ISSN 2500-4379
DOI:10.32416/2500-4379-2023-1

Small Domestic and Wild Animals

Мелкие домашние и дикие животные

1
2023

RUSSIAN VETERINARY JOURNAL

РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

ЛЕКЦИИ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

XXXI МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ КОНГРЕСС MVC 2023

12-14 АПРЕЛЯ 2023
Конгресс холл
Крокус Экспо. Москва

ВЕСНА МОСКВА КОНГРЕСС

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

partners

МЕЛКИЕ ДОМАШНИЕ И ДИКИЕ ЖИВОТНЫЕ
РВЖ
SMALL DOMESTIC AND WILD ANIMALS
1/2023

Российский Ветеринарный Журнал
Russian Veterinary Journal

Содержание/Contents

Светлой памяти
Натальи Владимировны Данилевской.....5

Bright memory
of Natalia Vladimirovna Danilevskaya.....5

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Акбаев Р.М., Бабичев Н.В. Тесты как контроль знаний и ключевое звено совершенствования учебного процесса.....7

VITAL TOPIC

Akbaev R.M., Babichev N.V. Tests as a control of knowledge and a key link in improving the educational process.....7

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Оробец В.А., Белоглазов Д.В., Мукасеев С.В., Зейналов О.А. Токсикологическая характеристика нового препарата для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у кошек и собак Экспресс Успокоин® таблетки.....10

Горбунова О.М., Мурачева О.В. Первый опыт применения препарата «Коронакэт», содержащего GS-441524, при инфекционном перитоните кошек.....19

Енгашев С.В., Новиков Д.Д., Мироненко А.В. Исследование переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек.....24

Енгашев С.В., Енгашева Е.С., Новиков Д.Д., Никанорова А.М., Мироненко А.В. Исследование переносимости лекарственного препарата ЭкспрессТабс для собак.....29

MODERN PHARMACOLOGICAL DRUGS & BIOPREPARATIONS

Orobets V.A., Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A. Toxicological characteristics of a new drug Express Uspokoin® tablets for situational correction of behavioral abnormalities in cats and dogs.....10

Gorbunova O.M., Muracheva O.V. The first experience of application of the drug «Coronacat» containing GS-441524 against feline infectious peritonitis.....19

Engashev S.V., Novikov D.D., Mironenko A.V. Study of the tolerance of the insecticide drops BARS® for cats.....24

Engashev S.V., Engasheva E.S., Novikov D.D., Nikanorova A.M., Mironenko A.V. Tolerance study of ExpressTabs for dogs 29

ЛЕКЦИИ

Чернов А.В., Лукомский А.Л., Хаерттинов А.Ш., Агапов Е.А., Иванова М.Г. Чреспросветная эндоскопическая хирургия недостаточности сфинктерного механизма мочевого пузыря у самок собак.....34

LECTURES

Chernov A.V., Lukomsky A.L., Khaerttinov A.Sh., Agapov E.A., Ivanova M.G. Transluminal endoscopic surgery for bladder sphincter incompetence in female dogs.....34

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Коломбо С., Сартори Р., Скьевано К., Борио С. Разработка и проверка визуальной аналоговой шкалы для оценки тяжести зуда у кошек владельцами (VAScat).....47

Петак А. , Шоштарич-Цукерманн И.К. , Куриль А.Г. , Лемо Н. Случай кожного буллезного мастоцитоза у щенка йоркширского терьера.....54

Николаева Л.В. Подход к лечению атопического дерматита собак.....57

DERMATOLOGY

Colombo S., Sartori R., Schievano C., Borio S. Development and validation of an owner-assessed Visual Analog Scale for feline pruritus severity scoring (VAScat).....47

Petak A., Šoštarić-Zuckermann I.-C., Kurilj A.G., Lemo N. A case of cutaneous bullous mastocytosis in a Yorkshire terrier puppy.....54

Nikolaeva L.V. Approach to the treatment of atopic dermatitis in dogs.....57

Главный редактор

С.А. Ягников, докт. вет. наук, проф. (РУДН, Центр вет. хирургии «ВетПрофАльянс», 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

Бажибина Е.Б., канд. вет. наук, эксперт в области лаб. диагностики (Сеть вет. клиник «Свой доктор», Москва)

Бардюкова Т.В., канд. биол. наук, эксперт в области кардиологии (Вет. клиника «Центр», Москва)

Василевич Ф.И., докт. вет. наук, академик РАН, профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина

Васильев Д.Б., докт. вет. наук, ведущий герпетолог Московского зоопарка

Герасимчик В.А., докт. вет. наук, зав.федрой болезней мелких животных и птиц (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»)

Данилевская Н.В., докт. биол. наук, профессор кафедры физиологии, фармакологии и токсикологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина

Дюльгер Г.П., докт. вет. наук, зав. кафедрой морфологии и ветеринарии факультета зоотехники и биологии ФГБОУ ВО РГАУ — МСХА им. К.А. Тимирязева (Москва)

Ермаков А.М., докт. биол. наук, проф., декан фак-та БиоВет ДГТУ, вет. клиника Центр (Ростов-на Дону)

Замокас Г. (Zamokas Gintaras), докт. биомедицинских наук, проф. (Dr. L.Kriaučeliūnas 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», 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 (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, гинекологи 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 лабораторой диагностики доктора Митрохиной (Москва)

Николаева Л.В., ветеринарный врач-дерматолог, руководитель дерматологического отделения, клиника "Белый Клык", Москва

Руколь В.М., докт. вет. наук, проф.кафедры общей, частной и оперативной хирургии (УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»)

Самошкин И.Б., докт. вет. наук, проф. (ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина, Центр травматологии животных ГУ «Мосветобъединение»)

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., зав. кафедрой 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

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 (вет.клиника «Эндовет», г. Курган; «ВетЭндоШкола», г. 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 (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, к.б.н.
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

Светлой памяти Натальи Владимировны Данилевской (11.05.1959 — 10.03.2023)

Рассказывая о деятельности доктора ветеринарных наук, профессора, Натальи Владимировны Данилевской, трудно выбрать, с чего начать.

Видный ученый, добившийся существенных результатов в изучении патологий желудочно-кишечного тракта, понимании влияния пробиотиков на кишечную микрофлору и их роли в поддержании иммунитета. Блестящий педагог, обучивший азам фармакологии не одно поколение студентов Московской ветеринарной академии. Популяризатор науки — автор множества статей и участник практических семинаров по вопросам ветеринарной медицины. Практик-разработчик, не жалевший сил для того, чтобы лекарственные средства на основе ее идей находили своего потребителя. Наконец, человек необычной доброты и отзывчивости, о котором с теплотой вспоминают близкие, коллеги и студенты.

Для Натальи Владимировны занятие ветеринарной наукой стало продолжением дела ее отца — Владимира Михайловича Данилевского. Профессор В.М. Данилевский был одним из крупнейших советских специалистов в области внутренних незаразных болезней домашних и сельскохозяйственных животных. С 1973 по 1980 гг. он возглавлял МВА им. К.И. Скрябина, где училась Наталья Владимировна. Окончив академию с отличием, она поступила в аспирантуру ВИЭВ, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата наук по теме «Ферментативная активность и натрийзависимый транспорт веществ в тонком отделе кишечника поросят в норме и при вирусном трансмиссивном гастроэнтерите». В ВИЭВ Наталья Владимировна вела активную научную работу, пройдя путь от аспиранта до должности ученого секретаря, которую занимала с 1990 по 1992 гг. В центре ее внимания были вопросы патологии желудочно-кишечного тракта, в том числе многие аспекты патогенеза вирусных энтеритов.

В 1993 году Наталья Владимировна перешла на педагогическую работу в МВА на кафедру фармакологии, которую впоследствии и возглавляла с 2009 по 2014 гг., защитив докторскую диссертацию и получив звание профессора. Наталья Владимировна совершенствовала методики преподавания фармакологии, делая акцент на прикладных аспектах производства и применения ветеринарных препаратов. Она внимательно изучала опыт других вузов, в том числе зарубежных, и развивала партнерство с научными заведениями и компаниями реального сектора экономики. В ее понимании высокий академический уровень преподавания фундаментальных дисциплин неотделим от практической специализации, отвечающей требованиям работодателей.

Под руководством профессора Данилевской на базе кафедры фармакологии и токсикологии им. И.Е. Мозгова были основаны два филиала. Первый был создан совместно с научно-внедренческим центром одного из крупнейших российских фармацевтических

предприятий, где студенты знакомились с этапами разработки новых препаратов, оборудованием, особенностями технологических процессов и контроля качества предприятий. Профессор Данилевская считала отсутствие в России мощностей для синтеза лекарственных субстанций одной из главных проблем отрасли и всеми силами способствовала ее решению.

Вторым филиалом кафедры стала ветеринарная клиника при ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, где студенты и сотрудники кафедры совместно занимались клинической фармакологией, а также участвовали в семинарах, проводимых в рамках мероприятий анестезиологического и онкологического обществ.

Помимо преподавания, Наталья Владимировна продолжала активно заниматься научной и научно-прикладной деятельностью. В ее докторской диссертации на тему «Фармакостимуляция продуктивности животных пробиотическими препаратами», помимо специальных вопросов фармакологии пробиотических препаратов, подробно рассмотрено практическое применение пробиотиков в промышленном животноводстве — вплоть до изучения факторов рентабельности фармакостимуляции. Во многом профессор Данилевская опередила свое время. Ставшие теперь общепризнанными концепции промышленной фармакостимуляции без применения или с минимальным применением антибиотиков нашли отражение в ее работах уже в начале 2000-х.

Сама Наталья Владимировна принимала активное участие в разработке ветеринарных препаратов и кормовых добавок — в особенности, пробиотиков для животноводства. Она была убеждена, что такие препараты определят возможность широкого производства экологически безопасной, органической продукции животноводства в нашей стране. Так и случилось. Сегодня они активно используются в аграрной индустрии, а также в профилактике и лечении болезней желудочно-кишечного тракта домашних и сельскохозяйственных животных.

Профессор Данилевская была неисправимым оптимистом, заражающим своей творческой энергией всех окружающих. Даже сетуя на трудности, с которыми сталкивалась российская ветеринарная наука и практика, она подчеркивала свою уверенность в том, что ее выпускники продолжат дело и добьются больших успехов, и главное, будут с удовольствием работать в российской ветеринарной медицине.

Остается добавить, что Наталья Владимировна Данилевская была членом редколлегии ряда научных журналов, в том числе Российского ветеринарного журнала с момента его основания. Ее компетентность, объективность и доброжелательность как рецензента и высокий научный уровень как специалиста, к которому всегда можно было обратиться за консультацией, помогали отбирать для публикации в журнале интересные в научном отношении статьи. Наталья Владимировна не раз выступала в качестве автора на страницах РВЖ, публикуя статьи по различным актуальным направлениям современной фармакологической науки. Ее научный авторитет всегда способствовал привлечению читательской аудитории к РВЖ и росту доверия ветеринарных специалистов к журналу.

Редколлегия Российского ветеринарного журнала выражает глубокие соболезнования родным и близким Натальи Владимировны, а также всем тем, для кого уход Н.В. Данилевской не только личное горе, но и печаль о потере для отчественной науки и высшей школы видного ученого и замечательного педагога.

Для цитирования: Акбаев, Р.М. / Р.М. Акбаев, Н.В. Бабичев / Тесты как контроль знаний и ключевое звено совершенствования учебного процесса // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1. — С. 7–9. DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-7-9
For citation: Akbaev R.M., Babichev N.V., Tests as a control of knowledge and a key link in improving the educational process, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 7–9. DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-7-9

УДК 619: 576.89
DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-7-9
UNK

Тесты как контроль знаний и ключевое звено совершенствования учебного процесса

***Р.М. Акбаев*[1]*,** кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы МГАВМиБ (acbay@yandex.ru).*
***Н.В. Бабичев*[2]*,** кандидат биологических наук, доцент департамента ветеринарной медицины РУДН (nikbab@mail.ru).*

[1] ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина (109472. РФ, г. Москва, ул. Ак. Скрябина, д. 23)
[2] ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (117198. РФ, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Тестирование является одной из современных форм контроля и самоконтроля знаний студентов. Кроме того, тестирование снижает субъективизм преподавателей при оценке знаний студентов. Цель тестирования — оптимизация образовательного процесса и контроль качества подготовки специалистов.
Ключевые слова: *тесты, контроль знаний, совершенствование учебного процесса, педагогика, паразитология.*

Tests as a control of knowledge and a key link in improving the educational process

***R.M. Akbaev*[1]*,** Ph.D in Veterinary Science, associate Professor of Department of Parasitology and Veterinary-sanitary Examination (acbay@yandex.ru);*
***N.V. Babichev*[2]*,** Ph.D. in Biological Sciences, associate Professor of Department of Veterinary Medicine (Nikbab@ mail.ru).*

[1] Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — Moscow Veterinary Academy named after K.I. Skryabin (23, Ac. Skryabina str., Moscow, RF, 109472)
[2] Peoples' Friendship University of Russia" (6, Miklukho-Maclay str., Moscow, RF, 117198).

Testing is one of the modern forms of control and self-control of students' knowledge. In addition, testing reduces the subjectivity of teachers in assessing students' knowledge. Testing has the goal of optimizing the educational process and quality control of specialist training.
Key words: *tests, knowledge control, improvement of the educational process, pedagogy, parasitology*

Введение

В педагогическом аспекте одним из важнейших компонентов учебной деятельности является совершенствование навыков обучающихся путем контролирования их знаний. Знание обучающихся — ведущий показатель освоения любой дисциплины, в том числе такой как паразитология и инвазионные болезни [1, 2]. Кроме того, выявленная в процессе контроля информация позволяет педагогам корректировать данные, преподносимые обучающимся в течение учебного процесса.

В былые годы на кафедре паразитологии и инвазионных болезней животных (ныне — кафедра паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы) использовалась традиционная форма тестирования на бумажном носителе. В период пандемии, вызванной Sars-Cov-2, и в настоящее время широко применяется тестирование на компьютерах, что в принципе является аспектом модернизации системы образования. Но контроль знаний на бумажном носителе практикуется и в настоящее время.

Тестирование является одной из современных форм контроля и самоконтроля знаний обучающихся [3, 9]. Тесты резко отличаются от других форм и методов контроля знаний тем, что по своей объективности и результативности превосходят практически все формы контроля. По нашему мнению, тестирование снижает субъективизм преподавателей при оценке знаний обучающихся [9]. Тесты — это комплекс заданий различной степени сложности, позволяющих оценить глубину знаний и уровень подготовленности студентов в период и после изучения учебной дисциплины.

В последние годы повсеместно в ВУЗах ветеринарного и медицинского направления стало актуально использование тестовых заданий. К примеру, для кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы на факультете ветеринарной медицины очной, очно-заочной (вечерней) и заочной форм обучения, на ветеринарно-биологическом факультете, а также для обучающихся кинологического колледжа нами разработаны тестовые задания по всем 6 разделам паразитологии [4, 5, 9]. В тестовых заданиях при этом на заданный вопрос предлагаются готовые варианты ответов. Конечно, существуют и недостатки в тестовой оценке знаний. Например, наличие скрытой подсказки, ведь выбрать ответ

проще, чем написать его самостоятельно. Однако при самостоятельном ответе может присутствовать элемент субъективизма при оценке результатов.

Примеры прохождения тестового контроля знаний.

Пример 1. **Какие системы органов имеются у нематод?**

1. Пищеварительная, нервная, половая и выделительная
2. Нервная, половая и выделительная
3. Пищеварительная, нервная, половая
4. Выделительная, пищеварительная и нервная

Как видно выше, на поставленный вопрос представлены 4 варианта ответа, но только один из них верный. Обучающийся, проходящий тестирование, выбирает свой вариант ответа. Педагог оценивает ответ и засчитывает баллы.

Вариант 1. Пищеварительная, нервная, половая и выделительная.

В данном примере ответ засчитывается как правильный! (тестируемому засчитываются баллы).

Вариант 2. Нервная, половая и выделительная.

В данном примере ответ засчитывается как неправильный (тестируемому не начисляются баллы).

В предлагаемых нами тестах бóльший процент заданий средней трудности и меньше откровенно трудных и легких. В некоторых вопросах, предлагаемых нами обучающимся, ответ подразумевает выбор наиболее полного (правильного) ответа.

Пример 2. **Какое патогенное действие оказывают нематоды на организм хозяина?**

1. Только механическое, токсическое и трофическое
2. Только механическое, токсическое и инокулярное
3. Токсическое, механическое, аллергическое, трофическое и инокулярное
4. Только механическое, аллергическое и токсическое

Обратите внимание! 1,2,3,4 варианты ответов на поставленный вопрос очень похожи, но правильный 3!

Требования к тестовым заданиям

Имея за плечами многолетний опыт педагогической деятельности, считаем, что при составлении тестовых заданий необходимо придерживаться определенных требований: технологичность, логичность, краткость и четкость при оценке ответов. Нельзя допустить, чтобы из-за недопонимания обучающимися вопросов к тестовым заданиям возникла путаница.

Вопросы, предлагаемые при составлении тестов, не должны быть громоздкими и требующими многогранности ответов. Считаем, что в тестовых заданиях авторы должны освещать основные, наиболее значимые положения, которые обучающимся следует усвоить в процессе прохождения дисциплины. В тестовых заданиях обязательно нужно сочетать теоретические и практические задания (вопросы).

Опыт тестирования в МГАВМиБ

На кафедре паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы тестирование было успешно апробировано в течение 2018-2022 годов и применяется для текущего, промежуточного и итогового контроля знаний по дисциплинам: «Паразитология и инвазионные болезни» для обучающихся факультета ветеринарной медицины 4-6 курсов разных форм обучения; «Основы ветеринарной паразитологии» для обучающихся ветеринарно-биологического факультета 3 курса; «Основы ветеринарии и зоогигиены, раздел Паразитология» для обучающихся кинологического колледжа 2-3 курсов.

Тестовые задания выполнены в двух режимах: обучающего и контролирующего. Примеры тестовых заданий выложены на портале кафедры, представлены в бумажном варианте в библиотеке академии и разосланы в библиотеки страны. Таким образом, обучающиеся могут самостоятельно проверять в режиме самоконтроля свои знания, а также пройти тренинг в обучающем режиме.

Поскольку существуют три контроля знаний — текущий, рубежный (промежуточный) и итоговый, то мы разработали систему тестовых заданий для каждой конкретной ситуации. Итоговый контроль знаний разработан для оценки окончательно сформировавшихся знаний обучающихся, поскольку включает в себя все 6 разделов паразитологии: трематодозы, цестодозы, нематодозы, протозоозы, акарозы и энтомозы животных [6]. Дополнительно, с целью усвоения латинской терминологии, опубликованы учебно-методические указания и статьи, способствующие лучшему пониманию и усвоению материала [2, 7, 8]. И нам, педагогам, необходимо дать объективную оценку знаниям обучающихся по изучаемым дисциплинам.

К примеру, при прохождении итогового теста оценки знаний обучающемуся предлагается ответить на 30 вопросов, которые включают все 6 разделов паразитологии. Как было сказано выше, на каждый вопрос предлагается 4 варианта ответов с 1 правильным. Оценочные критерии следующие: при правильном ответе на менее 50 % вопросов ставится оценка «неудовлетворительно»; 50…69 % — «удовлетворительно»; 70…89% — «хорошо»; 90…100 % — отлично. Каждому из обучающихся разрешено пройти тестирование трехкратно.

Заключение

В качестве заключения хотелось бы отметить, что использование в процессе обучения студентов тестов

и контроль результатов тестирования значительно улучшает учебный процесс. Тестовая форма контроля и самоконтроля знаний студентов, считаем, должна проводиться регулярно, что, несомненно, позволит ликвидировать пробелы в знаниях при изучении дисциплины. Кроме того, тесты могут быть использованы для проверки знаний при подготовке будущих аспирантов при поступлении в аспирантуру, а также при сдаче кандидатского минимума по дисциплине.

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.

Библиография

1. Акбаев, Р.М. Роль и значение терминологического аппарата в преподавании паразитологии / Р.М. Акбаев, Н.В. Бабичев // Современный взгляд на паразитологию: теория и практика, традиции и тенденции развития науки: сборник материалов XIV Международной научно-практической конференции, Кемерово, 27 января 2021 года. — Кемерово: КемГМУ, 2021. — С. 299-304. — EDN PDLNIV.
2. Акбаев, Р.М. Использование терминов в ветеринарной паразитологии: Учебно-методическое пособие по чтению и употреблению паразитологических терминов для обучающихся в ветеринарных и биологических ВУЗах, по направлению 36.05.01. «Ветеринария»; 36.03.01. «Ветеринарно-санитарная экспертиза» и 06.03.01. «Биология» / Р.М. Акбаев, Н.В. Бабичев. — М.: МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина, 2021. — 36 с. — ISBN 978-5-6047469-0-5. — EDN PQRGUU.
3. Акбаев, Р.М. Методические особенности дистанционного обучения ветеринарных специалистов (на примере преподавания паразитологии) в период пандемии, вызванной SARS-COV-2 / Р.М. Акбаев, Н.В. Бабичев, Ф.И. Василевич // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 5. — С. 5-7. — DOI 10.32416/2500-4379-2020-5-5-7. — EDN NITSVR.
4. Акбаев, Р.М. Цестодозы собак: учебно-методическое пособие для проведения итогового контроля текущих и остаточных знаний по дисциплине «Основы ветеринарии и зоотехнии» для слушателей кинологического колледжа / Р.М. Акбаев, А.В. Богданова. — М.: МГАВМиБ — МВА имени К.И. Скрябина», 2021. — 22 с. — EDN NTBTFP.
5. Акбаев, Р.М. Нематодозы: Учебно-методические рекомендации для проведения итогового контроля текущих и остаточных знаний по дисциплине «Паразитология» / Р.М. Акбаев, Ф.И. Василевич. — М.: МГАВМиБ — МВА имени К.И. Скрябина, 2018. — 18 с. — EDN YSAEEH.
6. Акбаев, Р.М. Тесты и ситуационные задачи для проведения итогового контроля текущих и остаточных знаний, по дисциплине «Паразитология»: учебно-методическое пособие для студентов 4-5 курсов ФВМ очной, очно-заочной (вечерней) и заочной форм обучения по специальности — Ветеринария / Р.М. Акбаев, Ф.И. Василевич, А.А. Генералов. — М.: МГАВМиБ — МВА имени К.И. Скрябина, 2020. — 114 с. — ISBN 978-5-6045400-6-0. — EDN TVXMWN.
7. Бабичев, Н.В. Паразитологический термин как когнитивно-лингвистический феномен / Н.В. Бабичев, Р.М. Акбаев // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 1. — С. 5-8. — DOI 10.32416/2500-4379-2020-2020-1-5-8. — EDN XPPPMR.
8. Бабичев, Н.В. Ветеринарная терминология: основы ветеринарной медицинской терминологии и введение в научную номенклатуру / Н.В. Бабичев. — М.: РУДН, 2022. — 151 с. — ISBN 978-5-209-11016-3. — EDN EGAXPD.
9. Василевич, Ф.И. Вопросы и ответы для проведения итогового контроля текущих и остаточных знаний, а также проведения олимпиад по дисциплине «Паразитология» / Ф.И. Василевич, Р.М. Акбаев. — М.: МГАВМиБ — МВА имени К.И. Скрябина, 2018. — 80 с. — EDN YMYPBB.

References

1. Akbaev R.M., Babichev N.V., *Rol` i znachenie terminologicheskogo apparata v prepodavanii parazitologii* [*The role and significance of the terminological apparatus in teaching parasitology*], Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference "Sovremenny`j vzglyad na parazitologiyu: teoriya i praktika, tradicii i tendencii razvitiya nauki", Kemerovo, 27 Jan 2021, Kemerovo: KemGMU, 2021, pp. 299-304, EDN PDLNIV.
2. Akbaev R.M., Babichev N.V., *Ispol`zovanie terminov v veterinarnoj parazitologii: Uchebno-metodicheskoe posobie po chteniyu i upotrebleniyu parazitologicheskix terminov dlya obuchayushhixsya v veterinarny`x i biologicheskix VUZax, po napravleniyu 36.05.01. "Veterinariya"; 36.03.01. "Veterinarno-sanitarnaya e`kspertiza" i 06.03.01. "Biologiya"* [*The use of terms in veterinary parasitology: An educational and methodological manual on reading and using parasitological terms for students in veterinary and biological universities, in the direction of 36.05.01. "Veterinary Medicine"; 36.03.01. "Veterinary and sanitary examination" and 06.03.01. "Biology"*], Moscow, MGAVMiB — MVA im. K.I. Skryabina, 2021, 36 p., ISBN 978-5-6047469-0-5. EDN PQRGUU.
3. Akbaev R.M., Babichev N.V., Vasilevich F.I., Metodicheskie osobennosti distancionnogo obucheniya veterinarny`x specialistov (na primere prepodavaniya parazitologii) v period pandemii, vy`zvannoj SARS-COV-2 [Methodological features of distance learning of veterinary specialists (on the example of teaching parasitology) during the pandemic caused by SARS-COV-2], *Rossijskij veterinarny`j zhurnal*, 2020, No. 5, pp. 5-7. DOI 10.32416/2500-4379-2020-5-5-7, EDN NITSVR.
4. Akbaev R.M., Bogdanova A.V., *Cestodozy` sobak: uchebno-metodicheskoe posobie dlya provedeniya itogovogo kontrolya tekushhix i ostatochny`x znanij po discipline "Osnovy` veterinarii i zootexnii" dlya slushatelej kinologicheskogo kolledzha* [*Cestodoses of dogs: an educational and methodological guide for the final control of current and residual knowledge in the discipline "Fundamentals of veterinary and animal science" for students of the cynological college*], Moscow, MGAVMiB — MVA imeni K.I. Skryabina, 2021, 22 p., EDN NTBTFP.
5. Akbaev R.M., Vasilevich F.I., Nematodozy`: *Uchebno-metodicheskie rekomendacii dlya provedeniya itogovogo kontrolya tekushhix i ostatochny`x znanij po discipline "Parazitologiya"* [*Nematodes: Educational and methodological recommendations for the final control of current and residual knowledge in the discipline "Parasitology"*], Moscow, MGAVMiB — MVA imeni K.I. Skryabina, 2018, 18 p., EDN YSAEEH.
6. Akbaev R.M., Vasilevich F.I., Generalov A.A., *Testy` i situacionny`e zadachi dlya provedeniya itogovogo kontrolya tekushhix i ostatochny`x znanij, po discipline "Parazitologiya": uchebno-metodicheskoe posobie dlya studentov 4-5 kursov FVM ochnoj, ochno-zaochnoj (vechernej) i zaochnoj form obucheniya po special`nosti — Veterinariya* [*Tests and situational tasks for the final control of current and residual knowledge, in the discipline "Parasitology": educational and methodical manual for students of 4-5 courses of full-time, part-time (evening) and correspondence forms of study in the specialty — Veterinary medicine*], Moscow, MGAVMiB — MVA imeni K.I. Skryabina, 2020, 114 p., ISBN 978-5-6045400-6-0, EDN TVXMWN.
7. Babichev N.V., Akbaev R.M., Parazitologicheskij termin kak kognitivno-lingvisticheskij fenomen [Parasitological term as a cognitive-linguistic phenomenon], *Rossijskij veterinarny`j zhurnal*, 2020, No. 1, pp. 5-8., DOI 10.32416/2500-4379-2020-2020-1-5-8, EDN XPPPMR.
8. Babichev N.V., *Veterinarnaya terminologiya: osnovy` veterinarnoj medicinskoj terminologii i vvedenie v nauchnuyu nomenklaturu* [*Veterinary terminology: fundamentals of veterinary medical terminology and introduction to scientific nomenclature*], Moscow, RUDN, 2022, 151 p., ISBN 978-5-209-11016-3, EDN EGAXPD.
9. Vasilevich F.I., Akbaev R.M., *Voprosy` i otvety` dlya provedeniya itogovogo kontrolya tekushhix i ostatochny`x znanij, a takzhe provedeniya olimpiad po discipline "Parazitologiya"* [*Questions and answers for conducting final control of current and residual knowledge, as well as conducting Olympiads in the discipline "Parasitology"*], Moscow, MGAVMiB — MVA imeni K.I. Skryabina, 2018, 80 p., EDN YMYPBB.

Для цитирования: Оробец, В.А. Токсикологическая характеристика нового препарата для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у кошек и собак Экспресс Успокоин® таблетки / В.А. Оробец, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 10–18. DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-10-18
For citation: Orobets V.A., Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Toxicological characteristics of a new drug Express Uspokoin® tablets for situational correction of behavioral abnormalities in cats and dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 10–18. DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-10-18

УДК 619: 616.995.1: 615
DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-10-18
RAR

Токсикологическая характеристика нового препарата для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у кошек и собак Экспресс Успокоин® таблетки

***В.А. Оробец*[1]*,** доктор ветеринарных наук, профессор, зав. каф. терапии и фармакологии;*
***Д.В. Белоглазов*[2]*,** кандидат биологических наук, научный консультант (beloglazovdv@mail.ru);*
***С.В. Мукасеев*[2]*,** кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (mukaseev@aspect-ag.com);*
***О.А. Зейналов*[3]*,** кандидат биологических наук, главный специалист по науке.*

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный аграрный университет (355017, РФ, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический 12).
[2] ООО «АГ «Аспект» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3, пом. 6).
[3] ООО «НПК «СКиФФ» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20, стр. 3, эт. 2, пом. 204).

Тразодон — селективный антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина, использующийся в медицине для лечения тревоги. Проведены токсикологические исследования сукцината тразодона на базе кафедры фармакологии ветеринарного факультета СтГАУ.
Результаты, полученные при исследовании острой токсичности препарата Экспресс Успокоин® таблетки, позволяют определить новый препарат как относящийся к умеренно опасным для млекопитающих веществам (III класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76).
При изучении субхронической токсичности препарата на крысах установлено, что его применение в течение 90 суток в дозах в 10…50 раз превышающих терапевтическую не вызывает изменений в клиническом состоянии подопытных крыс.
Совокупность полученных экспериментальных данных однозначно подтверждает хорошую переносимость препарата Экспресс Успокоин® таблетки.
В результате токсикологических исследований установлено, что препарат не проявляет раздражающего и аллергизирующего действия.
Ключевые слова: *тразодон, токсичность, седативный эффект, янтарная кислота, сукцинат, аллергизирующее действие.*

Toxicological characteristics of a new drug Express Uspokoin® tablets for situational correction of behavioral abnormalities in cats and dogs

***V.A. Orobets*[1]*,** Grand PhD of Veterinary Sciences, professor, Head of Department of therapy and pharmacology (orobets@yandex.ru);*
***D.V. Beloglazov*[3]*,** PhD in Biology Science, the scientific consultant (beloglazovdv@mail.ru);*
***S.V. Mukaseev*[3]*,** Ph.D in Veterinary Science, the leading veterinarian (mukaseev@skiff-pharm.ru);*
***O.A. Zeynalov*[3]*,** PhD in Biology Science, chief science specialist.*

[1] Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Agrarian University» (12, Zootechnical side-street, Stavropol, RF, 355017).
[2] LLC AG Aspect (ap. 6, build. 3, h. 20, Nauchny pr., Moscow, RF, 117246).
[3] LLC «RPC «SKiFF» (ap. 204, fl. 2, build. 3, h. 20, Nauchny pr., Moscow, RF, 117246).

Trazodone is a selective antagonist and serotonin reuptake inhibitor used in medicine to treat anxiety. Toxicological studies of trazodone succinate were carried out on the basis of the Department of Pharmacology of the Veterinary Faculty Stavropol State Agrarian University, Russia.
The results obtained in the study of acute toxicity of the drug Express Uspokoin® tablets allow us to identify the new drug as belonging to moderately dangerous substances for mammals.
When studying the subchronic toxicity of the drug in rats, it was found that its use for 90 days at doses 10...50 times higher than the therapeutic one does not cause changes in the clinical condition of experimental rats.
The totality of the experimental data obtained unambiguously confirms the good tolerability of the drug Express Uspokoin® tablets.
As a result of toxicological studies, it was found that the drug does not exhibit irritating and allergizing effects.
Keywords: *trazodone, toxicity, sedative effect, succinic acid, succinate, allergenic effect.*

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, **АсАТ** — аспартатаминотрансфераза, **Гамма ГТ** — гамма-глютамилтранспептидаза, **ДВ** — действующее вещество, **МПД** — максимальная переносимая доза, **МТ** — масса тела, **НРДТК** — непрямая реакция дегрануляции тучных клеток, **ЩФ** — щелочная фосфатаза, **HGB** — hemoglobin (гемоглобин), **HCT** — hematocrit (гематокрит), **MCH** — mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците), **MCHC** — mean cell hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), **MCV** — mean cell volume (средний объем эритроцита), **PLT** — platelets (тромбоциты), **RBC** — red blood cells (эритроциты), **WBC** — white blood cells (лейкоциты)

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

Введение

Тразодон — селективный антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина [13], который с начала 70-х гг. используется в медицине как средство для лечения различных форм депрессий, сопровождающихся чувством тревоги [2]. Интерес ветеринарных врачей, вызванный возможностью применения тразодона гидрохлорида для модификации поведения животных-компаньонов в различных ситуациях, связанных со страхом, тревогой и стрессом, был продиктован безусловной актуальностью данной проблематики, отсутствием эффективных и доступных средств медикаментозной коррекции, а также наличием данных, предполагающих корреляцию наблюдаемых у собак и кошек поведенческих аномалий с серотонином [11, 12, 15], модулятором которого является тразодон [4].

В отсутствие ветеринарных тразодон-содержащих лекарственных средств мелким домашним животным назначают рецептурные медицинские препараты, которые неудобны для дозирования (у кошек), имеют существенные недостатки, связанные с переносимостью, и часто оказывают побочное действие — избыточный седативный эффект, вызывают вялость, апатию, сонливость и угнетение [8…10], продолжающиеся в течение 10…12 часов после однократного применения, а в отдельных случаях более суток [14]. Приведенные выше состояния, нарушающие нормальный ритм жизни питомца и его владельца, являются крайне нежелательными и опасными. Таким образом, становится очевидной причина, по которой за последние 50 лет в мире не было разработано коммерческих препаратов на основе гидрохлорида тразодона, лицензированных для применения животным-компаньонам.

Учитывая высокую актуальность проблематики поведенческих отклонений у собак и кошек, а также отсутствие эффективных и безопасных средств их фармакологической модификации, специалистами ООО НПК «СКиФФ» (Москва) разработан не имеющий аналогов на мировом ветеринарном рынке препарат для ситуационной коррекции девиантного поведения у животных-компаньонов — Экспресс Успокоин® таблетки, содержащие в качестве активного фармацевтического ингредиента сукцината тразодона [5]. Использование сукцината тразодона в оптимальной дозе благодаря синергизму уникальных свойств соли янтарной кислоты и целевого действия тразодона обеспечило отсутствие побочных эффектов, характерных для медицинских препаратов на основе тразодона гидрохлорида, альтернативы которым до недавнего времени не было [1].

Технология создания новых фармакологических препаратов включает в себя обязательные многоплановые токсикологические исследования. В их программу, в частности, входит определение токсических доз и переносимости препарата модельными животными, выявление наиболее чувствительных к препарату органов и систем, характера и степени патологических изменений в них, а также обратимости вызываемых повреждений.

Цель исследования

Исследовать токсикологические параметры нового ветеринарного препарата Экспресс Успокоин® таблетки на лабораторных животных.

Материалы и методы

Токсикологическую оценку препарата Экспресс Успокоин® таблетки на лабораторных животных проводили в условиях вивария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» в соответствии с Приказом Министерства сельского хозяйства РФ [6], Руководством по проведению доклинических исследований новых фармакологических веществ и лекарственных средств [7] и ГОСТ 12.1.007-76 [3].

В опытах использовали модификацию препарата для собак средних и крупных пород, содержащую 120 мг сукцината тразодона и вспомогательные вещества.

Определение острой пероральной токсичности. Для проведения опыта было сформировано 6 групп (5 опытных и контрольная) беспородных белых мышей и 6 групп (5 опытных и контрольная) беспородных белых крыс, по 10 голов в каждой.

Препарат после суспендирования в 1%-м крахмальном геле вводили с помощью внутрижелудочного зонда в дозах 400, 800, 1600, 2000, 3000 мг/кг мышам и 1000, 2000, 3000, 4000, 4500 мг/кг крысам.

Период наблюдения за общим состоянием, поведением, приемом корма и воды, проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью лабораторных животных составлял 14 суток. По результатам наблюдений рассчитали среднюю смертельную дозу (LD_{50}) препарата методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону.

Определение хронической токсичности. В опыте использовали 40 белых крыс, случайным образом разделенных на 3 опытных и 1 контрольную группы по 10 голов в каждой. Препарат вводили внутрижелудочно в дозах 1/10 LD_{50}, 1/20 LD_{50} и 1/50 LD_{50} ежедневно, в течение 90 суток. Необходимое количество препарата суспендировали в 1%-м крахмальном геле.

В ходе исследования наблюдали за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью.

Через сутки после последнего введения препарата (91-е сутки от начала эксперимента) 5 животных из каждой группы подвергли эвтаназии и провели морфологическое и биохимическое исследование крови, патологоанатомическое вскрытие с макроскопическим описанием органов и тканей и определением массовых коэффициентов органов (печень, сердце, селезенка, легкие, почки).

Через 10 суток после последнего введения препарата (101-е сутки эксперимента) подвергли эвтаназии оставшихся в каждой группе крыс и провели аналогичные исследования для выявления обратимости процессов после хронического внутрижелудочного введения препарата. Статистическую обработку проводили по Стьюденту-Фишеру с использованием t-критерия.

Определение аллергизирующих свойств. Эксперимент проводили на 40 морских свинках, из которых были сформированы 3 опытных и 1 контрольная группы, по 10 животных в каждой.

Сначала в течение 30 дней проводили сенсибилизацию подопытных животных путем перорального введения 1%-й крахмальной суспензии препарата, содержащей в 1 мл 120 мг сукцината тразодона, в дозе 6 мг/голову. На 10-й, 15-й и 30-й день от начала сенсибилизации тестировали сенсибилизирующие свойства с помощью конъюнктивальной и назальной проб, а также НРДТК.

Для постановки конъюнктивальной пробы 1 каплю раствора препарата в дистиллированной воде (в соотношении 1:10) вводили глазной пипеткой с вытянутым тонким концом под верхнее веко морской свинке, во второй глаз (контрольный) инстиллировали 1 каплю дистиллированной воды.

Реакцию на введение препарата определяли через 15 мин (быстрая реакция) и через 24 часа (гиперчувствительность замедленного типа) и оценивали по следующей шкале (в баллах):

1 — легкое покраснение слезного протока;

2 — покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;

3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры.

При выполнении назальной пробы в одну половину носа закапывали 2 капли раствора препарата в дистиллированной воде (в соотношении 1:10). Если через 10…20 мин после введения появлялись затрудненное дыхание, чихание, водянистые выделения, пробу считали положительной.

Для проведения НРДТК сначала получали перитонеальные тучные клетки крыс. Для этого животному после эвтаназии вводили внутрибрюшинно 5 мл подогретого до 37 °С физиологического раствора и после легкого массажа брюшной стенки в течение 1…2 мин производили разрез до средней линии, затем переворачивали тушку разрезом вниз и собирали смыв, стекающий с петель кишечника в смоченную гепарином пробирку. Препараты готовили на обезжиренных предметных стеклах, окрашенных 0,3%-м спиртовым раствором нейтрального красного и высушенных при комнатной температуре, следующим образом: к 0,03 мл взвеси тучных клеток добавляли 0,03 мл сыворотки подопытного животного и 0,03 мл исследуемой лекарственной формы, покрывали покровным стеклом, края которого смазывали вазелином, затем инкубировали 15 мин в термостате при 37 °С и исследовали под микроскопом при ×20. Результаты оценивали методом подсчета процента дегранулированных тучных клеток. Положительным считается тест, если процент дегранулированных клеток превышает 10.

Результаты и обсуждение

Острая пероральная токсичность. Среднесмертельная доза препарата для белых мышей и крыс при внутрижелудочном введении составила 1900 и 3400 мг/кг, соответственно (табл. 1). На основании полученных данных был сделан вывод, что препарат Экспресс Успокоин® таблетки в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 относится к III классу опасности — «Вещества умеренно опасные».

Хроническая пероральная токсичность. Длительное применение препарата во всех испытанных дозах не вызывало значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не зарегистрировано; за период наблюдения у крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы

1. Параметры острой пероральной токсичности препарата для мышей и крыс, мг/кг
Parameters of acute oral toxicity of the drug for mice and rats, mg/kg

Вид животных	МПД	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{100}	SLD_{50}
Мыши	400	900	1900 (1691,0…2109)	2520	3330	±209,0
Крысы	1000	1900	3400 (3103,2…3696,8)	4200	5350	±296,8

2. Динамика прироста массы тела в течение 90-дневного применения препарата
Dynamics of body weight gain during the 90-day use of the drug

Порядковый номер животного	Масса тела, г			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
0-е сутки				
1	170,8	172,2	170,4	173,2
2	175,3	173,4	175,3	170,1
3	175,1	175,5	173,7	175,6
4	173,3	173,1	173,5	171,0
5	176,6	173,8	173,3	170,3
6	175,4	172,3	174,1	173,5
7	172,8	172,1	174,3	173,9
8	172,1	174,3	170,5	172,1
9	175,1	173,1	175,1	174,2
10	174,3	173,7	172,6	174,6
Среднее значение по группам	174,08±1,78	173,35±0,05	173,28±1,69	172,85±1,88
30-е сутки				
1	180,1	181,1	179,5	183,1
2	184,4	181,6	187,8	183,6
3	184,3	185,2	186,2	184,3
4	183,7	184,8	183,1	180,2
5	184,0	184,0	182,6	182,9
6	186,1	183,2	183,8	184,6
7	184,5	182,5	183,3	183,1
8	183,3	186,7	180,1	184,0
9	186,0	182,3	186,0	186,2
10	185,5	185,8	183,5	185,3
Среднее значение по группам	184,19±1,71	183,72±1,87	183,59±2,59	183,73±1,62
45-е сутки				
1	182,2	182,2	182,6	184,4
2	185,5	182,4	188,7	184,8
3	185,1	186,3	187,2	185,5
4	184,2	185,7	185,4	183,5
5	185,5	185,3	183,4	184,9
6	187,2	184,2	184,3	186,8
7	185,2	183,7	183,6	186,6
8	184,1	187,8	184,4	182,3
9	186,1	183,2	187,6	188,4
10	186,2	186,1	184,6	189,5
Среднее значение по группам	185,13± 1,36	184,69±1,32	185,18±1,44	185,67±1,57
60-е сутки				
1	185,1	185,1	184,0	187,6
2	189,3	185,3	191,3	188,1

3	189,6	188,6	190,1	187,4
4	187,2	188,0	186,5	185,9
5	188,8	188,7	186,1	186,0
6	189,1	187,4	187,9	187,3
7	188,0	187,2	187,5	187,1
8	189,3	190,3	185,9	188,4
9	189,4	186,0	190,0	190,7
10	189,2	189,1	188,3	189,0
Среднее значение по группам	188,50±1,40	187,57±1,70	187,76±2,24	187,75±1,41
75-е сутки				
1	187,4	186,2	186,5	189,6
2	191,5	187,5	192,4	189,1
3	191,3	190,3	192,1	190,4
4	189,7	190,4	188,4	186,9
5	189,2	190,2	187,1	186,0
6	192,3	189,3	189,7	187,3
7	190,2	189,7	188,3	188,1
8	191,6	191,4	187,7	187,4
9	191,3	189,3	192,6	191,7
10	192,1	192,3	190,2	190,0
Среднее значение по группам	190,66±1,09	189,66±1,27	189,5±1,62	188,65±1,29
90-е сутки				
1	189,1	189,3	188,1	191,1
2	192,3	189,2	195,4	192,3
3	193,7	192,7	194,3	191,6
4	196,2	192,4	190,0	189,3
5	192,7	191,0	190,5	190,5
6	192,8	191,1	191,1	191,7
7	192,0	190,2	191,8	191,2
8	193,2	195,6	189,5	192,3
9	193,1	190,4	195,3	195,0
10	193,5	194,3	192,0	194,1
Среднее значение по группам	192,86±1,75	191,62±2,11	191,08±2,49	191,91±1,65

и не отличались от контроля. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли в массе тела, при этом достоверных различий между подопытными и контрольными животными по показателю прироста массы тела не отмечено. Не выявлено также зависимости массы тела от дозы препарата (табл. 2).

При оценке влияния препарата на функциональное состояние центральной нервной системы было отмечено, что крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью контрольных животных, адекватно реагировали на внешние раздражители.

Результаты анализа периферической крови крыс через 1 день и через 10 дней после 90-дневного введения препарата показали, что количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испытуемом диапазоне доз существенно не изменялись во времени и флюктуировали в пределах контрольных величин (табл. 3, 4). Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, находились в референтном диапазоне.

По результатам биохимического анализа крови у животных из опытных групп также не было отмечено достоверных изменений по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 5). В частности, не зарегистрировано сколько-нибудь существенных сдвигов в значениях показателей, характеризующих протеинсинтезирующую функцию печени (концентрации общего белка и альбумина), углеводный (глюкоза) и жировой (общие липиды, холестерин) обмен. Активность обеих аминотрансфераз пре-

3. Гематологические показатели через сутки после последнего введения препарата
Hematological parameters one day after the last administration of the drug

Показатели	Средние по группе значения показателей-			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
RBC, •10^{12}/л	7,42±0,19	7,65±0,25	7,54±0,10	7,45±0,17
MCV, мкм^3	53,2±0,78	54,9±0,69	53,4±0,44	53,8±0,43
MCH, пг	18,7±0,41	18,6±0,41	18,6±0,23	18,7±0,26
MCHC, г/дл	34,3±0,30	34,3±0,67	34,9±0,29	34,5±0,22
HGB, г/л	131,4±2,22	129,7±5,11	129,3±1,80	128,5±1,79
HCT, %	43,8±0,59	41,6±1,45	41,9±0,52	41,8±0,45
PLT, •10^9/л	610,5±13,4	619,4±23,3	598,5±25,7	611,7±24,8
WBC, •10^9/л	7,04±0,31	6,98±0,27	7,13±0,35	7,21±0,21
Лейкограмма				
Нейтрофилы, %: юные палочкоядерные сегментоядерные	0 0,35±0,05 15,3±1,67	0 0,33±0,04 14,8±0,68	0 0,33±0,03 15,9±1,48	0 0,26±0,05 14,3±1,46
Базофилы, %	0	0	0	0
Эозинофилы, %	2,31±0,28	2,45±0,31	2,46±0,31	2,30±0,43
Моноциты, %	2,38±0,31	2,43±0,26	2,57±0,43	2,37±0,37
Лимфоциты, %	79,5±1,73	80,8±1,47	79,1±1,56	80,0±1,5

4. Гематологические показатели через 10 суток после последнего введения препарата
Hematological parameters 10 days after the last administration of the drug

Показатели	Средние по группе значения показателей			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
RBC, •10^{12}/л	7,92±0,16	7,61±0,21	7,54±0,34	7,73±0,45
MCV, мкм^3	53,3±1,14	52,6±1,07	52,7±0,47	52,5±0,68
MCH, пг	17,4±0,47	17,8±0,35	17,5±0,58	17,5±0,42
MCHC, г/дл	32,7±0,38	31,5±0,49	31,5±0,51	31,6±0,31
HGB, г/л	129,5±1,41	128,3±1,33	129,3±5,19	129,1±1,89
HCT, %	40,5±0,35	39,7±0,41	40,9±0,72	40,4±0,35
PLT, •10^9/л	631,5±14,7	626,3±17,8	616,3±25,7	634,3±36,8
WBC, •10^9/л	7,25±0,23	7,39±0,5	7,15±0,31	6,95±0,21
Лейкограмма				
Нейтрофилы, %: юные палочкоядерные сегментоядерные	0 0,62±0,29 14,6±0,76	0 0,50±0,17 14,2±0,81	0 0,64±0,14 14,4±1,08	0 0,53±0,19 13,2±1,11
Базофилы, %	0	0	0	0
Эозинофилы, %	3,31±0,21	3,45±0,36	3,15±0,54	3,32±0,25
Моноциты, %	2,66±0,37	2,75±0,38	2,95±0,69	2,91±0,37
Лимфоциты, %	81,5±1,03	79,4±1,01	79,3±2,05	80,4±1,11

терпевала незначительные колебания, которые, однако, находились в пределах референтного интервала, что подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза гепатоцитов. На основании полученных данных был сделан вывод, что препарат в испытанном диапазоне доз не оказывает

5. Биохимические показатели крови через 1 и 10 суток после последнего применения препарата
Biochemical parameters of blood 1 and 10 days after the last use of the drug

Показатели	Средние по группе значения показателей			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона, мг/кг		
		340	170	68
Через 1 сутки после последнего введения				
Общий белок, г/л	**62,7±1,19**	**61,2±1,16**	**62,1±1,89**	**62,3±1,29**
Белковые фракции, г/л: Альбумины	37,0±1,07	36,8±1,05	37,1±2,21	36,6±1,21
Глобулины: - α - β - γ	 8,92±0,31 7,34±0,38 8,91±0,74	 8,84±0,29 7,28±0,34 8,63±0,87	 8,28±0,15 7,46±0,48 8,62±0,65	 8,34±0,35 7,43±,14 7,75±0,49
АсАТ, Е/л	128,3±15,1	126,3±14,2	119,3±10,2	117,2±10,3
АлАТ, Е/л	35,4±2,93	34,2±2,76	36,1±1,78	35,6±2,96
ЩФ, Е/л	86,0±4,19	85,8±4,24	92,1±6,15	87,8±5,61
Гамма ГТ, Е/л	1,24±0,26	1,15±0,29	1,05±0,31	1,12±0,57
Мочевина, мМ/л	7,77±0,33	7,50±0,46	7,42±0,24	6,71±0,54
Креатинин, мкМ/л	34,3±1,39	33,4±1,30	34,1±1,07	32,5±1,90
Холестерин, мМ/л	2,74±0,05	2,63±0,03	2,64±0,14	2,78±0,07
Общие липиды, г/л	1,94±0,09	1,96±0,09	1,93±0,11	1,94±0,04
Глюкоза, мМ/л	4,43±0,24	4,24±0,25	4,52±0,18	4,53±0,28
Фосфор неорганический, мМ/л	1,94±0,18	1,94±0,11	1,90±0,04	1,98±0,12
Кальций, мМ/л	2,81±0,17	2,73±0,17	2,87±0,17	2,81±0,26
Через 10 суток после последнего введения				
Общий белок, г/л	**58,1±1,14**	**58,1±2,14**	**57,4±1,61**	**58,4±2,41**
Белковые фракции, г/л: Альбумины	31,7±1,08	37,7±2,17	36,3±1,06	36,4±1,78
Глобулины - α - β - γ	 7,23±0,24 7,37±0,32 8,05±0,87	 7,85±0,92 7,17±0,86 7,50±0,38	 6,64±1,43 6,84±0,78 7,76±0,66	 6,93±0,83 6,51±0,68 7,86±0,50
АсАТ, Е/л	138,3±12,4	139,6±9,84	127,8±11,2	132,6±8,02
АлАТ, Е/л	35,4±2,68	40,4±5,92	40,2±3,98	41,4±6,14
ЩФ, Е/л	109,8±4,51	104,6±11,8	110,4±7,95	102,8±8,07
Гамма ГТ, Е/л	1,54±0,26	1,54±0,14	1,55±0,47	1,51±0,22
Мочевина, мМ/л	6,25±0,38	6,86±0,48	6,47±0,59	6,71±0,36
Креатинин, мкМ/л	37,3±1,43	36,4±1,16	37,6±2,21	37,4±1,58
Холестерин, мМ/л	2,56±0,44	2,35±0,25	2,35±0,13	2,45±0,03
Общие липиды, г/л	2,33±0,31	2,17±0,12	2,06±0,25	2,14±0,14
Глюкоза, мМ/л	4,46±0,37	4,34±0,39	4,48±0,47	4,37±0,35
Фосфор неорганический, мМ/л	2,05±0,09	2,03±0,17	2,04±0,15	2,11±0,12
Кальций, мМ/л	2,56±0,12	2,44±0,23	2,52±0,18	2,37±0,33

отрицательного воздействия на основные звенья метаболизма животных.

По результатам макроскопического исследования органов животных опытных групп, проведенного после аутопсии, выполненной на 91-й и 101-й день эксперимента, различий в их состоянии и структуре у животных, длительно получавших препарат, и у крыс из контрольной группы обнаружено не было.

Об отсутствии значимых нарушении в состоянии внутренних органов крыс после многократного

6. Масса внутренних органов крыс через 1 и 10 суток после завершения введения препарата
The mass of the internal organs of rats 1 and 10 days after the completion of the drug administration

Орган	Масса, г			
	Контрольная группа	Опытные группы, доза сукцината тразодона (мг/кг)		
		340	170	68
Через 1 сутки после последнего введения				
Печень	24,8±0,47	26,1±0,68	26,0±0,77	25,7±1,10
Почки	5,23±0,22	5,31±0,22	5,34±0,16	5,56±0,15
Легкие	3,61±0,15	3,76±0,15	3,81±0,14	3,48±0,28
Селезенка	2,10±0,21	2,09±0,33	2,17±0,23	2,22±0,13
Сердце	2,91±0,74	2,82±0,37	2,89±0,11	2,87±0,12
Через 10 суток после последнего введения				
Печень	29,2±0,66	29,4±1,38	28,1±1,25	29,5±1,83
Почки	6,12±0,12	6,02±0,48	5,88±0,37	5,78±0,38
Легкие	3,97±0,31	3,67±0,51	3,69±0,43	3,59±0,67
Селезенка	2,35±0,14	2,20±0,27	2,19±0,36	2,31±0,30
Сердце	3,44±0,27	2,14±0,25	2,50±0,28	3,10±0,24

7. Результаты реакции непрямой дегрануляции тучных клеток
The results of the reaction of indirect degranulation of mast cells

Длительность сенсибилизации, сутки	Доля дегранулированных тучных клеток, %	
	Опытная группа	Контрольная группа
10	7,33±1,61	6,86±1,38
15	6,81±1,95	7,69±1,19
30	7,74±1,26	7,35±1,97

применения им препарата свидетельствуют также и результаты морфометрического анализа (табл. 6).

Таким образом, 90-дневное внутрижелудочное применение препарата крысам в указанном интервале доз не оказывает негативного влияния на поведенческие реакции животных и их общий вид, на показатели крови и основные физиологические функции организма, на морфологические показатели органов и тканей, что подтверждает хорошую переносимость препарата животными.

Аллергизирующие свойства. Результаты конъюнктивальной, назальной проб и НРДТК приведены далее.

Конъюнктивальная проба. Реакция сенсибилизированных морских свинок не отличалась от реакции контрольных животных: глазная щель не сужалась, не было зарегистрировано изменений сосудистого рисунка конъюнктивы или ее покраснения. При оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век подопытных животных установлено, что препарат не вызывает раздражения или каких-либо иных нежелательных эффектов как сразу после инстилляции, так и на протяжении всего опыта.

Назальная проба. Закапывание сенсибилизированным и контрольным морским свинкам в носовые ходы исследуемого препарата на 10-е, 15-е и 30-е сутки не вызывало гиперемии слизистой оболочки, чихания и/или усиления секреции слизи. На основании этих данных тест оценили как отрицательный.

Реакция непрямой дегрануляции тучных клеток. Результаты НРДТК представлены в таблице 7. С учетом того, что процент дегранулированных тучных клеток в опытных группах был менее 10 %, ответ, полученный в НРДТК, является отрицательным.

Заключение

Согласно результатам, полученным нами при исследовании острой токсичности препарата Экспресс Успокоин® таблетки его средне-смертельная пероральная доза при внутрижелудочном введении мышам и крысам составляет, соответственно, 1900 мг/кг и 3400 мг/кг, что позволяет определить новый препарат как относящийся к умеренно опасным для млекопитающих веществам (III класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76).

При изучении субхронической токсичности препарата на крысах установлено, что его применение в течение 90 суток в дозах 340 мг/кг, 170 мг/кг

и 68 мг/кг, примерно в 10…50 раз превышающих терапевтическую, не вызывает сколько-нибудь значимых изменений в клиническом состоянии, а также в морфологической и биохимической картине крови подопытных крыс, которые в течение всего эксперимента соответствовали физиологическим нормам для данного вида животных. У получавших препарат животных не было обнаружено и патоморфологических изменений. По результатам проведенных после аутопсии макроскопического исследования и морфометрического анализа внутренних органов, их размер и состояние у подопытных и контрольных крыс не имели достоверных различий по определяемым параметрам. Таким образом, совокупность полученных экспериментальных данных однозначно подтверждает хорошую переносимость препарата Экспресс Успокоин® таблетки.

В результате токсикологических исследований также установлено, что препарат не проявляет раздражающего и аллергизирующего действия на конъюнктиву глаза и слизистую оболочку носа при многократном применении и не вызывает дегрануляции тучных клеток крыс, выходящей за пределы нормы.

Конфликт интересов

Производителем препарата Экспресс Успокоин® таблетки и спонсором данного исследования является ООО «НПК «СКиФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику.

References

1. Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zejnalov O.A., Trazodona sukcinat — novy`e vozmozhnosti bezopasnoj farmakologicheskoj korrekcii situacionny`x povedencheskix otklonenij u sobak i koshek [Trazodone succinate — new opportunities for safe pharmacological correction of situational behavioral abnormalities in dogs and cats], *Izdanie*, 2021, No. 04, pp. 05-13. (In russ.).
2. Burbello A.T., Shabrov A.V., *Sovremenny`e lekarstvenny`e sredstva* [*Modern medicines*], Moscow, 2007, 560 p. (In russ.).
3. GOST 12.1.007-76. *Vredny`e veshhestva. Klassifikaciya i obshhie trebovaniya bezopasnosti* [GOST 12.1.007-76. *Harmful substances. Classification and general safety requirements*] — introduced 01.01.77, Moscow, 1976. (In russ.).
4. *Obosnovannoe primenenie antidepressantov: texnicheskij obzor danny`x, podgotovlenny`j Rabochej Gruppoj CINP* [*Reasonable use of antidepressants: a technical review of the data prepared by the CINP Working Group*], Edited by T. Bagaj, X. Grunce, N. Sartorius: per. s angl., Saint Petersburg, 2006, 174 p. (In russ.)
5. Patent RF № 2706700C1, 20.11.2019. Farmacevticheskaya kompoziciya dlya korrekcii povedeniya koshek i sobak v stressovy`x situaciyax [Pharmaceutical composition for correcting the behavior of cats and dogs in stressful situations]. (In russ.).
6. Prikaz Ministerstva sel`skogo xozyajstva RF №101 ot 06.03.2018 g. «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya doklinicheskogo issledovaniya lekarstvennogo sredstva dlya veterinarnogo primeneniya, klinicheskogo issledovaniya lekarstvennogo preparata dlya veterinarnogo primeneniya, issledovaniya bioe`kvivalentnosti lekarstvennogo preparata dlya veterinarnogo primeneniya» [Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 101 dated 06.03.2018 «On approval of the Rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical study of a medicinal product for veterinary use, a bioequivalence study of a medicinal product for veterinary use»], available at https://fsvps.gov.ru/ (In russ.).
7. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskix issledovanij lekarstvenny`x sredstv. Chast` pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one], Mironov A.N., Bunatyan N. D. et al., Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
8. Gilbert-Gregory S.E., Stull J.W., Rice M.R., Herron M.E., Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2016, No. 249, pp. 1281-1291.
9. Gruen M.E., Roe S.C., Griffith E., Hamilton A., Sherman B.L., Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2014, No. 245, pp. 296-301.
10. Jay A.R., Krotscheck U., Parsley E., Benson L., Kravitz,A. et al., Pharmacokinetics, bioavailability and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 2013, No. 74, pp 1450-1456.
11. Riva J., Bondiolotti, G. Micelazzi M. et al., Anxiety-related behavioral disorders and neurotransmitters in dogs, *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 2008, No. 114, pp. 168-181.
12. Sechi S., Di Cerbo A., Canello S., Guidetti G., Chiavolelli F., Fiore F., Cocco R., Effects in dogs with behavioral disorders of a commercial nutraceutical diet on stress and neuroendocrine parameters, *The Vet. Rec.*, 2017, No. 180(1), pp. 18.
13. Stahl S.M., Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug. *CNS Spectr.,* 2009. No. 14, pp. 536-546.
14. *Understanding Trazodone Toxicosis*, URL: https://www.aspcapro.org/resource/understanding-trazodone-toxicosis (date of application: 18.03.2021).
15. Vani J.L. *Stress reducers for our feline friends* URL: https://michvma.org/resources/Documents/MVC/2017 (date of application: 18.03.2021).

Для цитирования: Горбунова, О.М. / Первый опыт применения препарата «Коронакэт», содержащего GS-441524, при инфекционном перитоните кошек / О.М. Горбунова, О.В. Мурачева / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 19-23 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-19-23
For citation: Gorbunova O.M., Muracheva O.V., The first experience of application of the drug «Coronacat» containing GS-441524 against feline infectious peritonitis, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 19-23 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-19-23

УДК 619: 616.98: 578: 615
DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-19-23
RAR

Первый опыт применения препарата «Коронакэт», содержащего GS-441524, при инфекционном перитоните кошек

***О.М. Горбунова*[1]*,** ветеринарный врач;*
***О.В. Мурачева*[2]*,** аспирант.*

[1] Центр ветеринарной медицины «Аветтура» (РФ, г. Москва, ул. Кантемировская, д. 16, к. 1, 115477)
[2] Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина (РФ, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23а, 109472).

Инфекционный перитонит кошек до недавних пор вследствие отсутствия средств этиотропной терапии считался неизлечимой болезнью с 99%-м летальным исходом. Одним из наиболее эффективных средств показал себя нуклеозидный аналог GS-441524, разработанный в компании Gilead Sciences. До недавнего времени препараты, содержащие GS-441524, как правило, производились в Китае и не являлись зарегистрированными на территории ЕАЭС. Препарат «Коронакэт» — это первый зарегистрированный препарат, выпускаемый на предприятии с сертификатом GMP, в Европе, предназначенный для лечения инфекционного перитонита кошек (разработчик ООО «ВЕТУЧАСТОК», производитель — филиал «Промветсервис-Альба» ООО «Промветсервис»). В статье описаны результаты оценки эффективности и безопасности препарата «Коронакэт» при вирусном перитоните кошек. В составе 1 мл препарата содержится 10 мг нуклеозида GS-441524. Объект исследования — 20 кошек в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, больные инфекционным перитонитом. Кошек распределили на 2 группы: 10 животных в опытной группе (с применением испытуемого препарата) и 10 животных в исторической контрольной группе (без применения испытуемого препарата, на основе архивных данных). Эффективность лечения оценивали по критериям: 1) выживаемость (продолжительность жизни при изучении эффективности методов лечения); 2) наличие побочных реакций на препараты; 3) для опытной группы — изменение показателей электрофореза крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат «Коронакэт» на основе нуклеозида GS-441524 в отличие от стандартной схемы лечения показал высокую эффективность при лечении вирусного перитонита кошек. Курс препарата «Коронакэт» составляет 84 инъекции (по 1 инъекции в сутки). При необходимости лечение можно продлить. Решение о необходимости продлении курса препарата «Коронакэт» должен принимать лечащий врач животного.
***Ключевые слова:** инфекционный перитонит кошек, FIP, FCoV, GS-441524, «Коронакэт».*

The first experience of application of the drug «Coronacat» containing GS-441524 against feline infectious peritonitis

***O.M. Gorbunova*[1]*,** veterinarian;*
***O.V. Muracheva*[2]*,** PhD student.*

[1] Center for Veterinary Medicine «Avettura» (Russian Federation, Moscow, Kantemirovskaya st., 16, building 1, 115477)
[2] Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MBA named after K. I. Skryabin (Russian Federation, Moscow, Academician Skryabin st., 23a, 109472).

Feline infectious peritonitis until recently, due to the lack of etiotropic therapy, was considered an incurable disease with a 99% fatal outcome. One of the most effective agents was the nucleoside analogue GS-441524, developed by Gilead Sciences. Until recently, preparations containing GS-441524 were typically manufactured in China and were not licensed. «Coronacat» is the first registered drug with a certificate manufactured by a GMP facility in Europe for the treatment of feline infectious peritonitis (developer by VETUCHASTOK LLC, manufacturer — Promvetservice-Alba branch of Promvetservis LLC). The article describes the results of evaluating the efficacy and safety of «Coronacat» in feline viral peritonitis. 1 ml of the preparation contains 10 mg of nucleoside GS-441524. The object of the study was 20 cats aged 6 months to 5 years with infectious peritonitis. Cats were divided into 2 groups: 10 animals in the experimental group (using the test drug) and 10 animals in the historical control group (without the use of the test drug, based on archival data). The effectiveness of treatment was assessed according to the following criteria: 1) survival (life expectancy when studying the effectiveness of treatment methods); 2) the presence of adverse reactions to drugs; 3) for the experimental group — a change in the parameters of blood electrophoresis. The data obtained indicate that the «Coronacat» preparation based on the nucleoside GS-441524, in contrast to the standard treatment regimen, showed high efficiency in the treatment of feline viral peritonitis. The course of «Coronacat» is 84 injections (1 time per day), if necessary, treatment can be extended. The decision on the need to extend the course of «Coronacat» should be made by the animal's attending physician.
***Key words:** feline infectious peritonitis, FIP, FCoV, GS-441524, «Coronacat».*

Сокращения: ДВ — действующее вещество, **РНК** — рибонуклеиновая кислота, **FECV** — feline enteric coronavirus (кишечный коронавирус кошек), **FIP** — Feline infectious peritonitis (инфекционный перитонит кошек), **FCoV** — feline coronavirus (кошачий коронавирус)

Введение

Инфекционный перитонит кошек (FIP) — фатальная иммуноопосредованная вирусная болезнь кошачьих [3], вызываемая вирусом FCoV отряда Nidovirales; семейства Coronaviridae; рода *Alphacoronavirus 1*. FCoV относят к двум патотипам: кишечному коронавирусу кошек (FECV), реплицируемому в кишечном эпителии, и вирусу инфекционного перитонита кошек (FIPV), приводящему к летальной инфекции с репликацией в моноцитах или макрофагах. В основе FIP лежит иммуноопосредованный системный васкулит и образование гранулем [4]. Васкулопатия может привести к «влажным» выпотам, в то время как образование гранулем приводит к «сухим» массовым поражениям внутренних органов. Наиболее частой считается форма, сопровождающаяся развитием выпота [7].

Прогноз для кошки с FIP крайне неблагоприятный [8] — в 99 % случаев наблюдают летальный исход [5]. Прогрессирование болезни между появлением клинических признаков и смертью варьируется, но у более молодых кошек и кошек с выпотом болезнь протекает острее, чем у пожилых кошек и кошек без выпота [8]. Выживаемость, как правило, менее 2 месяцев при выпотной форме, тогда как сухой FIP имеет более хроническое течение [7]. Некоторые кошки без выпота могут жить от нескольких месяцев до нескольких лет [8].

До сих пор для FIP не существовало этиотропного лечения, поэтому каждая кошка с подтвержденным FIP, в конце концов, умирала или подвергалась эвтаназии. В исследованиях одним из наиболее эффективных средств этиотропной терапии показал себя нуклеозидный аналог GS-441524, разработанный в компании Gilead Sciences [6, 9]. До недавнего времени были доступны только нелицензированные препараты на основе GS-441524, произведенные в Китае. В большинстве случаев лечение инфекционного перитонита кошек сводилось к симптоматической (поддерживающей) терапии для подавления иммунитета и продления жизни животного.

GS-441524 (GS = Gilead Sciences) — это сложная органическая субстанция, обладающая прямым противовирусным действием. Она представляет собой аналог нуклеозида и является молекулярным предшественником фармакологически активной молекулы нуклеозидтрифосфата. GS-441524 становится активным только после внутриклеточного метаболизма до трифосфата, который является ложным субстратом для вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Следовательно, это ингибитор, который действует как терминирующая последовательность (терминатор) цепи вирусной РНК, и вирус не может дальше реплицироваться.

Цель исследования

Оценить эффективность препарата «Коронакэт» при инфекционном перитоните кошек.

Материалы и методы

Исследования проводили в 2022 году на базе Центра ветеринарной медицины «Аветтура». Предметом исследования служил стерильный инъекционный препарат «Коронакэт», содержащий в 1 мл 10 мг нуклеозидного аналога GS-441524.

Объектом исследования являлись 20 кошек различных пород в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, больных инфекционным перитонитом. Диагноз на FIP ставили комплексно, на основе анамнеза, клинических признаков, ультрасонографических и лабораторных исследований (электрофорез на ацетат целлюлозе венозной крови с активатором свертывания).

Кошек распределили на 2 группы: 10 животных в опытной группе (с применением испытуемого препарата) и 10 животных в исторической контрольной группе (без применения испытуемого препарата, на основе архивных данных — в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (СЕД 170 от 2 декабря 2005 года)) [2]. Историческая группа была сформирована в связи с тем, что из литературных источников и практики достоверно известно, что стандартная схема лечения при вирусном перитоните кошек является неэффективной, так как не приводит к полному выздоровлению животного. Поэтому животные с диагностированным инфекционным перитонитом кошек были привлечены только в опытную группу (с применением испытуемого препарата). В то время как контрольная группа (без применения испытуемого препарата) была сформирована с учетом архивных данных о животных, лечение которых проводилось по стандартной схеме в период, предшествовавший испытаниям препарата «Коронакэт» (историческая контрольная группа).

В опытной группе у 5 кошек диагностировали выпотную форму, у 3 — сухую, у 1 — глазную и у 1 — неврологическую. В исторической кон-

трольной группе у 7 кошек диагностировали выпотную форму, у 2 — сухую и у 1 — неврологическую.

Стандартная схема лечения инфекционного перитонита кошек в исторической контрольной группе включала в себя использование высоких доз глюкокортикоидов (преднизолона). Преднизолон применяли в качестве симптоматической терапии из расчета 4 мг/кг/день — 10…14 дней, затем 2 мг/кг/день — 10…14 дней, затем 1 мг/кг/день — 10…14 дней, 0,5 мг/кг/день в течение — 10…14 дней, 0,25 мг/кг/день — 10…14. При обострении клинических признаков и ухудшении состояния животного возвращали предыдущую дозу.

Препарат «Коронакэт» применяли животным из опытной группы в качестве этиотропной терапии подкожно 1 раз в сутки в следующих дозах: при влажной форме вирусного перитонита 0,5…0,6 мл препарата на 1 кг массы тела кошки (5…6 мг/кг массы тела по ДВ); при сухой форме 0,8 мл на 1 кг (8 мг/кг по ДВ); при глазной форме 1,0 мл (10 мг/кг по ДВ); при неврологической форме 1,2 мл на 1 кг (12 мг/кг по ДВ). При отсутствии положительной динамики в лечении или ухудшении клинических признаков (при влажной или сухой форме) увеличивали дозу до 1,5 мл препарата на 1 кг массы тела кошки (15 мг/кг массы тела по ДВ) [1]. Курс препарата составлял 12 недель, так как согласно исследованиям Pedersen et al., 2019, устойчивые ремиссии у кошек, больных инфекционным перитонитом, наблюдались при курсе минимум 12 недель (84 дня) [9]. Кошки находились под наблюдением лечащего врача на протяжении всего периода применения препарата.

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: 1) выживаемость (продолжительность жизни при изучении эффективности методов лечения); 2) наличие побочных реакций на препараты; 3) для опытной группы — изменение показателей электрофореза крови.

Результаты

Результаты исследования отображены в следующих таблицах 1…2.

1. Результаты оценки эффективности стандартной схемы лечения при инфекционном перитоните кошек в исторической контрольной группе
The results of evaluating the effectiveness of the standard treatment regimen for feline infectious peritonitis in the historical control group

Номер животного	Порода животного	Возраст животного, лет	Форма болезни	Выживаемость, дни	Побочные реакции
1	Британская	1	Выпотная	14	Тошнота, рвота, диарея
2	Метис	2	То же	18	То же
3	Абиссинская	2	»	16	-
4	Британская	2	»	10	-
5	Метис	2	»	9	-
6	Метис	0,5	»	13	-
7	Шотландская	3	»	27	-
8	Бенгальская	4	Сухая	19	Тошнота, рвота, диарея
9	Британская	1,5	То же	6	-
10	Метис	0,5	Неврологическая	4	-

2. Результаты оценки эффективности препарата «Коронакэт» при инфекционном перитоните кошек в опытной группе
The results of evaluating the effectiveness of the drug “Coronacat” for feline infectious peritonitis in the experimental group

Номер животного	Порода животного	Возраст животного, лет	Форма болезни	Продолжительность курса, дни	Побочные реакции
1	Метис	2	Выпотная	84	-
2	Британская	0,5	То же	84	-
3	Метис	1	»	84	-
4	Шотландская	1	»	84	-
5	Британская	1	»	84	Болезненность в месте инъекции
6	Британская	2,5	Сухая	84	То же
7	Рэгдоллская	2	То же	84	Язва и аллопеция в месте инъекции
8	Метис	3	»	84	-
9	Метис	0,5	Неврологическая	84	-
10	Мейн-кун	4	Глазная	84	-

3. Изменение показателей электрофореза белков крови у кошек из опытной группы
Changing indicators of electrophoresis of blood proteins in the experimental group of cats

Номер животного и период исследования, сутки		Показатели и их значения						
		Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Альфа-1 глобулины, г/л	Альфа-2 глобулины, г/л	Бета 1+2 глобулины, г/л	Гамма-глобулины, г/л	Отношение А/Г
1	1	93,9↑	21,3↓	1,0↓	14,3↑	13,4↑	43,9↑	0,29↓
	84	78,8	32,6	4,2	10,2	11,4	20,4	0,70
2	1	89,0↑	22,1↓	1,2↓	13,5↑	11,2↑	41,0↑	0,33↓
	84	56,0	25,0	3,0↓	5,4	10,6	12,0	0,81
3	1	100,0↑	27,3↓	1,6↓	9,5↑	14,5↑	47,1↑	0,38↓
	84	81,0↑	30,1	2,3↓	10,1↑	12,0↑	26,5↑	0,59↓
4	1	85,0↑	20,1↓	1,4↓	12,9↑	12,6↑	38,0↑	0,31↓
	84	70,1	29	4,4	10,5	10,7	15,5	0,71
5	1	100,0↑	24,4	2,0↓	18,3↑	12,7↑	42,6↑	0,32↓
	84	79,8	33,7	4,1	9,9	9,2	22,9	0,73
6	1	93,9↑	21,3↓	1,0↓	14,3↑	13,4↑	43,9↑	0,29↓
	84	78,8	32,6	4,2	10,2	11,4	20,4	0,70
7	1	88,0↑	25,7	1,2↓	16,5↑	12,1↑	32,5↑	0,41↓
	84	65,0	30,1	7,9	8,4	5,2	13,4	0,86
8	1	95,1↑	28,0	3,0↓	18,1↑	12,7↑	33,3↑	0,42↓
	84	80,0↑	28,9	4,0	10,5	10,1↑	26,5↑	057↓
9	1	88,2↑	22,9↓	1,3↓	15,9↑	11,0↑	37,0↑	0,35↓
	84	74,4	32,4	5,2	6,2	8,3	22,3	0,77
10	1	97,0↑	27,8	1,0↓	17,2↑	11,0↑	40,0↑	0,40↓
	84	68,0	28,2	3,9↓	10,1	5,8	20,0	0,71
Референтные значения показателя		54,0…79,0	23,0…34,0	4,0…14,5	4,5…10,6	4,8…10,9	12,0…25,5	0,70…1,20

— показатели, выходящие за референтные значения.
— показатели в пределах референтных значений.

Обсуждение

В исторической контрольной группе выживаемость кошек колебалась от 4 до 57 дней (табл. 1), при этом медиана данного показателя составила 13,6 дней.

У 3 кошек контрольной группы (30 % выборки) наблюдали побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты и диареи.

В опытной группе все кошки остались живы на протяжении всего курса применения препарата «Коронакэт» (табл. 2).

У 2 кошек (20 % выборки) отмечали болезненные ощущения при введении препарата, у 1 кошки (10 % выборки) — язву и аллопецию в месте инъекции. В течение 2 недель язва и аллопеция прошли при ежедневной местной обработке 2%-м раствором перекиси водорода с разбавлением водой в соотношении 1:1. До применения препарата «Коронакэт» у всех кошек в опытной группе диагностировали гиперпротеинемию за счет увеличения содержания гаммаглобулинов и снижение соотношения альбумины/глобулины, характерные для инфекционного перитонита (табл. 3).

На 84-е сутки применения препарата у 8 кошек из опытной группы (80 % выборки) вышеперечисленные показатели соответствовали референтным значениям. У 2 животных (№ 3 и 8) с выпотной формой перитонита показатели содержания общего белка и глобулина снизились по сравнению с исходными значениями, но оставались повышенными. У этих же кошек показатель отношения альбумина к глобулинам был ниже допустимых значений, в связи с чем им был продлен курс препарата «Коронакэт».

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при незначительных побочных реакциях препарат «Коронакэт», содержащий в своем составе 10 мг/мл GS-441524, при ежедневном введении в течение 84 суток оказывает высокую лечебную эффективность при вирусном перитоните кошек.

Конфликт интересов

Разработчиком препарата «Коронакэт» спонсором данного исследования является ООО «ВЕТУЧАСТОК». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Библиография

1. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях от 18 марта 1986 года (неофициальный перевод). — Текст: электронный // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. — URL: https://docs.cntd.ru/document/901909691 (30.10.22).
2. Инструкция по применению ветеринарного препарата «Коронакэт». — Текст: электронный // Коронакэт: сайт препарата. — URL: https://fip-cat.ru/ (23.10.22).
3. Барсегян, Л.С. Инфекционный вирусный перитонит кошек (обзор литературы) / Л.С. Барсегян, О.И. Сухарев, Е.В. Куликов // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. — 2015. — №1(25). — С. 16-23.
4. Куликов, Е.В. Патологоанатомическая характеристика вирусного перитонита кошек / Е.В. Куликов, Ю.А. Ватников, Н.В. Сахно, И.А. Попова, Л.А. Гнездилова и др. // Российский журнал сельскохозяйственных и социально-экономических наук. — 2017. — №4(64). — С. 270-280.
5. Соломахина, Л.А. Офтальмологические проявления вирусного перитонита кошек / Л.А. Соломахина, О.О. Смирнова // VetPharma. — 2017. — №1. — С. 52-63.
6. Dickinson P.J., Bannasch M., Thomasy S.M., Murthy V.D., Vernau K.M., Liepnieks M., Montgomery E., Knickelbein K.E., Murphy B., Pedersen N.C. Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis // J Vet Intern Med. — 2020. — №34(4). — PP. 1587-1593.
7. Feline Coronavirus & Feline Infectious Peritonitis. ABCD Guideline with literature review / European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD); [updated by Séverine Tasker et al.]. — 2022. — 82 p.
8. Pedersen N.C. An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis // Vet J. — 2014. — №201(2). — PP. 123-132.
9. Pedersen N.C., Perron M., Bannasch M., Montgomery E., Murakami E., Liepnieks M., Liu H. Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis // J Feline Med Surg. — 2019. — №21(4). — pp. 271-281.

References

1. *Evropejskaya konvenciya o zashchite pozvonochnyh zhivotnyh ispolzuemyh dlya ehksperimentov ili v inyh nauchnyh celyah ot 18 marta 1986 goda (neoficialnyj perevod)* [*European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes of March 18, 1986 (unofficial translation)*], Tekst: ehlektronnyj, Ehlektronnyj fond pravovyh I normativno-tekhnicheskih dokumentov, URL: https://docs.cntd.ru/document/901909691 (30.10.22).
2. Instrukciya po primeneniyu veterinarnogo preparata «Koronakeht» [Instructions for the use of the veterinary drug «Coronaket»], Tekst: ehlektronnyj, Koronakeht: sajtpreparata. URL: https://fip-cat.ru/ (23.10.22).
3. Barsegyan L.S., Suharev O.I., Kulikov E.V., Infekcionnyj virusnyj peritonit koshek (obzor literatury) [Infectious viral peritonitis of cats (literature review)], *Aktualnye voprosy veterinarnoj biologii*, 2015, No. 1(25), pp. 16-23.
4. Kulikov E.V., Vatnikov Yu.A., Sahno N.V., Popova I.A., Gnezdilova L.A. et al. Patologoanatomicheskaya harakteristika virusnogo peritonita koshek [Pathoanatomic characteristics of viral peritonitis of cats], *Rossijskij zhurnal selskohozyajstvennyh I socialno-ehkonomicheskih nauk*, 2017, No. 4(64), pp. 270-280.
5. Solomahina L.A., Smirnova O.O., Oftalmologicheskie proyavleniya virusnogo peritonita koshek [Ophthalmological manifestations of viral peritonitis of cats], *VetPharma*, 2017, No. 1, pp. 52-63.
6. Dickinson P.J., Bannasch M., Thomasy S.M., Murthy V.D., Vernau K.M., Liepnieks M., Montgomery E., Knickelbein K.E., Murphy B., Pedersen N.C., Antiviral treatment using the adenosine nucleoside analogue GS-441524 in cats with clinically diagnosed neurological feline infectious peritonitis, *J Vet Intern Med*., 2020, No, 34(4), pp. 1587-1593.
7. *Feline Coronavirus & Feline Infectious Peritonitis*. ABCD Guideline with literature review, European Advisory Board on Cat Diseases (ABCD); [updated by Séverine Tasker et al.], 2022, 82 p.
8. Pedersen N.C., An update on feline infectious peritonitis: virology and immunopathogenesis, *Vet J*., 2014, No. 201(2), pp. 123-132.
9. Pedersen N.C., Perron M., Bannasch M., Montgomery E., Murakami E., Liepnieks M., Liu H., Efficacy and safety of the nucleoside analog GS-441524 for treatment of cats with naturally occurring feline infectious peritonitis, *J Feline Med Surg*., 2019, No. 21(4), pp. 271-281.

Для цитирования: Енгашев, С.В. / Исследование переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек / С.В. Енгашев, Д.Д. Новиков, А.В. Мироненко / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 24-28 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-24-28
For citation: Engashev S.V., Novikov D.D., Mironenko A.V., Study of the tolerance of the insecticide drops BARS® for cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 24-28 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-24-28

УДК 619: 616.99: 615
DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-24-28
RAR

Исследование переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек

***С.В. Енгашев[1]**, доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор (admin@vetmag.ru);*
***Д.Д. Новиков[2]**, кандидат ветеринарных наук, заместитель директора по науке (nauka2@vetmag.ru);*
***А.В. Мироненко[2]**, кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник (mironenko.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] Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита», (129329, РФ, Москва, Игарский проезд, дом 4, стр.2).

Эктопаразиты представляют серьезную проблему для ветеринарных врачей и владельцев животных. Препарат БАРС® капли инсектоакарицидные, разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», является многокомпонентным инсектоакарицидом и выпускается в виде капель на холку. Для кошек в качестве действующих веществ в 1 мл содержит: фипронил — 100 мг, цифлутрин — 2,5 мг, пиперонилбутоксид — 0,5 мг, дифлубензурон — 1 мг.
***Цель исследования.** Изучить переносимость препарата при его многократном применении кошкам в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг и двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг массы тела при ежедневном накожном нанесении в течение 7 дней.*
***Материалы и методы.** Для изучения переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные было сформировано 3 группы кошек по 10 голов в каждой (2 подопытные и 1 контрольная).*
***Результаты.** В течение опыта внешних признаков интоксикации у кошек не отмечалось. Все животные опытных групп были активными. Реакция на внешние раздражители сохранена. Температура тела животных на всем протяжении опыта оставалась в пределах физиологических значений во всех группах.*
***Вывод.** Препарат в рекомендуемых дозах хорошо переносится кошками, не оказывает отрицательного влияния на общее физиологическое состояние, на морфологические и биохимические показатели крови и на физико-химические показатели мочи. Также не оказывают кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия.*
***Ключевые слова:** лекарственный препарат, переносимость, кошки, БАРС®, гематологические и биохимические показатели, токсичность.*

Study of the tolerance of the insecticide drops BARS® for cats

***S.V. Engashev[1]**, Grand PhD in Veterinary Science, Academician of the RAS, Professor (admin@vetmag.ru);*
***D.D. Novikov[2]**, PhD in Veterinary Science, Deputy Director for Science (nauka2@vetmag.ru);*
***A.V. Mironenko[2]**, PhD in Veterinary Science, researcher (mironenko.a@vetmag.ru).*

[1] Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Scrjabin (23, ul. Academica Skryabina, Moscow, RF, 109472).
[2] «AVZ» Ltd. (house 4, building 2, Igarsky proezd, Moscow, RF, 129329).

Ectoparasites are a serious problem for veterinarians and pet owners. Insectoacaricidal preparation BARS®, developed by NVC Agrovetzashchita LLC, is a multicomponent insectoacaricide and is produced in the form of drops at the withers. For cats as active substances in 1 ml contains: fipronil — 100 mg, cyfluthrin — 2.5 mg, piperonyl butoxide — 0.5 mg, diflubenzuron — 1 mg.
***Purpose of the study.** To study the tolerability of the drug during its repeated use in cats at a therapeutic dose of 0.5 ml/5 kg and a double therapeutic dose of 1 ml/5 kg of body weight with daily skin application for 7 days.*
***Materials and methods.** To study the tolerability of the Insectoacaricidal preparation BARS®, 3 groups of cats were formed, 10 animals each (2 experimental and 1 control).*
***Results.** During the experiment, there were no external signs of intoxication in cats. All animals of the experimental groups were active. The reaction to external stimuli is preserved. The body temperature of the animals throughout the experiment remained within the physiological range in all groups.*
***Conclusion.** The drug in recommended doses is well tolerated by cats, does not adversely affect the general physiological state, morphological and biochemical parameters of blood, and physical and chemical parameters of urine. Also, they do not have a skin-resorptive and locally irritating effect.*
***Key words:** medicinal product, tolerability, cats, BARS®, hematological and biochemical parameters, toxicity.*

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, **АсАТ** — аспартатаминотрансфераза, **ДВ** — действующее вещество, **МТ** — масса тела, **GRA** — granulocytes (гранулоциты), **HGB** — hemoglobin (гемоглобин), **HCT** — hematocrit (гематокрит), **LYM** — lymphocytes (лимфоциты), **MCH** — mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците), **MCHC** — mean cell hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), **MCV** — mean cell

volume (средний объем эритроцита), **MID** — the total number of baso-, eosinophils, monocytes, progenitor cells in an immature state (общее количество базо-, эозинофилов, моноцитов, клеток-предшественников в незрелом состоянии), **MPV** — mean platelet volume (средний объем тромбоцитов), **PCT** — thrombocrit (тромбокрит), **P-LCR** — proportion of giant platelet cells in the blood (доля содержания гигантских тромбоцитарных клеток в крови), **PLT** — platelets (тромбоциты), **RBC** — red blood cells (эритроциты), **RDW-CV** — width distribution of erythrocytes (распределение эритроцитов по ширине), **PDW** — distribution of platelets by volume (распределение тромбоцитов по объему), **RDW-SD** — relative width of distribution of erythrocytes by volume (относительная ширина распределения эритроцитов по объему), **WBC** — white blood cells (лейкоциты).

Введение

Эктопаразиты представляют серьезную проблему для ветеринарных врачей и владельцев животных. Клещи и насекомые опасны своим токсическим влиянием на организм, доставляют дискомфорт, вызывают аллергические реакции, но также являются резервуарами и переносчиками многих инфекций и инвазий. Например, в Центральном регионе РФ в последние годы широкое распространение получили бабезиоз, дирофиляриоз, дипилидиоз животных, в циркуляции которых основную роль играют иксодовые клещи, комары и блохи [1, 17].

Известно, что однокомпонентные препараты не всегда эффективны для всех фаз развития паразита или обладают только инсектицидным или акарицидным действием, но не репеллентным. Также способность паразитов приспосабливаться к изменяющимся условиям и с течением времени вырабатывать резистентность к ДВ заставляет ученых разрабатывать новые комбинации ДВ [1, 3, 17].

Существует множество способов нанесения лекарственных препаратов на тело животного: втирания, опрыскивания, поливания, однако наиболее удобен вариант спот-он или капель на холку. Данный способ является наиболее простым с точки зрения эффективного и равномерного распределения ДВ. Правильный выбор препарата гарантирует успех профилактических и лечебных мероприятий. [1, 3, 17].

Препарат БАРС® капли инсектоакарицидные, разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», является многокомпонентным и выпускается в виде капель на холку.

БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек в качестве ДВ в 1 мл содержит: фипронил — 100 мг, цифлутрин — 2,5 мг, пиперонилбутоксид — 0,5 мг, дифлубензурон — 1 мг.

Фипронил — инсектоакарицид группы фенилпирозолов, активен в отношении всех фаз развития вшей, блох, власоедов и клещей (иксодовые, саркоптоидные), паразитирующих на собаках и кошках. В ветеринарии в составе противопаразитарных препаратов отечественного и зарубежного производства применяется с 1994 года с положительными результатами [2, 11…16, 18].

Цифлутрин — синтетический пиретроид обладает контактным инсектицидным и репеллентным действием, механизм которого заключается в блокировании передачи нервных импульсов [4, 13…15, 18].

Пиперонилбутоксид является синергистом для пиретроидов, блокирует активность ферментов монооксигеназ и карбоксиэстераз [5, 13…15, 18].

Дифлубензурон — соединение группы ингибиторов хитина, нарушает гормональные процессы, обеспечивающие синтез хитина в организме личинок членистоногих [6, 13…15, 18].

Цель исследования

Изучить переносимость препарата при его многократном применении кошкам в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ и двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ при ежедневном накожном нанесении в течение 7 дней.

Материалы и методы

Для изучения переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные было сформировано 3 группы кошек по 10 голов в каждой (2 опытные и 1 контрольная).

Животным опытных групп наносили препарат ежедневно в течение 7 дней в следующих дозах:

- в 1-й группе кошек — в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ
- во 2-й группе кошек — в двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ;

В 3-й (контрольной) группе кошек наносили растворитель препарата (плацебо) в объеме 0,5 мл/5 кг МТ.

Исследования выполнялись согласно методическим указаниям «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) и Приказа 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».

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

В 1-е сутки (до нанесения препарата) и на 20-е сутки опыта проводили контрольные взвешивания всех животных подопытных групп. Определяли показатели температуры тела, отбирали пробы крови для общеклинического анализа и биохимического исследований, также отбирали пробы мочи.

При оценке переносимости испытуемый препарат наносили путем точечного капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в области головы и шеи, вдоль позвоночника, в местах, недоступных для слизывания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами.

Результаты и обсуждение

На протяжении опыта при ежедневном осмотре животных всех групп клинических изменений в общем состоянии, состоянии кожи не наблюдалось, также не было замечено зуда, покраснений, расчесов в месте нанесения и отклонений в поведении, нарушений двигательной активности и аппетита.

В течение опыта внешних признаков интоксикации у кошек не отмечалось. Все животные опытных групп были активными. Реакция на внешние раздражители сохранена. Температура тела животных на всем протяжении опыта оставалась в пределах физиологических значений во всех группах (табл. 1).

1. Динамика изменения температуры тела животных
Dynamics of changes in body temperature of animals

Группа	Температура тела (°С) в ходе эксперимента (сутки)	
	1 (до введения)	20
1-я опытная	38,8±0,3	38,2±0,34
2-я опытная	38,2±0,3	38,3±0,47
3-я контрольная	38,2±0,34	38,5±0,27

Примечание: * Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами (P ≤ 0,05 при t критическом 2,78).

Влияние накожного применения препарата БАРС® капли инсектоакарицидные на периферическую кровь кошек оценивали по морфологическому составу клеток и содержанию гемоглобина. Как показали результаты исследований, до начала эксперимента концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритная величина, количество лейкоцитов в периферической крови находились в пределах физиологических значений для данного вида животных. Достоверной разницы гематологических показателей периферической крови между опытными и контрольными группами не отмечалось, в том числе на 20-е сутки (табл. 2).

Вышеизложенное позволяет утверждать, что многократное накожное нанесение препарата БАРС® капли инсектоакарицидные в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ и в двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ не оказывает токсического действия на периферическую кровь.

Морфологические показатели белой крови в целом соответствовали физиологической норме кошек на всем протяжении опыта. Патологических сдвигов лейкоцитов не наблюдалось.

Анализ биохимических показателей крови кошек опытных групп не выявил статистически значимых различий между группами. Биохимические показатели не выходили за пределы референсных значений для данного вида животных. Эти данные косвенно свидетельствуют об отсутствии нарушений в функциональном состоянии почек и печени у кошек опытных групп (табл. 3).

При анализе физико-химических и биохимических показателей мочи у кошек отклонений от физиологической нормы не наблюдалось. Также не было выявлено достоверных различий между опытными и контрольной группами животных.

Проведенные исследования позволяют заключить, что ежедневное накожное нанесение препарата БАРС® капли инсектоакарицидные на протяжении 7 суток кошкам в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ, а также в двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных и состояние кожи, динамику МТ, не изменяет температуру тела, морфологический состав и биохимические показатели крови и мочи.

Заключение

После накожного нанесения лекарственного препарата входящие в его состав активные вещества равномерно распределяются по поверхности тела, не всасываясь в системный кровоток, накапливаются в эпидермисе, волосяных луковицах и сальных железах тела животного.

На основании проведенных исследований, можно сделать вывод, что препарат в рекомендуемых дозах хорошо переносится кошками, не оказывает отрицательного влияния на общее физиологическое состояние, морфологические и биохимические показатели крови и физико-химические показатели мочи. Не выявлено также кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия препарата.

Приведенные данные свидетельствуют о безопасности лекарственного препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек и возможности его применения при арахноэнтомозах.

2. Гематологические показатели кошек (n=15, P≤0,05) (выборочно)
Hematological parameters of cats (n=15, P≤0.05) (selection)

Показатели, ед. изм.	День эксперимента и группы опыта						Среднее для вида
	1 (до введения)			Через 20 дней			
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	
WBC, •10⁹/L	13,68±2,74	14,74±3,95	11,9±4,81	12,38±2,26	12,9±5,73	8,74±1,78	5,5…19,5
LYM, •10⁹/L	2,72±0,91	3,3±1,46	2,14±0,72	2,04±0,28	2,6±1,28	1,96±0,72	0,8…7
MID, •10⁹/L	0,88±0,35	1,02±0,46	0,48±0,39	0,74±0,11	0,76±0,66	0,4±0,17	0,1,9
GRA, •10⁹/L	10,08±2,02	10,42±2,5	9,28±3,86	9,6±2,47	9,54±4,23	6,38±1,34	2,1…15
LYM, %	19,84±3,73	22,16±5,47	18,3±3,15	17,14±5,11	21,1±9,35	22,46±6,31	12…45
MID, %	6,3±2,43	6,8±1,22	3,92±2,24	6±1,53	5,32±2,71	4,7±1,76	2…9
GRA, %	73,86±4,55	70,04±4,77	77,78±1,7	76,86±6,13	73,72±8,38	72,84±4,74	35…85
RBC, •10¹²/L	7,98±2,58	9,4±0,91	9,41±1,3	8,82±1,02	8,55±1,76	9,45±0,74	4,6…10
HGB, g/L	121,8±24,22	137,6±12,38	137,4±22,14	126,4±15,19	123,4±30,43	133±13,06	93…153
MCHC, g/L	341,4±16,78	338,8±20,9	332,8±7,83	339,2±16,29	340,6±13,63	342,8±15,85	300…380
MCH, Pg	15,76±4,23	14,64±0,88	14,58±0,95	14,34±0,5	14,4±1,33	14,08±1,22	13…21
MCV, Fl	46,14±11,32	43,38±4,4	43,8±3,15	42,26±1,64	42,04±2,69	41,22±4,77	39…52
RDW-CV, %	16,08±1,12	17,42±3,29	15,78±1,36	15,26±1,04	18,12±2,39	17,98±4,33	14…18
RDW-SD, Fl	36,98±7,57	37,42±2,89	34,44±2,2	32,24±2,9	38,74±2,96	36,62±5,19	35…56
HCT, %	35,76±7,62	40,64±2,88	41,28±6,92	37,26±4,63	36,82±8,5	38,9±4,42	28…49
PLT, •10⁹/L	276,8±214,34	356,8±129,74	314±159,77	325,6±100,93	351,2±257,99	371,8±167,42	100…514
MPV, Fl	7,54±1,33	7,64±1,79	8,1±0,87	8,36±1,28	7,08±2,18	7,42±1,18	5…11,8
PDW, Fl	11,56±3,49	9,74±5,96	11,56±1,87	12,14±1,25	10,3±1,73	10,34±3,03	10…18
PCT, %	0,21±0,18	0,27±0,14	0,26±0,15	0,26±0,07	0,41±0,33	0,28±0,16	0,1…0,5
P-LCR, %	14,44±11,92	15,34±17,68	13,42±11,1	17,56±16,77	12,76±14,64	10,88±8,68	13…43

3. Биохимические показатели сыворотки крови кошек (n=15, P≤0,05) (выборочно)
Biochemical parameters of blood serum of cats (n=15, P≤0.05) (selection)

Показатели, ед. изм.	День эксперимента и группа опыта						Среднее для вида
	1 (до введения)			Через 20 дней			
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	
АлАТ, Е/л	61,8±6,6	61,4±2,7	64,4±5,8	63±5,8	62,6±7,6	66,9±2,2	18…79
АсАТ, Е/л	39,9±3,9	37,6±4,7	40,1±3,3	40±4,4	38,2±3,5	40,7±2,7	25…48
Щелочная фосфатаза, Е/л	32,3±3	31,8±3,6	30,2±0,9	31,3±3,3	32,9±2,9	31,5±3,6	До 95
Мочевина, ммоль/л	5,1±0,5	4,8±0,5	5,1±0,1	5±0,4	4,9±0,2	5±0,4	3,1…6,9
Креатинин, ммоль/л	106,8±8,4	112,3±8,8	112,9±8	109,9±11,8	112,6±11,1	118,1±9,4	44…159
Билирубин общий, мкмоль/л	7±0,6	6,9±0,6	7,2±0,5	7,2±0,3	7±0,6	6,9±0,7	3,44…12
Белок общий, г/л	64,2±3,1	63,5±7,1	70±3,8	64,9±4,8	68±7,9	65,4±7,9	56…77
Альбумин, г/л	27±1,7	29,8±3,2	28,4±2,8	29,5±1,8	29,3±2	28±2,7	24…37
Глобулин, г/л	37,1±3	33,6±5,2	41,6±6,5	35,4±5,7	38,7±7,5	37,3±8,8	32…40
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,4	4,4±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	4,5±0,2	4,6±0,3	3,6…6,2

Конфликт интересов

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

Библиография

1. Василевич, Ф.И. Трансмиссивные паразитарные зоонозы Калужской области / Ф.И. Василевич, А.М. Никанорова // Российский паразитологический журнал. — 2020. — Т. 14. — № 4. — С. 50-56.
2. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2).
3. Димов, И. Капли на холку rolfclub combo — новое высокоэффективное средство в борьбе с иксодовыми клещами у кошек и собак / И. Димов // VetPharma. — 2012. — № 1-2 (6-7). — С. 54-56.

4. Отчет EMEA ЕАЛС/ПДК/746/00 — Окончательная версия Июль 2000 г. https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf
5. Отчет EMEA/MRL/537/98 — FINAL Январь 1999 г. https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf
6. Отчет ЕАЛС/ПДК/486/98 — Окончательная версия Ноябрь 1998 г. https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf
7. 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)» (https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2014/08/29/51.pdf)
8. Правила лабораторной практики // Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010. (https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691&ysclid=le8exzlcf6642307319)
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под общ. члена-корреспондента РАМН, профессора ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
11. Bushey, D.F. Fipronil mode of action research summary / D.F. Bushey, Unpublished memo prepared by Rhone-Poulenc Agrochimie Co., Research Triangle Park Biochemistry Group. Submitted to WHO by Rhone- Poulenc, Inc., Research Triangle Park, NC, USA, 1993.
(https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf)
12. Cole, L.M. Action of phcnylpyrazolc insecticides at the GABA-gated chloride channel / L.M. Cole, R.A. Nicholson, J.E. Casida Pestic // Biochem. Physiol. — 1993. — No. 46. — pp. 47-54.
13. EMEA/MRL/486/98 — FINAL https://fsvps.gov.ru/fsvps-(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf)
14. EMEA/MRL/537/98 — FINAL https://fsvps.gov.ru/fsvps-(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf)
15. EMEA/MRL/746/00 — FINAL https://fsvps.gov.ru/fsvps-(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf)
16. Gant, D.B. Fipronil: A novel insecticide acting at the GABA receptor / D.B. Gant, A.E. Chalmers, M.A. Wolff, Poster presented at the Eighth International Congress of Pesticide Chemistry, Washington DC by Rhone-Poulenc Agrochimie Co., Department of Biochemistry/Biotechnology, Research Triangle Park, NC., 1994.
17. Vasilevich, F.I. Analytical and computational analytical mathematical models of the mosquito population in the middle zone of the Russian Federation / F.I. Vasilevich, V.V. Kalmykov, A.M. Nikanorova, E.V. Koroleva, E.S. Engasheva // В сборнике: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering. Krasnoyarsk, Russian Federation, 2021. — С. 12202.
18. Pesticide residues in food — 1997, Toxicological and environmental evaluations 1994 http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr09.htm

References

1. Vasilevich F.I., Nikanorova A.M., Transmissivnye parazitarnye zoonozy Kaluzhskoj oblasti [Transmissible parasitic zoonoses of the Kaluga region], *Rossijskij parazitologicheskij zhurnal*, 2020, Vol. 14, No. 4, pp. 50-56.
2. GOST 12.1.007-76 SSBT. *Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti (s Izmeneniyami N 1, 2)* [Harmful substances. Classification and general safety requirements (with Amendments N 1, 2)].
3. Dimov I., Kapli na holku rolfclub combo — novoe vysokoeffektivnoe sredstvo v bor'be s iksodovymi kleshchami u koshek i sobak [Drops on the withers rolfclub combo — a new highly effective tool in the fight against ixodic mites in cats and dogs], *VetPharma*, 2012, No. 1-2 (6-7), pp. 54-56.
4. Otchet EMEA EALS/PDK/746/00-Okonchatel'naya versiya Iyul' 2000 g (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
5. Otchet EMEA/MRL/537/98-FINAL YAnvar' 1999 g. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
6. Otchet EALS/PDK/486/98 — Okonchatel'naya versiya Noyabr' 1998 g. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
7. *Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 29.08.2014 g. №51 «Ob utverzhdenii SP 2.2.1.3218-14 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu i soderzhaniyu eksperimental'no-biologicheskih klinik (vivariev)»* [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 51 dated 29.08.2014 «On approval of SP 2.2.1.3218-14 «Sanitary and epidemiological requirements for the device, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)»].
8. *Pravila laboratornoj praktiki.* Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii № 708n ot 23.08.2010. [Rules of laboratory practice. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 708n of 23.08.2010].
9. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv. CHast' pervaya*, Pod red. A.N. Mironova. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One], Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
10. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskih veshchestv*, Pod obshch. Chlena-korrespondenta RAMN, professora red. R.U. Habrieva [*Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*, Under the total. corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor R.U. Khabriev], Moscow, Medicina, 2005, 832 p.
11. Bushey D.F., *Fipronil mode of action research summary*. Unpublished memo prepared by Rhone- Poulenc Agrochimie Co., Research Triangle Park Biochemistry Group. Submitted to WHO by Rhone- Poulenc, Inc., Research Triangle Park, NC, USA, 1993. https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf.
12. Cole L.M., Nicholson R.A., Casida J.E., Action of phcnylpyrazolc insecticides at the GABA- gated chloride channel, *Pestic. Biochem. Physiol*., 1993, No. 46, pp. 47-54.
13. EMEA/MRL/486/98 — FINAL 1. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
14. EMEA/MRL/537/98 — FINAL 1. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
15. EMEA/MRL/746/00 — FINAL 1. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
16. Gant D.B., Chalmers A.E., Wolff M.A., *Fipronil: A novel insecticide acting at the GABA receptor*. Poster presented at the Eighth International Congress of Pesticide Chemistry, Washington DC by Rhone-Poulenc Agrochimie Co., Department of Biochemistry/Biotechnology, Research Triangle Park, NC, 1994.
17. Vasilevich, F.I., Kalmykov, V.V., Nikanorova, A.M., Koroleva, E.V., Engasheva, E.S. *Analytical and computational analytical mathematical models of the mosquito population in the middle zone of the Russian Federation*, V sbornike: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering. Krasnoyarsk, Russian Federation, 2021, pp. 12202.
18. Pesticide residues in food — 1997, Toxicological and environmental evaluations 1994 (http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr09.htm).

Для цитирования: Енгашев, С.В. / Исследование переносимости лекарственного препарата ЭкспрессТабс для собак / С.В. Енгашев, Е.С. Енгашева, Д.Д. Новиков, А.М. Никанорова, А.В. Мироненко / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 29-33 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-29-33
For citation: Engashev S.V., Engasheva E.S., Novikov D.D., Nikanorova A.M., Mironenko A.V., Tolerance study of ExpressTabs for dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 29-33 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-29-33

УДК 619: 616.99: 615
DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-29-33
RAR

Исследование переносимости лекарственного препарата ЭкспрессТабс для собак

С.В. Енгашев[1], *доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор, (admin@vetmag.ru);*
Е.С. Енгашева[2], *доктор биологических наук, старший научный сотрудник, (kengasheva@vetmag.ru);*
Д.Д. Новиков[3], *кандидат ветеринарных наук, заместитель директора по науке (nauka2@vetmag.ru);*
А.М. Никанорова[4], *доктор ветеринарных наук, доцент, доцент кафедры ветеринарии и физиологии животных, (nikanorova.a@vetmag.ru);*
А.В. Мироненко[3], *кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник (mironenko.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] Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной санитарии, гигиены и экологии — филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (109428, РФ, Москва, Рязанский пр-т д.24, кор. 1).
[3] Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита», (129329, РФ, Москва, Игарский проезд, дом 4, стр.2).
[4] Калужский филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный аграрный университет — МСХА имени К.А. Тимирязева» (248007, РФ, Калуга, ул. Вишневского, д.27).

Паразитарные болезни собак остаются достаточно распространенными на всей территории РФ, что создает необходимость постоянного мониторинга, профилактики и лечения.
Лекарственный препарат ЭкспрессТабс, разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», является комплексным и многокомпонентным. Выпускается в четырех модификациях, содержащих в качестве действующих веществ: спиносад, празиквантел, моксидектин и вспомогательные вещества.
Цель исследования. *Изучить переносимость ЭкспрессТабс при его многократном ежедневном применении в течение 5 дней собакам в терапевтической и двукратной терапевтической дозах.*
Материалы и методы. *Для изучения переносимости препарата ЭкспрессТабс было сформировано 3 группы собак по 10 животных в каждой (2 опытные и 1 контрольная), (беспородные особи, средняя масса тела 23 кг.)*
Результаты и выводы. *Проведенные исследования позволяют заключить, что ежедневное многократное пероральное введение препарата на протяжении 5 суток собакам в терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, не изменяет температуру тела, морфологический состав и биохимические показатели крови животных.*
Многократное введение препарата собакам в двукратно увеличенной терапевтической дозе ежедневно в течение 5 суток в 30 % случаях оказывает токсическое действие, выраженное признаками отравления, которые полностью исчезают без врачебного вмешательства в течение 24…48 часов.
На основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о безопасности лекарственного препарата ЭкспрессТабс для собак при введении его в терапевтических дозах.
Ключевые слова: *лекарственный препарат ЭкспрессТабс, переносимость, собаки, гематологические показатели, токсичность.*

Tolerance study of ExpressTabs for dogs

S.V. Engashev[1], *Grand PhD in Veterinary Science, Academician of the RAS, Professor (admin@vetmag.ru);*
E.S. Engasheva[2], *Grand PhD in Biological Sciences, Researcher (kengasheva@vetmag.ru):*
D.D. Novikov[3], *PhD in Veterinary Science, Deputy Director for Science (nauka2@vetmag.ru);*
A.M. Nikanorova[4], *Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor Department of Veterinary Medicine and Animal Physiology*
A.V. Mironenko[2], *PhD in Veterinary Science, researcher (mironenko.a@vetmag.ru)/*

[1] 1Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Scrjabin (23, ul. Academica Skryabina, Moscow, RF, 109472)
2All Russian Rescarch Institute of Veterinary Sanitarion, Gygiene and Ecology — branch of the FSBSI FRC VIEV of RAS, (24, cor. 1, Ryazan Avenue, Moscow, RF, 109428).
3«AVZ» Ltd. (house 4, building 2, Igarsky proezd, Moscow, RF, 129329).
4Kaluga Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian State Agrarian University — Moscow Agricultural Academy named after K.A. Timiryazev», (27, Vishnevsky str., Kaluga, RF, 248007)

Parasitic diseases of dogs remain quite common throughout the Russian Federation, which creates the need for constant monitoring, prevention and treatment.
The drug ExpressTabs developed by NVC Agrovetzashchita LLC is complex and multicomponent. Available in four modifications containing as active ingredients: spinosad, praziquantel, moxidectin and excipients.
The aim of the study was to study the tolerability of ExpressTabs with its repeated daily use for 5 days in dogs at therapeutic and double therapeutic doses.

Materials and methods. *To study the tolerance of ExpressTabs, 3 groups of dogs were formed, 10 animals each (2 experimental and 1 control), (outbred individuals, average weight 23 kg.)*
Results and conclusions. *The conducted studies allow us to conclude that daily multiple oral administration of the drug for 5 days to dogs in a therapeutic dose does not adversely affect the general condition of the animals, does not change the body temperature, morphological composition and biochemical parameters of the blood of animals.*
Repeated administration of the drug to dogs at a twice increased therapeutic dose daily for 5 days in 30% of cases has a toxic effect, expressed by signs of poisoning, which completely disappear without medical intervention within 24…48 hours.
Based on the results of the conducted studies, it can be concluded that the drug ExpressTabs for dogs is safe when administered in therapeutic doses.
Key words: *medicinal product, ExpressTabs, tolerability, dogs, hematological parameters, toxicity.*

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, **АсАТ** — аспартатаминотрансфераза, **ГАМК** — гамма-аминомасляная кислота, **ДВ** — действующее вещество, **GRA** — granulocytes (гранулоциты), **HGB** — hemoglobin (гемоглобин), **HCT** — hematocrit (гематокрит), **LYM** — lymphocytes (лимфоциты), **LIMP** — lymphocytes (лимфоциты), **MCH** — mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците), **MCHC** — mean cell hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), **MCV** — mean cell volume (средний объем эритроцита), **MONO** — monocytes (моноциты), **MPV** — mean platelet volume (средний объем тромбоцитов? **PLT** — platelets (тромбоциты), **RBC** — red blood cells (эритроциты), **RDW** — red cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему), **WBC** — white blood cells (лейкоциты).

Введение

Паразитарные болезни собак остаются достаточно распространенными на всей территории РФ, что создает необходимость постоянного мониторинга, профилактики и лечения. Вред, наносимый инвазиями, оценивается не только патогенностью для самих животных, но и большими рисками заражения людей. Способствует активному распространению паразитов, как внешних, так и внутренних, ограниченность площадей выгула животных в городских условиях, недостаточный контроль за безнадзорными животными, различные пути и факторы передачи возбудителей, возможность длительного сохранения яиц и личинок гельминтов во внешней среде. Внешние паразиты (клещи и насекомые) не только оказывают токсическое влияние на организм собаки, они являются активными переносчиками серьезных инфекций и инвазий, таких как дирофиляриоз, бабезиоз, дипилидиоз, боррелиоз и др. [1, 2].

В настоящее время на рынке представлено множество лекарственных препаратов. Часто они обладают односторонним действием: инсектицидным, акарицидным или антигельминтным и редко комплексным [2].

Необходимость правильного выбора высокоэффективных, малотоксичных, удобных в применении и доступных препаратов определяет не только успех лечения животных, но и эффективность комплексной профилактической работы в борьбе с паразитозами [1, 2].

Лекарственный препарат ЭкспрессТабс, разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», является комплексным и многокомпонентным. Выпускается в четырех модификациях, содержащих в качестве ДВ в 1 таблетке:

- «для собак весом до 2,5 кг»: спиносад — 75 мг, празиквантел — 12,5 мг и моксидектин — 0,5 мг;

«для собак весом от 2,5 до 5 кг»: спиносад — 150 мг, празиквантел — 25 мг и моксидектин — 1 мг;

«для собак весом от 5 до 15 кг»: спиносад — 300 мг, празиквантел — 50 мг и моксидектин — 2 мг;

«для собак весом от 15 до 30 кг»: спиносад — 900 мг, празиквантел — 150 мг и моксидектин — 6 мг. Также содержит вспомогательные вещества.

Спиносад относится к инсектицидам системного действия и содержит в своем составе два основных компонента — спиносин A и спиносин D, получаемые из бактерий *Saccharopolyspora spinosa.* Активирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (н-холинорецепторы) эктопаразита, что вызывает нервное перевозбуждение, тремор, паралич и гибель насекомого. [4, 5, 11].

Празиквантел относится к производным пиразиноизохинолина, обладает выраженным действием против цестод и трематод. Повышает проницаемость клеточных мембран паразита для ионов кальция (Ca^{2+}), вызывает деполяризацию мембран, сокращение мускулатуры и разрушение тегумента, что приводит к гибели паразита и способствует его выведению из организма животного [9, 10].

Моксидектин относится к группе макроциклических лактонов, активен в отношении насекомых и клещей, а также личинок и имаго многих нематод. Основной мишенью моксидектина являются глутамат-чувствительные хлорные каналы, а также рецепторы ГАМК. Изменение тока ионов хлора нарушает проведение нервных импульсов, что вызывает паралич паразита и его гибель [3, 6…8].

Цель исследования

Изучить переносимость ЭкспрессТабс при его многократном ежедневном применении

в течение 5 дней собакам в терапевтической и двукратной терапевтической дозах.

Материалы и методы

Исследования выполнялись согласно методическим указаниям «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) и Приказа 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».

Для изучения переносимости препарата ЭкспрессТабс на целевых видах животных было сформировано 3 группы собак по 10 животных в каждой (2 опытные и 1 контрольная). Животные представлены метисами (беспородные особи). Масса тела собак составляла от 15 до 27 кг, в среднем 23 кг.

Тип содержания собак — питомниковый. Выгул площадью 6 м^2, пристройка — зимник размером 2,0 х 4,0 м с будкой. Метод содержания — групповой. Кормление собак — полнорационный сухой корм «Родные корма. Для взрослых собак всех пород», в соответствии с нормами кормления. Потребление воды вволю.

Животным опытных групп вводили препарат ежедневно в течение 5 дней в следующих дозах:

- в 1-й опытной группе собак — в терапевтической дозе 1 таблетка (дозировка для животных от 15 до 30 кг) на животное массой 15…30 кг, что соответствует минимальной терапевтической дозе — 30 мг спиносада, 5 мг празиквантела и 0,2 мг моксидектина на 1 кг массы животного;

во 2-й опытной группе собак — в двукратной терапевтической дозе 2 таблетки (дозировка для животных от 15 до 30 кг) на животное массой 15…30 кг, что соответствует минимальной дозе — 60 мг спиносада, 10 мг празиквантела и 0,4 мг моксидектина на 1 кг массы животного;

в 3-й контрольной группе собак — вводили 1 таблетку без ДВ (плацебо) (табл. 1).

До начала опыта, на 10-е и 30-е сутки опыта осуществляли термометрию, проводили отбор проб крови (натощак) для общеклинического (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобин) и биохимического (креатинин, мочевина, билирубин общий, щелочная фосфатаза, глюкоза, общий белок, АлАТ, АсАТ) исследований.

В течение эксперимента за животными вели ежедневное наблюдение, учитывая клиническое состояние, активность, потребление корма и воды.

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами.

Результаты и обсуждение

На протяжении опыта при ежедневном осмотре собак, получавших препарат в терапевтической дозе в течение 5 дней, клинических изменений в общем состоянии и отклонений в поведении не наблюдалось, также не было замечено нарушений двигательной активности и аппетита. Реакция на внешние раздражители сохранена. Температура тела животных, морфологические и биохимические показатели крови на всем протяжении опыта оставались в пределах физиологических значений во всех группах собак и не отличались от показателей контрольных групп животных.

При даче препарата в двукратной терапевтической дозе у трех собак на 5-е сутки отмечены признаки отравления, что проявлялось гиперсаливацией, рвотой, моторной дискоординацией, угнетенным состоянием, мидриазом. Без врачебного вмешательства указанные признаки отравления прошли в течение 24…48 часов.

При дальнейшем ежедневном осмотре клинических изменений в состоянии животных не обнаружено. Потребление корма и воды — в норме. Активность — в норме. Отклонений в поведении не отмечалось. Реакция на раздражители в опытных и контрольных группах животных сохранялась. Температура тела во время контрольных измерений оставалась в пределах физиологических значений для собак (табл. 2).

1. Дизайн опыта по изучению переносимости препарата на целевых животных (собаках)
Design of an experiment to study drug tolerance in target animals (dogs)

Группа	Число животных в группе	Препарат (вариант опыта)	Доза	Режим введения
1-я опытная	10	ЭкспрессТабс	Терапевтическая	Перорально, ежедневно в течение 5 дней
2-я опытная	10	То же	Двукратная терапевтическая	То же
3-я контрольная	10	Плацебо	Терапевтическая	То же

2. Динамика температуры тела животных
Dynamics of body temperature in animals

Группа	Температура тела, ⁰С, в ходе эксперимента, сутки		
	0 (до введения)	10-е	30-е
1-я опытная	38,2±0,09	38,22±0,16	38,22±0,10
2-я опытная	38,2±0,25	37,86±0,35	38,16±0,19
3-я контрольная	38,24±0,14	38,28±0,10	38,26±0,14

Влияние применения препарата на периферическую кровь оценивали по ее морфологическому составу и уровню гемоглобина. Как показали результаты исследований (табл. 3), до начала эксперимента концентрация гемоглобина, эритроцитов, гематокритная величина, количество лейкоцитов в периферической крови находились в пределах физиологических значений для собак. Достоверной разницы показателей периферической крови между опытными и контрольными группами не отмечалось.

На 10-е и 30-е сутки исследований анализ гематологических показателей у собак опытных групп не выявил статистически значимых отличий от гематологических показателей контрольной группы животных Патологических сдвигов лейкоцитов не наблюдалось.

Вышеизложенное позволяет утверждать, что многократное пероральное введение лекарственного препарата ЭкспрессТабс в терапевтической и двукратной терапевтической дозе не оказывает токсического действия на периферическую кровь.

На 10-е и 30-е сутки исследования анализ биохимических показателей крови животных опытных групп не выявил статистически значимых отличий от показателей контрольной группы животных. Эти данные косвенно свидетельствуют об отсутствии нарушений в функциональном состоянии почек и печени у животных (табл. 4).

Заключение

Изучена переносимость лекарственного препарата ЭкспрессТабс (Организация-разработчик: ООО «НВЦ Агроветзащита») на собаках.

Проведенные исследования позволяют заключить, что ежедневное многократное пероральное введение препарата на протяжении 5 суток собакам в терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, не изменяет температуру тела, морфологический состав и биохимические показатели крови животных.

Многократное введение препарата собакам в двукратно увеличенной терапевтической дозе ежедневно в течение 5 суток в 30 % случаях оказывает токсическое действие, выраженное признаками отравления, такими как гиперсаливация, рвота, моторная дискоординация, угнетенное состояние, мидриаз. Клинические признаки отравления полностью исчезают без врачебного вмешательства в течение 24…48 часов. Препарат не оказывает влияния на морфологический состав и биохимические показатели крови животных.

С учетом того, что лекарственный препарат по инструкции применяется однократно и имеет пролонгированное действие, указанные признаки отравления при многократной даче препарата

3. Гематологические показатели собак (n=30, P≤0,05)
Hematological parameters of dogs (n=30, P≤0.05)

Показатели	Референсные значения	День эксперимента и группы опыта								
		0 (до введения)			Через 10 дней			Через 30 дней		
		1 опытная	2 опытная	3 контрольная	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
RBC, •10¹²/L	5,6…8,0	7,36±1,09	6,39±0,64	7,70±1,04	8,19±0,66	7,66±0,79	8,41±0,96	8,01±0,66	8,01±1,09	8,62±0,92
HGB	120…180	163±9,82	149,20±13,67	172,80±15,54	168,40±9,64	158,20±13,20	176,20±17,01	171,60±14,44	166,2±9,75	176,40±13,39
HCT	37…55	39,98±24,21	44,34±4,94	52,26±4,62	50,08±2,21	48,62±3,36	52,52±3,99	51,52±4,83	50,22±3,27	52,98±3,14
MCV, Fl	60…75	66,94±5,69	69,64±7,78	68,16±6,01	61,46±6,46	63,74±6,01	62,72±5,97	63,73±4,48	63,20±7,50	61,79±6,58
MCH, Pg	21…27	22,40±2,57	23,80±2,96	22,60±1,88	20,60±2,26	20,80±2,39	21,20±1,36	21,40±1,88	20,80±2,39	20,40±2,57
MCHC, g/L	330…380	333±9,82	337,00±11,88	330,80±10,62	336,60±9,19	325,20±5,07	335,20±14,62	333,20±13,61	330,80±9,14	333,00±16,93
RDW, %	11,9…16,0	14,44±0,57	15,78±3,63	15,14±0,91	15,52±1,85	16,16±2,10	15,16±1,37	14,96±0,78	15,52±2,51	16,66±3,36
WBC, •10⁹/L	6,0…16,0	9,48±2,04	14,56±10,54	11,63±4,52	11,48±4,03	11,75±5,39	10,98±3,94	11,23±2,02	14,53±2,47	12,54±4,14
GRAN, %	60…83	43,18±27,11	49,62±14,18	56,02±12,16	55,06±7,56	58,14±8,73	52,82±13,16	51,68±14,95	52,78±17,90	47,06±16,05
GRAN, •10⁹/L	6…7	4,77±2,65	7,98±8,53	6,53±2,79	6,13±1,20	6,98±4,19	5,93±2,65	5,85±2,13	7,71±3,10	5,64±1,67
MONO, %	3…10	11,60±2,90	9,58±2,20	9,10±2,61	9,86±1,06	9,88±2,25	11,02±2,75	10,56±3,35	9,12±0,73	12,72±3,66
MONO, •10⁹/L	0,18…1,36	1,11±0,42	1,45±1,19	1,07±0,53	1,13±0,41	1,14±0,46	1,19±0,49	1,19±0,42	1,33±0,26	1,63±0,81
LYM, %	17…30	39,22±19,75	40,82±14,88	34,88±10,61	35,10±7,45	31,98±6,87	36,16±11,49	37,76±17,53	38,10±17,26	40,22±14,35
LYMP, •10⁹/L	1,02…5,1	3,60±1,70	5,14±0,93	4,10±2,02	4,22±2,50	3,63±1,29	3,97±1,93	4,20±1,84	5,50±2,73	5,29±2,99
PLT, •10⁹/L	117…460	244,40±46,80	253±99,60	262,80±60,06	300,00±47,14	339,60±113,25	299,00±59,03	299,6±52,43	355,40±169,14	319,60±38,12
MPV, Fl	7…12,9	12,58±1,71	12,04±1,72	39,36±75,42	12,60±1,43	12,06±1,98	12,06±1,70	12,52±1,24	11,48±0,39	12,06±1,26

4. Биохимические показатели сыворотки крови собак (n=30, P≤0,05)
Biochemical parameters of blood serum of dogs (n=30, P≤0.05)

Показатель	Референсные значения	День эксперимента и группа опыта								
		0 (до введения)			Через 10 дней			Через 30 дней		
		1 опытная	2 опытная	3 контроль	1 опытная	2 опытная	3 контроль	1 опытная	2 опытная	3 контроль
Мочевина, ммоль/л	3,5…9,2	5,26±0,35	5,95±1,66	5,03±0,71	4,02±0,82	5,32±1,98	4,61±1,60	4,10±1,67	4,33±2,03	4,53±0,66
Креатини, мкмоль/л	61,9…106,1	88,20±4,60	93,40±16,06	90,60±8,72	95,20±9,79	94,2±12,30	98,20±10,03	96,00±5,19	94,20±8,30	82,80±56,30
Билирубин общий, мкмоль/л	1,71…10,26	4,16±0,36	4,76±0,67	4,34±0,45	1,16±0,33	0,62±0,70	1,16±0,98	1,98±0,43	2,2±0,78	2,08±0,94
АсАТ, Е/л	15…42	35,64±7,03	27,80±5,93	28,64±6,85	33,74±5,59	21,90±5,19	32,88±7,81	36,78±4,82	30,32±11,45	37,00±8,70
АлАТ, Е/л	15…62	39,68±11,01	36,12±21,07	47,56±7,87	25,86±11,64	25,14±7,39	29,28±4,95	40,94±12,82	40,20±11,69	56,72±18,90
Щелочная фосфатаза, Е/л	8…76	282,20±81,23	124,40±66,28	184,60±85,76	288,20±81,05	133,60±77,19	169,60±100,26	245,80±70,80	129,40±47,74	168,20±64,07
Глюкоза, ммоль/л	4,3…6,7	3,68±0,56	2,78±0,94	3,48±0,70	4,30±0,76	3,50±0,18	3,88±0,52	3,34±0,38	2,46±0,82	2,86±0,47
Белок общий, г/л	55-75	55,36±1,95	71,40±11,20	60,62±7,44	57,60±2,14	68,70±8,73	61,98±5,83	65,44±2,30	78,16±7,17	69,46±7,89
Коэффициент Ритиса	1…1,5	0,92±0,19	0,90±0,50	0,62±0,21	1,47±0,73	0,90±0,30	1,15±0,36	0,94±0,28	0,77±0,23	0,70±0,29

в двойной терапевтической дозе (суммарно за 5 дней введения животные получили десятикратную терапевтическую дозу) закономерны и связаны с накопительным действием моксидектина, имеющим узкий терапевтический индекс.

На основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о безопасности лекарственного препарата ЭкспрессТабс для собак при введении его в терапевтических дозах.

Конфликт интересов

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

References

1. Vasilevich F.I., Kraskova Yu.V., Nikanorova A.M., Cases of dirofilariasis in dogs in the city of Kaluga, *Theory and practice of combating parasitic diseases*, 2021, No. 22, pp. 123-127. (in russ.)
2. Domatsky V.N., Means of therapy and prevention of parasitosis in dogs and cats, *Successes of modern science*, 2016, Vol. 9, No. 11, pp. 93-96.
3. Cobb R., Boeckh A. Moxidectin: a review of chemistry, pharmacokinetics and use in horses. *Parasites Vectors,* 2009, No. 2, S5.
4. Ujvary I., *Handbook of Pesticide Toxicology* (Second Edition), Chapter 3 — Pest Control Agents from Natural Products, Academic Press, 2001, pp. 109-179.
5. Holmstrom S.D., Totten M.L., Newhall K.B., Qiao M., Riggs K.L., Pharmacokinetics of spinosad and milbemycin oxime administered in combination and separately per os to dogs, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, No. 35(4), pp. 351-364.
6. Kieran P.J., Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes — a global view, *Aust Vet J.,* 1994 Jan, No. 71(1), pp. 18-20.
7. Prichard R.K., Geary T.G., Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance*, Int J Parasitol Drugs Drug Resist*., 2019, No. 10, pp. 69-83.
8. Bernigaud C., Fang F., Fischer K., Lespine A., Aho L.S., Dreau D., Kelly A., Sutra J.-F., Moreau F., Lilin T., Botterel F., Guillot J., Chosidow O. Preclinical Study of Single-Dose Moxidectin, a New Oral Treatment for Scabies: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Compared to Two-Dose Ivermectin in a Porcine Model. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2016, No. 10(10). pp. 1-18/
9. Kovac J., Vargas M., Keiser J., In vitro and in vivo activity of R- and S- praziquantel enantiomers and the main human metabolite trans-4-hydroxy-praziquantel against Schistosoma haematobium, *Parasit Vectors*, 2017 Aug 1, No. 10(1), pp. 365.
10. Olliaro P., Delgado-Romero P., Keiser J., The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer), *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, April 2014, Vol. 69, Is. 4, pp. 863-870.
11. Papich M., *Spinosad*, Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition), 2016, pp. 737-738.

Для цитирования: Чернов, А.В. Чреспросветная эндоскопическая хирургия недостаточ-ности сфинктерного механизма мочевого пузыря у самок собак / А.В. Чернов, А.Л. Лукомский, А.Ш. Хаертти-нов, Е.А. Агапов. М.Г. Иванова // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1. — С. 34–45 DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-34-45
For citation: Chernov A.V., Lukomsky A.L., Khaerttinov A.Sh., Agapov E.A., Ivanova M.G., Transluminal endoscopic surgery for bladder sphincter incompetence in female dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veteri-narnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 34–45 DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-34-45

УДК 619: 616.62-008.222/.223: 616-089
DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-34-45
RAR

Чреспросветная эндоскопическая хирургия недостаточности сфинктерного механизма мочевого пузыря у самок собак

***А.В. Чернов*[1,2]*,** *ветеринарный врач, кандидат ветеринарных наук, руководитель ветеринарной клиники «Эндовет»™, научный руководитель ВетЭндоШколы VESK™ (chernov-av@inbox.ru);*
***А.Л. Лукомский*[2]*,** *ветеринарный врач, ординатор по эндоскопии ВетЭндоШколы VESK™, резидент ВетЭндоШколы VESK™ (andrey.lukomsky@yandex.ru);*
***А.Ш. Хаерттинов*[2]*,** *ветеринарный врач, ординатор по эндоскопии ВетЭндоШколы VESK™ (xaerttinov@mail.ru);*
***Е.А. Агапов*[2]*,** *ветеринарный врач, ординатор по эндоскопии ВетЭндоШколы VESK™ (agapchik@mail.ru);*
***М.Г. Иванова*[2]*,** *ветеринарный врач, ординатор по эндоскопии ВетЭндоШколы VESK™.*

[1] Ветеринарная клиника «Эндовет»™ (640007, г. Курган, ул. Омская, д. 101).
[2] Ветеринарная Эндоскопическая Школа KARLSTORZ (ВетЭндоШкола VESK™) (115114, г. Москва, Дербеневская наб., д. 7, стр. 4).

В статье приводится поэтапный алгоритм уникальной патентованной методики лечения недержания мочи — гормонассоциированной сфинктерной недостаточности у самок собак.
Результат прослежен на 51 животном. Особенность этой методики заключается в выполнении всей операции через уретру, без чрескожных доступов. Также отмечается, что несмотря на существующие прототипы, вкратце описанные в зарубежных источниках, авторам описываемого патентованного на территории РФ метода удалось найти уникальную и эффективную формулу выполнения процедуры. Такой подход, при котором можно не переживать за осложнения (которых не встречалось в описываемой выборке), позволяет заключить о новом подходе к решению «старой» задачи.
Ключевые слова: *эндохирургия, собака, недержание мочи, энурез.*

Transluminal endoscopic surgery for bladder sphincter incompetence in female dogs

***A.V. Chernov*[1,2]*,** *veterinarian, candidate of veterinary sciences, head of the veterinary clinic «Endovet»™, scientific director of the VetEndoSchool VESK ™ (chernov-av@inbox.ru);*
***A.L. Lukomsky*[2]*,** *veterinarian, endoscopy resident of the VetEndoSchool VESK™, resident of the VetEndoSchool VESK™ (andrey.lukomsky@yandex.ru);*
***A.Sh. Khaerttinov*[2]*,** *veterinarian, endoscopy resident at VetEndoSchool VESK™ (xaerttinov@mail.ru);*
***E.A. Agapov*[2]*,** *veterinarian, endoscopy resident at VetEndoSchool VESK™ ((agapchik@mail.ru);*
***M.G. Ivanova*[2]*,** *veterinarian, endoscopy resident at VetEndoSchool VESK™.*

[1] Veterinary clinic «Endovet»™ (101, Omskaya st., Kurgan, 640007).
[2] Veterinary Endoscopic School KARL STORZ (VetEndoSchool VESK™) (7, build. 4, Derbenevskayanab., Moscow, 115114).

The article presents a step-by-step algorithm of a unique patented technique for the treatment of urinary incontinence — hormone-associated sphincter insufficiency in female dogs.
The result was traced on 51 animals. The peculiarity of this technique is to perform the entire operation through the urethra, without percutaneous accesses. It is also noted that despite the existing prototypes, briefly described in foreign sources, the authors of the described method, patented in the territory of the Russian Federation, managed to find a unique and effective formula for performing the procedure. This approach, in which you can not worry about complications (which were not found in the sample described), allows you to conclude about a new approach to solving the "old" problem.
Key words: *endosurgery, dog, urinary incontinence, trans-lucid, enuresis.*

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, **КТ** — компьютерная томография, **TRUST** — TRansUrethral Sphincteral Therapy (трансуретральная терапия сфинктера мочевого пузыря), **USM I** — urethral sphincter mechanism incompetence (недостаточность механизма уретрального сфинктера)

Введение

Недержание мочи довольно часто встречается у мелких животных [1, 6…8, 12, 17, 19, 22]. Его развитию способствуют следующие патологии или состояния:

- воспалительные заболевания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря;

• мочекаменная болезнь;
• функциональная недостаточность механизма сфинктера мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (USMI), включая гормонально-ассоциированные нарушения;
• неврологические расстройства (при повреждении верхнего или нижнего мотонейрона);
• стрессы;
• неопластические заболевания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, влагалища;
• аномальное развитие мочеточников и их устий;
• уретеро-вагинальный/уретро-вагинальный/цисто-вагинальный/ректо-вагинальный свищ;
• врожденная недостаточность сфинктерного механизма мочевого пузыря и мочеиспускательного канала;
• гипоплазия мочевого пузыря/уретры;
• гермафродитизм;
• остаточный урахус;
• послеоперационные состояния (после овариогистерэктомии, хирургического вмешательства по поводу эктопированных устий мочеточников и т.п.)
• комбинации перечисленных причин.

Все эти причины недержания мочи необходимо дифференцировать при выборе того или иного метода лечения [4, 9, 10, 18, 20, 23…25]

Признаки патологических изменений различных заболеваний в мочеиспускательном канале и мочевом пузыре обнаруживаются на этапе сбора анамнестических данных и осмотра животного, лабораторных исследований мочи, а также при рентгенологическом или ультразвуковом, монометрическом исследовании, КТ или МРТ [6, 8, 11, 14, 29, 30].

При многих причинах недержания мочи (см.выше) общепринятым экспертным методом диагностики является вагиноуретроцистоскопия. На практике эндоскопическое исследование мочевыводящих путей у пациентов с недержанием мочи оправдано при остром и хроническом уретрите и цистите, подозрении на неоплазию уретры и мочевого пузыря или влагалища, подозрении на свищи, при выделениях из уретры или влагалища и продолжающейся гематурии, аномалиях развития (например, эктопированные устья мочеточников), а также при т.н. «уретральных» тенезмах, обструкциях уретры.

Статья затрагивает проблему стойкого недержания мочи, связанного с кастрацией самок собак с целью адаптации их к социальным условиям содержания и в связи с заболеваниями мочевыделительной системы, вызванными т.н. гормон-ассоциированной недостаточностью сфинктерного механизма мочевого пузыря.

Предмет обсуждаемого вопроса заключается в том, что после кастрации самок собак в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде в 3…39% случаев у самок появляется эстроген-зависимая слабость гормонально-тонических сфинктерных структур мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, которая проявляется в энурезе. Форма недержания в таких ситуациях чаще всего носит круглосуточный характер и особенно проявляется при физической нагрузке. Также отмечена прямая корреляция с применением агонистов альфа-адренорецепторов, эстроген-подобных препаратов при отсутствии других патологий [1, 11, 12, 17, 19, 22, 28].

С целью коррекции данного состояния применяют разные способы консервативной и хирургической помощи:

• приемы профилактики недержания мочи у животных во время овариогистерэктомий (например, кольпопексию);
• медикаментозное воздействие на рецепторы мускулатуры зоны сфинктерного механизма мочевого пузыря [1, 7, 9, 29];
• создание сжимающих элементов, имплантируемых снаружи мочепузырно-уретральной зоны; [15, 18, 20];
• внутрипросветные инъекционные методы лечения [2, 3, 5, 10, 13, 21, 23, 27, 30].

Методы коррекции недержания мочи

История техник «профилактики» гормонозависимой USMI (например, кольпопексии, уретропексии) в большей степени уходят корнями в медицину человека 50-60 гг. прошлого века [16, 26, 31, 32]. Описаны методы временной или постоянной пексии культи матки к брюшной стенке. Эффект от такой манипуляции объяснялся созданием дополнительной компрессии в шеечно-уретральной зоне мочевого пузыря за счет натяжения. Однако при экстраполяции данного способа в ветеринарную медицину стало понятно, что основной физический элемент разного взаимодействия органов, а именно прямохождение человека играет в таком подходе основную роль: у человека, в силу его прямохождения, органы взаимодействуют не так, как у животных, поэтому и метод неэффективен. В настоящее время такие способы не нашли научного объяснения и практического положительного эффекта у собак.

В ветеринарной медицине в 80-х гг. прошлого века применяли аутопластику. С помощью лоскутов из мышечной стенки мочевого пузыря, которые обвивали вокруг шейки мочевого пузыря с двух сторон, создавали кольцевой формы механизм. Надежда у авторов метода была на стойкое поддержание тонуса в этой зоне, однако эффективность метода не превышала 50%, что не отличало его от других вариантов лечения USMI.

Одним из заслуживающих внимания способов является предложенное в 90-х гг. лечение гормонзависимого энуреза с помощью сетчатых конструкций из полипропилена, проводимых через мягкие ткани вокруг зоны шейки мочевого пузыря и проксимальной части уретры (противоположно лонному сочленению). Смысл применения такого способа заключается (по одной из гипотез) в создании на месте приживления имплантата плотной

соединительнотканной структуры, нивелирующей элемент слабости и усиливающей зону сфинктерного механизма мочевого пузыря. Методика заимствована из медицины человека. По задумке авторов, аллотрансплантаты вводят через перфорационные отверстия во влагалище специальными изогнутыми устройствами, с тупой препаровкой мягких тканей вслепую. В ветеринарной практике топографически точно расположить сетку оказалось достаточно трудно. Отдаленные результаты метода, как и правильный алгоритм техники у собак, не отслежены.

Описаны способы применения при недержании мочи у собак лекарственных веществ, вызывающих спазм, редукцию мышц зоны сфинктера мочевого пузыря. Перечень подобных препаратов включает в себя: группы антихолинергических средств, агонистов альфа-адренорецепторов, эстроген содержащих препаратов и их аналогов и проч. [28, 29]. В так называемый «ранний» период действительно можно некоторое время контролировать USMI медикаментозно. После кастрации самки собаки важен фактор времени, который необходимо оценивать с точки зрения обратимости дизурических изменений, связанных с особенностями «нового» гормонального фона [1, 7, 12, 28, 29].При длительно (более полугода) существующих недержаниях мочи после кастрации нередко возникает форма энуреза, устойчивая к лекарственной терапии. В этот период долговременный прием лекарственных препаратов может истощить и без того безвозвратно потерянные гормонактивные рецепторы мышечных структур сфинктерного механизма мочевого пузыря. Это делает малоэффективным или совсем безрезультатным такой вариант лечения.

В связи с низкой эффективностью медикаментозной терапии недержания мочи, а также большим количеством побочных эффектов были предложены методы активного инвазивного воздействия непосредственно на закрывающий аппарат шеечно-уретральной зоны [13…15, 18, 20, 24, 25].

Как правило, все инвазивные оперативные и эндоскопические методы коррекции применяют после неудачных попыток решить проблему простейшими методами (диета, питьевой режим, выгул животных, медикаментозная терапия и др.). Чтобы оценить эффективность консервативного лечения USMI, на наш взгляд, достаточно двух-трехнедельного периода. При продолжающемся энурезе нужно сменить тактику, сделав выбор в пользу другого метода.

Один из способов воздействия на механизм закрытия сфинктерного отдела мочевого пузыря и уретры — это попытаться сузить просвет шеечно-уретральной зоны. С этой целью выполняют своеобразное протезирование области сфинктера мочевого пузыря и уретры (варианты окклюдеров): вокруг уретры располагают кольцевидное приспособление (различных типов). Эффект от данного метода напрямую зависит от биосовместимости материала и организма животного; в долговременной перспективе такие способы не всегда оправдывают надежд при всей красоте теоретических выкладок. На сегодняшний день применение окклюдеров при USMI нами считается неоправданным.

Другим методом является введение лекарственных препаратов, облегчающих проникновение их в область сфинктера, по механизму, уменьшающему просвет шейного отдела сфинктера мочевого пузыря и повышающему его сократительную функцию [28].

Отбор пациентов для эндоскопического инъекционного лечения начинается с оценки клинических симптомов заболевания, которые достаточно очевидны и проявляются в следующих вариантах [8, 12]:

- постоянный непроизвольный отток мочи по каплям во время сна;
- непроизвольное недержание мочи в течение суток;
- недержание мочи в стрессовых ситуациях;
- отсутствие эффекта при консервативной терапии или оперативном лечении;
- мочеуретральные тенезмы и поллакиурия.

Для таких операций используют стандартное эндоскопическое оборудование — эндоскоп с интегрированным рабочим каналом или тубусом с рабочим каналом.

Из вводимых препаратов, способствующих морфологической перестройке слизисто-подслизистого слоя мочевого пузыря и усилению функции сужения и закрытия сфинктера, необходимо выделить препараты гиалуроновой кислоты.

В некоторых случаях используют такие препараты [2, 3], как желатин; вещества, содержащие коллаген; препараты гиалуроновой кислоты; политетрафторэтилен; стволовые клетки.

Помимо физического создания объема вводимого вещества в слизисто-подслизистом, а также мышечном слое, смысл использования всех групп препаратов заключается в некоторой стимуляции роста соединительной ткани и в облегчении регуляции мышечной и соединительной ткани сфинктерной части мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.

Гиалуроновая кислота (гиалуронат, гиалуронан) — несульфированный гликозаминогликан, входящий в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей животных и человека. Введение гиалуроновой кислоты вызывает изменение (уплотнение) структуры соединительной ткани и ацетилглюкозамина. Препараты гиалуроновой кислоты используют в некоторых видах косметологии, ортопедии и хирургии в медицине человека и животных.

Местное инъекционное применение препаратов гиалуроновой кислоты при недержании мочи основано на способности препарата изменять структуру соединительной ткани в зоне сфинктера мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.Препараты гиалуроновой кислоты вызывают уплотнение соединительной ткани, что уменьшает эффект растяжимости и предотвращает зияние просвета мочеиспускательного канала.

Стоит отметить, что при инъекционном способе в длительной эффективности, возможно, имеет значение склерозирующее действие гиалуроновой

Рис. 1. Гелевые полимеры, применяемые при методе TRUST. Нолтрекс, Дам+, Нолтрексин. Инъектор «45-й калибр»
Gel polymers used in the TRUST method. Noltrex, Dam+, Noltrexin. Injector «45 caliber»

Gel polymers use in the TRUST method. Noltrex, Dam+, Noltrexin. Injector «45 caliber»

кислоты (своего рода склеротерапия). Однако трудно прогнозировать продолжительность эффекта, напрямую зависящую от процентного содержания гиалуроновой кислоты. Авторы статьи неоднократно применяли препараты, содержащие 24…30% гиалуроната, и наблюдали продолжительный, а иногда и пожизненный эффект.

Поиск управляемого положительного результата привел к следующей отечественной разработке:отлично зарекомендовало себя сужение зияющего просвета уретры, достигаемое путем имплантации жидкого инертного гелевого полимера в подслизисто-мышечный слой сфинктера. В этом случае полимер играет роль протеза, сдерживающего непрерывное мочеиспускание. Нами использовались полимерные препараты синтетического происхождения (Нолтрекс™, DAM+ ™, Нолтрексин™) гелеобразной консистенции (рис.1), причем важна молекулярная масса полимера. Это синтетический материал для эндопротезирования мягких тканей, который не содержит веществ животного происхождения.

Гелевые полимеры представляют собой биополимер с молекулярной массой более 10 млн дальтон, содержащий ионы серебра. Высоковязкий высокомолекулярный студенистый препарат, цвет от прозрачного до светло-желтого, стерильный. Нолтрекс™ — синтетический материал для эндопротезирования и коррекции вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости сустава. Дам+™ — объемообразующий гель для урологии, эндопротезирования мягких тканей в зоне шейки мочевого пузыря. Не содержат веществ животного происхождения и не являются естественными метаболитами. Вследствие большой плотности геля допустимо присутствие небольшого количества пузырьков в объеме шприца. Препарат Нолтрексин™ (Noltrexsin) является более вязким (более 15 млн Da) аналогом Нолтрекса, создан и сертифицирован для экспорта из РФ.

Оборудование для цистоскопического лечения гормонзависимой USMI у самок собак (патент РФ№ 2755278)

Для полноценной процедуры по коррекции недержания мочи необходимо уделить особое внимание видеоизображению, с этой целью рекомендуется использовать видеосистемы качества HD и выше.

Аппаратная часть состоит из набора таких стандартных эндоскопических приборов, как монитор, видеоблок для обработки изображения со встроенной системой видеофиксации, голова камеры, источник света, световодный кабель, ирригационная система VETPUMP.

Также возможно использование моноблоков — приборов, которые совмещают в себе несколько элементов эндоскопического оборудования (например, TelepackvetX, Telepack+) (рис.2).

Рис. 2. Телепак +, который совмещает в себе несколько элементов эндоскопического оборудования
Telepack + which combines several elements of endoscopic equipment

Рис. 3. Цистоуретроскоп с длиной рабочей части 29 см
Cystourethroscope, length of the working part is 29 cm

Рис. 4. Тубус с рабочим каналом, в который вводится многоцелевая жесткая оптика KARL STORZ
A sheath with a working channel into which the KARL STORZ multipurpose rigid telescope is inserted

Отдельное внимание стоит уделить размеру используемых оптических систем. В связи с разной длиной уретры даже в пределах одного вида животного потребуется несколько оптик. Оператору необходимо иметь эндоскопы разных размеров, такие как:

- цистоуретроскоп с длиной рабочей части 29 см. Оптика HOPKINS (арт.63325BA) и тубусы (арт.63027KL/UL) для цистоуретроскопа с диаметром 22/17 Шр. и диаметром рабочего канала 9/6 Шр. Подходит для животных от 30 кг и более (рис.3);
- многофункциональная жесткая оптика с интегрированным рабочим каналом (арт.67031BA). Длина рабочей части 14.5 см, диаметр 11.5 Шр., диаметр рабочего канала 5 Шр. Подходит для животных от 5 до 25 кг (рис. 4);
- цистоуретроскоп с длиной рабочей части 14 см (арт. 67030BA) со встроенным световодом и рабочим каналом. Диаметр 9.5 Шр., диаметр рабочего канала 3 Шр. Подходит для животных от 2 до 20 кг (рис.5).

В зависимости от диаметра рабочего канала и рабочей длины цистоуретроскопа выбирают иньекционную иглу. Мы рекомендуем использовать следующие 2 типа игл, которые могут потребоваться в течение одной операции:

- игла инъекционная (арт.67071X) диаметр 0,7 мм и длина 31 см;
- игла инъекционная (арт.67071XS) диаметр 0,7 мм и длина 18 см.

Каждый набор игл состоит из 3 компонентов: игла инъекционная гибкая металлическая; пластиковая защитная трубка на иглу; металлический мандрен, вводимый во всю длину иглы (рис.6). Пластиковая трубка диаметром 1,5 мм необходима для защиты иглы. Металлический мандрен используют при интра- и послеоперационной чистке иглы. Проведение полимерных гелей по иглам такого диаметра может быть затруднительным. Для этого автором данного метода был разработан шприц-инъектор т.н. «45-й калибр».

Для контроля интраоперационного кровотечения хорошо зарекомендовало себя применение хирургического лазера. В своей практике мы использовали аппарат «Алод-01», в связи с высоким диапазоном рабочих мощностей (до 30 Вт).

Вышеуказанное оборудование необходимо для качественного выполнения операции. Кроме того, для использования данной методики требуется заключить патентное соглашение с ее авторами. Лечение животных с целью извлечения прибыли без регистрации договора в Роспатенте, является нарушением законодательства Российской Федерации.

Рис. 5. Цистоуретроскоп с длиной рабочей части 14 см (арт.67030BA) со встроенным световодом и рабочим каналом.
Cystourethroscope, length of the working part is 14cm, with built-in light guide and working channel

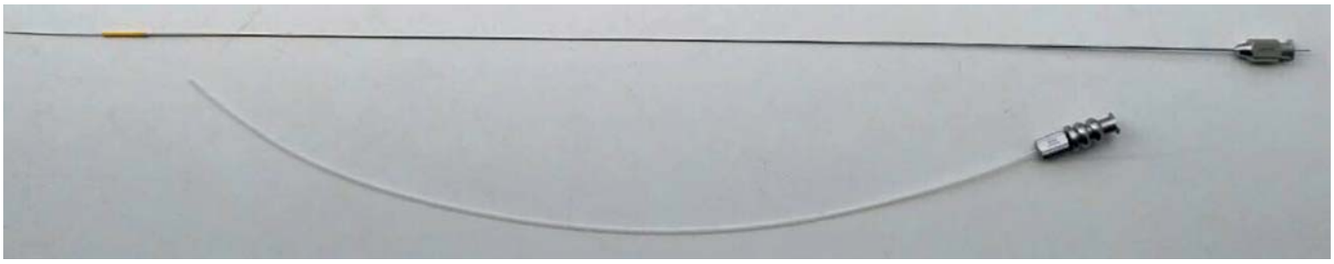


Рис. 6. Комплект иглы, мандрена и катетера для выполнения инъекций препарата в подслизистый слой зоны сфинктерного механизма при цистоскопическом лечении недержания мочи при гормонзависимой недостаточности
A set of needle, mandrin and catheter for injecting the drug into the submucosal layer of the sphincter mechanism zone in the cystoscopic treatment of urinary incontinence with hormone-dependent insufficiency

Эндоскопический контроль функциональной активности сфинктерного механизма мочевого пузыря и алгоритм цистоскопического лечения гормонозависимой USMI у самок собак

Принципиальный вопрос эффективности метода — правильный подбор пациента. На этапе работы с животным в операционной важно отметить маркеры заболевания USMI, которые можно определить до первой инъекции препарата и тем самым спрогнозировать эффективность способа.

В этой части статьи, с целью предварительного ознакомления читателя с патентованным способом RU 2755278, мы описываем и демонстрируем на фотографиях правильную последовательность цистоскопического лечения недержания мочи гормонозависимой этиологии. Ниже приведен алгоритм цистоскопического лечения гормонзависимой USMI у самок собак.

1-й этап. Подбор и подготовка пациента. Чтобы оценить общее состояние животного и в целях дифференциальной диагностики, проводят соответствующие диагностические мероприятия и лабораторные исследования. Также в предоперационную подготовку входит выбривание шерсти в области влагалища. Другой особой подготовки не требуется, что, безусловно, является еще одним плюсом рассматриваемого метода. Диагностическая вагиноцистоуретроскопия — обязательный этап исследования, так как эффективность метода резко снижается при наличии сопутствующих патологий.

В большинстве случаев при уретроцистоскопии применяют общую анестезию — внутривенную или ингаляционную в монорежиме либо комбинированную; допустимо сочетание с проводниковой анестезией.

Пациента фиксируют в спинном положении (используя специальную поворотную накладку на стол дизайна «Эндовет»), заднюю часть животного сдвигают на край стола, чтобы обеспечить пространство для работы эндоскопом и инъектором с иглой (рис.7). Хирург и ассистент находятся с каудальной стороны животного, а монитор предпочтительно устанавливать с краниальной стороны, инструментальный столик — слева, а видеосистему (видеокамера, источник света) — справа (рис.8).

Рис. 7. Положение рук хирурга при выполнении методики TRUST. MPR введен в уретру через влагалище. Иньекционной иглой, введенной через рабочий канал эндоскопа, осуществляются подслизистые инъекции геля. Препарат вводится устройством «45-калибр»
The position of the surgeon's hands while performing the TRUST method. MPR is penetrated into the urethra through the vagina. An injection needle that is inserted through the working channel of the endoscope performs submucosal injections of the gel. The drug injects by the device «45-caliber»

Рис. 8. Расположение операционной команды и оборудования вокруг пациента. Эндоскопический монитор непосредственно перед глазами докторов на расстоянии 1,5...2 м на уровне плеч
The position of the operating team and equipment around the patient. The endoscopic monitor is directly in front of the doctors' eyes at a distance of 1.5...2 meters at shoulder level

2-й этап. Введение эндоскопа во влагалище и уретру. При всей своей простоте поиск устья уретры требует особого внимания и ориентирования в складках влагалища.Дорсально от клитора определяют вход в начальную (дистальную) часть влагалища и устье уретры, расположенное в нем на вентральной стенке.

У собак устье уретры обычно не поднимается (не выпячивается) выше уровня слизистой оболочки влагалища и открывается в виде скошенного овального отверстия на вентральной стенке дистального отдела влагалища. Чаще всего устье уретры удлиненное, овальной формы, за которым визуализируется слизистая дистального отдела уретры с выраженными сосудами подслизистого слоя, придающими слизистой уретры ярко-красный цвет. Нередко при осмотре устья мочеиспускательного канала можно увидеть устье эктопического мочеточника. У самок собак уретра всегда короткая и ее длина составляет 15…20 мм, в редких случаях — 12…18 см.

Следует помнить, что ход уретры у собак редко бывает прямым и имеет определенные изгибы.

Мочеиспускательный канал в норме закрывается за счет спадающейся слизистой оболочки и сфинктерных образований. Складки слизистой оболочки уретры продольно ориентированы. У некоторых животных складка расположена на дорсальной стенке.

N.B.! В течение всей процедуры одновременно подается стерильный раствор NaCl 0,9% комнатной температуры.

3-й этап. Диагностический осмотр мочевого пузыря и оценка дефицита сфинктерного механизма мочевого пузыря. Во время видеоэндоскопии регистрируют все анатомические структуры мочевого пузыря на предмет патологии. Особое внимание уделяют расположению мочеточников (чьи устья в норме располагаются симметрично в области шейки, на дорсальной стенке мочевого пузыря), а также сфинктерному аппарату мочевого пузыря (рис.9).

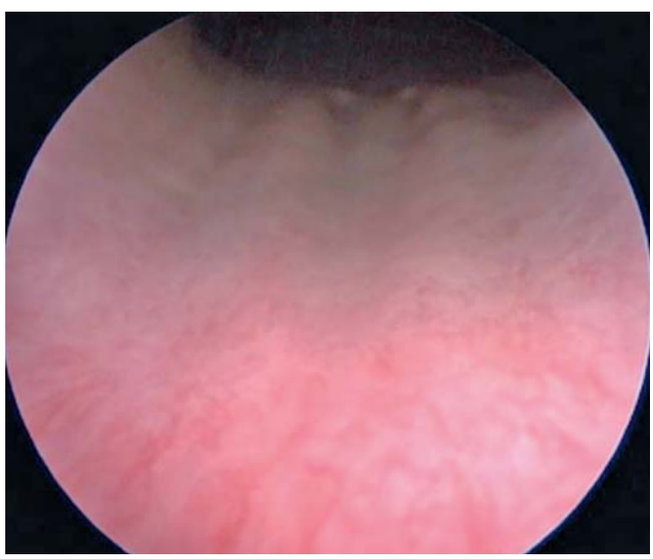


Рис. 9. Цистоскопия у собаки с USMI. Верификация зоны перехода слизистых уретры и мочевого пузыря. Это место условно следует считать началом сфинктерного механизма мочевого пузыря, откуда начинается инъецирование препарата
Cystoscopy in a dog with USMI. Verification of the transition zone of the mucous membranes of the urethra and bladder. This place should be conditionally considered the beginning of the sphincter mechanism of the bladder, from where the injection of the drug begins

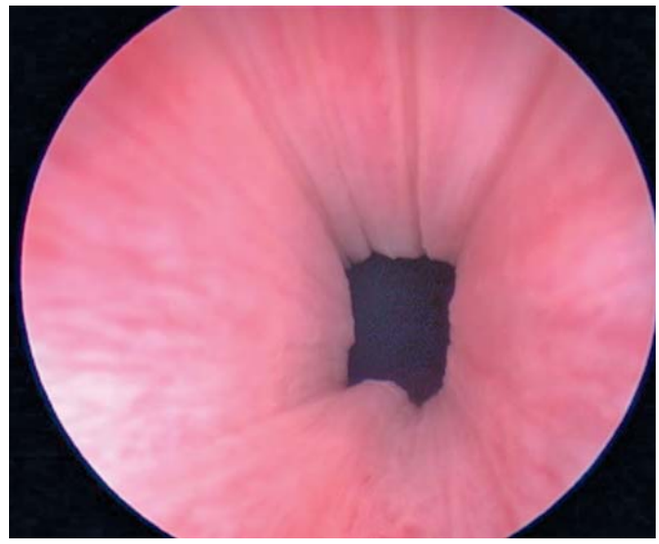


Рис. 10. Цистоскопия у самки собаки с энурезом. На эндограмме отмечаются уменьшенные в объеме и числе складки зоны сфинктерного механизма
Cystoscopy in a dog (female) with enuresis. On the endogram, the zones of the sphincter mechanism reduced both in volume and quantity

В зоне сфинктерного механизма мочевого пузыря уделяют особое внимание: складчатости слизистой оболочки в мочепузырно-уретральном переходе, форме мочеиспускательного канала и форме шейки мочевого пузыря (рис.10).

Если морфологических изменений не обнаружено, важно правильно дифференцировать функциональную активность сфинктера, тем самым, верно поставить диагноз USMI. Мы предлагаем использовать несколько методов:

- внутривенное введение препарата (прозерина) в дозировке 4…10 мг/кг при одновременном визуальном эндоскопическом контроле интересующих зон. Через несколько секунд после введения прозерина можно наблюдать спастический эффект и уменьшение размеров в диаметре зоны сфинктерного механизма за счет перистальтических волн. Сохраненный просвет сфинктера мочевого пузыря и крайне короткий эффект спастического сокращения свидетельствуют о серьезных функциональных нарушениях, которые служат прямым показанием к инъекционному методу лечения.

Положительным диагностическим результатом следует считать стойкое сокращение сфинктера, оцениваемое в течение 10 и более минут; отрицательным — отсутствие двигательной активности изучаемой зоны. Однако результаты указанного теста с прозерином значительно зависят от диаметра просвета мочепузырно-уретрального перехода и диаметра эндоскопа. Поэтому данный тест становится непоказательным у многих животных. Также крайне сложно в клинической практике уделить 10 и более

минут для оценки функционального состояния зоны сфинктерного механизма.

С точки зрения быстроты проведения диагностики и принятия решения эффективны манометрический (маркер 1) и визуальный (маркер 2) методы.

• манометрический метод заключается в следующем: специальный торцевой катетер вводят в умеренно наполненный мочой или физиологическим раствором мочевой пузырь. Особенность катетера состоит в том, что он подключен к манометру. Основной этап определения недостаточности сфинктерной зоны — сравнение показателей внутриполостного давления на манометре, когда торец катетера находится внутри мочевого пузыря и внутри уретры. В норме внутрипузырное давление значительно выше внутриуретрального. При USMI эти цифры выравниваются (маркер1) (рис.11).

• визуальный метод диагностики USMI базируется на точной оценке складчатости слизистой оболочки зоны мочепузырно-уретрального перехода. Считается, чем больше складок в этой зоне и чем они крупнее, тем лучше работает сфинктерный механизм. В норме число складок этой зоны варьируется от 6…8 до 10…15. Зачастую при патологии их количество уменьшается, а размер увеличивается, однако вероятен другой вариант изменений, когда складок в указанной зоне много и они не крупные (не выражены).Если при уретроскопии мы визуализируем менее 5…6 складок в зоне сфинктерного механизма, то можно сделать вывод, что мы имеем дело с USMI (маркер 2).

Рис.11 Манометр
Manometer

Для эндовизуального контроля складчатости слизистой сфинктерного механизма мочевого пузыря при подозрении на гормонозависимую этиологию стоит использовать минимально возможный диаметр эндоскопа. Отдельно надо сказать о давлении подаваемого раствора при цистоуретроскопии. При избыточном давлении складки изучаемой зоны могут чрезмерно расправляться, что может быть ошибочно принято за патологию.

4-й этап. Введение гелевого полимера в зону сфинктерного механизма. Под эндоскопическим контролем с помощью специальной тонкой иглы от KARL STORZ (D=0,7 мм L=15 см или L=31) инъецируют препарат в подслизистый слой с формированием инфильтрационных валиков. Таким образом осуществляется постепенное закрытие просвета канала валиками по направлению от мочепузырно-уретрального перехода к устью уретры. Рекомендуется «туннельный» вариант инъекций, который предполагает проведение иглы в подслизистом слое на протяжении 0,5…1,5 см до начала имплантации гелевого полимера (рис.12, 13, 14)

Число и расположение валиков может быть индивидуально и определяется формой складчатости и зоной перехода слизистой оболочки мочевого пузыря в мочеиспускательный канал.

Опытным путем мы пришли к выводу, что для того, чтобы добиться полного надежного закрытия просвета уретры необходимо сформировать от 10 до 20 валиков. Каждый валик заполняется объемом препарата от 0,1…0,5 мл. В результате чего вся зона сфинктерного механизма мочевого пузыря будет закрыта не только по всей окружности, но и по длине.

Имплантацию гелевого полимера в толщу слизистой оболочки следует считать ошибочным действием. Введение препарата вышеуказанным способом препятствует гелевому полимеру через

Рис. 12. Методика TRUST. Эндоскопический вид. Проведение иглы в подслизистом слое уретры с условием туннельного прохождения
The TRUST method. Endoscopic view. Holding the needle in the submucosal layer of the urethra with the condition of the tunnel passage

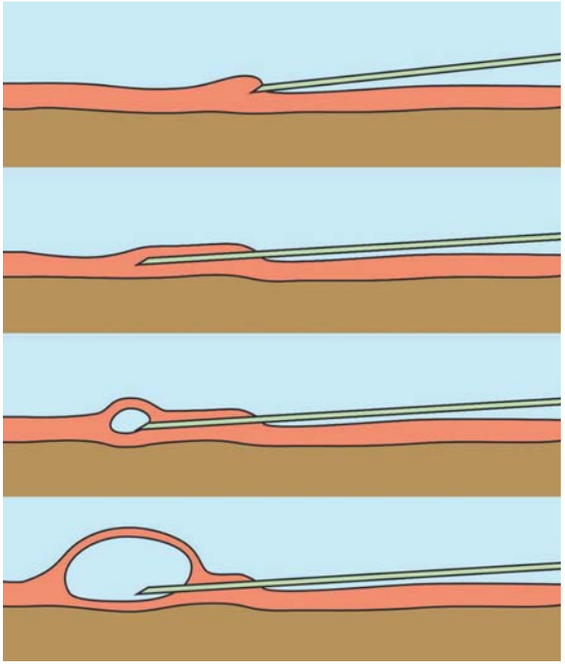


Рис. 13. Схема проведения инъекционной иглы в подслизистом слое с использованием «туннельного» способа. Этапы введения препарата. Рисунок предоставлен Агаповым Е.А.
The scheme of the injection needle in the submucosal layer using the «tunnel» method. Stages of drug injections. The picture is provided by Agapov E.A.

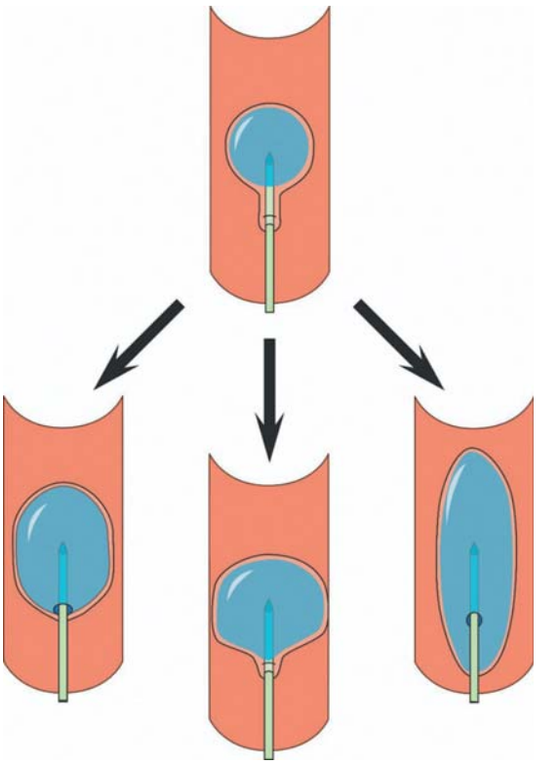


Рис. 14. Схема распространения препарата в подслизистом зоны сфинктерного механизма: a — «куполообразно»; b — «шарообразно»; c — Препарат распространяется «продольно». Рисунок предоставлен Агаповым Е.А.
Scheme of proliferation of the drug in the submucosal zone of the sphincter mechanism: a — the drug proliferates dome-shaped. b — the drug proliferates spherically; c — The drug proliferates longitudinally. The picture is provided by Agapov E.A.

сформированное инъекционное отверстие изливаться в просвет уретры и далее наружу. Введение во внутрисерозный и подсерозный слои неэффективно, так как это не приводит к формированию должных размеров инфильтрационных валиков и перестройке мышечного и соединительно-тканного остова уретры. В случае введения препарата в толщу слизистой оболочки, что заметно визуально по чрезмерно поверхностному и просвечивающемуся валику, по нашему мнению, препарат может растворяться или элиминироваться значительно быстрее. Отмечено, что для введения гелевого полимера следует использовать шприц-инъектор. Применяя различные виды гелевых полимеров (молекулярной массой более 10 мл Da), обнаружено, что чем выше плотность геля, тем лучше эффект от процедуры. Благодаря приспособлению т.н. «45-й калибр»можно работать в одиночку, без ассистента.Также отмечено, что чем выше молекулярная масса полимера, тем сложнее он проходит через просвет тонкой иглы. Соответственно, производить каждую инъекцию в условиях «тяжелой текучести» становится сложно.

В течение 5 лет наша команда разрабатывала специализированный шприц-инъектор. В 2022 году, после созданных двух промежуточных прототипов, мы наконец получили удобный, легкий и эргономичный девайс. Это приспособление создает давление на поршень шприца с препаратом более 10 атм., благодаря чему значительно облегчается трудоемкость выдавливания препарата и сокращается время процедуры.В описываемом методе — это последняя по счету, но не по значимости победа, которой мы очень гордимся, и благодаря которой доступность метода для специалистов стала в разы больше. Мы считаем, что одним из главных слагаемых успешно выполненной процедуры является использование шприца-инъектора вместе с короткой иглой KARL STORZ.

5-й этап. Эндоскопический контроль.Финальным этапом является визуальный контроль, в ходе которого оценивается просвет в области сфинктерного механизма мочевого пузыря и зоны перехода слизистой оболочки мочевого пузыря в мочеиспускательный канал. Стоит отметить, что зачастую эндоскопический контроль выполняют в ходе операции, поэтому, необходимость осмотра после вмешательства не возникает.

В редких случаях наблюдают продолжительное кровотечение в местах инъекций (рис. 15). Для местной коагуляции кровотечения мы используем хирургический лазер АЛОД-01, вводя световую пробу непосредственно в перфорационное отверстие.

6-й этап. Клинический контроль. В раннем послеоперационном периоде применяем стандартные противовоспалительные уросептики (например, амоксициллин).

Ультразвуковой контроль рекомендуется выполнять раз в неделю первый месяц. Важно исключать тяжелые воспаления мочевого пузыря и уретры.

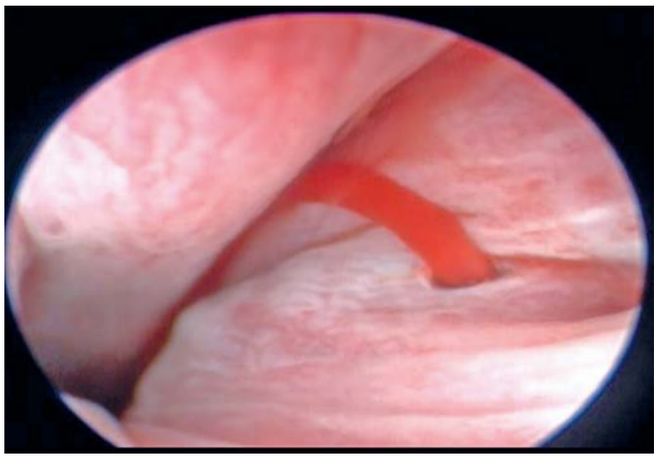


Рис. 15 Кровотечение
Bleeding

Стоит отметить, что в серии наших наблюдений мы не наблюдали обострений или появления цистита после указанного метода ни в одном случае.

У всех животных, пролеченных методом введения гиалуроновой кислоты и полимерного геля, уменьшалась частота мочеиспускания в день операции. Эффект контроля функции мочеиспускания может возникнуть сразу после операции. Мы отметили у половины наших пациентов, что эффективность метода выражалась в виде отсутствия недержания мочи. У 25% больных явно изменялся объем вытекающей мочи с появлением больших «луж» при мочеиспускании.

В послеоперационном периоде очень важно сохранить и развить рефлекс на физиологический процесс отхождения мочи. В ранних трех случаях для удаления скопившейся мочи потребовалась однократная пункция мочевого пузыря; теперь в этом действии нет необходимости.

У всех пациентов частота позывов к мочеиспусканию значительно меняется, а количество дневных прогулок уменьшается до двух-трех в течение первой недели после операции.

В первую неделю после операции 4 пациентам потребовалось назначение фенилпропаноламина из-за продолжающегося энуреза.

В нескольких случаях мы наблюдали появление мочеуретральных тенезмов (ложных позывов на опорожнение мочевого пузыря) в течение 1…2 суток после операции.

В 36 случаях из 51 владельцы были полностью удовлетворены результатом операции. Хозяева сообщили об облегчении клинических симптомов недержания мочи и возвращении животного в домашнюю среду без ограничений.

Осложнения

Во время операции редко наблюдается кровотечение из мест инъекций, которое прекращается самостоятельно или под давлением эндоскопического манипулятора. Мы стараемся не останавливать

Рис. 16 Внешний вид до и после операции TRUST при USMI у собаки. До — очевидно желтоватая окраска от мочи шерсти зоны промежности, паха, задних поверхностей бёдер и голеней. После — естественная белая окраска этих же областей
Appearance before and after the TRUST method in the female dog which has USMI. Before — obviously yellowish coloration from urine of the coat in the perineum, groin, back surfaces of the hips and lower legs. After — the natural white color of the same areas

кровотечение во время операции из сфинктера мочевого пузыря хирургической энергией.

Конечно, важно работать аккуратно (с манипуляторами, трубкой, давлением жидкости) и не вызывать механических повреждений мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, что может значительно усложнить видимость эндоскопической процедуры.

На первых этапах разработки методики мы наблюдали две неудачи (не вошедшие в статистику). Один из случаев был связан с неправильным введением гиалуроновой кислоты: гораздо более проксимально, чем мочевой сфинктер мочевого пузыря, и в небольшом количестве. Во втором случае при введении полимера, мы полагаем, была инфекция имплантата, которая проявлялась повышенным недержанием мочи и ухудшением состояния животного.

Противопоказания

Общие противопоказания к инъекционному лечению для USMI аналогичны тем, которые сформулированы в медицине человека — крайне тяжелое состояние пациента, неспособного переносить серьезное и довольно сложное инвазивное вмешательство.

Частные противопоказания варьируются в зависимости от транслюминального подхода и состояния внутренней портовой зоны.

Тяжелое гнойное воспаление мочевого пузыря и мочеиспускательного канала также служит противопоказанием для данного вида лечения.

Результаты эндохирургии USMI

В период 2011–2021 гг. мы изучали проблему стойкого недержания мочи у самок собак в течение от 1 месяца до 9 лет после стерилизации (оварио- или овариогистерэктомии) по социальным показаниям. Всего в наблюдение включили 51 собаку (8 лабрадоров, 1 цвергшнауцер, 3 шнауцера, 5 пуделей, 5 амстаффтерьеров, 3 питбуля, 1 риджбек, 4 азиатские овчарки, 2 гриффона, 3 вест-хайленд-терьера, 3 бигля, 2 мастино, 7 метисов, 2 шпица, 2 добермана). Почти все животные ранее подвергались консервативному пробному лечению. В лечении с 2011 по 2014 год применялась инъекционная методика введения гиалуроновой кислоты, с 2015 года по 2021 год использовали гель-полимер.

При эндоскопическом контроле и исследовании сократительной способности сфинктерного механизма мочевого пузыря препараты вводили специальной тонкой длинной иглой в область сфинктера до образования инфильтрационного валика в просвете мочевого канала в зависимости от формы складчатости в области сфинктерного механизма мочевого пузыря и зоны перехода слизистой оболочки мочевого пузыря в мочеиспускательный канал.

Наблюдение за животными продолжается. Длительный контроль за эффективностью метода (у нескольких животных срок наблюдения достигает 6 лет) позволяет утверждать, что при соблюдении всех технологических аспектов способа у 100% животных измененяется частота мочеиспускания. Особенно стоит отметить полное отсутствие осложнений у пролеченных пациентов.

В ряде случаев, когда вновь появились симптомы энуреза на разных сроках (у 5-ти животных из 51), потребовалась повторная процедура с более стойким и продолжительным результатом за счет соответствия эталонной технологии. В одном случае цистоскопическая операция была выполнена трижды на протяжении 2-х лет.

Заключение

Лечение животных с недержанием мочи заслуживает серьезного внимания с точки зрения качества жизни пациентов и ситуации в обществе [4, 8, 12, 22].Предложенный инъекционный метод лечения гиалуроновой кислотой или полимерными гелями у кастрированных самок собак с полным основанием можно отнести к числу нетравматичных методов [5, 10, 13, 14, 21, 27, 30].Инъекции гиалуроновой кислоты, коллагена, полимерных гелей в мочевой сфинктер мочевого пузыря могут оказывать лечебный эффект — уменьшать число актов мочеиспускания или прекращать неконтролируемое мочеиспускание.

Этот способ введения лекарственных препаратов в мочевой сфинктерный механизм мочевого пузыря можно отнести к методам выбора и, во многих случаях, к первой линии лечения.Эффект во многом зависит от точности выполнения процедуры. Не исключено, что имеют значение отдельные моменты, связанные с соотношением мышечного и соединительнотканного компонентов этой анатомической области [4]. Более выраженного клинического эффекта можно ожидать при относительно слабой прослойке соединительной ткани и чрезмерном растяжении механизма мышечного сфинктера.

Введение гелевого полимера является хорошо обоснованным и проверенным методом протезирования механизма мочевого сфинктера. Он дает достаточно стойкий положительный результат, при этом следует иметь в виду, что сам полимер играет роль инородного тела, вокруг которого образуется соединительнотканный рубец, довольно жесткая капсула.Гиалуроновая кислота также способствует реорганизации соединительной ткани в области закрытия мочевого пузыря, причем скорость резорбции препарата может зависеть от его концентрации и индивидуальной реакции.Возможно, активное внешнее вмешательство в область сфинктера приводит к увеличению сократительной способности гладкой мускулатуры сфинктера. Инъекции гиалуроновой кислоты, как и введение гелевого полимера, повышают функцию внутреннего мочевого сфинктера

мочевого пузыря и мочеиспускательного канала и способствуют усилению рефлекса сфинктера и более полному сократительному ответу на воздействие других лекарственных препаратов [5].

Применение инъекционного метода для лечения недержания мочи не исключает использования других методов лечения. Можно повторять курсы инъекционного лечения в зависимости от переносимости препарата и клинического эффекта. Важно подчеркнуть, что предлагаемое лечение носит преимущественно местный характер, при незначительном воздействии на другие органы и системы организма. Эти препараты следует считать универсальными для применения у различных пород животных. Метод является наиболее безопасным и экономичным по сравнению с любыми другими методами, описанными в литературе [4].

Во всех случаях должна быть обеспечена техническая часть эндохирургии и соответствующая подготовка специалиста.

Руководствуясь принципами малоинвазивной хирургии, целесообразнее сделать выбор в пользу цистоскопического лечения USMI, так как этот метод не имеет побочных эффектов, максимально результативен, малотравматичен и приводит к контролируемой животным функции мочеиспускания. Не до конца изучен вопрос продолжительности его действия, однако метод может быть применен многократно до достижения результата.

Безусловно, необходимо более длительное изучение описываемого метода. Однако уже на данном этапе отмечено, что малоинвазивность, результативность, отсутствие осложнений и технологические особенности метода с легкостью принимаются владельцами животного, даже при многократном повторении.

По мнению авторов статьи, потенциальный ареал использования метода: врожденная несостоятельность сфинктерного механизма, гипоплазия мочевого пузыря, развивающиеся неврологические изменения, комбинация перечисленных причин, применение у кошек и у самцов собак.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Приглашаем на обучение в ВетЭндоШколе (Москва, 10–22 Мая 2023 г.). Описываемому методу TRUST можно обучиться 30 Мая 2023 г. (г. Москва) Информация на www.endovet.com

References

1. Angioletti A,, De Francesco I., Vergottini M., Battocchio M.L., Urinary incontinence after spaying in the bitch: incidence and oestrogen-therapy, *Vet Res Commun*, 2004, No. 28, pp. 153-155.
2. Appell R.A., Injectables for Urethral Incompetence, *World J Urol*, 1990, No. 8, pp. 208-211.
3. Appell R.A., New Developments: Injectables for Urethral Incompetence in Women, *Int Urogynecol J*, 1990, t: 117-119.
4. Badra S., Andersson K.E, Dean A., Mourad S., Williams J.K., Long-term structural and functional effects of autologous muscle precursor cell therapy in a nonhuman primate model of urinary sphincter deficiency, *J Urol*, 2013, No. 190, pp. 1938-1945.
5. Barth A., Reichler I.M., Hubler M., Hassig M., Arnold S., Evaluation of long-term effects of endoscopic injection of collagen into the urethral submucosa for treatment of urethral sphincter incompetence in female dogs: 40 cases (1993-2000), *Journal of the American Veterinary Meical Assotiation,* 2005, No.226, pp. 73-76.
6. Beauvais W., Cardwell J.M, Brodbelt D.C., The effect of neutering on the risk of urinary incontinence in bitches — a systematic review, *J Small Anim Pract*, 2012, No. 53, pp. 198-204.
7. Blendinger C., Blendinger K., Bostedt H., Urinary incontinence in castrated female dogs. 2. Therapy, *Tierarztl Prax*, 1995, No. 23, pp. 402-406.
8. Blendinger C., Blendinger K., Bostedt H., Urinary incontinence in spayed bitches. Pathogenesis, incidence and disposition, *Tierarztl Prax*, 1995, No. 23, pp. 291-299.
9. Burgherr T., Reichler I., Hung L., Hubler M., Arnold S., Efficacy, tolerance and acceptability of Incontex in spayed bitches with urinary incontinence, *Schweiz Arch Tierheilkd*, 2007, No. 149, pp. 307-313.
10. Byron J.K., Chew D.J., McLoughlin M.L., Retrospective evaluation of urethral bovine cross-linked collagen implantation for treatment of urinary incontinence in female dogs, *J Vet Intern Med*, 2011, No. 25(5), pp. 980-984.
11. Byron J.K., Graves T.K., Becker M.D., Cosman J.F., Long E.M., Evaluation of the ratio of collagen type III to collagen type I in periurethral tissues of sexually intact and neutered female dogs, *Am J Vet Res*, 2010, No. 71, pp. 697-700.
12. Byron J.K., Taylor K.H., Phillips G.S., Stahl M.S., Urethral Sphincter Mechanism Incompetence in 163 Neutered Female Dogs: Diagnosis, Treatment, and Relationship of Weight and Age at Neuter to Development of Disease, *J Vet Intern Med*, 2017, No. 31(2), pp. 442-448.
13. Chen H., Shipov A., Segev G., Evaluation of cross-linked gelatin as a bulking agent for the management of urinary sphincter mechanism incompetence in female dogs, *Journal of veterinary internal medicine*, 2020 Sep, No. 34(5), pp. 1914-1919.
14. Chernov A.V., Chernova A.N.,Manejo endoluminal del esfinter vesical y de la ectopia ureteral. Técnicas de minima invasion en pequeños animales, Spain, 2018, 862 pp.
15. Claeys S., de Leval J., Hamaide A., Transobturator vaginal tape inside out for treatment of urethral sphincter mechanism incompetence: preliminary results in 7 female dogs, *VetSurg,* 2010, No. 39, pp. 969-979.
16. Claeys S., Noel S., Hamaide A., Acquired urinary incontinence in the bitch: Update and perspectives from human medicine. Part 3: The urethral component and surgical treatment. *The Veterinary Journal*,2010, No. 186, pp. 25-31.
17. Coit V.A, Gibson I.F., Evans N.P., Dowell F.J., Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dogs, *Eur J Pharmacol*, 2008, No. 584, pp. 153-158.
18. Currao R.L., Berent A.C., Weisse C., Fox P., Use of a percutaneously controlled urethral hydraulic occluder for treatment of refractory urinary incontinence in 18 female dogs, *Vet Surg*, 2013, No. 42, pp. 440-447.
19. De Bleser B., Brodbelt D.C., Gregory N.G., Martinez T.A., The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: a case-control study, *Vet J*, 2011, No. 187, pp. 42-47.
20. Delisser P.J., Friend E.J., Chanoit G.P., Parsons K.J., Static hydraulic urethral sphincter for treatment of urethral sphincter mechanism incompetence in 11 dogs, *J Small Anim Pract*, 2012, No. 53, pp. 338-343.
21. Elzayat E., Karsenty G., Bismar T., Corcos J. Volume changes and histological response to injected dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Zuidex™) and collagen (Contigen®) in rats, *International Urogynecology Journal*, 2008, No. 19, pp. 247=252
22. Forsee K.M., Davis G.J., Mouat E.E., Salmeri K.R., Bastian R.P., Evaluation of the prevalence of urinary incontinence in spayed female dogs: 566 cases (2003-2008), *J Am Vet Med Assoc*, 2013, No. 242, pp. 959-962.
23. Gomes C., Doran I., Friend E., Tivers M., Chanoit G., Long-Term Outcome of Female Dogs Treated with Static Hydraulic Urethral Sphincter for Urethral Sphincter Mechanism Incompetence, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2018 Sep/Oct, No. 54(5), pp. 1-9.
24. Holt P.E., Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: surgical treatment, *J Small Anim Pract*, 1985, No. 26, pp. 237-246, 352.
25. Kilpatrick S., Hill T., Submucosal Collagen Injection for Management of Urinary Incontinence Following Urethral Stent Placement. Topics in companion animal medicine, 2017, No. 32, pp. 55-57.
26. Lockhart J.L., Maggiolo L.F., Politano V.A. Modified Burch colposuspension in treatment of female urinary incontinence, *Urology*, 1983 Apr, No. 21(4), pp. 382-384.
27. Lüttmann K., Merle R., Nickel R., Retrospective analysis after endoscopic urethral injections of glutaraldehyde□cross□linked□collagen or dextranomer/hyaluronic acid copolymer in bitches with urinary incontinence. *Journal of small animal practice*, Accepted: 31 July 2018 pp. 1-6, No.5.
28. Ponglowhapan S., Church D.B., Scaramuzzi R.J., Khalid M., Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptors and their transcribed genes (mRNA) are present in the lower urinary tract of intact male and female dogs. *Theriogenology*, 2007, No. 67, pp. 353-366.
29. Richter K.P., Ling G.V., Clinical response and urethral pressure profile changes after phenylpropanolamine in dogs with primary sphincter incompetence, *J Am Vet Med Assoc*, 1985, No. 187, pp. 605-611.
30. Sumner J., Hardie R., Henningson J., Drees R., Markel M., Bjorling D., Evaluation of submucosally injected polyethylene glycol-based hydrogel and bovine cross-linked collagen in the canine urethra using cystoscopy, magnetic resonance imaging and histopathology, *Veterinary surgery,* 2012, No.12, pp. 1-9.
31. Vaughan C.P., Markland A.D. *Urinary Incontinencein Women*. American College of Physicians, 2020, 10.7326/AITC202002040 pp. 1-16.
32. Wasserbauer Z., Surgical Treatment of Urinary Incontinence in Women, *Gynaecologia*, 1959, No. 117, pp. 9-13.

Школа постдипломного образования ветеринарных врачей им. В.Н. Митина
на базе КЭТ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
и клиники «Биоконтроль»

ПРОКАЧАЙСЯ В ШПО
#VETUPGRADE

Современное оборудование, передовые знания и технологии мировой ветеринарной медицины позволяют врачам «Биоконтроля» не только лечить самые сложные случаи заболеваний животных, но и готовить профессиональные кадры для клиник России.

Пятнадцать учебных программ по различным дисциплинам, в том числе: хирургия, онкология, цитология, анестезиология, интенсивная терапия и инструментальная диагностика.

- теоретический модульный курс с двухнедельной практической стажировкой в профильном отделении «Биоконтроля»;
- сертификат о повышении квалификации государственного образца;
- возможность проживания в хостеле клиники во время обучения.

Москва, Каширское шоссе, дом 24,
строение 10, метро «Каширская»

mitin.pro
+7 (495) 260-33-35

Для цитирования: Коломбо, С. Разработка и проверка визуальной аналоговой шкалы для оценки тяжести зуда у кошек владельцами (VAScat) / С. Коломбо, Р. Сартори, К. Скьевано, С. Борио / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1. — С. 47–53.
For citation: Colombo S., Sartori R., Schievano C., Borio S., Development and validation of an owner-assessed Visual Analog Scale for feline pruritus severity scoring (VAScat), Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 47–53.

УДК 619: 616.5

Разработка и проверка визуальной аналоговой шкалы для оценки тяжести зуда у кошек владельцами (VAScat)

С. Коломбо[1], Р. Сартори[2], К. Скьевано[3], С. Борио[4]

[1] Ветеринарные дерматологические услуги, Леньяно, Италия
[2] Ветеринарные дерматологические услуги, Милан, Италия
[3] Новационное статистическое исследование, Падуя, Италия
[4] Кафедра медицины и эпидемиологии, ветеринарная школа, Университет Калифорнии, Дэвис, Калифорния, США.

Для переписки: *Silvia Colombo, via Felice Musazzi 24, I- 20025 Legnano (MI), Italy. Email: colombo_silvia@yahoo.it*
Информация о финансировании: *Исследовательский грант SIDEV (Итальянское общество ветеринарной дерматологии).*

Предпосылки: *у кошек сложно оценить тяжесть зуда, так как дискомфорт у них проявляется усиленным вылизыванием и (или) расчесыванием.*
Гипотеза/цели: *нашей целью была разработка и проверка достоверности шкалы оценки зуда специально для кошек (VAScat).*
Методы: *шкала была разработана как двойная визуальная аналоговая шкала (ВАШ), одна для оценки вылизывания и вторая — расчесывания, с ключевыми словами для описания тяжести проявлений и поведения. Зуд у каждой кошки оценивали по высочайшему баллу (ВАШ-макс.) по любой из ВАШ. Владельцы 153 кошек с кожными заболеваниями и 108 здоровых кошек оценивали зуд у своих кошек с помощью шкалы VAScat. 96 из 153 кошек с кожными заболеваниями также оценивали повторно через 4–8 недель лечения.*
Результаты: *коэффициент корреляции Пирсона между оценками по ВАШ вылизывания и ВАШ зуда составил r = 0,26 (p < 0,01), а значение альфа Кронбаха — 0,41. Оба индекса показали, что две шкалы измеряют разные проявления зуда и поддерживают использование двойной системы оценки. Сравнение с числовой шкалой тяжести зуда (0, отсутствует; 1, легкий; 2, умеренный; 3, сильный) дает основания полагать, что ВАШ вылизывания и ВАШ расчесывания по отдельности не подходят для измерения зуда от отсутствующего до легкого (степени 0…1), тогда как ВАШ-макс. — подходит (p = 0,001). Все шкалы — ВАШ вылизывания, ВАШ расчесывания и ВАШ-макс. — подходили для оценки более высоких степеней зуда (2///3, p < 0,01). Шкала VAScat позволяла измерить снижение зуда после лечения, так как оценки после лечения значительно снизились по сравнению с оценками до лечения (p < 0,0001).*
Выводы и клиническая значимость: *шкала VAScat показала себя полезным инструментом для оценки зуда у кошек и наблюдения за ответом на лечение зуда.*

Development and validation of an owner-assessed Visual Analog Scale for feline pruritus severity scoring (VAScat)

Silvia Colombo[1], Roberta Sartori[2], Carlo Schievano[3], Stefano Borio[4]

[1] Servizi Dermatologici Veterinari, Legnano, Italy.
[2] Servizi Dermatologici Veterinari, Milano, Italy.
[3] Innovative Statistical Research, Padova, Italy.
[4] Department of Medicine and Epidemiology, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA, USA.

Background: *Assessment of the severity of pruritus is difficult in cats, because they manifest discomfort by increased licking, increased scratching or both.*
Hypothesis/Objectives: *Our objective was to develop and validate a feline specific pruritus scale (VAScat).*
Methods: *The scale was designed as a double Visual Analog Scale (VAS), one VAS for licking and one for scratching, with severity and behavioural descriptors. The highest score (VAS-max) on either VAS was taken as the pruritus score for each cat. Owners of 153 cats with skin diseases and of 108 healthy cats scored their pet's pruritus using the VAScat. Ninety-six of 153 cats with skin diseases also were re-evaluated after four to eight weeks of treatment.*
Results: Pearson's correlation value between VAS-licking and VAS-scratching scores was r =0.26 (p <0.01), and Cronbach's alpha was 0.41. Both indexes indicated that the two scales measure different manifestations of pruritus and supported the use of a dual assessing system. Comparison with a numerical pruritus severity scale (0, absent; 1, mild; 2, moderate; 3, severe) suggested that VAS-licking and VAS-scratching scales taken alone are unsuitable for measuring absent to mild pruritus (grades 0…1), while VAS-max is (p =0.001). VAS-licking, VAS-scratching and VAS-max all were suitable to assess higher levels of pruritus (grades 2…3, p <0.01). The VAScat was able to measure pruritus improvement following therapy, as post-treatment scores were significantly decreased compared to pre-treatment ones (p <0.0001).
Conclusions and clinical importance: *The VAScat proved to be a useful tool to assess pruritus in cats and for monitoring the response to treatment for pruritus.*

Сокращения: БАД — блошиный аллергический дерматит, **ВАШ** — визуальная аналоговая шкала, **ГЛСМ** — генерализованные линейные смешанные модели, **ДКШ** — домашняя короткошерстная, **ЗГШ** — зуд головы и шеи, **ЗК** — здоровые кошки, **ККЗ —** кошки с кожными заболеваниями**, КЭГ** — комплекс эозинофильной гранулемы, **МД** — милиарный дерматит, **ПА/КАСК** — пищевая аллергия и/или кожный атопический синдром кошек, **СА** — самоиндуцированная алопеция

Введение

Оценка тяжести зуда очень важна при обследовании дерматологического пациента. Разработан ряд разных шкал, которые использовались как в клинических, так и в научных целях для людей с кожными заболеваниями. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) — наиболее распространенный инструмент для оценки тяжести зуда [1].

Шкала для оценки зуда у собак разработана в 2007 г. и сочетает в себе параметры поведенческой шкалы, основной оценки тяжести и ВАШ [2]. Шкала для собак имеет описательные определения тяжести зуда в сочетании с изменениями поведения справа и вертикальную линию без чисел слева. Владельцы оценивают зуд, ставя отметки в любом месте вертикальной шкалы, указывая уровень зуда у своей собаки. Шкала прошла дополнительную проверку в 2008 г. и сейчас регулярно применяется в исследованиях, где требуется оценка зуда у собак [3…16].

Шкала зуда, разработанная для собак, применялась для кошек в некоторых исследованиях, тогда как авторы других исследований разработали отдельную шкалу для кошек [17…30]. Однако, ни одна из этих предложенных шкал не прошла проверку достоверности на кошках. Кроме того, зуд у кошек проявляется иначе, чем у собак, поэтому крайне необходима шкала, специально разработанная и утвержденная для кошек, чтобы надежно оценивать тяжесть зуда у животных данного вида.

У кошек зуд проявляется чрезмерным стремлением «умываться», иными словами, повышением частоты и интенсивности нормального запрограммированного поведения. Кошки умываются для удаления наружных паразитов и грязи, а также для регулировки температуры тела [31…33]. Когда кошки умываются, они вылизывают себя, то есть проводят языком по шерсти и покусывают ее резцами, и трут себя передними лапами. Насколько известно автору, организация и регуляция вылизывания у кошек исследовались всего один раз, в 2000 г. [34]. Согласно этому исследованию, домашние взрослые кошки без наружных паразитов спят или отдыхают 50 % своего времени. В период бодрствования кошки вылизываются примерно один час в день и трут себя лапами примерно 1 минуту в день. Многим владельцам сложно отличить нормальное «умывание» от проявлений зуда. Кроме того, некоторые кошки скрытны и прячутся от владельца, когда реагируют на зуд. Такому поведению может способствовать владелец, пытающийся помешать кошке чрезмерно вылизываться, из-за чего кошки часто становятся еще более скрытными. Однако если кошка слишком часто чешется, обычно владельцы замечают, что что-то не в порядке.

Целью этого исследования была разработка и проверка шкалы, разработанной специально для оценки тяжести зуда у кошек владельцами.

Материалы и методы

Разработка шкалы для оценки тяжести зуда у кошек (VAScat). Специальная шкала оценки зуда у кошек, названная VAScat (ВАШ для кошек), разработана как сочетание ВАШ, описательных определений тяжести проявлений и поведения, так как подобная шкала показала свою достоверность у собак [2…3]. Эта шкала отдельно оценивает вылизывание и расчесывание, так как дискомфорт у кошки с зудом может проявляться усиленным вылизыванием, расчесыванием или обоими элементами. Как следствие, шкала содержит две вертикальные линии без делений, правая — для оценки расчесывания, а левая — для оценки вылизывания. Обе из них имеют шесть описательных определений и учитывают тяжесть зуда, поведенческие проявления и поражения кожи. Для облегчения задачи владельцам на верхней странице приведено краткое описание нормального поведения кошек из работы Eckstein и Hart [34]. Владельцы оценивали зуд, ставя метки на обеих вертикальных линиях, указывая степень вылизывания (ВАШ вылизывания) и расчесывания (ВАШ расчесывания). На линии была наложена прозрачная градуированная шкала для измерения и записи баллов от 0 до 10. Так как кошки проявляют дискомфорт при зуде преимущественно вылизыванием и (или) расчесыванием, тяжесть зуда у каждой кошки записывали как высочайший балл по любой из вертикальных линий (ВАШ-макс.) (рис. 1).

Владельцы. Владельцев просили оценить своих кошек с помощью шкалы VAScat во время сбора анамнеза при общей / дерматологической консультации. Владельцам кратко объясняли, как использовать шкалу, и сообщали, что собранные данные будут использоваться для исследования с целью проверки достоверности шкалы. Все владельцы дали устное согласие на участие в исследовании. Для сравнения владельцы также оценивали зуд по следующей числовой шкале: 0, зуд отсутствует; 1, легкий зуд; 2, умеренный зуд; и 3, сильный зуд. Владельцы кошек с кожным заболеванием (группа ККЗ), которым было назначено лечение, повторно оценивали своих кошек через 4…8 недель лечения. И наконец, владельцев просили оценить простоту применения (3, очень легко; 2, довольно легко; 1, довольно сложно; и 0, очень сложно) и точность (3, очень точная; 2, довольно точная; 1, не очень точная и 0, крайне неточная) шкалы VAScat.

Насколько сильно ваша кошка вылизывается?			Насколько сильно ваша кошка чешется?
Постоянно / почти постоянно вылизывается Начав вылизываться, кошка не останавливается, даже в кабинете ветеринара. Вылизывание всегда провоцирует выпадение шерсти и может провоцировать повреждения кожи, и/или кошка часто прячется.	10	10	**Постоянно / почти постоянно чешется** Начав чесаться, кошка не останавливается, даже в кабинете ветеринара. Расчесывание всегда провоцирует повреждения кожи, и/или кошка часто прячется.
Интенсивно вылизывается / длительные эпизоды Кошка может вылизываться ночью, когда ест или играет. Часто вылизывание провоцирует выпадение шерсти, и/или кошка может часто прятаться.			**Интенсивно чешется / длительные эпизоды** Кошка может чесаться ночью, когда ест или играет. Часто расчесывание провоцирует повреждения кожи, и/или кошка может часто прятаться.
Вылизывается умеренно Кошка может вылизываться ночью, но не во время еды или игры. Часто вылизывание провоцирует выпадение шерсти, и/или кошка часто прячется.			**Чешется умеренно** Кошка может чесаться ночью, но не во время еды или игры. Часто расчесывание провоцирует повреждения кожи, и/или кошка часто прячется.
Вылизывается немного интенсивнее / немного чаще обычного Кошка не вылизывается во время сна или игры. Вылизывание редко провоцирует выпадение шерсти, и/или кошка может иногда прятаться.			**Чешется немного интенсивнее / чуть чаще обычного** Кошка не чешется во время сна или игры. Расчесывание редко провоцирует выпадение шерсти, и/или кошка может иногда прятаться.
Вылизывается лишь чуть больше обычного / редкие эпизоды Кошка вылизывается чуть больше, чем до возникновения проблемы. Вылизывание редко провоцирует выпадение шерсти, и/или кошка может иногда прятаться.			**Чешется лишь чуть больше обычного / редкие эпизоды** Кошка чешется чуть больше, чем до возникновения проблемы. Расчесывание редко провоцирует повреждения кожи, и/или кошка может иногда прятаться.
Здоровая кошка: в целом вылизывается один час в сутки.	0	0	**Здоровая кошка: в целом чешется одну минуту в сутки.**

Рис. 1. Шкала VAScat. [1]Eckstein RA, Hart BL. The organization and control of grooming in cats. Applied Animal Behaviour Science, 2000, No. 68, pp. 131-140.

Кошки. Животные, включенные в это исследование, были пациентами разных клиник в Италии и Швейцарии. Причины поступления ЗК были различными, включая вакцинацию или недерматологические проблемы здоровья. Кошек без патологических изменений кожи при клиническом осмотре, а также не имевших кожного заболевания по мнению владельцев относили к «здоровым». Этих кошек оценивали, чтобы установить диапазон оценок, соответствующих нормальному «умыванию».

В группу ККЗ включили всех кошек, поступивших для дерматологического обследования, и оценивали независимо от того, был ли зуд основной жалобой владельца, чтобы протестировать шкалу при разных заболеваниях с разной тяжестью зуда. Кошек с кожными заболеваниями, проходящих лечение, также оценивали до и в конце лечения кожного заболевания, чтобы оценить возможность выявить снижение зуда с помощью шкалы. Так как шкалу VAScat использовали в качестве неутвержденного инструмента для оценки тяжести зуда в ранее опубликованном исследовании [35], доступные данные 47 кошек, которых лечили от зуда вследствие пищевой аллергии и/или кожного атопического синдрома кошек (ПА/КАСК) и у которых имелись оценки до и после 4 недель лечения (метилпреднизолон 1 мг/кг внутрь раз в сутки), также включили в группу ККЗ.

Статистический анализ. Для оценки однородности между группами использовали t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера (соответственно) для непрерывных и дискретных переменных. Для сравнения шкал использовали ГЛСМ с кошкой в качестве случайного фактора, возрастом, полом и степенью зуда в качестве фиксированных эффектов и типом шкалы в качестве повторного измерения. Апостериорный анализ проводили с помощью поправки на множественное сравнение истинно значимого различия Тьюки-Крамера. Коэффициент корреляции Пирсона использовали в качестве показателя линейной связи между шкалами, а альфа-коэффициент Кронбаха — для измерения надежности шкал.

Кошка, страдающая от зуда, чешется задними лапами или чрезмерно вылизывается, то есть «умывается» интенсивнее, чем обычно. Здоровая кошка, не страдающая от зуда, в целом тратит на вылизывание час в сутки и трет себя лапами в течение минуты (нормальное «умывание»)[1]. Поставьте отметку

на вертикальной линии в месте, соответствующем интенсивности, с которой ваша кошка чешет и вылизывает себя.

Оценки до и после лечения анализировали с помощью ГЛСМ с кошкой в качестве случайного фактора, возрастом и полом в качестве фиксированных эффектов и временем в качестве повторного измерения.

И наконец, для оценки корреляции между шкалами и характера реакций использовали регрессионный анализ. Статистической значимостью считали $p < 0,05$. Все анализы выполняли с помощью программы SAS (SAS Institute; Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты

Группа ЗК. Среди 108 кошек, включенных в исследование и оцененных, была 71 ДКШ, 7 мейн-кунов, 7 девон-рексов, 5 рэгдоллов, 4 русских голубых, по 2 представителя следующих пород: домашняя длинношерстная, сиамская, британская короткошерстная, ориентальная, и по одному представителю следующих пород: абиссинская, шотландская вислоухая, сибирская, шартрез, экзотическая короткошерстная, бенгальская. Средний возраст кошек составил 6,0 ± 4,4 года (диапазон 0,3…17). Группа состояла из 57 котов (55 кастрированных) и 51 кошки (49 кастрированных).

Группа ККЗ. Среди 153 кошек, включенных в исследование и оцененных, было 118 ДКШ, 5 мейн-кунов, 3 домашних длинношерстных, 3 персидских, 3 норвежских лесных, 3 сиамских, по 2 представителя следующих пород: шотландская вислоухая, бенгальская, экзотическая короткошерстная, и по одному представителю следующих пород: девон-рекс, корниш-рекс, селкирк-рекс, британская короткошерстная, русская голубая, тайская, шартрез, священная бирманская, петербургский сфинкс, сибирская, бурманская, ориентальная. Средний возраст кошек составил 6,5 ± 4,6 года (диапазон 0,2…21). Группа состояла из 75 котов (61 кастрированный) и 78 кошек (70 кастрированных).

Клинические проявления включали одну или более из четырех особенностей, связанных с зудом, у 123 из 153 кошек. У 71 кошки был ЗГШ, у 64 — СА, у 32 — КЭГ и у 21 — МД. Из 123 кошек у 39 присутствовало 2 клинические особенности (19 ЗГШ + СА, 6 КЭГ + СА, 5 МД + СА, 5 ЗГШ + КЭГ, 3 ЗГШ + МД, 1 CGE + МД) и у семи — три (4 СА + ЗГШ + МД, 2 СА + МД + КЭГ, 1 СА + ЗГШ + КЭГ).

Диагнозы включали одно или более аллергических заболеваний у 135 кошек: ПА/КАСК у 111, КАСК у 18, блошиный аллергический дерматит (БАД) у двух, гиперчувствительность к комариным укусам (ГКУ) и ПА, ПА/КАСК + БАД и ПА/КАСК + акне кошек у одной кошки каждое. У 18 кошек были диагностированы следующие неаллергические заболевания: листовидная пузырчатка в 6 случаях, акне кошек в двух (у одной кошки связанное с ПА/КАСК), дерматофития в двух, плоскоклеточный рак в двух и пристеночный фолликулит, нежелательная реакция на лекарство, эксфолиативный дерматит, не связанный с тимомой, себаденит и множественные кистаденомы в одном случае каждое. У одной кошки окончательный диагноз не был известен.

96 ККЗ прошли оценку до и через 4…8 недель лечения их заболевания. Лечение включало преднизолон или метилпреднизолон, отдельно или в сочетании с другими средствами лечения у 80 кошек, оклацитиниб у 4 кошек, средства против наружных паразитов в качестве единственного лечения у 4 кошек, циклоспорин у трех кошек, только ушные препараты у трех кошек и антибиотики или только исключающая диета у одной кошки.

Сравнения между группами ЗК и ККЗ. Группы ЗК и ККЗ сравнивали на однородность по породам, возрасту и полу. Кошки в двух группах были равномерно распределены по возрасту ($p < 0,3822$, t-критерий Стьюдента), но неравномерно по породам ($p < 0,0147$, точный критерий Фишера) и полу ($p < 0,0249$, точный критерий Фишера). В частности, в группе ККЗ было больше некастрированных котов и кошек ($p < 0,0055$, точный критерий Фишера) и больше чистопородных кошек по сравнению с группой ЗК ($p < 0,0147$, точный критерий Фишера).

Рабочие характеристики VAScat и числовой шкалы. Значение корреляции Пирсона между оценками по ВАШ вылизывания и ВАШ расчесывания составило $r = 0,26$ ($p = 0,0012$). При анализе ВАШ-макс. при помощи ВАШ вылизывания или ВАШ расчесывания корреляция составила 0,70 и 0,65, соответственно, с $p < 0,0001$ в обоих случаях.

Надежность шкалы, измеренная с помощью альфа-коэффициента Кронбаха, составила 0,78 (приемлемая), если оценки по ВАШ вылизывания,

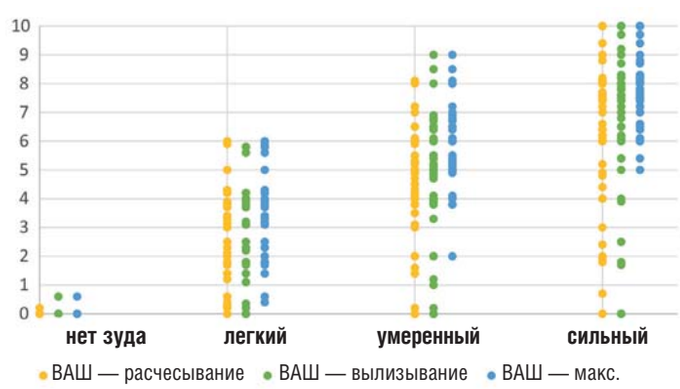


Рис. 2. Рабочие характеристики визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) вылизывания, ВАШ расчесывания и ВАШ-макс. и корреляция с числовой шкалой у исследованных кошек. По оси y показаны оценки по VAScat, а по оси x — степень зуда по числовой шкале (0, зуд отсутствует, 1, легкий зуд, 2, умеренный зуд, 3, сильный зуд).

Performance of Visual Analog Scale (VAS)-licking, VAS-scratching and VAS-max and correlation with the numerical scale in the tested cats. The y-axis shows the VAScat scores and the x-axis shows the grading of pruritus based on the numerical scale (0, no pruritus, 1, mild pruritus, 2, moderate pruritus, 3, severe pruritus)

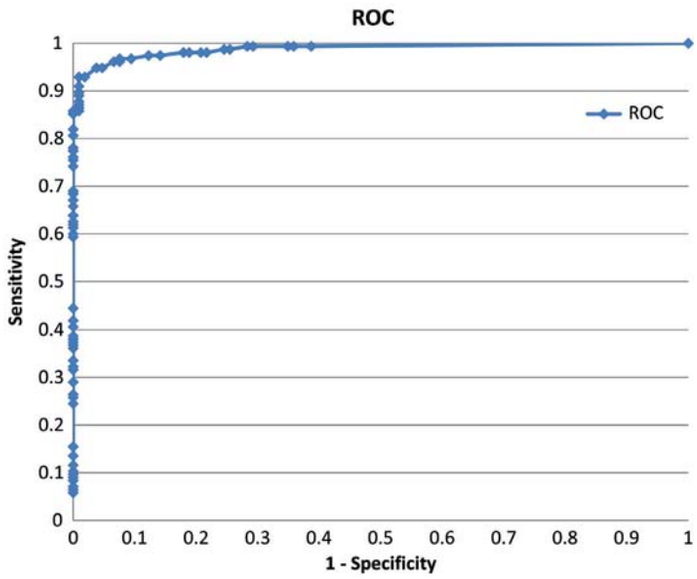


Рис. 3. Кривая ROC (рабочая характеристика приемника), иллюстрирующая комбинации чувствительности и специфичности для различных точек отсечения. Наивысшая комбинация чувствительности (93%) и специфичности (92%) была установлена на уровне 2 баллов.
ROC (receiver-operating characteristic) curve illustrating combinations of sensitivity and specificity for different cut-off points. The highest combination of sensitivity (93 %) and specificity (92 %) was set at a score of 2

ВАШ расчесывания и ВАШ-макс. анализировали вместе, но всего 0,41 (неприемлемая) при исключении ВАШ-макс. из измерения. При сравнении ВАШ-макс. с ВАШ расчесывания или ВАШ вылизывания отдельно получен коэффициент 0,83 (хороший) и 0,79 (приемлемый), соответственно. Таким образом, и коэффициент корреляции Пирсона, и альфа-коэффициент Кронбаха показали, что ВАШ вылизывания и ВАШ расчесывания измеряют разные проявления зуда, и поддерживают использование двойной системы оценки.

В соответствии с цифровой шкалой, в группе ККЗ у 4 кошек зуд отсутствовал (0), у 31 кошек был легкий зуд (1), у 57 — умеренный (2) и у 61 — сильный (3). Сравнение VAScat с числовой шкалой по методу ВЗР Тьюки–Крамера дает основания полагать, что ВАШ вылизывания и ВАШ расчесывания по отдельности не подходят для оценки зуда от отсутствующего до легкого (степени 0…1), однако ВАШ-макс. подходит ($p = 0,001$). Все шкалы — ВАШ вылизывания, ВАШ расчесывания и ВАШ-макс. подходили для оценки более высоких степеней зуда (2…3, $p < 0,01$) (рис. 2).

Определение пределов нормы для VAScat. В группах ЗК и ККЗ сравнивали оценки по ВАШ-макс., чтобы установить, что считать «нормальным» уровнем вылизывания с помощью языка и лап, учитывая, что некоторые владельцы здоровых кошек оценивали своих животных > 0. Оптимальное граничное значение между здоровыми кошками и кошками с зудом определяли с помощью характеристической кривой (рис. 3). Высочайшее сочетание чувствительности (93 %) и специфичности (92 %) было установлено при оценке 2.

Корреляция между ВАШ вылизывания и ВАШ расчесывания и клиническими проявлениями. Регрессионный анализ показал сильную корреляцию между оценкой по ВАШ вылизывания и алопецией ($p < 0,001$) и ВАШ расчесывания и зудом головы и шеи ($p < 0,001$). Корреляция между ВАШ-макс. и обоими проявлениями реакции была равной ($p < 0,05$).

Оценки VAScat до и после лечения. До лечения (T0) средний балл по ВАШ-макс. был 6,6 ± 1,80, тогда как после лечения (T1) он составил 2,1 ± 2,09. Оценки после лечения значительно снизились по сравнению с оценками до лечения ($p < 0,0001$), и шкала VAScat позволяла оценивать снижение зуда после лечения (рис. 4).

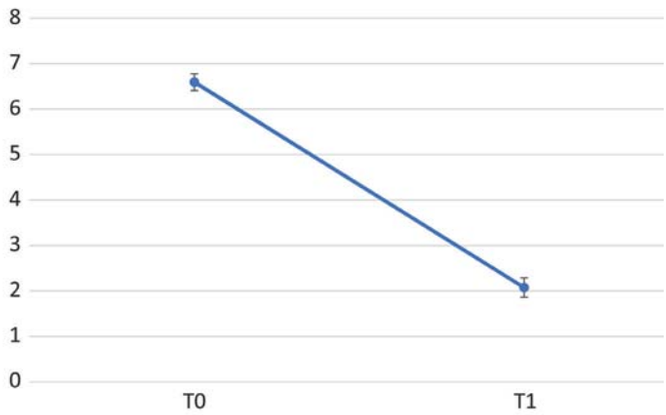
Оценка VAScat владельцами. Когда владельцев просили оценить простоту использования и точность шкалы для оценки степени расчесывания и зуда у их кошек, 99 % владельцев ЗК классифицировали шкалу как «очень» или «довольно» простую для использования, и 100 % как «очень» или «довольно» точную. 96,7 % владельцев ККЗ оценили шкалу как «очень» или «довольно» простую для использования, и 96,7 % как «очень» или «довольно» точную Владельцы ЗК оценили простоту применения ($p < 0,0056$) и точность ($p < 0,0001$) VAScat выше, чем владельцы ККЗ.

Обсуждение

В этом исследовании была представлена и проверена шкала для оценки тяжести зуда, разработанная специально для кошек. Шкала VAScat показала себя эффективным инструментом для оценки зуда и наблюдения за ответом на лечение.

ВАШ является одним из самых применяемых методов оценки зуда у людей, так как это простой и быстрый способ оценки зуда [36]. Шкала VAScat разработана в соответствии с принципами, использовавшимися для создания и проверки шкалы оценки тяжести зуда у собак, показавшей себя ценным инструментом [2, 3]. Однако в отличие от собак, проявления зуда у кошек можно подразделить на категории усиленного вылизывания и/или расчесывания, и у кошек может проявляться один или оба из этих элементов поведения [31, 34]. Следовательно, была разработана двойная шкала, что было подтверждено анализом с помощью коэффициента корреляции Пирсона и альфа-коэффициента Кронбаха.

Чтобы оценить, позволяет ли VAScat точно оценить разные клинические проявления зуда у кошек, использовалась числовая шкала. Статистический анализ показал, что высочайшая оценка (ВАШ-макс.) по VAScat подходит для оценки зуда. Использование высочайшей оценки (ВАШ-макс.) вылизывания или расчесывания представляется логичным с клинической точки зрения, так как у любой кошки зуд может проявляться вылизыванием и (или) расчесыванием



xВАШ

	T0	T1
N	96	96
Мин.	1,4	0
Медиана	6,25	1,9
Макс.	10	8,2
Сред.	6,6	2,1
Станд.	1,80	2,09
СО	0,18	0,21

Рис. 4. Снижение средней оценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)-макс. после лечения. По оси y показаны оценки по VAScat, по оси x показано время, где T0 оценка до лечения и T1 — оценка после лечения у 96 кошек. Средние значения по ВАШ-макс. (±СО, стандартная ошибка) до (T0) и после (T1) лечения в группе ККЗ. Подробности кратко представлены в таблице под рисунком

Reduction of mean Visual Analog Scale (VAS)-max following treatment. The y-axis shows the VAScat scores, the x-axis shows time, where T0 is the score before treatment and T1 is the score after treatment in 96 cats. VAS-max means (±SE, standard error) before (T0) and after (T1) treatment in SDC group. Details are summarised in the table below the figure

с разной степенью проявления каждого признака. Если учитывать оценки вылизывания и расчесывания по ВАШ независимо, они не так хорошо охватывали спектр проявлений зуда у отдельных животных в диапазоне от среднего до сильного, как ВАШ-макс. Интересно, что при использовании шкалы Хилла отмечена такая же проблема при оценке более низких степеней зуда (0…1) у собак.[3]

Анализировали корреляцию между ВАШ вылизывания и ВАШ расчесывания с разными клиническими картинами зуда кошек; оценка по ВАШ вылизывания сильно коррелировала с алопецией, а ВАШ расчесывания — с зудом головы и шеи, что подтверждает анамнез и клинические проявления у пораженных кошек. Однако установить корреляцию с поражениями вследствие МД и КЭГ не удалось, прежде всего потому, что этим двум клиническим картинам зуда часто сопутствовали другие проявления. Кроме того, владельцы часто описывали незаживающие язвы и линейные гранулемы как незудящие.

Определение «нормального диапазона» зуда для VAScat сочли необходимым в связи со случаями положительных оценок зуда в группе ЗК. С помощью характеристических кривых определено, что оценка зуда 2 дает высочайшую комбинацию чувствительности и специфичности. «Нормальный диапазон» 0…2 почти идентичен диапазону 0–1,9, установленному для шкалы оценки тяжести зуда у собак [3].

В качестве важного шага процесса проверки достоверности также оценивали способность шкалы правильно оценивать снижение зуда после лечения. Шкала VAScat позволяла обнаружить значительные изменения зуда в течение 4–8 недель периода последующего наблюдения у 96 кошек. У большинства (88,2 %) кошек в группе ККЗ были диагностированы одно или более аллергических заболеваний кожи, и подавляющее большинство кошек получало лечение глюкокортикоидами, отдельно или в сочетании с другими средствами лечения. Ко времени повторной оценки T1 владельцам не напоминали, какими были оценки в T0. Однако в недавней работе Young и соавт. [37] предполагается, что эффективность шкалы оценки зуда у собак можно повысить, если известны предыдущие оценки.

Для правильного использования VAScat владельцам требовались некоторые предварительные объяснения. Большинство владельцев оценили ее как «очень» или «довольно» простую для заполнения и «очень» или «довольно» точную. Как и ожидалось, владельцы ЗК оценили простоту использования VAScat выше, от 0 до 2, чем владельцы ККЗ, которые оценивали своих кошек от 0 до 10. Оглядываясь назад, возможно, стоило бы убрать цифры (0 и 10) на концах линий оценки, так как владельцы кошек без зуда склонны ставить метку точно на 0. Четыре владельца ККЗ также дали оценку зуда 0, так как не все кожные заболевания вызывают зуд.

В группе ЗК не было данных анамнеза или клинического обследования, характерных для зудящего заболевания кожи. Однако поскольку кошки могут быть скрытными и не проявлять поведения, характерного для зуда, возможно, что некоторые кошки в группе ЗК имели зуд, но владельцы не замечали чрезмерного вылизывания или расчесывания.

В группе ККЗ число некастрированных кошек было выше, чем в группе ЗК. Это можно объяснить разным географическим происхождением кошек и разными подходами к кастрации. ККЗ были из Италии и Швейцарии, тогда как ЗК были только из Италии. Кроме того, некоторые из этих кошек принадлежали заводчикам. Также среди ККЗ было больше чистопородных кошек и, возможно, вероятность их поступления для обследования была выше.

Учитывая ограничения исследования, мы не смогли оценить вариабельность результатов у одного и разных наблюдателей. Подавляющее большинство кошек прибыло с одним владельцем, поэтому оценка одной и той же кошки двумя владельцами не представлялась возможной. Кроме того, осмотр ветеринара является стрессовым событием для большинства кошек, поэтому держать их в кабинете больше, чем необходимо, чтобы дать владельцу выполнить повторную оценку, сочли неприемлемым.

В идеале, зуд у кошек следует оценивать с помощью видеозаписей, как описано в исследовании Eckstein и Hart [34]. Однако это не всегда осуществимо на практике в случае кошек, принадлежащих владельцам, таким образом, нашей целью была проверка инструмента, который можно использовать в клинической практике.

Недавно было проведено два исследования для оценки корреляции между индексом протяженности и тяжести атопического дерматита собак (FEDESI) и оценкой аллергического дерматита кошек (SCORFAD), а также оценена корреляция между этими системами оценки и ВАШ для оценки зуда, разработанной для собак, с несогласующимися результатами [38, 39]. Следует повторить эти исследования с использованием VAScat.

Подводя итог, шкала VAScat показала себя полезным и надежным инструментом для оценки зуда у кошек и для наблюдения за ответом на лечение зуда, и может быть полезна как для клинической практики, так и для исследований.

Вклад авторов

Silvia Colombo: создание концепции; исследование; методология; надзор. **Roberta Sartori:** создание концепции; исследование; методология; ресурсы. **Carlo Schievano:** программное обеспечение; проверка. **Stefano Borio:** исследование.

Конфликт интересов

О конфликтах интересов не заявляется.

References

1. Pereira M.P., Ständer S., Assessment of severity and burden of pruritus, *Allergol Int*. 2017, No. 66, pp. 3-7.
2. Hill P.B., Lau P., Rybnicek J., Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs, *Vet Dermatol*., 2007, No. 18, pp. 301-318.
3. Rybnicek J., Lau-Gillard P., Harvey R., Hill P.B., Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs, *Vet Dermatol*., 2008, No. 20, pp. 115-22.
4. Nuttall T.J., McEwan N.A., Bensignor E., Cornegliani L., Löwenstein C., Rème C.A.m Comparable efficacy of a topical 0.0584 % hydrocortisone aceponate spray and oral ciclosporin in treating canine atopic dermatitis, *Vet Dermatol*., 2011, No. 23, pp.4-12.
5. Cosgrove S.B., Cleaver D.M., King V.L, Gilmer A.R., Daniels A.E., Wren J.A .et al.m Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life, *Vet Dermatol*., 2015, No. 26, pp. 171-180.
6. Noli C., della Valle M.F., Miolo A., Medori C., Schievano C., Skinalia Clinicl Research Group. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study, *Vet Dermatol*, 2015, No. 26, pp. 432-434.
7. Moyaert H., Van Brussel L., Borowski S., Escalada M., Mahabir S.P., Walters R.R. et al., A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis, *Vet Dermatol*., 2017, No. 28, pp. 593-e145.
8. Bensignor E.J., Fabries L.J., Use of antipruritic and rehydrating foams on localized lesions of atopic dermatitis in dogs: a small-scale pilot and comparative double-blinded study, *Vet Dermatol*. 2018, No. 29, pp. 446-e150.
9. Gonzales J.L., Zalve V., Fernández-Caldas E., Cases B., Subiza J-L., Casanovas M., A pilot study of immunotherapy in dogs with atopic dermatitis using a mannan-Dermatophagoides farinae allergoid targeting dendritic cells, *Vet Dermatol*., 2018, No. 29, pp. 449-e152.
10. Timm K., Mueller R.S., Nett-Mettler C.S., Long-term effects of intralymphatic immunotherapy (ILIT) on canine atopic dermatitis, *Vet Dermatol*., 2018, No. 29, pp. 123-e49.
11. Souza P.C., Rosychuck R.A.W., Contreras E.T., Schissler J.R., Simpson A.C., A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA, *Vet Dermatol*., 2018, No. 29, pp. 489-e164.
12. Osumi T., Shimada T., Sakaguchi M., Tsujimoto H., A double-blind, placebo-controlled evaluation of orally administered heat-killed Enterococcus faecalis FK-23 preparation in atopic dogs, *Vet Dermatol*., 2019, No. 30, pp. 127-e26.
13. Fischer N.M., Rostaher A., Favrot C., A comparative study of subcutaneous, intralymphatic and sublingual immunotherapy for the long-term control of dogs with nonseasonal atopic dermatitis, *Vet Dermatol*., 2020, No. 31, pp. 365-e96.
14. Marsella R., Ahrens K., Wilkes R., Trujillo A., Dorr M., Comparison of various treatment options for canine atopic dermatitis: a blinded, randomized, controlled study in a colony of research atopic beagle dogs, *Vet Dermatol*., 2020, No. 31, pp. 284-e69.
15. Santoro D., Fagman L., Zhang Y., Fahong Y., Clinical efficacy of spray-based heat-treated lactobacilli in canine atopic dermatitis: a preliminary, open-label, uncontrolled study, *Vet Dermatol*., 2021, No. 32, pp. 114-e23.
16. Hobi S., Klinger C., Classen J., Mueller R.S., The effects of a topical lipid complex therapy on dogs with atopic dermatitis: a double blind, randomized, placebo-controlled study, *Vet Dermatol*., 2017, No. 28, pp. 369-e84.
17. Hobi S., Linek M., Marignac G., Olivry T., Beco L., Nett C. et al., Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicenter study on feline hypersensitivity-associated dermatoses, *Vet Dermatol*., 2011, No. 22, pp. 406-413.
18. Wildermuth K., Zabel S., Rosychuk R.A.W., The efficacy of cetirizine hydrochloride on the pruritus of cats with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study, *Vet Dermatol*., 2013, No. 24, pp. 576-581, e137-8.
19. Ortalda C., Noli C., Colombo S., Borio S., Oclacitinib in feline nonflea-, nonfood-induced hypersensitivity dermatitis: results of a small prospective pilot study of client-owned cats, *Vet Dermatol*., 2015, No. 26, pp. 235-e52.
20. Koch S.N., Torres S.M.F., Diaz S., Gilbert S., Rendahl A., Subcutaneous administration of ciclosporin in 11 allergic cats — a pilot open-label uncontrolled clinical trial, *Vet Dermatol*., 2018, No. 29, pp. 107-e43.
21. Noli C., Matricoti I., Schievano C., A double-blinded, randomized, methylprednisolone-controlled study of the efficacy of oclacitinib in the management of pruritus in cats with nonflea nonfood-induced hypersensitivity dermatitis, *Vet Dermatol*., 2019, No. 30, pp. 110-e30.
22. Maina E., Fontaine J., Use of maropitant for the control of pruritus in non-flea, non-food- induced feline hypersensitivity dermatitis: an open-label uncontrolled pilot study, *J Feline Med Surg*., 2019, No. 21, pp. 967-72.
23. Scott D.W., Rothstein E., Beningo K.E., Miller W.H., Observations on the use of cyproheptadine hydrochloride as an antipruritic agent in allergic cats, *Can Vet J*., 1998, No. 39, pp. 634-637.
24. Medleau L., Hnilica K.A., Lower K., Alva R., Clekis T., Case J. et al., Effect of topical application of fipronil in cats with flea allergic dermatitis, *J Am Vet Med Assoc*., 2002, No. 221, pp. 254-257.
25. Noli C., Scarampella F., Prospective open pilot study on the use of ciclosporin for feline allergic skin disease, *J Small Anim Pract*., 2006, No. 47, pp. 434-438.
26. Wisselink M.A., Willemse T., The efficacy of cyclosporine A in cats with presumed atopic dermatitis: a double blind, randomised prednisolone-controlled study, *Vet J*., 2009, No. 180, pp. 55-59.
27. Griffin J.S., Scott D.W., Miller W.H., Tranchina M.M., An open clinical trial on the efficacy of cetirizine hydrochloride in the management of allergic pruritus in cats, *Can Vet J*., 2012, No. 53, pp. 47-50.
28. Ganz E.C., Griffin C.E., Keys D.A., Flatgard T.A., Evaluation of methylprednisolone and triamcinolone for the induction and maintenance treatment of pruritus in allergic cats: a double-blinded, randomized, prospective study, *Vet Dermatol*., 2012, No. 23, pp. 387-e72.
29. King S., Favrot C., Messinger L., Nuttall J., Forster S., Seewald W., A randomized double-blinded placebo-controlled study to evaluate an effective ciclosporin dose for the treatment of feline hypersensitivity dermatitis, *Vet Dermatol*., 2012, No. 23, pp. 440-e84.
30. Roberts E.S., Speranza C., Friberg C., Griffin C., Steffan J., Roycroft L. et al., Confirmatory field study for the evaluation of ciclosporin at a target dose of 7.0 mg/kg (3.2 mg/lb) in the control of feline hypersensitivity dermatitis, *J Feline Med Surg*., 2016, No. 18, pp. 889-897.
31. Beaver B.V., *Feline Behavior: A guide for veterinarians*, St Louis, MO: WB Saunders, 2003.
32. Bowen J., Heath S., *Behaviour Problems in Small Animals: Practical advice for the veterinary team*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2005.
33. Rodan I., Heath S., *Feline Behavioral Health and Welfare*. St Louis, MO: Elsevier, 2016.
34. Eckstein R.A., Hart B.L., The organization and control of grooming in cats. *Appl Anim Behav Sci*., 2000, No. 68, pp. 131-140.
35. Noli C., Della Valle M.F., Miolo A., Medori C., Schievano C., Skinalia Clinical Research Group. Effect of dietary supplementation with ultramicronized palmitoylethanolamide in maintaining remission in cats with nonflea hypersensitivity dermatitis: a double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Vet Dermatol,* 2019, No. 30, pp. 387-e117.
36. Langner M.D., Maibach H.I., Pruritus measurement and treatment. *Clin Exp Dermatol*., 2009, No. 34, pp. 285-288.
37. Young A.J., Torres S.M.F., Koch S.N., Eisenschenk M.N.C., Rendahl A.K., Canine Pruritus Visual Analog Scale: how does it capture owners' perception of their pet's itching level? *Vet Dermatol*., 2019, No. 30, pp. 377-e111.
38. Noli C., Cena T., Comparison of FEDESI and SCORFAD scoring systems for the evaluation of skin lesions in allergic cats, *Vet Dermatol*., 2015, No. 26, pp. 481-483.
39. Brame B.E., Canning P., Morris D.O., Drobatz K.J., Rook K., Cain C.L., Interobserver reliability of Feline Dermatitis Extent and Severity Index (FEDESI) and Scoring Feline Allergic Dermatitis (SCORFAD) and the relationship between lesion scores and pruritus, *Vet Dermatol*., 2021, No. 32, pp. 492-e135.

Для цитирования: Петак, А. Случай кожного буллезного мастоцитоза у щенка йоркширского терьера А. Петак, И.К. Шоштарич-Цукерманн, А.Г. Куриль, Н. Лемо / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1. — С. 54–56.
For citation: Petak A., Šoštarić- Zuckermann I.-C., Kurilj A.G., Lemo N., A case of cutaneous bullous mastocytosis in a Yorkshire terrier puppy, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 54–56.
УДК 619: 616.5

Случай кожного буллезного мастоцитоза у щенка йоркширского терьера

А. Петак[1], И.К. Шоштарич-Цукерманн[2], А.Г. Куриль[2], Н. Лемо[1]

[1] Клиника внутренних болезней животных, ветеринарный факультет, Загребский Университет, Загреб, Хорватия.
[2] Кафедра ветеринарной патологии, ветеринарный факультет, Загребский Университет, Загреб, Хорватия.

Для переписки: *Ana Petak, Clinic for Internal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Heinzelova 55, Zagreb 10 000, Croatia.*
E-mail: ana.petak@gmail.com
Информация о финансировании: *это исследование финансировалось самостоятельно.*

Предпосылки: *кожный буллезный мастоцитоз (КБМ) — редкое заболевание, характеризующееся эритродермией, образованием пузырей на туловище, коже головы и конечностей, которые в последующем превращаются в эрозии.*
Цель: описать редкий вариант кожного мастоцитоза и возможности лечения.
Животное: *7-месячный щенок йоркширского терьера с эритродермией и образованием булл.*
Методы: *клинический осмотр (включая клинический, биохимический анализы крови и рентгенографию), биопсия кожи, гистологическое и иммуногистохимическое исследование.*
Выводы и клиническая значимость: *этот случай соответствует критериям КБМ, который представляет собой редкое заболевание, при котором описана спонтанная регрессия. Однако в тяжелых случаях можно назначить лечение системными кортикостероидами, антигистаминами H1 и H2 и маситинибом.*

A case of cutaneous bullous mastocytosis in a Yorkshire terrier puppy

Ana Petak[1] (ID), Ivan-Conrado Šoštarić- Zuckermann[2], Andrea Gudan Kurilj[2], Nikša Lemo[1]

[1] Clinic for Internal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia.
[2] Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Zagreb, Croatia.

Background: *Cutaneous bullous mastocytosis (CBM) is a rare disease characterised by erythroderma, bullae formation on trunk, scalp and extremities which evolve to erosions.*
Objective: *To describe a rare variant of cutaneous mastocytosis and treatment options.*
Animal: *A 7-month-old Yorkshire terrier puppy with erythroderma and bullae formation.*
Methods: *Clinical examination (including haematological, biochemical and radiographic), skin biopsy, histopathological and immunohistochemical evaluation.*
Conclusion and clinical relevance: *The case fulfills the criteria of CBM,representing a rare entity that is reported to be associated with spontaneous regression. However, in severe cases treatment with systemic corticosteroids, H1 and H2 antihistamines, and masitinib can be performed.*

Сокращения: ДКМ — диффузный кожный мастоцитоз, **ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота, **КБМ** — кожный буллезный мастоцитоз, **КМ** — кожный мастоцитоз, **МПКМ** — макуло-папулезный кожный мастоцитоз.

Введение

Мастоцитоз представляет собой группу редких клональных нарушений, характеризующихся скоплением тучных клеток в тканях и органах, включая кожу и костный мозг [1].

У людей существуют три основных клинических проявления КМ: (i) МПКМ, который ранее называли пигментной крапивницей, (ii) ДКМ и (iii) солидная кожная мастоцитома [2]. ДКМ — редкий вариант КМ, возникающий у детей и составляющий 1…5 % всех случаев КМ [3]. Это нарушение далее подразделяют на эритематозный и буллезный подтипы. Буллезная форма (КБМ) встречается в >50% случаев и связана с худшим прогнозом [3].

Насколько известно авторам, ранее случаи диффузного КБМ у собак не описывались.

История болезни

7-месячный некастрированный самец йоркширского терьера поступил для обследования в связи с поражениями кожи с пузырями, появившимися в возрасте 6 недель. В анамнезе собаки было покраснение и хрупкость кожи с множественными ранами. Также сообщалось о рвоте, болезненной дефекации (связанной с тенезмами), внезапной слабости и легком зуде.

Результаты клинического осмотра

При клиническом осмотре обнаружены пузыри от множественных до сливающихся, с содержимым от серозного до геморрагического (диаметр 1…2 см) в паху, подмышечных областях и в каудальной вентральной части живота. Кожа была хрупкой, тонкой и

с алопециями, с заметными кровеносными сосудами. Кожные складки в подмышечной и паховой областях были чрезмерно выраженными. На вентральной поверхности живота присутствовали экхимозы и язвы (рис. 1a). Во время осмотра у собаки несколько раз была рвота. При локальном надавливании от умеренной до сильной степени у собаки появлялись пузыри, которые в последующем начинали зудеть (положительный симптом Дарье). Дифференциальные диагнозы включали в себя врожденный или приобретенный буллезный эпидермолиз, буллезный пемфигоид и кожную нежелательную лекарственную реакцию. Во время наркоза при взятии биоптата кожи с помощью биопсийных щипцов у собаки развился синдром активации тучных клеток и появились дополнительные геморрагические пузыри с падением гематокрита с 44 до 24 % (рис. 1b,c). Стандартное гистологическое исследование четырех биоптатов размером 6 мм показало выраженную и диффузную инфильтрацию дермы тучными клетками и отек. Это изменение также присутствовало в непораженных участках кожи, но было менее интенсивным. Инфильтрат разделял нормальные коллагеновые волокна и формировал пузырьки под эпидермисом и крупные набухшие участки в дерме (рис. 2a…d). Иммуногистохимическое исследование на тип экспрессии рецептора c-kit показало, что 90 % тучных клеток содержат метку в области мембраны, что соответствует типу KIT I (рис. 3) [4]. Гистологические изменения были характерны для КБМ (рис. 2). Образцы тканей, взятые с помощью биопсийных щипцов 6 мм, отправили в аккредитованную лабораторию для анализа мутаций, и все же содержание высококачественной ДНК оказалось недостаточным для анализа.

Лечение и исход

Собаку лечили в течение 3 недель (в постепенно снижающейся дозе) следующими препаратами: ранитидин (перторан), 2 мг/кг дважды в сутки; цетиризин (летицен) внутрь, 2 мг/кг дважды в сутки; и метилпреднизолон (медрол, Пфайзер) внутрь 0,5 мг/кг дважды в сутки. Одновременно с лечением назначили гипоаллергенную диету (Royal Canin Anallergenic, Royal Canin). Два месяца спустя скорость образования пузырей снизилась и пораженные участки заживали быстрее. Болезненная дефекация и рвота прекратились. Потребление другого корма, кроме гипоаллергенного (например, лакомств для собак) приводило к появлению новых очагов. Через 6 месяцев лечения пузыри продолжали формироваться, но были мельче и реже. Был назначен маситиниб внутрь (Масивет, AB Science) раз в сутки в течение 2 месяцев и через день в течение месяца. Клинические симптомы уменьшились, однако препарат отменили из-за болей в животе, боли и покраснения. 10 месяцев спустя биопсия кожи показала снижение количества тучных клеток с атрофией коржи (рис. 2d). Ко времени написания статьи пациент получал поддерживающее лечение цетиризином, фамотидином и метилпреднизолоном (0,3 мг/кг раз в сутки). Кожа на вентральной поверхности живота была тонкой и с алопециями (рис. 1e), и на ней продолжали образовываться пузыри при грубых манипуляциях или воздействии контактных раздражителей (рис. 1 d).

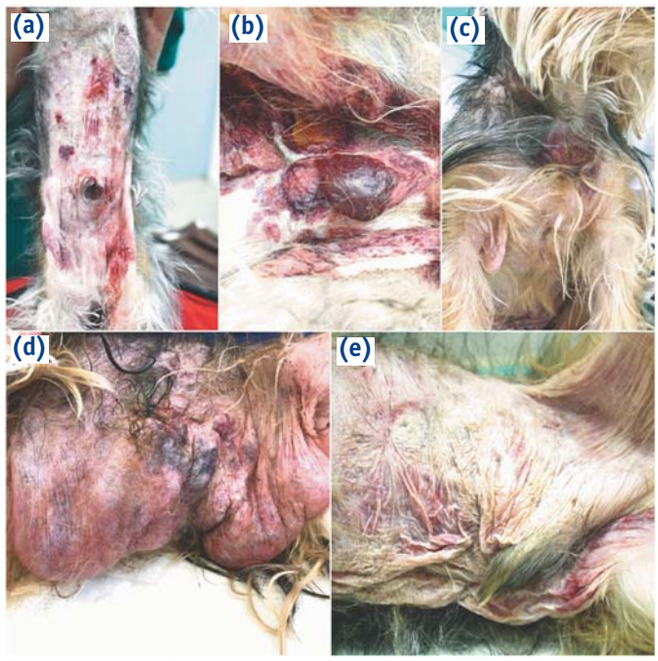


Рис. 1. Фотографии кожных очагов у щенка с эритродермией и формированием пузырей. (a) Начальная клиническая картина с геморрагическими пузырями, экхимозами и эрозиями. (b,c) Тяжелые поражения в виде геморрагических пузырей и экхимозов в результате синдрома активации тучных клеток. Мягкие пузыри в правой подмышечной области и экхимозы на вентральной поверхности шеи. (d) Тяжелые поражения в форме пузырей на вентральной поверхности живота, вызванные контактом с гербицидом. (e) Вид кожи на вентральной поверхности живота без активных пузырей Photographs of skin lesions in a puppy with erythroderma and bullae formation. (a) Initial clinical presentation with haemorrhagic bullae, ecchymoses and erosions. (b,c) Severe haemorrhagic bullae and ecchymoses due to mast cell activation syndrome. Flaccid bulla in right axilla and ecchymosis on ventral neck. (d) Severe bulla formation on ventral abdomen caused by herbicide contact. (e) Skin appearance on ventral abdomen where there were no active bullae

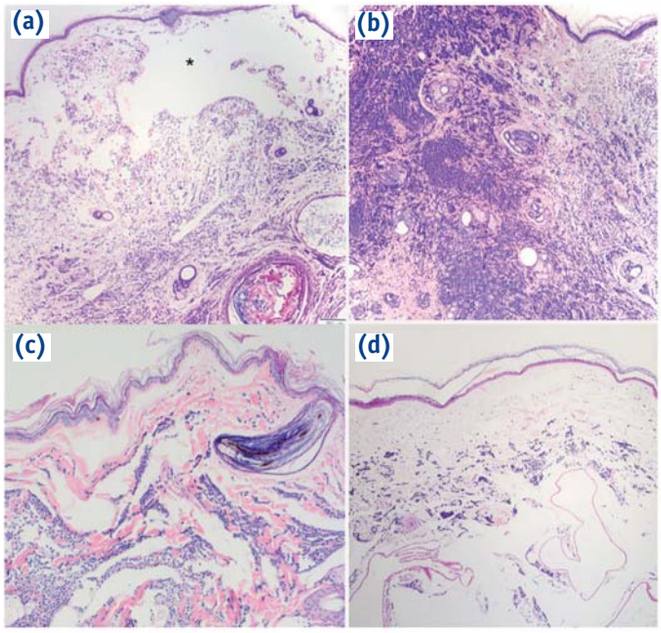
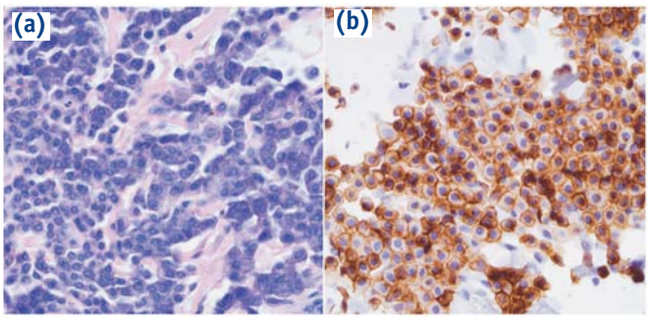


Рис. 2. Гистологическая картина у щенка с эритродермией и формированием пузырей. (a) Формирование пузыря под дермой (черная звездочка) с диффузной инфильтрацией тучными клетками в поверхностных и глубоких слоях дермы; ×4. (b) Сильная инфильтрация дермы тучными клетками; первый биоптат; ×4. (c) Умеренное число тучных клеток во втором биоптате. Формирование множества пузырей в дерме; ×10. (d) Третий биоптат со сниженным числом тучных клеток с тяжелой атрофией эпидермиса и дермы; ×4. Гематоксилин и эозин



Histopathological findings in a puppy with erythroderma and bullae formation. (a) Subepidermal bulla formation (black asterisk) with diffuse infiltration of mast cell in the superficial and deep dermis; first biopsy; ×4. (b) Severe infiltration of mast cells throughout the dermis; first biopsy; ×4. (c) Moderate number of mast cells in the second biopsy. Multiple intradermal bulla formation; ×10. (d) Third biopsy with decreased number of mast cells with severe epidermal and dermal atrophy; ×4. Haematoxylin and eosin

Рис. 3. Гистологическая (a) и иммуногистохимическая (b) картина у щенка с эритродермией и формированием пузырей. (a) Очень хорошо дифференцированные тучные клетки. Митотические фигуры не видны; нет анизоцитоза и анизокариоза; ×40. (b) Картина экспрессии C-kit наиболее характерна для типа KIT I; ×40

Histopathological (a) and immunohistochemical (b) findings in a puppy with erythroderma and bullae formation. (a) Very well-differentiated mast cells. Mitotic figures are not seen; there is no anisocytosis and no anisokariosis; ×40. (b) C-kit expression pattern most consistent with KIT pattern I; ×40

Обсуждение

Клинические и гистологические отклонения в этом случае характерны для диагноза КБМ подтипа ДКМ, который ранее не описан у собак. Хотя у молодых собак описано ювенильное тучноклеточное заболевание (МПКМ или ранее известное как заболевание, подобное пигментной крапивнице) [5, 6] и симптом Дарье был положительным [5, 6] ни в одном из случаев не было буллезных поражений и симптома Дарье, как в этом.

У людей КБМ представляет собой редкую и тяжелую форму КМ, лечение которой представляет значительные сложности. В связи с тем, что КБМ — это заболевание, причиной которого являются тучные клетки, положительный симптом Дарье может вызвать подозрения и помочь дифференцировать его от других буллезных болезней. У людей буллезный подтип обычно начинается с крупных пузырей на туловище, волосистой части головы и конечностях и прогрессируют до эрозий и язв [2]. Системные симптомы связаны с синдромом активации КМ [7]. Основными симптомами у этой собаки были эритродермия с пузырями, что более характерно для КБМ, чем для МПКМ.

Диффузный кожный мастоцитоз ранее описан у одной кошки [8] и теленка [9]. У теленка была сморщенная и утолщенная кожа без выпадения шерсти и изменений лимфатических узлов, и, хотя буллезных проявлений не было, вероятно, это было обусловлено коротким сроком жизни всего 12 ч. Важно, что и в нашем случае, и у этого теленка присутствовала характерная особенность инфильтрации кожи вне очагов тучными клетками, что подтверждает диффузный фенотип. Однако годовалая кошка поступила с диффузной лихенификацией кожи, множественными очагами с папулами и корками и изменениями периферических лимфатических узлов [8], что, на основании классификации Хартмана, следует классифицировать как МПКМ, в противоположность истинному ДКМ.

КМ собак нечасто упоминается в ветеринарной литературе и встречается в описаниях широкого ряда патологических проявлений, включая злокачественную или диссеминированную пролиферацию тучных клеток. В одной публикации описан муциноз и мастоцитоз кожи у шарпея; однако частые митотические фигуры и метастазы в региональные лимфатические узлы заставляют подозревать диссеминированную тучноклеточную опухоль [10] В другой публикации описывается КМ у бигля, поступившего в связи с очагом в форме бляшки между 4 и 5 сосками с мутацией в околомембранном домене экзона 11 *c-kit* [11], однако было неясно, представляет ли этот очаг собой кожный мастоцитоз или тучноклеточную опухоль, учитывая его единичность и мутацию в экзоне 11 [12].

В педиатрии лечение симптоматическое и состоит преимущественно из местных и/или системных глюкокортикоидов, антигистаминных средств H1 и H2 и стабилизаторов мембраны тучных клеток, рекомендации избегать физических нагрузок и стрессов [7], а также гипоаллергенной диеты [13] В связи с доброкачественным течением заболевания ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб [14] и маситиниб [1]) применяются редко, однако в устойчивых случаях показали хорошие результаты [14]. Собаку в данном случае лечили по рекомендованному протоколу, и, хотя патологическая картина KIT не обнаружена при иммуногистохимическом исследовании, в связи с устойчивыми симптомами добавили маситиниб. Мы не можем сделать вывод, было ли лечение маситинибом эффективным или это была спонтанная ремиссия, как описано у людей.

Благодарности

Мы хотели бы поблагодарить всех сотрудников кафедры анестезии ветеринарного факультета Загребского медицинского университета и особенно Мирту Вучкович, которые помогали нам при работе с этим деликатным пациентом.

Конфликт интересов

О конфликтах интересов не заявляется.

Вклад авторов

Ana Petak: создание концепции; исследование; ресурсы; написание — оригинальной черновой рукописи; написание — обзор и редактирование. **Ivan-Conrado Šoštarić-Zuckermann:** формальный анализ; надзор; проверка; визуализация. **Andrea Gudan Kurilj:** формальный анализ; надзор; проверка; визуализация. **Niksa Lemo:** создание концепции; исследование; надзор; проверка; визуализация.

ORCID *Ana Petak®* https://orcid.org/0000-0002-2367-5364

Библ. список см. Vet Dermatol. 2022;33:352–e81. https: // doi.org / 10 .1111/ v d e.13 074

Как цитировать эту статью: Petak A, Šoštarić-Zuckermann I- C, Gudan Kurilj A, Lemo N. A case of cutaneous bullous mastocytosis in a Yorkshire terrier puppy. Vet Dermatol. 2022;33:352– e81. https: // doi.org / 10 .1111/ v d e.13 074

Для цитирования: Николаева, Л.В. Подход к лечению атопического дерматита собак / Л.В. Николаева / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 57–59. **УДК 619: 616.5**
For citation: Nikolaeva L.V., Approach to the treatment of atopic dermatitis in dogs, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 57–59.

Подход к лечению атопического дерматита собак

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

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

Атопический дерматит — распространенное аллергическое заболевание кожи собак, связанное с реакцией на аллергены окружающей среды и имеющее наследственную предрасположенность. Признаки заболевания чаще начинают проявляться в возрасте от шести месяцев до трех лет. В статье рассмотрены принципы лечения атопического дерматита, в том числе пациентов с сопутствующими заболеваниями.
Ключевые слова: *атопический дерматит, собака, лечение.*

Approach to the treatment of atopic dermatitis in dogs

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

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

Atopic dermatitis is a common allergic skin disease of dogs associated with a reaction to environmental allergens and having a hereditary predisposition. Signs of the disease often begin to appear at the age of six months to three years. The article discusses the principles of treatment of atopic dermatitis, including patients with concomitant diseases.
Keywords: *atopic dermatitis, dog, treatment.*

Сокращения: АД — атопический дерматит, **АСИТ** — аллергенспецифичная иммунотерапия, **МВП** — мочевыводящие пути.

Атопический дерматит — распространенное аллергическое заболевание кожи собак, связанное с реакцией на аллергены окружающей среды и имеющее наследственную предрасположенность. Каждый ветеринарный врач сталкивается с такими пациентами, большая часть которых начинает прояпациентоввлять признаки заболевания в возрасте от шести месяцев до трех лет.

Клинические признаки, патогенез

Собака с АД представляет собой пациента с эритемой, зудом и вторичными кожными инфекциями с характерной локализацией — сгибы локтей, подмышки, паховая область, веки и периоральные участки, слуховые проходы и межпальцевые пространства, перианальные области и вентральная часть туловища. Степень проявлений симптомов и склонность к зуду и вторичным инфекциям варьируется между пациентами, имеет и породные особенности. Частота симптомов также варьируется от сезонных обострений до круглогодичных проявлений.

Патогенез АД собак сложен. Происходит чрескожная сенсибилизация аллергенами внешней среды (клещи домашней пыли, пыльца, плесневые грибы и т. д.) и пероральная сенсибилизация различными аллергенами, включая пищевые. Стимуляция аллергенами провоцирует выработку IgE, в коже происходит активация резидентных клеток, инфильтрация воспалительными клетками и продукция воспалительных медиаторов и медиаторов зуда.

Различные факторы усугубляют развитие и течение АД:

- эктопаразиты (в частности, блохи);
- факторы окружающей среды (например, сезонные аллергены);
- фолонизация / инфекция бактериями и дрожжевыми грибами;
- дисфункция эпидермального барьера.

Принципы лечения

На заре ветеринарной дерматологии основным методом контроля АД долгое время оставались глюкокортикоиды, ввиду их высокой эффективности против зуда и воспаления.

Современной тенденцией в разработке небольших молекул или биологических препаратов для лечения АД человека или собаки является целевая терапия, направленная на поиск единственной молекулы или рецептора, ингибирование которого в конечном итоге будет контролировать все клинические признаки. К сожалению, такая стратегия провалилась ввиду того, что АД не связан с дефектом единственной молекулы или рецептора, а представляет собой каскад иммунологических событий и реакций, который сильно различается у пациентов по степени выраженности и времени развития.

Терапия атопического дерматита собак

Реактивное лечение «Достичь контроля»	Проактивное лечение «Сохранить контроль»
Выраженное воспаление, лихенификация, зуд • Глюкокортикоиды системные и местные • Циклоспорин • Такролимус местно ***Преимущественно зуд, минимум хронических изменений:*** • Оклацитиниб • Локиветмаб	• Местные глюкокортикоиды (вариант ацепонатов, режим 2 дня в неделю или реже) • Циклоспорин • Оклацитиниб • Локиветмаб • АСИТ • Антигистаминные препараты
Сопутствующее лечение	
Улучшение барьерной функции кожи, увлажнение • Жирные кислоты пероральные (Милоджик Скин) • Жирные кислоты локальные (спот-он) • Фитосфингозины (Скинвет) • Церамиды • Сквален (Преотик SQ, Скинвет) • Мочевина • Эфирные масла	***Антимикробные средства*** *Рецидивирующие бактериальные инфекции* • Хлоргексидин 1…4 % (шампуни, пенки, муссы, салфетки, спрей Мираксидин) *Рецидивирующие дрожжевые инфекции:* • Уксусная кислота 2…3 % (раствор, лосьон Преотик АВ) • Кетоконазол, миконазол 1…2 % (шампуни) • Антимикробные пептиды

Поэтому узконаправленная терапия не в состоянии помочь многим пациентам, как минимум в начале лечения, и они нуждаются в терапии препаратами широкого спектра, что при длительном лечении повышает риск развития иммуносупрессии.

Сейчас принято делить этапы лечения пациента с АД на две фазы: реактивную и проактивную.

Реактивная терапия представляет собой лечение острых и хронических кожных поражений и зуда до стадии клинической ремиссии. Такой пациент имеет хроническое воздействие аллергена и сложное воспаление кожи с участием многих клеток и медиаторов зуда и воспаления. В этой ситуации применение препаратов с широким спектром активности и быстрым развитием эффекта более чем оправдано. Поэтому часто такому пациенту назначаются пероральные +/- местные глюкокортикоиды, также нередко подключают циклоспорин. Циклоспорин не относится к быстродействующим препаратам, но и доведение до клинической ремиссии у большинства пациентов не происходит за считанные дни, а выражается в неделях. Оклацитиниб также можно использовать, но его спектр действия относят к «умеренно широким», поэтому он справляется не со всеми обострениями.

По достижении стабильной клинической ремиссии и удержании ее в течение нескольких недель время перейти на «проактивную» фазу терапии.

Проактивная терапия направлена на предотвращение обострений. Даже в стадии клинической ремиссии на уровне кожи происходят иммунологические процессы, действуют клетки и вырабатываются медиаторы зуда и воспаления. Пока их действия не приведут к каскаду реакций, вовлекающих все большее разнообразие участников процесса, а также к клиническим проявлениям, могут быть эффективны препараты с более узким спектром действия. В этой фазе чаще применяют такие препараты, как оклацитиниб, локиветмаб, АСИТ, антигистаминные средства, жирные кислоты, а также различные средства для местной терапии, направленные на увлажнение кожи и улучшение барьерной функции (жирные кислоты, сквален, фитосфингозины, церамиды и др.), профилактику микробного воспаления.

Сопутствующее лечение

Купание без раздражающего шампуня. Еженедельное купание в теплой воде с легким, нераздражающим шампунем будет полезно для кожи: окажет успокаивающий и увлажняющий эффект, удалит поверхностные аллергены и микробы.

Пищевые добавки с жирными кислотами. Использование в рационе собак диетических добавок с жирными кислотами или диет, богатых жирными кислотами (особенно диет, богатых омега-6 линолевой кислотой), обычно приводит к улучшению качества шерсти, усилению эффекта некоторых препаратов против зуда и оказывает вспомогательный противовоспалительный эффект.

Применение антимикробной терапии. Кожа и уши собак с атопическим дерматитом обычно инфицированы или колонизированы такими представителями микрофлоры, как Staphylococcus и Malassezia. Предполагается, что данные микроорганизмы могут способствовать тяжести аллергии вне «классических» поверхностных инфекций (например, бактериального фолликулита). Систематическое назначение антибиотиков и антимикозных препаратов каждой собаке с аллергией не рекомендуется из-за риска распространения резистентных штаммов, поэтому основной упор делается на антисептические местные средства.

Препараты против зуда, которые могут применяться при лечении животных с сопутствующими заболеваниями

Сопутствующие заболевания	Препараты против зуда, которые могут применяться
Заболевания печени	Местные глюкокортикоиды (преимущественно ацепонаты) Антигистаминные препараты Оклацитиниб Локиветмаб АСИТ
Заболевания почек	Местные глюкокортикоиды (преимущественно ацепонаты) Циклоспорин Антигистаминные препараты Оклацитиниб Локиветмаб АСИТ
Сахарный диабет	Местные глюкокортикоиды (преимущественно ацепонаты) Антигистаминные препараты Оклацитиниб Локиветмаб АСИТ
Неоплазии	Местные глюкокортикостероиды (преимущественно ацепонаты) Антигистаминные препараты Оклацитиниб (могут быть исключения) Локиветмаб АСИТ
Инфекции МВП	Пероральные глюкокортикоиды (при единичных эпизодах инфекций МВП) Местные глюкокортикоиды (преимущественно ацепонаты) Циклоспорин (при единичных эпизодах инфекций МВП) Антигистаминные препараты Оклацитиниб (при единичных эпизодах инфекций МВП) Локиветмаб АСИТ

Избегание обостряющих факторов. Это оптимальная стратегия для предотвращения рецидива у пациентов с аллергией. Поддержание собаки на диете, не включающей в себя ингредиентов, к которым животное проявляет гиперчувствительность, осуществление эффективного контроля против блох и, по возможности, уменьшение контакта с провокационными окружающими или микробными аллергенами, было бы идеальным.

Улучшение барьерной функции кожи. Когда эпидермальный барьер не поврежден, воздействие аллергена и риск заражения вторичной инфекцией уменьшается, зуд тоже может снизиться. Ряд молекул подходит для помощи поврежденной коже — это церамиды, жирные кислоты, фитосфингозины, сквален и антимикробные пептиды.

Контроль лечения

При постоянном лечении препаратами против зуда планируются контрольные визиты, даже при хорошем контроле АД — для оценки общего состояния животного и мониторинга возможных побочных эффектов (рутинные анализы крови, при необходимости — анализы мочи и продолжение обследования). В случае неполного контроля за симптомами на повторных визитах оценивается необходимость коррекции терапии. Разрешается повторная вакцинация животных на фоне применения циклоспорина и оклацитиниба, без прерывания терапии.

У пациентов с развившимися заболеваниями внутренних органов может потребоваться коррекция / ограничение лечения АД, если это может привести к усугублению внутреннего заболевания.

Заключение

Таким образом, лечение АД требует мультимодального подхода, чтобы подобрать наиболее подходящий вариант для каждого пациента и обеспечить ему максимально комфортную жизнь с таким заболеванием.

Поскольку появляются новые лекарства или биологические препараты, одобренные для лечения АД собак, концепции лечения должны периодически пересматриваться. Именно с таким периодическим самоанализом будут разрабатываться лучшие стратегии, тем самым обеспечивая нашим пациентам с аллергией наилучшее качество жизни.

МИРАЛЕК®

Милоджик® Скин

(Milogic® Skin)

OMEGA 3+6

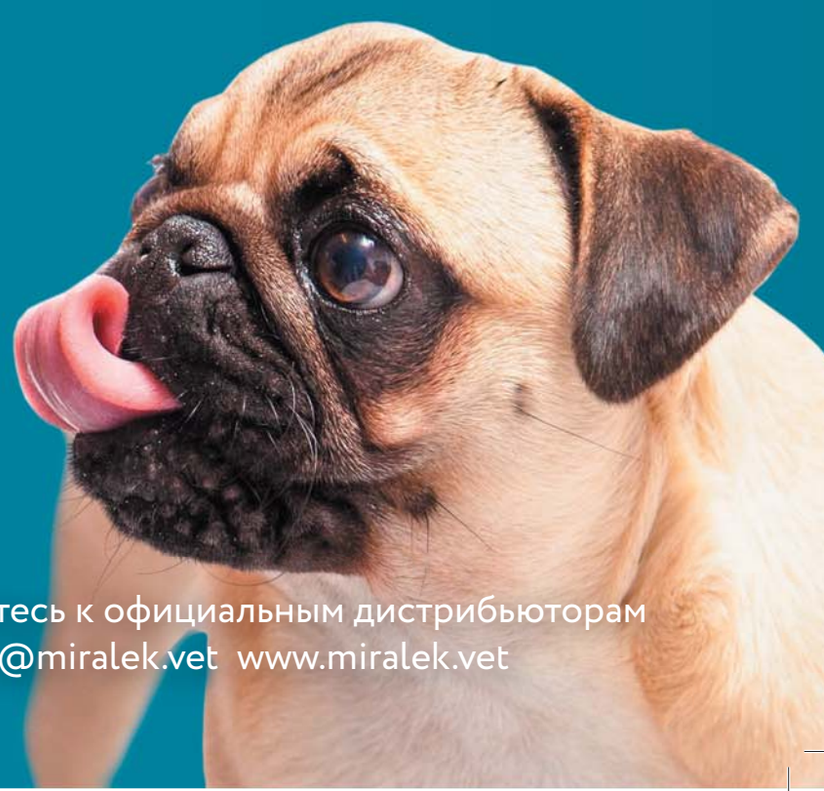
- Безопасность
- Эффективность для кожи и шерсти
- Для нормализации обмена веществ
- Биодоступность компонентов продукта
- Содержит LA, GLA, EPA и DHA
- 100% натуральное происхождение жирных кислот
- Удобное дозирование для питомцев мерным колпачком
- 5 мл на 10 кг веса, смешать с кормом

подсолнечник

примула вечерняя

5:1 ОМЕГА-6 ОМЕГА-3

рыбий жир



По вопросам приобретения обращайтесь к официальным дистрибьюторам
ООО «Миралек-Фарма», info@miralek.vet www.miralek.vet