing noninflamed and inflamed atopic canine skin. *Vet Dermatol.* 2006, No 17(2), pp 151-154.

Коррекция популярных несбалансированных домашних рационов для собак с использованием кормовых добавок

О.Г. Шляхова, кандидат биологических наук, ветеринарный врач-диетолог, доцент, заведующая лабораторией разработки и оценки качества кормов и кормовых добавок (shlyakhova.vetdiet@mail.ru).

ФГБОУ ВО Кубанский государственный аграрный университет (Кубанский ГАУ) (350044, Краснодарский край, город Краснодар, ул. им. Калинина, д. 13)

Домашние натуральные рационы для собак зачастую неполноценны по важным элементам: кальций, медь, цинк, железо, марганец, селен, йод, жир- и водорастворимые витамины. Это часто становится причиной нарушений развития и функционирования опорно-двигательного аппарата, кожного покрова, желудочно-кишечного тракта и целостности систем организма. Использование кормовых добавок итальянского производителя Candioli позволяет компенсировать наиболее распространенные дефициты и достигать необходимый баланс нутриентов в ежедневных рационах собак в разные периоды развития.

Ключевые слова: кормовые добавки, добавки КандиВит, домашние натуральные рационы, собаки, нутриенты, дефициты питательных веществ, физиологические нормы потребности, растущие щенки.

Correction of popular unbalanced home diets for dogs using feed additives

O.G. Shlyakhova, PhD in Biological Science, veterinary nutritionist, associate professor, Head of the laboratory for assessing the quality of animal feed and feed additives (shlyakhova.vetdiet@mail.ru).

Kuban State Agrarian University (Kuban SAU) (13, Kalinin str., Krasnodar city, Krasnodar Krai, RF, 350044).

Homemade natural diets for dogs are often deficient in important elements: calcium, copper, zinc, iron, manganese, selenium, iodine, fat- and water-soluble vitamins. This often becomes the cause of disruptions in the functioning and growth of the musculoskeletal system, skin, gastrointestinal tract and the integrity of body systems. The use of feed additives from Candioli makes it possible to compensate for the most common deficiencies and achieve the necessary balance of nutrients in daily diets for dogs at different live stages.

Keywords: Food additives, CandiVIT, homemade natural diets, dogs, nutrients, deficiencies of nutrients, physiological norms of need, growing puppies.

В статистической практике ветеринарной диетологии домашние рационы, составленные владельцами собак, зачастую неполноценны по ряду макро- и микронутриентов. Это может служить причиной развития внутренних патологических процессов. Такие незаразные заболевания, как гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, гастрит, ожирение и др. в большинстве случаев связаны с алиментарной проблемой — нарушением содержания ряда питательных веществ в ежедневных домашних рационах [1].

В жизненном цикле домашних собак принято выделять физиологические этапы развития: 1-ю и 2-ю фазу роста для щенков (от 0...6 месяцев и от 6...12/18 месяцев); взрослый период (от 1 года до 7/8 лет для собак мелких и средних пород, а для крупных и гигантских пород до 5/6 лет); пожилой возраст (от 7/8 лет и старше для мелких и средних пород собак); размножение (беременные/кормящие); спорт. Для каждого этапа потребности в питательных веществах и энергии различаются [2]. Поэтому при составлении профессионального рациона ветеринарным врачом-диетологом принято балансировать рацион для домашних животных по более чем 30 показателям, сопоставляя каждый нутриент в раци-

оне с индивидуальными нормами и потребностями организма животного [3, 4].

Чтобы добиться необходимого баланса макро- и микронутриентов, ветеринарным врачам-диетологам приходится дополнять рационы животных специальными кормовыми добавками, тем самым восполняя дефициты.

В качестве примера мы взяли домашний рацион для щенка второй фазы роста с оптимальным количеством сырого белка и долей углеводов. Количество питательных веществ в процентах от сухого вещества: сырой белок — 43, сырой жир — 25, сырая клетчатка — 2, углеводы — 26, сырая зола — 4. В состав натурального рациона входили мясо и мясосопродукты из говядины (сердце, диафрагма, рубец очищенный, печень), мясокостный фарш, гречневые хлопья, картофель, морковь, подсолнечное масло, лососевое масло, ламинария сушеная, соль поваренная, лакомства (говяжье легкое сушеное). В ходе анализа были выявлены дефициты по элементам: кальция (соотношение кальция к фосфору 0,9/1 не компенсировалось полностью за счет мясокостного фарша), меди, цинка, железа, марганца, селена, йода. А также недостаточное количество витаминов Д и Е (табл. 1,2).

1. Пример несбалансированного по минеральному составу домашнего рациона для щенка второй фазы роста до коррекции и после внесения кормовых добавок КандиВит

An example of a home diet unbalanced in mineral composition for a puppy of the second growth phase before correction and after adding feed additives CandiVIT

Показатель	Ca, мг	P, мг	Mg, мг	Na, мг	K, мг	Cl, мг	Fe, мг	Cu, мг	Zn, мг	Mn, мг	Se, мкг	I, мкг
Норма*	2861	2504	144	780	1572	1189	31,46	3,93	35,75	2,00	143	543
<i>До коррекции</i>												
Содержание в рационе	1898	2091	318	479	1890	160	17,28	2,23	23,75	0,71	74	32
<i>После коррекции</i>												
Содержание в рационе	3200	2875	291	1298	2709	1290	48,92	3,59	33,34	5,3	105**	654

* NRC, 2006 минимальная норма потребности щенка второй фазы роста [3], массой 28 кг в ряде минеральных питательных веществ

** дефицит по селену допустим по нормам NRC, 2006 и не является критически значимым

2. Пример несбалансированного по витаминному составу домашнего рациона для щенка второй фазы роста до коррекции и после внесения кормовых добавок КандиВит

An example of a home diet unbalanced in vitamin composition for a puppy of the second growth phase before correction and after adding feed additives CandiVIT

Показатель	A, ME	D, ME	E, мг	B1, мг	B2, мг	B3, мг	B5, мг	B6, мг	B7, мкг	B9, мкг	B12, мкг
Норма*	1779	168	17	0,62	1,2	4,89	4,3	0,48	0	79	10
<i>До коррекции</i>											
Содержание в рационе	6114	17	2	1,4	2,29	26,37	7,69	1,89	36	94	30
<i>После коррекции**</i>											
Содержание в рационе	14085	300	40	3	5,28	38	14,5	4	630	419	46

* NRC, 2006 [3] минимальная индивидуальная норма потребности щенка второй фазы роста массой 28 кг в ряде витаминов

** превышение жирорастворимых в пределах десятикратных значений допустимы (NRC, 2006) [3]

Компенсация вышеуказанных, наиболее распространенных дефицитов минеральных веществ и витаминов в типичных домашних рационах для собак была покрыта исключительно за счет ряда кормовых добавок. Так, включенная в состав рациона добавка КандиВит Хондро, в количестве 1 таблетки, позволила восполнить дефицит кальция за счет входящих в состав кальциевых источников, в том числе нормализовать соотношение кальция к фосфору (1,1/1). Дополнительный источник глюкозамина и хондроитина в составе послужил важным нутриентом для организма растущих щенков, поддерживая тем самым прочность и эластичность сухожилий и хрящей. Кормовая добавка КандиВит АК, включенная также в состав ежедневного рациона в количестве 8 таблеток, позволила дополнить ряд витаминов (А, Д, Е, группы В), играющих важную роль в развитии опорно-двигательного аппарата, зрения и кожного покрова, а также незаменимых дефицитных микроэлементов, необходимых для работы всех обменных процессов и поддержания гомеостаза организма собак. Добавка КандиВит Мульти для собак в количестве 4 таблеток была включена с целью доведения до нужных потребностей доли жирорастворимых витаминов, что также важно в развитии растущего организма животного, формировании опорно-двигательного аппарата, повышении иммунитета, качества кожи и шерстного покрова, а также работы внутренних систем.

Таким образом, на примере распространенного домашнего рациона для растущего щенка мы показали, что использование только натуральных продуктов чаще является недостаточным для компенсации и баланса нутриентов в ежедневном питании собак. Чтобы полностью сбалансировать рацион потребовалось три различные кормовые добавки КандиВит, которые на практике результативно покрывают дефициты нутриентов в домашних рационах животных-компаньонов. Кроме того, дозировки добавок, указанные от производителя — фирмы Candioli — соответствуют потребностям домашних животных и могут быть использованы владельцами в рекомендуемых дозировках без вреда для здоровья питомцев.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

References

1. Shlyakhova O.G., Charakteristika pitaniya i zdorov'ya domashnix sobak i koshek [Characteristics of nutrition and health of domestic dogs and cats], *Polythematic online electronic scientific journal of the Kuban State Agrarian University*, 2019, No. 152, pp. 220-230.
2. *Kniga Waltham o kormlenii domashnix zhivotny'x* [Waltham's book on pet feeding], 2nd edition edited by A. Burger, Moscow, Bioinformservice, 1997, pp. 87-98.
3. *Nutrient requirements of dogs and cats*, National Research Council (U.S.). Ad Hoc Committee on Dog and Cat Nutrition, 2006. Washington, The national academies press, pp. 354-363.
4. *Nutritional Guidelines For Complete and Complementary*, October 2021. Pet Food for Cats and Dogs. Available at <https://europeanpetfood.org/wp-content/uploads/2022/03/Updated-Nutritional-Guidelines.pdf>



Сделано в Италии

КандиВИТ

**ВИТАМИНЫ КАНДИВИТ –
ЗДОРОВ, КРАСИВ И ШЕРСТЬ БЛЕСТИТ**



реклама



1 – 2 ноября 2023 года



**II ВЕТЕРИНАРНЫЙ
НЕФРОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**

Москва, отель «Милан»
ул. Шипиловская, 28А





ШАМПУНЬ
для собак и кошек

СКИНВЕТ® Кератопроф

- Кератолитическое воздействие на кожный покров
- При дерматитах различной этиологии
- Для бережного очищения кожи и шерсти