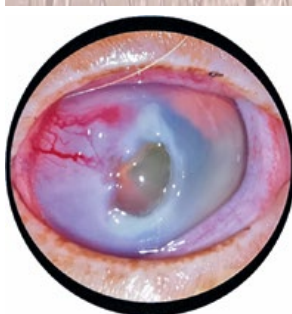


4
2024

RUSSIAN VETERINARY JOURNAL

РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ



АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Диетотерапия кошек с хронической почечной недостаточностью

ОБЗОРЫ

Стратегия консервативной терапии бактериальных язв роговицы у собак и кошек

Альтернативные и нетрадиционные подходы к терапии клинического эндометрита коров

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Токсикологическая характеристика нового инсектоакарицидного лекарственного препарата для собак и кошек Forsecto®

Эффективность применения Веткоксиба® (робенокосиба) в послеоперационный период у собак

ДИЕТОЛОГИЯ

Влияние концентрации пищевых белков и жиров на гормональные и окислительные биомаркеры стресса в крови собак-поводырей во время тренировок



XXXIII МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ КОНГРЕСС MVC 2025



9-11
АПРЕЛЯ
2025

ОБУЧЕНИЕ! ОТДЫХ! ОБЩЕНИЕ!



18+



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

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



ЦЕНТР ИЗУЧЕНИЯ
ПИТАНИЯ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЖИВОТНЫХ

partners

ВЕТПРОМ

В V I C
С ГРУППА
КОМПАНИЙ
ВИК

Валта
пет продукты

МИРАЛЕК

ВЕТБИОХИМ

NITA-FARM



KRKA

МОСЭООВЕРСНАБ
мы рядом, заботясь о главном

Brit

apicenna
Ветеринарная фармацевтика



Happy pet. Happy You.

ЯРВЕТ



neoterica
новая комбинаторика

Группа компаний
астрфарм

Содержание/Contents

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Бонаура М.К. Диетотерапия кошек с хронической почечной недостаточностью5

ОБЗОРЫ

Артюшина Ю.Ю. Стратегия консервативной терапии бактериальных язв роговицы у собак и кошек10

Санин А.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В.
 Альтернативные и нетрадиционные подходы к терапии клинического эндометрита коров22

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

Оробец В.А., Севостьянова О.И., Кастарнова Е.С., Мукасеев С.В., Зейналов О.А.
 Токсикологическая характеристика нового инсектоакарицидного лекарственного препарата для собак и кошек Forsecto®32

Маслова К.М. Эффективность применения Веткоксиба® (робенокосиба) в послеоперационный период у собак44

ДИЕТОЛОГИЯ

Чиофала Б., Фацио Э., Ломбарди П., Кучинотта С., Мастеллоне В., Ди Роза А.Р., Кравана К.
 Влияние концентрации пищевых белков и жиров на гормональные и окислительные биомаркеры стресса в крови собак-поводырей во время тренировок51

VITAL TOPIC

Bonaura M.C. Nutritional therapy in chronic feline renal disease5

REVIEWS

Artiushina J.Yu. Conservative therapy strategy of bacterial ulcerative keratitis in dogs and cats.....10

Sanin AV., Narovlyanskiy AN., Pronin AV.
 Alternative and non-traditional approaches to the treatment of clinical endometritis in cows.....22

MODERN PHARMACOLOGICAL DRUGS & BIOPREPARATIONS

Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A.
 Toxicological characteristics of the new insectoacaricidal drug for dogs and cats Forsecto®32

Maslova K.M. The effectiveness of the use of Vetcoxib® (robenocosib) in the postoperative period in dogs44

DIETETICS

Chiofalo B., Fazio E., Lombardi P., Cucinotta S., Mastellone V., Di Rosa A.R., Cravana C.
 Effects of dietary protein and fat concentrations on hormonal and oxidative blood stress biomarkers in guide dogs during training51

Главный редактор выпуска СХЖ

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

Главный редактор выпуска МДЖ

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

Выпускающий редактор

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

Редакционная коллегия

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

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

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



Научно-практический журнал

Издается с марта 2005 г.

Издательство «Логос Пресс»

Директор М.В. Гейне

Издатель ИП Солодилов Е.В.

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

Руководитель отдела маркетинга Е.В. Лебедева

Компьютерный дизайн ИП Солодилов Е.В.

Адрес редакции: 111250, Москва,

ул. Красноказарменная, 12

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

Тел.: +7 (962) 927-32-82

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-67320 от 30 сентября 2016

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

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

Рукописи, принятые на рассмотрение, редакция не возвращает.

Журнал выходит при поддержке

ООО «Биоконтроль», ИРСО, ВИТАР



Для цитирования: Бонаура, М.К. Диетотерапия кошек с хронической почечной недостаточностью / М.К. Бонаура // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 4. — С. 5–9. DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-5-9
 For citation: Bonaura M.C., Nutritional therapy in chronic feline renal disease, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2024, No. 4, pp. 5–9. DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-5-9

УДК 619: 616-036.12: 616.61
 DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-5-9
 RAR

Диетотерапия кошек с хронической почечной недостаточностью

М. Кандела Бонаура^{1,2}, доктор ветеринарной медицины, исследователь и частный консультант, бывший профессор Факультета ветеринарных наук Национального университета Ла-Платы; бывший исследователь Национального совета по научным и технологическим исследованиям в Аргентине (bonaura874@hotmail.com) (Тел. +54 9 221 6780780.)

¹ Национальный университет Ла-Платы (1900 Буэнос-Айрес, Аргентина).

² Национальный совет по научным и технологическим исследованиям в Аргентине.

Вместе с ростом количества домашних кошек в качестве домашних животных выросла и продолжительность их жизни. Это привело к более частому обращению пациентов с возраст-ассоциированными заболеваниями. По оценкам, 3 из 10 кошек страдают заболеванием почек; у некоторых оно начинается с потери массы тела за 3 года до клинических проявлений. К наиболее важным пунктам по предотвращению данной патологии относятся питание, оценка массы тела, состава тела и т. д. Целью данной работы является оценка реакции на диетотерапию у 10 кошек с различной степенью хронического заболевания почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек (ХБП), питание, кошки.

Nutritional therapy in chronic feline renal disease

M. Candela Bonaura^{1,2}, Dra. MV, independent researcher and advisor, former professor of Faculty of Veterinary Sciences of the National University of La Plata; Argentina former researcher CONICET (bonaura874@hotmail.com) TE +5492216780780 CP 7630

¹ National University of La Plata (CP 1900 Buenos Aires, Argentina).

² CONICET (Buenos Aires, Argentina).

Life expectancy has grown along with the growth of the domestic feline as a companion animal. It is also more common to see patients with age-related diseases. It is estimated that 3 out of 10 cats suffer from kidney disease, some begin with weight loss up to 3 years prior to clinical manifestation. This places nutrition, weight assessment, CC, etc. among the most important points to prevent this pathology. This work aims to evaluate the response to nutritional therapy in 10 felines with different degrees of chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease (CKD), nutrition, felines.

Сокращения: МТ — масса тела, СДМА — симметричный диметиларгинин, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность, CKD — chronic kidney disease, CONICET — Consejo Nacional de Investigaciones Científicas (Национальный совет по научным и технологическим исследованиям)

Введение

Вместе с ростом популярности домашних кошек в качестве домашних животных выросла и продолжительность их жизни. Однако стали чаще встречаться пациенты с заболеваниями, связанными с пожилым возрастом. По оценкам, 3 из 10 кошек страдают ХБП. У многих из них за 3 года до клинических проявлений начинается потеря МТ. Это делает оценку питания, МТ, состояния тела, процента мышечной массы и индекса мышечной массы наиболее важными пунктами, когда речь идет о предотвращении и замедлении прогрессирования ХБП, которая так распространена в повседневной клинической практике.

Хроническая почечная недостаточность — необратимый и прогрессирующий процесс, клинически проявляющийся при поражении не менее трех четвертей нефронов обеих почек. Среди возможных причин можно найти инфекционные, иммунологические, травматические, ишемические, токсические, неопластические и даже врожденные. Обычно, когда заболевание диагностировано, причина больше не существует. У кошачьих мы также должны принимать во внимание потребление воды; поскольку они относятся к виду, привыкшему к большей концентрации мочи и имеющему меньшую привычку пить воду, поэтому стимул играет решающую роль у этого вида. В настоящее время существуют ранние маркеры, такие как СДМА, но профилактика, осмотры и периодические посещения ветеринара продолжают оставаться основным направлением борьбы с этим типом патологии.

Почки — это орган, отвечающий за фильтрацию, поглощение и выведение многих метаболитов, фильтрацию четверти сердечного выброса в минуту, а также синтез эритропоэтина, витамина D и контроль артериального давления, рН и гидроэлектrolитного баланса. Именно из-за всех перечисленных функций

при отказе почек мы можем наблюдать большое количество клинических признаков, таких как полиурия, полидипсия, полаквинурия, анорексия, диарея, рвота, потеря МТ, слабость, анемия, возможны также неврологические расстройства, вторичный гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия.

Диета имеет важное значение в терапии ХБП. Хотя это заболевание является хроническим и неизлечимым, цель диеты — задержать его прогрессирование и обеспечить лучшее качество жизни пациента. У этих пациентов мы должны сосредоточиться на таких показателях, как уровень белков и их качество, содержание фосфора, натрия, калия, витаминов и липидов или уровень энергии. Содержание белка необходимо контролировать не потому, что он вызывает большее поражение почек, а из-за катаболизма, который обычно присутствует у этих больных, что приводит к увеличению азотистых веществ в крови. Уровень мочевины прямо пропорционален катаболизму белков. Поэтому, чтобы клинические признаки не усугублялись, на поздних стадиях мы должны обеспечивать умеренное или низкое количество белка. В то же время белки должны иметь хорошую биологическую ценность и усвояемость.


Необходимы также жиры хорошего качества, из которых больной будет получать большую часть калорий. Кроме того, жир придает вкус, что важно для этих пациентов, поскольку у них обычно наблюдается анорексия или очень избирательный аппетит. Пациентам с протеинурией контролируемый уровень белка более необходим, чем тем, у кого нет этого признака.

Таким образом, диета при ХБП должна обеспечивать:

1. количество белка от умеренного до низкого (в зависимости от стадии болезни), его хорошую биологическую ценность и усвояемость (например, нежирное мясо, яйца и молочные продукты);
2. достаточное количество небелковых калорий;
3. низкий уровень фосфора, если его контролировать, обеспечивает организм витамином D и кальцием.
4. поддержание уровня натрия, калия и витаминов.
5. большее потребление воды.
6. присутствие омега-3 и антиоксидантов.

Важно определить стадию заболевания пациента (график 1), чтобы выбрать наиболее подходящее мультимодальное лечение для его нужд.

Разные степени ХБП



		Стадия 1 Неазотемическая (нормальный уровень креатинина)	Стадия 2 Легкая азотемия (нормальный или повышенный креатинин)	Стадия 3 Умеренная азотемия	Стадия 4 Тяжелая азотемия
Креатинин мкмоль/л	СОБАКИ	Меньше 125 (1,4 мг/дл)	125 - 250 (1,4 - 2,8 мг/дл)	251 - 440 (2,9 - 5,0 мг/дл)	Больше 440 (5,0 мг/дл)
Состояние согласно стаб. креатинину	КОШКИ	Меньше 140 (1,6 мг/дл)	140 - 250 (1,6 - 2,8 мг/дл)	251 - 440 (2,9 - 5,0 мг/дл)	Больше 440 (5,0 мг/дл)
СДМА мг/дл	СОБАКИ	Меньше чем 18	18 - 35	36 - 54	Больше чем 54
Состояние при СДМА стаб.	КОШКИ	Меньше чем 18	18 - 25	26 - 38	Больше чем 38
Соотношение Б/К мочи	СОБАКИ	Непротеинурическая <0,2		Пограничное значение протеинурии 0,2 - 0,5	Протеинурическая >0,5
Подстадия основанная на уровне протеинурии	КОШКИ	Непротеинурическая <0,2		Пограничное значение протеинурии 0,2 - 0,4	Протеинурическая >0,4
Систолическое артериальное давление в мм рт. ст.		Нормотензия < 140		Предгипертензия 140 - 150	
Подстадия основана на уровне кровяного давления		Гипертензия < 160 - 179		Тяжелая гипертензия > 180	

График 1. Этот график позволяет нам оценить различные параметры, такие как артериальное давление, уровень фосфора, значения креатинина, соотношение белок/креатинин в моче, СДМА, с целью согласования и определения стадии заболевания почек

Chart 1: This chart allows us to evaluate different parameters such as blood pressure, phosphorus level, creatinine values, UPC, SDMS, with the aim of reaching a consensus and staging the kidney disease

Цель исследования

Оценить реакцию на диетотерапию у 10 кошек с различной степенью ХБП, проходивших лечение в клинической больнице Факультета ветеринарных наук Национального университета Ла-Платы.

Материалы и методы

Сбалансированная диета **Vitalcan Therapy Feline Renal Care** была протестирована на десяти (n=10) кошках разных пород, возрастов и с различными причинами почечной недостаточности, которые были представлены на консультации в Стационарной клинике для мелких животных Школьной больницы Факультета ветеринарных наук Национального университета Ла-Платы.

Диагностические критерии. Обзор и анамнез. Полное клиническое обследование, общий и биохимический анализы крови до и после исследования.

Дополнительные методы диагностики (клинико-лабораторные анализы, электрокардиограмма, рентген) в зависимости от каждого конкретного случая.

Подход. Пациенты — кошки (n=10) разных пород, обоего пола (1 самка и 9 самцов), в возрасте от 2 до 13 лет жизни. Они прошли полное медицинское обследование. У них взяли образец крови для оценки общеклинических показателей, а также мочевины, креатинина и фосфатемии в случаях, считающихся хроническими. Под руководством опекунов животных начали кормить Vitalcan Therapy Feline Renal Care в качестве единственного источника питания. Примерно через 30 дней было проведено контрольное обследование.

Результаты

Из десяти (n=10) протестированных пациентов у шести (6) наблюдалось значительное снижение показателей мочевины и креатинина в крови в течение

этого периода. Один из пациентов не завершил тест из-за смерти, другой сохранил свои значения, а у двух (2) пациентов с далеко зашедшей почечной недостаточностью на момент начала исследования их значения не снизились (табл. 1 и 2).

Обсуждение и выводы

Содержание мочевины повышается у больных с почечной недостаточностью при существенном снижении скорости клубочковой фильтрации, в связи с чем данный показатель имеет меньшую семиологическую ценность для выявления ранних изменений.

Креатинин является метаболическим производным мышечного креатина, 2 % которого превращается в креатинин и выводится с мочой. Креатинин, фильтруемый клубочками, небольшими порциями секретуемый проксимальными канальцами, не проникает через эпителий канальцев, поэтому определение сывороточного креатинина является одним из наиболее надежных методов оценки скорости клубочковой фильтрации.

ХПН вызывает выраженную анорексию и гипорексию, особенно у кошек. Еда оказалась очень вкусной. Следует отметить, что опекуны заявили, что их питомцы восприняли корм благосклонно, так как у этих больных трудно поддерживать аппетит. Улучшение внешнего вида шерсти животных — параметр, который можно было проверить в контроле. Что касается разнообразия патологий, которые лечили, то в некоторых случаях острой или легкой ХПН ответ был очень эффективным и быстрым.

Что касается животных, у которых показатели не снизились, то это были пациенты с терминальной стадией ХПН, однако следует отметить, что диета улучшила качество их жизни.

На основании клинических и лабораторных исследований был сделан вывод, что Vitalcan Therapy Feline Renal Care является отличным дополнением,

Табл. 1. Показатели мочевины и креатинина пациентов на первой консультации
Urea and creatinine values of patients at the first consultation

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Мочевина	96	92	-	57	70	124	247	197	94	95
Креатинин	2,95	1,95	3,15	2,1	1,82	1,82	4,5	7,04	1,74	3,1

Табл. 2. Показатели мочевины и креатинина пациентов в период контроля
Urea and creatinine values of patients during monitoring

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Мочевина	47	118	-	112	56	40	83	160	168	97
Креатинин	0,94	2,9	-	1,16	1,13	1,5	2,1	1,07	1,06	3,02

ДЛЯ АНАЛИЗА ДАННОГО ПРОДУКТА ПРОВЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЕ С N=10 КОШЕК
В ВОЗРАСТЕ ОТ 2 ДО 13 ЛЕТ ЖИЗНИ.

САМКИ	САМЦЫ
1	9
ПОРОДА	МЕТИС
1	9

ВКУСОВОЕ КАЧЕСТВО



100% ВКУСНО

ПОНИЖЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ
МОЧЕВИНЫ И КРЕАТИНИНА



60% ДА
30% НЕТ
10% МЕРТВЫЕ

RENAL CARE

а иногда и единственным средством лечения нарушений функции почек у кошек разного возраста.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается.

Библиография

1. Association of American Food Control Officials. 2022 Official Publication. Association of American Feed Control Officials. Available at <https://www.aafco.org/resources/official-publication>
2. Case L, Nutrición canina y felina / L. Case, D. Carey, D. Hirakawa. — Manual para profesionales. — Madrid: Harcourt Brace, 1997. — 411 p.
3. International Renal Interest Society, IRIS, treatment recommendations for CDK. Retrieved January 13, 2023 Available at <http://www.iris.kundey.com/guidelines/recommendations.html>
4. Keane, W.F., Hiperlipidemia and the progression of renal disease / W.F. Keane, B.L. Kasike, M.P. O'Donell // Am J Clin Nutr. — 1987. — No. 47. — pp. 157-160.
5. National Research council. Nutrient Requirements of dogs and Cats. National Academies Press, 2006. Available at <https://nap.nationalacademies.org/read/10668/chapter/1>
6. Ross, L.A. Relationship of selected clinical renal function test to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats / L.A. Ross, D.R. Finco // Am J Vet Res. — 1981. — No. 42. — pp. 1023-1026,
7. Tapp, D.C. Protein restriction or calorie restriction? A critical assessment of the influence of selective calorie restriction on the progression of renal disease / D.C. Tapp, S. Kobayoshu, S. Fernandes // Sem. Nephrol. — 1989. — No. 9. — pp. 343-353.
8. The European Pet Food Industry. Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pe Food for Cats and Dogs. Retrieved December 27, 2022, Available at <http://europeanpetfood.org/wp-content/uploads/2022/03/Updated-Nutritional-Guidelines.pdf>

Vital can

THERAPY



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

Диетическое питание для кошек с хронической болезнью почек (ХБП)



RENAL CARE

Для кошек старше 12 месяцев



Поддержка функций почек



Высококачественные белки



По назначению врача

Стратегия консервативной терапии бактериальных язв роговицы у собак и кошек

Ю.Ю. Артюшина, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-офтальмолог (dobro450@mail.ru).

Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г. (129323, Москва, ул. Снежная, д. 13 корп. 1) (eyevet.ru).

Бактериальные язвы роговицы относятся к наиболее распространенному и тяжелому заболеванию органа зрения у собак и кошек, с которым сталкивается ветеринарный специалист в рутинной клинической практике. Они трудно поддаются терапии, часто завершаются значительным нарушением прозрачности роговицы, а в случаях распространения бактериальной инфекции на интраокулярные структуры вызывают осложнения вплоть до гнойного эндофтальмита и гибели глаза. В статье представлен обзор литературных данных об этиологических факторах, клинической картине и патогенезе бактериальных язв роговицы. Дано описание комплексного подхода консервативной терапии бактериальных язв, обозначены клинические критерии эффективности проводимого лечения, а также клинические характеристики язвенного дефекта, требующего выполнения лечебной кератопластики. Статья содержит фотоиллюстрации нескольких клинических случаев бактериальных язв роговицы у кошек и собак.

Ключевые слова: роговица, язва роговицы, бактериальный кератит, кератомалация, собака, кошка.

Conservative therapy strategy of bacterial ulcerative keratitis in dogs and cats

J. Yu. Artiushina, PhD in Veterinary Sc., veterinary ophthalmologist (dobro450@mail.ru).

Ophthalmology center of DVM Shilkin A.G. (13/1, Snezhnaya str., Moscow, 129323).

Bacterial ulcerative keratitis are the most common and severe eye diseases in dogs and cats encountered by veterinarians in routine clinical practice. They are difficult to treat, often leads to significant cornea transparency degradation, and if bacterial infection spreading to intraocular structures, they cause complications including purulent endophthalmitis and eye destruction. The article presents data on the etiological factors, clinical symptoms and pathogenesis of bacterial corneal ulcers. This is a review of the bacterial ulcer's conservative treatment options, clinical criteria for the treatment effectiveness, ulcer healing clinical characteristics and requiring ulcer keratoplasty clinical characteristics. The article contains several clinical cases photos of bacterial corneal ulcers in cats and dogs.

Keywords: cornea, corneal ulcer, bacterial ulcerative keratitis, corneal melting, dog, cat.

Сокращения: ВГД — внутриглазное давление, ГКС — глюкокортикостероиды, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЧМН — черепно-мозговые нервы, FeLV — Feline leukemia virus (вирус лейкемии кошек), FIV — Feline immunodeficiency virus (вирус иммунодефицита кошек), FHV-1 — Feline herpesvirus -1 (герпесвирус кошек, вирусный ринотрахеит кошек), FCoV — Feline coronavirus (коронавирусная инфекция кошек); М-СХЛ — Modified Corneal Collagen Crosslinking (модифицированный кросслинкинг роговичного коллагена)

Введение

В фундаментальной монографии «Corneal Ulcer», опубликованной в 2024 году и посвященной проблематике язвенных кератитов, представлено современное международное определение язвы роговицы

(ulcus cornea) — это дефект эпителия роговицы с вовлечением в воспалительный процесс подлежащей стромы, потенциально представляющий собой неотложное состояние, угрожающее зрению [14]. Язва роговицы, осложненная бактериальной микрофлорой — тяжелый воспалительный процесс, характеризующийся присутствием гнойного инфильтрата и разрушением поверхностного эпителия, а также поверхностных, средних и глубоких слоев стромы роговицы. Бактериальные язвы роговицы среди всех патологий глаза характеризуются наибольшей клинической тяжестью и скоротечностью процесса разрушения роговицы [8, 16].

Этиологические факторы

К развитию бактериальных язв роговицы у собак и кошек предрасполагает множество факторов:

ранения, травмы и микротравмы роговицы, различные нарушения вспомогательного аппарата глаз, способствующие хронической травматизации роговицы (дистихиаз, трихиаз, рост эктопической ресницы, энтропион или эктропион век, хронический блефарит, новообразования век), заболевания роговицы, сопровождающиеся ее эрозиванием (кератиты, сухой кератоконъюнктивит, поверхностные дистрофии роговицы), лагофтальм различного генеза (вследствие травм или хирургических вмешательств, паралича ЧМН V, ЧМН VII) или экзофтальмия (сопутствующая росту ретробульбарного новообразования или другой этиологии) [29]. Нерациональная местная медикаментозная терапия ГКС вирусных патологий роговицы (стероидоосложненные формы герпетического FHV-1 кератита кошек) или длительная системная терапия кортикостероидами также предрасполагают к развитию осложненных язвенных дефектов роговицы.

Максимальная вероятность развития бактериальной язвы возникает при микротравмировании роговицы растительным материалом или при ее ранениях когачьими когтями вследствие высокой микробной контаминации повреждений [9, 10]. Хронические патологии роговицы зачастую сопровождаются нарушением стабильности слезной пленки; повреждение гликокаликса эпителиоцитов ослабляет поверхностную систему защиты и способствует адгезии бактерий с последующим развитием бактериального кератита. Поверхностные дистрофии роговицы, особенно у возрастных животных, могут осложняться формированием эрозий, при этом высок риск присоединения вторичной инфекции. При сухом кератоконъюнктивите, помимо дефицита продукции водного слоя слезной пленки, наблюдается нарушение ее состава, снижение концентрации защитных факторов (иммуноглобулинов, лизоцима и др.), увеличивается предрасположенность роговицы к бактериальной инвазии. При блефаритах хроническая бактериальная колонизация кожи век предрасполагает к инфицированию любых микротравм роговицы. Нарушение процесса смыкания век при расстройствах иннервации, травмах или осложнениях после хирургических вмешательств, выраженный экзофтальм с неполным смыканием век также представляют собой факторы риска развития кератита и бактериальной язвы роговицы.

Клинические симптомы

Симптомы бактериальной язвы роговицы у кошек и собак разнообразны, но чаще всего отмечают фотофобию, блефароспазм, гиперемию конъюнктивы, слезотечение или присутствие слизисто-гнояного отделяемого из глазной щели, выраженный болевой синдром. Клинические проявления зависят от длительности течения заболевания, патогенности микроорганизмов, интенсивности поражения роговицы. Бактериальная язва роговицы характеризуется наличием гнойного инфильтрата с язвенным

дефектом. Язва может иметь различный размер, форму и глубину поражения, ровные или значительно инфильтрированные края. Изъязвление может располагаться в любой части роговицы, но чаще наблюдается в центральной зоне, где характеризуется более тяжелым течением и труднее поддается терапии. Цвет инфильтрата, окружающего бактериальную язву, зависит от интенсивности клеточной инфильтрации: от серовато-белого при умеренной лейкоцитарной инфильтрации, до бело-желтого при активной гнойной инфильтрации (рис. 1). При переходе воспалительного процесса на глубже лежащие оболочки глаза — радужку, цилиарное тело — развивается передний увеит (кератоирит, кератоиридоциклит) (рис. 2). Радужная оболочка и цилиарное тело подвергаются действию токсинов, проникающих из патологического очага роговицы во влагу передней камеры. Может наблюдаться миоз зрачка, отек и изменение цвета радужной оболочки, отложение преципитатов, появление фибрина во влаге перед-

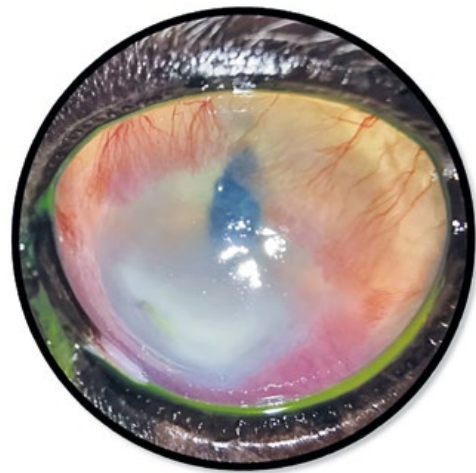


Рис. 1. Бактериальная язва роговицы у кошки. Выраженная лейкоцитарная инфильтрация и васкуляризация роговицы

Bacterial corneal ulcer in a cat. Severe cornea leukocyte infiltration and vascularization

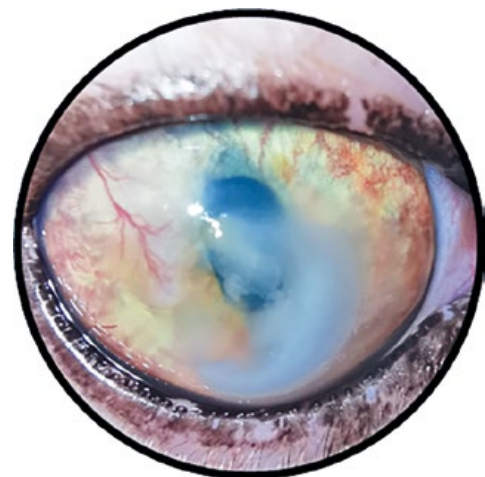


Рис. 2. Бактериальная язва роговицы, передний увеит у кошки

Bacterial corneal ulcer, anterior uveitis in a cat

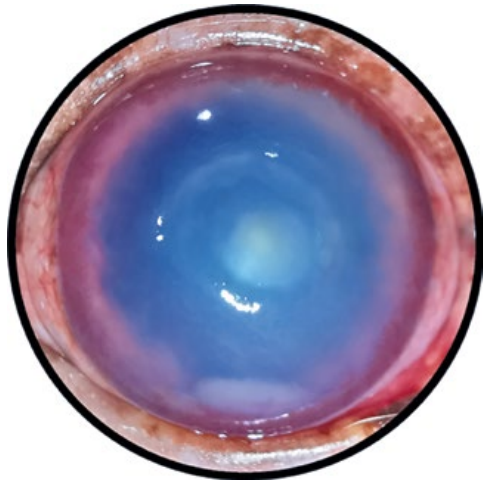


Рис. 3. Бактериальная язва роговицы, гипопион у собаки
Bacterial corneal ulcer, hypopyon in a dog

ней камеры. При глубоких бактериальных язвах роговицы возможно формирование гипопиона (рис. 3), который литически воздействует на эндотелий и десцеметову мембрану, что ускоряет развитие перфорации роговицы [3].

Острое течение гнойной язвы роговицы — наиболее тяжелая форма заболевания; сопровождается быстрым развитием осложнений и в основном возникает при травматическом повреждении роговицы. Язвенный дефект часто имеет гнойную инфильтрацию на дне, прогрессирует по площади и вглубь стромы, вплоть до формирования десцеметоцеле и перфорации. Гистологически острое течение язвы роговицы представляет собой колликовационный некроз стромы роговицы под действием токсинов и протеолитических ферментов, продуцируемых микроорганизмами.

На фоне хронических воспалительных заболеваний глаза развитие бактериальной язвы роговицы характеризуется субклиническим началом и посте-

пенным прогрессированием отклонений, умеренно выраженной воспалительной реакцией, усиливающейся по мере разрушения роговицы.

При смешанной вирусно-бактериальной инфекции, как это наблюдают у кошек в случаях герпетического поражения роговицы (FHV-1), герпетические изъязвления роговицы протекают с присоединением вторичной бактериальной инфекции, чаще стафилококков и стрептококков [30]. Подобные процессы сопровождаются снижением иммунных реакций в тканях на фоне герпетической инфекции, характеризуются скоротечностью и имеют большое количество осложнений, вплоть до кератомалиции, перфорации и развития гнойного эндофтальмита.

Скорость развития гнойно-воспалительного процесса в роговице зависит от патогенности микрофлоры, колонизирующей дефект. Большую клиническую ценность представляют результаты исследования опубликованного в 2024г., проведенного в 2012–2019 годах ветеринарными специалистами Утрехтского университета Нидерландов у собак и кошек имевших стромальные язвы роговицы [28]. По данным исследования, у собак, проходивших лечение с осложненными язвами роговицы, наиболее часто регистрировались бактериальные изоляты: *Staphylococcus* spp (47,2 %), *Streptococcus b*-гемолитический (24,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* (10,1 %). Другие микроорганизмы (*E. coli*, *Fusobacterium* spp, *Mycoplasma* spp, *Corynebacterium* spp, грамположительные и грамотрицательные палочки, грамположительные анаэробные кокки) составляли 18,0 %. У кошек, имевших осложненные язвы роговицы, наиболее часто регистрировались изоляты бактерий: *Staphylococcus* spp (*Staphylococcus felis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudointermedius*) (61,5 %), *Streptococcus canis* (15,4 %). Другие микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma* spp, Грамположительные анаэробные кокки) составляли 23,1 % (рис. 4).



Рис. 4. Микробные изоляты, выделенные из стромальных язв роговицы кошек и собак. (диаграмма выполнена автором статьи по данным Verdenius C.Y., Broens E.M., Slenter I.J.M., Djajadiningrat-Laanen S.C. [28] Microbial isolates from stromal corneal ulcers of cats and dogs. [article author diagram, according to Verdenius C.Y., Broens E.M., Slenter I.J.M., Djajadiningrat-Laanen S.C. [28]

По данным опубликованного в 2023 году международного исследования, проведенного совместно ветеринарными специалистами США и Сербии, у собак, имеющих стромальные язвы роговицы, преимущественно регистрировались бактериальные изоляты *Staphylococcus* spp (до 50 % случаев), *Pseudomonas aeruginosa*, грамотрицательные палочки, коагулазонегативные стафилококки и *Streptococcus canis* [20].

Быстро прогрессирующее развитие гнойной язвы (в течение 24...72 ч от возникновения первичного дефекта) характерно для инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, б-гемолитическим *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*. Постепенно прогрессирующее развитие гнойной язвы роговицы (в течение 7...20 дней от возникновения первичного дефекта) характерно для инфицирования *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus pseudintermedius*), *Streptococcus* spp, *Corynebacterium* spp, *Fusobacterium* spp.

Нарушение целостности эпителия роговицы — один из ведущих факторов риска развития бактериальной язвы роговицы. Также клинически важной является способность некоторых патогенных микроорганизмов к формированию биопленок, регулирующих плотность клеток бактериальной популяции и продукцию внеклеточных факторов патогенности для преодоления систем иммунной защиты организма. Биопленка представляет собой структурированное сообщество микроорганизмов, встроенное в синтезируемый ими экзополимерный матрикс и прикрепленное к роговице (рис. 5). Компоненты биопленки — вода, экзополисахариды (декстран, гиалуроновая кислота и др.), матричные белки, липиды и внеклеточная ДНК. Биопленка обеспечивает наилучшие условия для агрегации, адгезии, интенсивного размножения микроорганизмов и их инвазии в роговицу. Кроме того, биопленка обеспечивает транспорт экзотоксинов, защищает микроорганизмы от окружающей среды и влияния клеток иммунной системы макроорганизма. Структура и свойства биопленки повышают устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам и антисептикам. Действуя как диффузный барьер, она ограничивает проникновение антибиотика в бактериальные клетки, способствует связыванию или инактивации антибактериального вещества. Феномен биопленок является ведущей причиной антибиотикорезистентности [23].

Среди патогенной микрофлоры, колонизирующей дефекты роговицы у собак и кошек, особо высокой вирулентностью и устойчивостью обладает грамотрицательная аэробная палочковидная бактерия, обитающая в воде и почве — *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка). К феноменам высокой вирулентности и устойчивости данного возбудителя относят синтез биопленки, наличие систем экскреции в виде специфических «молекулярных шприцов» (рис. 6), обеспечивающих выведение экзоэнзимов (экзотоксинов) из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию непосредственно в клетки роговицы (рис. 7), и специфические эффлюксные



Рис. 5. Принципиальное строение биопленки: Клетки микроорганизмов — Матрикс (флуоресцентная микроскопия)

The basic structure of a biofilm: Cells of microorganisms - Matrix (fluorescence microscopy)

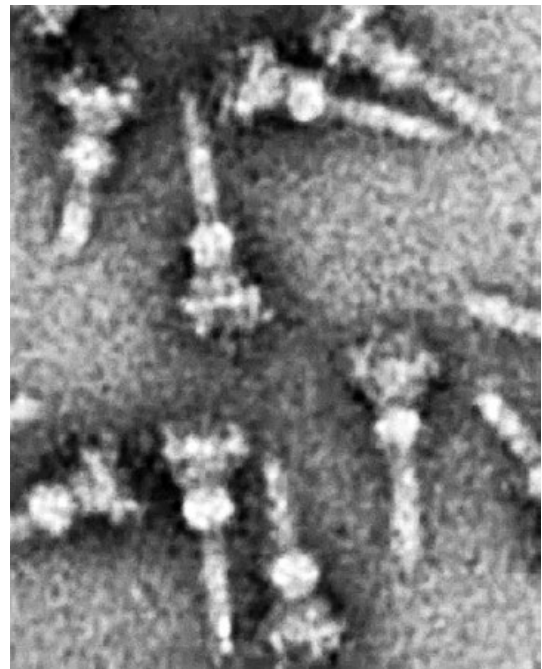


Рис. 6. «Молекулярные шприцы» *P. aeruginosa* для введения экзоэнзимов (экзотоксинов) из бактериальной клетки в клетки роговицы (электронная микрофотография)

***P. aeruginosa* needle complex translocating apparatus that are translocated exoenzymes and toxins from the bacterium to the host cell (electron micrograph)**

насосы — трансмембранные белковые комплексы, встроенные в мембрану бактериальной клетки (рис. 8) и обеспечивающие механизм снижения внутриклеточной концентрации лекарственного вещества за счет его активного выведения из клетки [27].

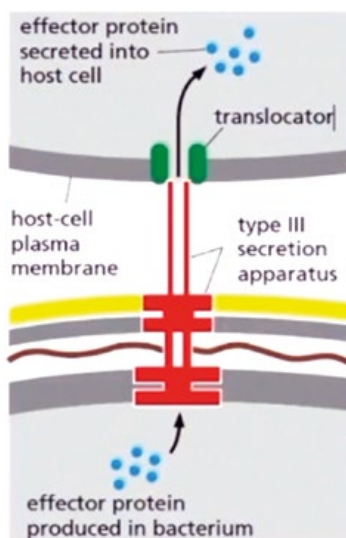


Рис. 7. Схематическое изображение «молекулярного шприца» *P. aeruginosa* (*translocator* — *транслокатор*; *type III secretion apparatus* — *секреторный аппарат III типа*; *effector protein secreted into host cell* — *эффекторный белок, секретированный в клетку-хозяина*; *host cell plasma membrane* — *плазматическая мембрана клетки-хозяина*; *effector protein produced in bacterium* — *эффекторный белок, вырабатываемый бактерией*)

Schematic representation of the *P. aeruginosa* needle complex

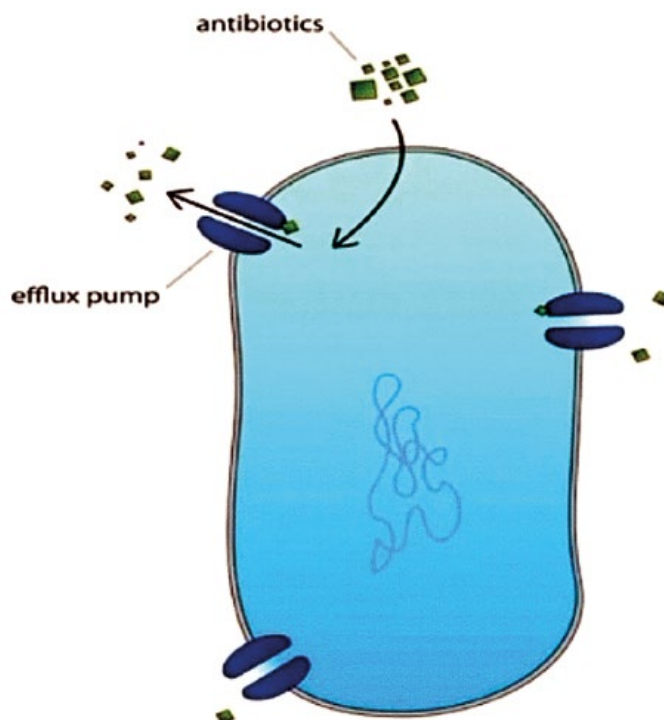


Рис. 8. Схематическое изображение эффлюксных насосов бактериальной клетки (*antibiotics* — *антибиотик*; *efflux pump* — *эффлюксный насос*)
Bacteria cell efflux pumps scheme

Патогенез

Гнойный кератит развивается при ингибировании микроорганизмами факторов естественной антимикробной защиты поверхности глаза. При нарушении целостности роговицы в результате ее повреждения происходит адгезия бактерий к поврежденным эпителиальным клеткам или к строме по краям дефекта. Адгезины бактерий взаимодействуют с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности эпителия роговицы, происходит колонизация элементов внеклеточного матрикса с образованием биопленки. Нарушаются нормальные свойства эпителия, он отслаивается и эрозируется. Далее происходит инвазия бактерий в строму роговицы, высвобождение бактериальных протеаз (металлопротеиназ и др.), что приводит к «расплавлению» межклеточного матрикса и коллагеновых фибрилл. При отсутствии терапии антимикробными препаратами микроорганизмы продолжают размножение и проникают в более глубокие слои стромы роговицы. Это активирует местные защитные воспалительные клетки в области первичного очага инфекции, происходит процесс хемотаксиса нейтрофилов к области бактериальной пролиферации. При этом увеличивается высвобождение бактериальных протеаз, цитокинов, лейкотриенов и др. Миграция макрофагов в роговицу для удаления бактерий и разрушенных нейтрофилов сопровождается выраженным воспалением ее стромы, протеолизисом и колликвационным некрозом [3, 18]. Колликвационный некроз в очаге язвенного дефекта проявляется пролабированием



Рис. 9. Схема развития язвы роговицы [3]
Corneal ulcer development diagram [3]

лизированной ткани роговицы, смешанной со слизисто-гнойным отделяемым, что свидетельствует о ее ферментативном разрушении, гидролизе клеточных мембран и гибели клеток (рис. 9).

Диагностика

Методы диагностики язв роговицы включают в себя: осмотр, биомикроскопию, пробу с окрашиванием флюоресцином, измерение ВГД, фоторегистрацию в динамике. При исследовании роговицы определяют глубину, размер, интенсивность и характер инфильтрированного края дефекта. Оценивают степень истончения роговицы, наличие васкуляризации, присутствие отека эндотелия и преципитатов роговицы.

Важная роль отводится лабораторному исследованию. Наиболее обоснованный подход к терапии бактериальной язвы роговицы состоит в определении возбудителя с помощью микробиологического метода лабораторной диагностики. Материал берут без применения местного анестетика, стерильным тампоном с поверхности и краев язвенного дефекта роговицы, избегая контакта с конъюнктивой, краями век и шерстью животного. Тампон помещают в специальную лабораторную пробирку с транспортной средой. Выполняют посев на элективные питательные среды с исследованием выделенной микрофлоры на чувствительность к антибиотикам. До получения результатов исследования лечение проводят препаратом с наибольшим спектром действия, в дальнейшем корректируя терапию.

Однако в случаях, когда врач технически или финансово ограничен в проведении лабораторной диагностики, выбор терапии основывается на предполагаемой этиологии и клинических проявлениях патологического процесса. При регистрации бактериальной язвы роговицы антибиотикотерапию начинают неотложно с учетом клинических симптомов заболевания и вероятного спектра возбудителей: применяют инстилляцию антимикробных препаратов широкого спектра действия. В подобных случаях мазок с язвенного дефекта для исследования культур не выполняют.

Бактериологический метод диагностики особенно показан при наличии бактериальной язвы с длительным течением и низким ответом на ранее назначенную терапию антимикробным препаратом широкого спектра действия. Благодаря результатам бакисследования врач может модифицировать дальнейшее лечение.

Стратегия консервативной медикаментозной терапии

Медикаментозная терапия имеет высокий потенциал как в консервативном лечении осложненных бактериальных язв, так и в случаях, требующих подготовительной форсированной антимикробной

терапии гнойного кератита перед выполнением лечебной кератопластики. В качестве начальной эмпирически подобранной терапии рекомендована комбинация нескольких антимикробных средств, которые создают взаимоусиливающий эффект. В экспериментальных исследованиях было показано, что в отношении снижения численности бактерий местная инстилляционная антимикробная терапия более эффективна, чем их субконъюнктивальное введение. Субконъюнктивальные инъекции антимикробного вещества создают краткие пики его бактерицидного эффекта, снижающегося в 3 раза в течение нескольких последующих часов, в то время как форсированная инстилляционная антимикробная терапия обеспечивает стабильную концентрацию в роговице и высокий бактерицидный эффект. При высоких концентрациях антимикробного вещества в роговице, эндотоксины микроорганизмов синтезируются в меньшем объеме [13].

Методом форсированных инстилляций достигается наиболее эффективная терапевтическая концентрация антибиотика в роговице. В ветеринарных источниках даны общие рекомендации о более частом (1 раз в 1...3 ч) применении антимикробных глазных капель при тяжелых бактериальных язвах роговицы [16, 20, 22, 24], при этом успешность подобной форсированной терапии составляет 70...75 % [22]. В медицине человека применяют несколько схем пульс-терапии в виде инстилляций капель для создания нагрузочной дозы антимикробных препаратов:

- первые сутки — первые 2 ч инстилляцию выполняют каждые 15 мин, затем каждый час. Со вторых суток — инстилляцию каждые 2 ч;
- первые сутки — выполняют инстилляцию 5 капель антибиотика за 5 мин, далее каждые 15...30 мин (не реже 1 раза в час) в последующие 6 ч, затем до конца вторых суток — каждые 1...2 ч.

При наблюдаемой положительной динамике с третьих суток число инстилляций глазных антимикробных капель поэтапно снижают до 4...5 раз в сутки. Именно частота и систематичность инстилляций обеспечивает высокую терапевтическую концентрацию лекарственных веществ в роговице и влаге передней камеры в первые дни лечения; затем кратность инстилляций снижают для уменьшения риска побочных эффектов, цитотоксичности и возникновения резистентности микрофлоры [6, 21].

Средства местной терапии

Фторхинолоны III и IV поколения традиционно остаются препаратами выбора для эмпирически проводимой местной антимикробной терапии, т. к. хорошо проникают в роговицу и влагу передней камеры длительно сохраняя высокую терапевтическую концентрацию в тканях глаза, имеют широкий спектр антимикробной активности (активны против многих грамположительных и некоторых грамотри-

цательных микроорганизмов) [26]. Согласно результатам исследований, выполненных ветеринарными специалистами, именно фторхинолоны оказывают высокое антимикробное действие на большинство микробных изолятов (левофлоксацин, офлоксацин, энрофлоксацин, марбофлоксацин) [20, 28].

При осложненных бактериальных язвах роговицы наиболее часто применяют глазные капли офлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина. В экспериментальных исследованиях установлено, что среди перечисленных фторхинолонов левофлоксацин показал наименьшую цитотоксичность в отношении кератоцитов и клеток эндотелия роговицы [15, 26]. Левофлоксацин имеет близкий к нейтральному pH (6,5), что не вызывает осаждения активного вещества на конъюнктиве и роговице. При его использовании частота побочных эффектов низкая, и в основном они носят преходящий характер. Левофлоксацин высоко эффективен и в отношении мультирезистентных изолятов, обеспечивая высокий уровень эрадикации бактерий в течение короткого курса лечения [11].

Наряду со фторхинолонами при гнойных язвах роговицы используют бактерицидные антибиотики группы **аминогликозидов**. Зарубежные ветеринарные специалисты широко применяют амикацин, эффективный в случаях присутствия гентамицин-резистентной флоры [20]. В России доступны к применению растворы глазных капель тобрамицина и нетилмицина, активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов. В частности, нетилмицин — аминогликозид III поколения, в максимальной концентрации обладает высоким бактерицидным действием. Нетилмицин нарушает барьерные функции клеточных мембран бактерий, вызывая их гибель; активен против грамотрицательных микроорганизмов и метициллин-резистентных грамположительных бактерий.

Цефалоспорины имеют широкий спектр антимикробной активности в отношении грамположительных микроорганизмов. Обладают синергической бактерицидной активностью с фторхинолонами. Используются чаще в виде фортифицированного раствора глазных капель, приготовленного ex tempore индивидуально для пациента: в разведении лиофилизированного порошка цефазолина или цефтриаксона с раствором препарата искусственной слезы до итоговой концентрации = 33 мг/мл (3,3%-й раствор), который можно сохранять в холоде до 28 дней [24] или путем разведения 500 мг цефазолина в 10,0 мл воды для инъекций (50 мг/мл) с последующим хранением готового раствора в холоде сутки [2].

В качестве местной форсированной политерапии часто применяют комбинацию двух групп антибактериальных средств с взаимоусиливающим антимикробным эффектом: фторхинолонов и аминогликозидов, цефалоспоринов и аминогликозидов, фторхинолонов и цефалоспоринов. В некоторых случаях используют препараты всех трех групп одновременно.

«Старт» антимикробной терапии язвы роговицы, если есть подозрение на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, проводят инстилляциями преимущественно препаратов двух групп — фторхинолонов и аминогликозидов в сочетании с инстилляциями глазных капель антисептиков. При отрицательной динамике язвенного дефекта в течение двух суток на фоне форсированной консервативной терапии проводят хирургическое лечение.

Применение глазных капель **антисептиков** (пиклоксидина гидрохлорид, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний 0,01%-й раствор) дополняет местную антимикробную терапию, усиливая эффективность антибиотиков местного действия в три раза, поскольку антисептики способствуют повышению проницаемости клеточной стенки бактерий, и к ним не развивается микробная резистентность. Результат достигается за счет постоянного поддержания минимальной ингибирующей концентрации антимикробного препарата в роговице и слезе с помощью форсированных инстилляций в определенном режиме [11].

Тетрациклины наряду с широким бактериостатическим действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии, обладают иммуномодулирующей, противовоспалительной и антиколлагеназной активностью. Следует учесть, что при бактериальных язвах роговицы в местной терапии стараются избегать применения антимикробного препарата в форме 1%-й глазной мази тетрациклина, поскольку данная лекарственная форма не позволяет создать необходимую «усиленную» концентрацию антибиотика в ткани роговицы и влаге передней камеры. Кроме того, мазь затрудняет проникновение препаратов в виде капель в роговицу, а при глубоких дефектах вазелиновая основа может способствовать развитию переднего увеита [24].

Местное применение **аутологичной/гетерологичной сыворотки** при тяжелых заболеваниях глазной поверхности значительно повышает эффективность консервативной терапии. Антипротеазная активность сыворотки выше, чем у 10%-го раствора ацетилцистеина, который также может применяться при процессах кератолизиса. Сыворотка хорошо переносится пациентами, обладает широким спектром антипротеазной активности в отношении классов как сериновых протеаз, так и матриксных металлопротеиназ [4, 24]. Она содержит компоненты, участвующие в пролиферации, миграции и дифференцировке эпителиоцитов глазной поверхности, оказывает трофический эффект на пролиферацию эпителиоцитов в роговице и лимбе. Состав сыворотки схож с составом слезной жидкости, содержит эпителиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста фибробластов, витамин А и множество других компонентов. Эпителиальный фактор роста ускоряет процесс миграции эпителиоцитов и тормозит процесс апоптоза, трансформирующий фактор роста фибробластов участвует в восстановлении эпителия и стромы роговицы, а его концентрация

в сыворотке в три раза выше, чем в слезе. Витамин А нормализует тканевый обмен, участвует в окислительно-восстановительных процессах, усиливает процесс деления эпителиальных клеток, тормозит процессы кератинизации, предотвращает десквамацию эпителия [7].

Существует множество методик приготовления, хранения и применения аутологичной/гетерологичной сыворотки. Официально утвержденный стандартный протокол ее применения отсутствует даже в медицине человека. Однако общий принцип приготовления и использования сыворотки таков: в асептических условиях, берут 5...6 мл венозной крови у пациента или здорового донора, кровь в пробирке отстаивают 30 мин для формирования сгустка, затем центрифугируют (2700 мин^{-1} , 10 мин); надосадочную часть (сыворотку) собирают и фасуют в одноразовые стерильные шприцы, которые хранят в холоде без замораживания 5...7 суток или с замораживанием в морозильной камере при температуре $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ до 6 месяцев. Известны методики добавления в сыворотку 0,9%-го раствора натрия хлорида для разведения сыворотки до 20%-го раствора [7], антибиотиков (хлорамфеникол 0,25%-й раствор) или антисептиков (бензидиметил-миристоиламино-пропиламмоний 0,01 %-й раствор).

В комплексной терапии осложненных бактериальных язв роговицы инстилляцией сыворотки можно выполнять каждые 2 ч, последовательно сочетая с местными антимикробными препаратами [18]. Таким образом, высокая лечебная эффективность, малая материальная затратность и относительная простота приготовления аутологичной/гетерологичной сыворотки позволяют ее широко использовать при терапии бактериальных язв роговицы.

В случаях осложнения гнойной язвы роговицы реакциями со стороны передней камеры в виде клеточных преципитатов на эндотелии, формированием гипопиона и иридоциклита, вызванными действием токсинов, в местную терапию включают инстилляцию мидриатика короткого действия, который применяют 2 раза в сутки (тропикамид 0,5...1,0 %; фенилэфрина гидрохлорид 10 %), что позволяет снизить боль и предотвратить образование задних синехий. На фоне развитой гнойной язвы и иридоциклита также может наблюдаться офтальмогипертензия, обусловленная трабекулитом вследствие воздействия инфекционных агентов [8]. Пациентам с бактериальными язвами рекомендованы регулярные измерения ВГД, и при наличии офтальмогипертензии применяют местные гипотензивные препараты — селективный ингибитор карбоангидразы II (дорзоламида гидрохлорид 20 мг/мл), бета-адреноблокатор (тимолола малеат 0,5 %) или комбинированные препараты.

Следует особо отметить, что применение местных нестероидных противовоспалительных средств выражено замедляет процесс реэпителизации дефектов роговицы, поэтому применение их возможно только после полной эпителизации дефекта

и под динамическим контролем целостности роговицы. Кортикостероидные глазные капли (или комбинированные офтальмологические средства, содержащие кортикостероид) выражено задерживают реэпителизацию, способны привести к бурно прогрессирующим некротическим поражениям роговицы, распространению инфекции вследствие местной иммуносупрессии, развитию перфорации роговицы за счет ингибирования синтеза коллагена, что предрасполагает к кератомалиции [17].

Местная репаративная терапия при осложненных язвах роговицы рекомендована с первых суток лечения. В очаге некробиотических изменений препараты данной группы поддерживают жизнеспособность обратимо измененных клеток за счет активации внутриклеточного метаболизма и обеспечения стабильности клеточных мембран.

В клинической практике широко используют декспантенол 5%-й глазной гель, комплекс сульфатированных гликозаминогликанов и хондроитина сульфата, комплекс гиалуроната натрия, D-пантенола и натрия хондроитина сульфата. В остром периоде данные препараты применяют до 8...10 раз в сутки, с постепенным снижением кратности применения по мере реэпителизации язвенного дефекта.

Системная терапия

«Золотым стандартом» лечения осложненных бактериальных язв роговицы является комплексный подход в антимикробной медикаментозной терапии, особенно при значительном поражении стромы, риске развития перфорации, формировании гипопиона, иридоциклите.

Большой потенциал в качестве дополнительной терапии осложненных язв роговицы имеет **доксциклин**. Наряду с бактериостатическим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, он обладает антиколлагеназной активностью. Пероральное применение доксициклина (10 мг/кг, один раз в сутки) как ингибитора матриксных металлопротеиназ широко используют при язвах, осложненных кератолизом. Проникновение тетрациклинов внутрь глаза очень незначительное, вне зависимости от способа введения. При системном применении более высокие концентрации препарата достигаются в слезе у собак, чем у кошек. Доксициклин не всегда создает устойчиво высокую концентрацию в слезе, следовательно, более прогнозируемого антиколлагеназного действия можно достичь при инстилляциях сыворотки крови [24].

Большинству системных антибиотиков не удается достичь терапевтических концентраций в аваскулярной роговице или в слезе. Однако при имеющейся значительной васкуляризации роговицы их эффективность повышается [24]. Системное применение антимикробного препарата особенно показано при гнойных язвах, угрожающих развитием перфорации. Преимущественно применяются **фторхинолоны**

и *цефалоспорины III поколения*. Предпочтение отдают препаратам группы фторхинолонов, имеющим высокую эффективность в слезе и внутриглазной жидкости, снижающим выработку токсинов и провоспалительных продуктов бактерий [26]. Они активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов и *P. aeruginosa*, но малоэффективны в отношении анаэробов. Следует помнить, что фторхинолоны с осторожностью назначают котят и щенкам до возраста 12 мес, а у кошек доза фторхинолона более 5 мг/кг массы тела может стать причиной токсической дегенерации сетчатки.

Системное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при наличии язвенных дефектов позволяет снизить боль от раздражения нервов роговицы и течения реактивного переднего увеита, уменьшить лейкоцитарную инфильтрацию роговицы и сопутствующую кератомалицию [24]. Однако при глубоких дефектах стромы данные препараты проникают в роговицу из внутриглазной влаги, при этом выражено замедляя процессы реэпителизации и васкуляризации.

В качестве дополнительного парахирургического метода лечения бактериальных язв роговицы, осложненных кератомалицией, используют **кросслин-кинг роговичного коллагена** — малоинвазивный метод лечения при имеющейся глубине поражения роговицы от 1/3 до 2/3 стромы. Антибактериальный эффект обусловлен действием рибофлавина и ультрафиолетового излучения. При фотоактивации рибофлавина высвобождаются активные формы кислорода, негативно воздействующие на нуклеиновые кислоты и клеточные мембраны микроорганизмов. Выраженным антимикробным действием обладает также ультрафиолетовое излучение, повреждающее нуклеиновые кислоты микроорганизмов и нарушающее их размножение [25]. При кросслинкинге повышается устойчивость стромы роговицы к действию протеолитических ферментов за счет увеличения количества интра- и интерфибрилярных ковалентных связей межклеточного матрикса, что обуславливает стабилизирующий эффект при прогрессирующем расплавлении роговицы [19, 22, 25]. В клинической практике для терапии осложненных бактериальных

язв нами не редко используется М-СХЛ с экспресс-инстилляцией раствора антибиотика. Модифицированный кросслинкинг является перспективным методом лечения гнойных язв роговицы в случае слабого эффекта от медикаментозной терапии. Кроме того, его применяют для подготовки к кератопластике, с целью снижения выраженности воспаления и сокращения риска рецидива инфекционного процесса в послеоперационном периоде [1, 5]. Он позволяет создать высокую антимикробную концентрацию лекарственного вещества в патологическом очаге и повысить биомеханическую устойчивость роговицы за счет дегидратационного эффекта. Протокол М-СХЛ кросслинкинга включает в себя попеременные инстилляции 0,1%-го раствора рибофлавина (1 капля в 2 мин) и антимикробного препарата широкого спектра действия (тобрамицин 0,3 %, моксифлоксацин 0,5 %) (1 капля в 3...5 мин) в течение 30 мин. Параметры М-СХЛ, проводимого в нашем центре пациентам с осложненными язвами роговицы прибором "УфаЛинк" : длина волны =370 нм; интенсивность облучения =30 мВт/см²; время экспозиции- 3 минуты [5]. Выполнение кросслинкинга обеспечивает антимикробный эффект, усиливает биомеханическую прочность роговицы, повышает ее устойчивость к бактериальным ферментам, уменьшает отечность роговицы и признаки воспаления. Проведение кросслинкинга (рис. 10) позволяет уменьшить осложнения бактериальных язв и снизить число пациентов, которым необходимо выполнение лечебной кератопластики.

Критерии эффективности терапии бактериальной язвы роговицы

Основные критерии эффективности проводимой терапии включают в себя: уменьшение проявлений боли, снижение воспалительных процессов в роговице и передней камере, ослабление вторичных отклонений (реактивного увеита, офтальмогипертензии), процессы реэпителизации дефекта. При положительной динамике на фоне терапии поэтапно снижают кратность инстилляций анти-



Рис. 10. Этапы заживления глубокой септической язвы после проведения М-СХЛ у собаки [5]
Healing stages of a deep septic ulcer after M-CXL in a dog [5]

микробных препаратов, сыворотки и репарантов роговицы, завершают применение мидриатика или местной гипотензивной терапии.

На фотоиллюстрациях (рис. 11...15) представлены несколько клинических случаев бактериальных язв роговицы у кошек и собак. Животным было выполнено консервативное лечение с учетом схем терапии, рассмотренных в данной публикации. По результатам проведенного первичного осмотра пациентам было рекомендовано хирургическое лечение (лечебная кератопластика), от проведения которого владельцы животных отказывались по различным причинам (финансовые ограничения,

наличие у животного тяжелой соматической патологии, значительный возраст животного (13...16 лет). У пациентов наблюдали бактериально осложненные язвенные дефекты роговицы, с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, лизисом, отеком роговицы разной степени выраженности и, преимущественно, обширной васкуляризацией роговицы. Животным проводили эмпирически подобранную консервативную терапию с учетом клинической картины заболевания. По завершении терапии у пациентов наблюдали разнообразные типы заживления язвенных дефектов, в зависимости от тяжести исходного процесса: заживление с восстановлением



Рис. 11. Этапы заживления бактериальной язвы роговицы. Кошка, британская короткошерстная, возраст 3 года. Фото глаза до терапии, далее на 7-й и 17-й день терапии

Bacterial corneal ulcer healing stages. Cat, British Shorthair, 3 y.o. Eye photo before therapy, on the 7th and 17th days of therapy

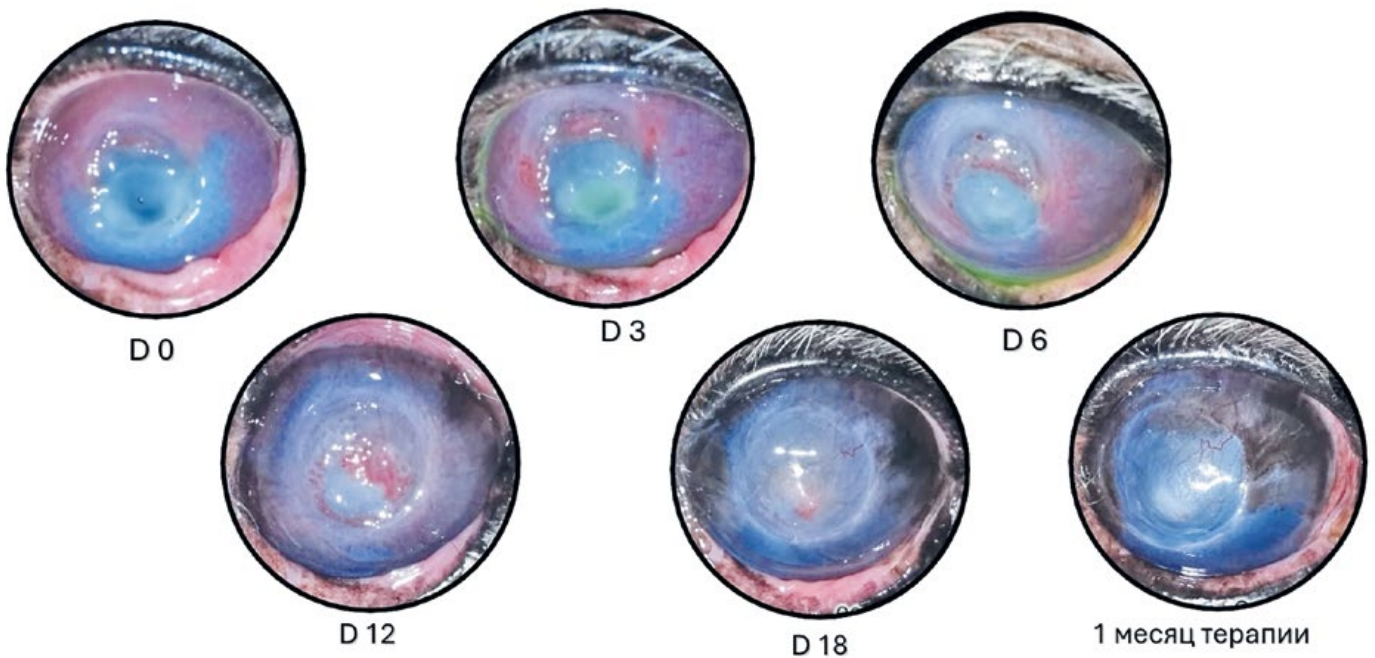


Рис. 12 Этапы заживления глубокой бактериальной язвы роговицы, осложненной кератомалицией. Собака, мальтезе, возраст 16 лет. Фото глаза до терапии, далее на 3-й, 6-й, 12-й, 18-й день терапии и через месяц от начала лечения

Bacterial deep corneal ulcer healing stages with keratomalacia. Dog, Maltese, 16 y.o. Eye photo before therapy, on the 3th, 6th, 12th, 18th and after a month of therapy

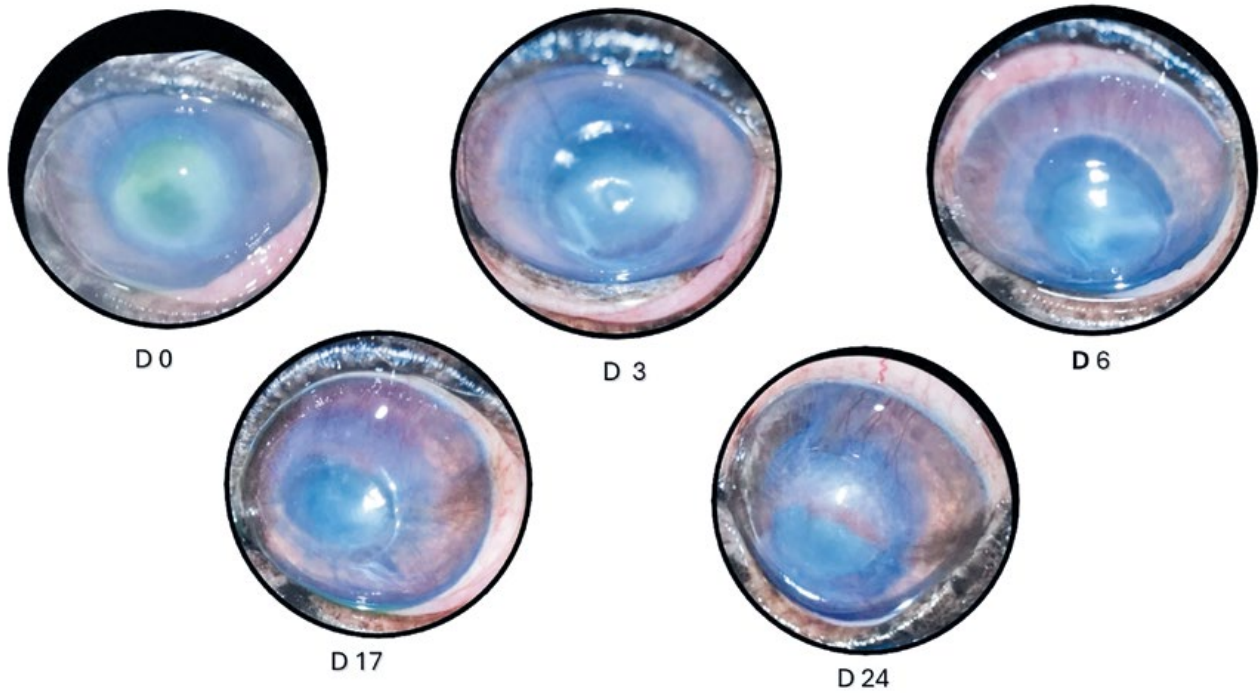


Рис. 13. Глубокая бактериальная язва роговицы, осложненная кератомалацией и обширной лейкоцитарной инфильтрацией. Собака, йоркширский терьер, возраст 13 лет. Фото глаза до терапии, далее на 3-й, 6-й, 17-й и 24-й день терапии

Deep corneal ulcer with keratomalacia and leukocyte infiltration. Healing stages. Dog, Yorkshire Terrier, 12 y.o. Eye photo before therapy, on the 3th, 6th, 17th and 24th day of therapy

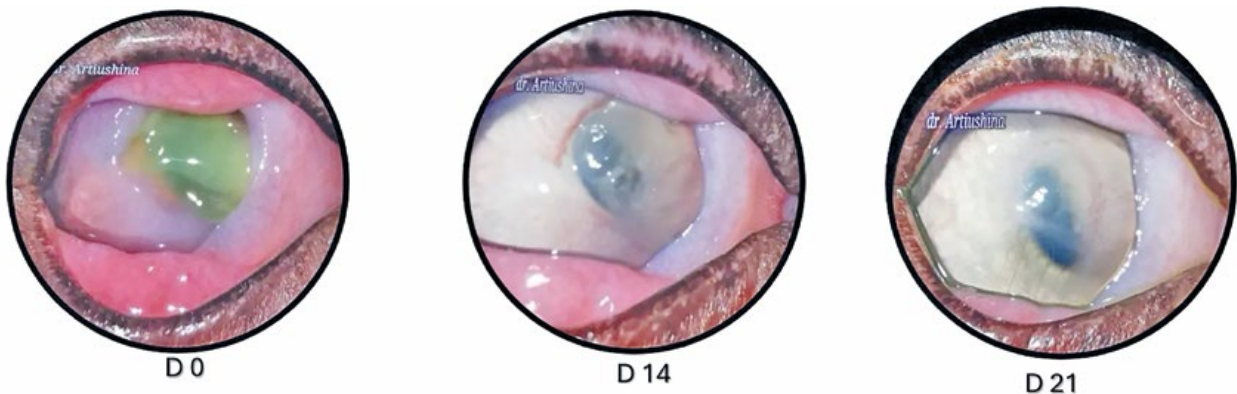


Рис. 14. Глубокая стромальная язва роговицы (смешанная вирусно-бактериальная инфекция), осложненная обширной кератомалацией и увеитом. Кот, метис, возраст 3 года. Животное инфицировано вирусом лейкемии кошек, вирусом иммунодефицита кошек; носитель коронавирусной инфекции кошек. Фото глаза до терапии, на 14-й и 21-й день терапии

Deep stromal corneal ulcer (mixed viral-bacterial infection) complicated by keratomalacia and uveitis. Cat, mixed breed, 3 y.o. The animal is infected with FeLV, FIV, FCoV carrier. Eye photo before therapy, on the 14th and 21st days of therapy

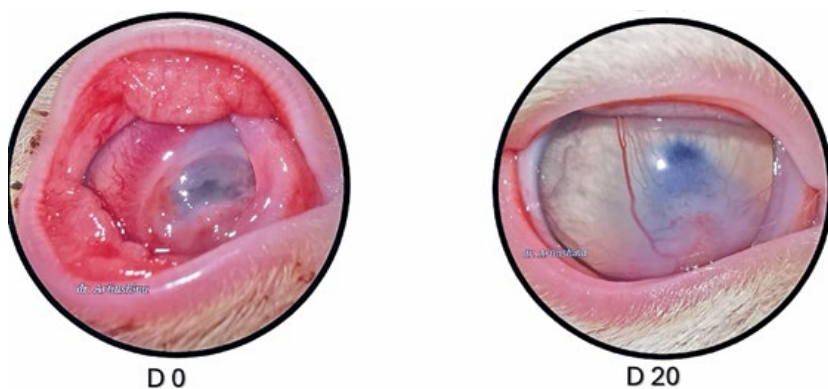


Рис. 15. Глубокая стромальная язва роговицы (смешанная вирусно-бактериальная инфекция), кератомалация, формирование десцеметоцеле. Кот, метис, возраст 5 месяцев. Фото глаза до терапии и на 20-й день терапии

Deep stromal corneal ulcer (mixed viral-bacterial infection), keratomalacia, descemetocoele formation. Cat, mixed breed, age 5 months. Eye photo before therapy and the 20th day of therapy

прозрачности роговицы; заживление со значительным рубцовым помутнением роговицы; заживление язвы с последующим формированием рубцового бельма роговицы, спаянного с радужной оболочкой (*leucoma cornea adhaerens*), не осложненного вторичной глаукомой.

Клинические критерии для хирургического лечения бактериальной язвы роговицы

Клиническими критериями для хирургического лечения бактериальной язвы роговицы являются:

- неконтролируемая прогрессия бактериальной язвы роговицы с отсутствием положительной динамики за 2...3 суток форсированной консервативной терапии;
- тотальное / субтотальное поражение роговицы;
- распространение процесса в сторону лимба и вглубь стромы ($> 50\%$);
- нарастание воспалительной реакции в передней камере (формирование гипопиона);
- прогрессирующий лизис стромы с развитием десцеметоцеле / угроза перфорации роговицы (рис. 16).



Рис. 16. Бактериальная язва роговицы у собаки. Обширная лейкоцитарная инфильтрация роговицы, стромальный лизис, десцеметоцеле, предперфорация.

Bacterial corneal ulcer in a dog. extensive corneal leukocyte infiltration, progressive stromal lysis, with descemetocele development to perforation

Исход бактериальных язв роговицы

В целом, исход тяжелых бактериальных язв роговицы различен. Может наблюдаться как полное заживление с восстановлением прозрачности или рубцовым помутнением роговицы разной степени выраженности, так и прогрессия дефекта до десцеметоцеле, перфорация с формированием рубца роговицы, спаянного с радужной оболочкой (*leucoma cornea adhaerens*), или перфорация роговицы с развитием эндофтальмита/ панофтальмита.

Заключение

Ветеринарному врачу, проводящему общий терапевтический прием, необходимо обладать знаниями и быть подготовленным к лечению бактериальных язв роговицы у собак и кошек, т. к. это заболевание может быстро и тяжело осложняться, вплоть до анатомической гибели глаза. Быстрая прогрессия подобных язвенных дефектов обязывает начинать лечение незамедлительно и комплексно, направляя пациента для дальнейшего лечения к профильному специалисту.

Конфликт интересов

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

Библиография

1. Каспарова, Е.А. Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай. / Е.А. Каспарова, Я. Бяо, О.И. Собкова // Офтальмология. — 2017. — № 1493. — С. 274-277.
2. Каспарова, Е.А. Современные методы лечения гнойных язв роговицы / Е.А. Каспарова // Вестник офтальмологии. — 2016. — № 132(5). — С. 125-135.
3. Каспарова, Е.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация / Е.А. Каспарова // Вестник офтальмологии. — 2015. — № 131(5). — С. 687-697.
4. Кулягина, Ю.И. Обоснование эффективности применения аутосыворотки крови при язвенных поражениях роговицы и синдроме слезной дисфункции у мелких домашних животных: выпускная квалификационная работа / Ю.И. Кулягина. — М.: Копирка, 2018. — 73 с.
5. Лукашина, У.Э. Применение новых технологий кросслинкинга в терапии тяжелых патологий роговицы различной этиологии у собак и кошек / У.Э. Лукашина, Ю.Ю. Артюшина // Российский ветеринарный журнал. — 2021. — №3. — С. 14-24.
6. Майчук, Ю.Ф. Терапевтический алгоритм при инфекционной язве роговицы / Ю.Ф. Майчук // Вестник офтальмологии. — 2000. — № 116 (3). — С. 35-37.
7. Поздеева, Н.А. Применение аутологичной сыворотки при заболеваниях глазной поверхности / Н.А. Поздеева, Л.Н. Доментьева, А.Ю. Васильева, В.Н. Овчинникова // Практическая медицина. — 2014. —1(77) — С. 111-115.
8. Степанов, В.К., Комплексный подход к лечению гнойных поражений роговицы / В.К. Степанов, В.М. Малов, В.И. Глазунова // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2004. -№1 — С. 111-113.
9. Шилкин, А.Г. Гнойные язвы роговицы у собак и кошек / А.Г. Шилкин // Ветеринария. — 2004. — № 5. — С. 53-55.
10. Шилкин, А.Г., Хирургическое лечение язв и травматических поражений роговицы / А.Г. Шилкин, Д.А. Ротанов, Д.В. Гончаров // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. — 2010. — № 1. — С. 17-19.
11. Яни, Е.В. Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы / Е.В. Яни, В.А. Голикова // Офтальмология. — 2020. — № 17(4). — С. 796-803.

Полный библиографический список см. на сайте издательства <http://logospress.ru>

Альтернативные и нетрадиционные подходы к терапии клинического эндометрита коров

А.В. Санин, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. клеточного иммунитета (saninalex@inbox.ru);
А.Н. Наровлянский, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. цитокинов (narovi@yandex.ru);
А.В. Пронин, доктор биологических наук, профессор, зам. директора по научной работе (proninalexander@yandex.ru),

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (123098, РФ, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18).

Эндометрит — одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, приводящее к снижению молочной продуктивности коров и нарушению их воспроизводительной функции. Терапия эндометрита должна быть комплексной и направленной на все стороны патологического процесса. Традиционно наиболее широко применяют антибиотики наряду с гормональными препаратами. Однако подобная терапия может сопровождаться известными негативными последствиями. Поскольку полностью отказаться от антибиотиков пока практически нереально, многие авторы рекомендуют подключать к схеме терапии эндометритов как препараты, стимулирующие метаболические процессы в организме и снижающие возможное токсическое воздействие антибиотиков и гормональных препаратов, так и различные физиотерапевтические методы, что позволяет сократить сроки терапии и повысить ее эффективность. Для этой цели рекомендуются различные нетрадиционные подходы.

В настоящем обзоре описываются такие методы лечения клинических эндометритов, как лазеро-, бальнео-, озонотерапия, а также акупунктура и тканевая плацентарная терапия. Большинство примененных методик проявляют достаточно высокую терапевтическую эффективность, которая зачастую не уступает эффекту сочетанного применения антибактериальных препаратов и гормональных средств на фоне отсутствия токсичности и других нежелательных побочных явлений. В то же время некоторые методы альтернативной терапии имеют определенные недостатки и ограничения, которые также рассмотрены в настоящей статье.

Ключевые слова: коровы, эндометрит, нетрадиционные методы лечения, иглопунктура, лазеротерапия, озонотерапия, тканево-плацентарная терапия, аргумистин, ПДЭ, гамавит, фоспренил, иммуномодуляторы.

Alternative and non-traditional approaches to the treatment of clinical endometritis in cows

A. V. Sanin, Grand PhD in Biology Sc., professor, head of the Cellular immunity lab. (saninalex@inbox.ru),
A. N. Narovlyanskiy, Grand PhD in Biology Sc., professor, head of the Cytokines lab. (narovi@yandex.ru),
A. V. Pronin, Grand PhD in Biology Sc., professor, deputy director for science (proninalexander@yandex.ru).

N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation (ul. Gamaleya, 18, Moscow, RF, 123098).

Endometritis is one of the most common postpartum uterine infections that causes infertility in dairy cows, as well as production and economical losses. Endometritis therapy should be comprehensive and aimed at all sides of the pathological process. Traditional and most common therapeutic protocols involve antibiotics along with some hormonal drugs. However, such therapy may lead to known negative consequences. Since it is almost impossible to abandon antibiotics, many authors recommend that drugs that stimulate metabolic processes and reduce the possible toxic effect of antibiotics, together with various physiotherapy methods, be included in the comprehensive treatment regimen for endometritis. Various non-traditional approaches are recommended for this purpose.

This review focuses on such methods as laser, balneo, ozone and phytotherapy, acupuncture, as well as tissue placental therapy. Most of the applied techniques show a fairly high therapeutic effectiveness, which is often not inferior to the effect of the combined use of antibacterial drugs and hormonal agents. Another advantage of such a practice is the absence of toxicity and other undesirable side effects. In addition, the use of tissue placental therapy for treatment of postpartum endometritis in cows activates innate immunity, stimulates regenerative processes in affected organs and tissues, and restores reproductive function as well. On the other side some alternative therapy methods have certain disadvantages

Keywords: cows, endometritis, non-traditional methods of treatment, acupuncture, laser therapy, ozone therapy, tissue placental therapy, argumistin, PDE, gamavit, phosprenyl, immunomodulators.

Сокращения: АСД — антисептик-стимулятор Дорогова, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, БАСК — бактерицидная активность сыворотки крови, БАТ — биологически активные точки,

ЛАСК — лизоцимная активность сыворотки крови, НЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение, ПДЭ — плаценты денатурированный экстракт, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ФАНК —

фагоцитарная активность нейтрофилов крови, ЦФ — щелочная фосфатаза.

Введение

Эндометрит, или воспаление слизистой оболочки матки, — одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, приводящее к снижению молочной продуктивности коров и нарушению их воспроизводительной функции [1, 68, 69]. Чаще всего эндометрит развивается как осложнение течения послеродового периода, вызванного инфицированием слизистой оболочки матки патогенной или условно-патогенной микрофлорой на фоне снижения общей резистентности организма [62]. Это заболевание широко распространено в хозяйствах, представляя таким образом серьезнейшую проблему в молочном скотоводстве. По данным многих авторов, заболеваемость коров острым послеродовым эндометритом может достигать 75...80 % от общей численности коров с воспалительной акушерско-гинекологической патологией [53, 54].

Хотя в изучении этиопатогенеза послеродового эндометрита у коров достигнут значительный прогресс, проблема разработки новых и усовершенствование имеющихся методов и средств лечения, и профилактики этой патологии остается высоко актуальной [65].

Большинство специалистов считают, что терапия послеродового эндометрита должна быть комплексной и направленной на все стороны патологического процесса [27, 69]. В настоящее время для лечения эндометрита применяют широкую обойму как этиотропных, так и общестимулирующих лекарственных средств, и физиотерапевтических методов. Главная задача при этом состоит в том, чтобы подавить патогенную микрофлору в очаге воспаления, однако без стимуляции защитных сил организма и активизации регенеративных процессов в пораженном органе лечение может существенно затянуться [63]. Наиболее широко традиционно применяют антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны, а также рекомендуют терапию с использованием гормональных препаратов — эстрадиола, окситоцина, простагландина F_{2α} и др. [5]. Однако длительное применение антибиотиков может приводить к дисбактериозам, а также способствовать привыканию из-за роста распространения устойчивых к антибиотикам микроорганизмов — возбудителей гнойно-катаральных эндометритов у коров [59]. Кроме того, важное значение имеет проблема негативного воздействия антибиотиков на жизнедеятельность молочнокислых бактерий, снижающее качество молочной продукции, а также следует учитывать возможную контаминацию молока и мяса нежелательными лекарственными компонентами [40]. Поскольку полностью отказаться от антибиотиков пока практически нереально, так как на них приходится около 80 % всех применяемых в животноводстве лекарственных средств [25], многие

авторы рекомендуют подключать к схеме терапии эндометритов как препараты, стимулирующие метаболические процессы в организме и снижающие возможное токсическое воздействие антибиотиков и гормональных препаратов, так и различные физиотерапевтические методы, что позволяет сократить сроки терапии и повысить ее эффективность [60, 61, 64...67]. Для этой цели рекомендуются такие нетрадиционные методы лечения, как лазеро-, бальнео-, озono- и фитотерапия, акупунктура, а также тканевая плацентарная терапия.

Однако наилучший эффект достигается при комплексной терапии с применением общеукрепляющих средств и методов, наряду с улучшением условий содержания [3, 4].

Фармакотерапия

Заслуживают внимания данные по испытаниям эффективности при эндометрите коров комплексного препарата аргумистин, в состав которого входят коллоидное серебро и хлорид бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммония. Выбор коллоидного серебра в качестве активного действующего компонента для данного лекарственного средства обусловлен прежде всего тем, что как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы не способны вырабатывать лекарственную резистентность к коллоидному серебру [55]. Высвобождающиеся в процессе окисления на воздухе ионы серебра хорошо сорбируются микробными клетками и проникают внутрь, нарушая функционирование системы транспортных белков и процесса трансляции, что приводит к гибели клетки. Показано также, что ионы серебра способны неспецифически и необратимо связываться со многими молекулярными мишенями прокариот [36]. Второй компонент аргумистина, хлорид бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммония, тоже проявляет антибактериальные свойства — разрыхляя клеточную мембрану, он нарушает ее проницаемость. Вследствие этого аргумистин проявляет высокую бактериостатическую и бактерицидную активность [38]. Продемонстрирована его терапевтическая эффективность при эндометритах у коров. Так, в Алтайском крае были проведены клинические испытания препарата в ФГУП ПЗ «Комсомольское» Павловского района на коровах черно-пестрой породы с острым и хроническим эндометритом. В контрольной группе использовали эндометромаг-био и хинасепт-гель. При лечении коров с острым заболеванием препараты вводили внутриматочно до 4...5 раз в дозе 100 мл; при хронической форме эндометрита — в дозе 70 мл, через день, 3 раза. В результате наибольший процент выздоровления (78,6 %) отмечали у коров опытной группы при остром эндометрите и 87,5 % — при хроническом. Кроме того, в опытной группе получен наибольший показатель оплодотворяемости животных: в течение 90 дней после отела

стельными стали 6 коров, а в контроле — 4 [56]. В аналогичном исследовании, проведенном на той же базе на 114 коровах черно-пестрой породы приобского типа с гнойно-катаральным эндометритом, в качестве препарата сравнения с аргумистином использовали лекарственные средства на основе хлорида бензетония 0,75 мг/мл (в смеси с анаприлином 15 мг/мл) и 8-оксихинолина сульфата 2 мг/мл. Препараты вводили внутриматочно. Терапевтическая эффективность после применения аргумистина составила 89,5 %, тогда как в контрольных группах выздоровело на 7,9 и 23,7 % животных меньше [57]. Показано, что аргумистин в испытанных дозах проявлял некоторые гепатотоксические свойства, хотя появления некротических изменений при этом не было отмечено, и уже через неделю после отмены препарата наблюдалось практически полное исчезновение дистрофических изменений [30].

Имеются данные об эффективности комплексного препарата цефаметрин для внутриматочного применения. Показано, что самый эффективный состав препарата включает этакридин лактат — 0,6 г, сок алоэ — 50,4 г, цефотаксим — 2 г, мочевины — 15 г, формалин — 1 г, глицерин — 17 г, воду дистиллированную — 5 г. [8]. Испытания проводили на коровах черно-пестрой породы с признаками послеродового гнойно-катарального эндометрита. Цефаметрин вводили внутриматочно в дозе 50...80 мл (в зависимости от объема матки), через 48 ч, до выздоровления. В результате выздоровление наступало у коров в среднем через 8,2 суток после начала лечения, а в контроле через 12,4 суток. Интервал от отела до первого осеменения был короче в 1,25 раза, а индекс осеменения составлял 1,4. Таким образом, применение цефаметрина в данном составе для лечения послеродового эндометрита способствовало быстрому выздоровлению коров и оказывало положительное влияние на воспроизводительные функции [8].

В сложных условиях землепользования СПК «Сафафаново» Челябинской области, расположенном в зоне выбросов металлургических комплексов городов Златоуста, Миасса, Чебаркуля, для лечения послеродового эндометрита использовали оригинальный подход: в принятой внутрихозяйственной схеме лечения коров-первотелок в контрольной группе (n=6) использовали йодопен внутриматочно, двукратно, через 2 суток, утеротон внутримышечно 10 мл, амоксициллин 150 (1 мл/10 кг массы тела — 50 мл). А коровам опытной группы (n=6) дополнительно вводили иммуномодулятор фоспренил, габивит-Se, согласно инструкциям, и минеральный энтеросорбент витартил (0,1 г/кг массы тела) [14]. По завершении лечения лейкоцитарный профиль, нарушенный перед началом терапии, в опытной группе нормализовался, что авторы связывают с подавлением воспалительного процесса под действием фоспренила, помимо иммуномодулирующих, обладающего также противовоспалительными свойствами [47]. Кроме того, в опытной группе выявлена стимуляция неспецифических факторов естественной рези-

стентности: на 14-й день фагоцитарная активность лейкоцитов в опытной группе коров была на 50,7 % (P<0,001) выше в сравнении с контролем, БАСК и ЛАСК были на 11,7 % (P<0,01) и 10,7 % (P<0,01), соответственно, выше контрольных величин.

Также в процессе терапии у больных эндометритом коров наблюдали снижение процессов перекисидации. Причем в опытной группе коров это снижение было заметно на протяжении всего эксперимента, но наиболее выражено на 14-й день. Нормализация процессов ПОЛ, по мнению авторов, произошла за счет габивита-Se, в состав которого входят антиоксиданты — витамины Е и А. Кроме того, антиоксидантными свойствами обладает и фоспренил [48]. Сделано заключение, что дополнительное введение в принятую хозяйственную схему лечения препаратов фоспренил, габивит-Se и витартил способствует восстановлению организма после заболевания на 3...4 дня быстрее. Суточный удой в опытной группе коров составил 18,6±0,29 кг, в контроле — 15,3±0,33 кг [14].

Фитотерапия

Фитотерапия — один из альтернативных способов лечения инфекций матки, способствующий активации естественных защитных механизмов.

Фитотерапия акушерско-гинекологических заболеваний воспалительной природы у коров становится все более популярной из-за возможных побочных эффектов аллопатической медицины [39, 64].

Опыты проводили в ООО «Деметра» Каменского района Ростовской области на 60 коровах красно-пестрой породы. Животных первой группы (n=30) лечили фитотерапевтическим препаратом «Венера», предназначенным для повышения воспроизводительной функции (по 35 мл препарата внутрь, ежедневно, 2 раза в день). У 17 коров полное клиническое выздоровление наблюдалось на 10-й день лечения, у 5 животных — на 11-й день, у 8 животных — на 12-й день. Второй группе животных (n=30) вводили комплексный антибактериальный препарат «ПенСтреп» подкожно из расчета 1 мл препарата на 10...20 кг массы тела, 1 раз в день, повторяя инъекции через 24 и 48 ч. У 15 коров полное клиническое выздоровление наблюдалось на 5-й день лечения, у 9 животных — на 7-й, и у 6 животных — на 9-й.

Выздоровление животных во второй группе наступало быстрее, однако наличие противопоказаний, побочных эффектов и в дальнейшем выбраковка молока, дают, по мнению авторов, преимущество использованию препарата «Венера», основанного на проверенных безопасных фитокомпонентах. После проведенного лечения в двух группах общее состояние животных, а также рН, бактериологические и микологические исследования экссудата матки коров соответствовали картине полного клинического выздоровления животных. Заключают, что

применение метода этноветеринарной медицины при лечении эндометритов у коров дает 100%-й положительный результат [39].

Предложен также способ фитопрофилактики послеродового эндометрита у коров, согласно которому коровам в течение 5 дней после отела внутриматочно вводят по 100 мл 6%-го раствора на основе смеси водно-этанольных экстрактов лекарственных растений тимьяна ползучего (чабреца) (*Thymus serpyllum* L.) и ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*). Данный способ позволяет снизить контаминацию полового тракта коров в послеродовой период бактериальной микрофлорой и уменьшить продолжительность сервис-периода [26].

При лечении послеродового эндометрита масляной вытяжкой зверобоя обыкновенного в дозе 200 мл внутриматочно выздоровление у коров наступало через 4...6 дней, а оплодотворяемость составила 87,5 % [15]. Также высокий терапевтический эффект наблюдался при применении масляной вытяжки тысячелистника обыкновенного в дозе 200 мл внутриматочно [16]. Фитотерапия не сопровождается осложнениями, не токсична и не приводит к выбраковке продукции [39].

Физиотерапия

В ряде работ при терапии эндометритов у коров продемонстрирована эффективность местных аппликаций вагины донными осадками содовых озер Забайкалья, подогретых до 38...42 °С. Лечебное воздействие этих высокоминерализованных осадков изучали на 40 больных эндометритом коровах мясомолочной породы. Аппликации вагины проводили в течение 15...30 дней с продолжительностью сеанса 30...45 минут и обмыванием физиологическим раствором до и после процедуры. При терапии эндометрита антибиотиками излечение достигалось в сроки от 10 до 14 суток, а при помощи грязи — за 20...24 суток. Хотя в контрольной группе больных эндометритом коров после лечения антибиотиками было достигнуто полное выздоровление всех животных, в ней оказалось до 50 % яловых коров даже после 4-й охоты. Авторы объясняют это отрицательным воздействием антибиотиков на аллохтонную микрофлору мочеполовой системы и автохтонную микрофлору организма, что приводит к вторичному рецидиву яловости. Кроме того, у дойных коров на период лечения антибиотиками молоко становится негодным к употреблению. Напротив, при лечении эндометрита донными осадками наблюдали угнетение патогенной микрофлоры вагины при восстановлении автохтонной микрофлоры мочеполовых путей, в связи с чем яловость не развивалась [37]. Проведенные гистологические исследования свидетельствуют о том, что под влиянием сапропелей происходит восстановление структуры эндометрия, формируется грануляционная ткань и усиливается сократительная функция мышечных клеток. А со-

четание сапропелей с ПДЭ или с АСД-2 при терапии острого эндометрита сокращает продолжительность периода бесплодия [7].

Озонотерапия

Продемонстрирована также эффективность лечения эндометрита у коров методом озонотерапии, который хорошо зарекомендовал себя в медицине человека, тогда как в практической ветеринарии изучен пока недостаточно. Высокореактивные молекулы озона проявляют сильную бактерицидную, фунгицидную, антивирусную и антипротозойную активность. Они также индуцируют синтез ферментов клеточной мембраны, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, которые защищают клетку от повреждающего воздействия свободных кислородных радикалов [67]. За рубежом препараты озона с успехом применяли при лечении различной патологии репродуктивных путей — пневмомовагинита, метрита, эндометрита, задержки плодных оболочек и мастита, а также при функциональном восстановлении эндометрия у молочных коров и коз. У коров и коз, получавших препараты озона, побочных эффектов не наблюдалось [61].

В нашей стране изучали возможные терапевтические свойства озонированной эмульсии на основе рыбьего жира. Озонированный рыбий жир вызывает локальные повреждения биополимеров клеточной стенки и цитоплазматической мембраны у *St. aureus* и *E. coli*, проявляя терапевтическую эффективность при акушерской патологии у коров за счет образования озонидов [33]. Эмульсию изготавливали путем барботажом озонкислородной смесью в течение 3 ч. Показано, что приготовленная таким образом озонированная эмульсия при внутриматочном введении коровам-первотелкам с острым гнойно-катаральным эндометритом в составе комплексной схемы терапии (раствор новокаина, суспензия АСД-2 на тетравите, синестрол, озонированный рыбий жир и озонированный физраствор), стимулирует сократительную функцию миометрия, уменьшает период бесплодия и количество доз спермы на плодотворное осеменение [33]. Данная схема способствует клиническому выздоровлению 88,7 % коров в более короткие сроки и восстановлению репродуктивной функции у 87,5 % животных при 1,8 индексе оплодотворения [34]. Сделан вывод, что озонированная эмульсия на основе рыбьего жира является безопасным и высокоэффективным средством для включения в схему лечения послеродового острого эндометрита у коров.

Несмотря на некоторые очевидные преимущества метода озонотерапии по сравнению с применением антибиотиков, существуют определенные ограничения на использование озона в ветеринарии, такие как отсутствие активности по отношению

к внутриклеточным микроорганизмам, а также возможные побочные реакции при неправильном применении [61].

Акупунктура

Значительное число работ посвящено изучению возможного терапевтического воздействия на эндометрит у коров методом акупунктуры (иглопунктуры) по БАТ в соответствии с признанными рекомендациями [29]. В частности, сообщается о позитивных результатах лечения острого эндометрита с помощью иглопунктуры по 11 БАТ в сочетании с эндометромагом-био и гамавитом (действующие вещества — ПДЭ и нуклеинат натрия). Данное исследование было выполнено в ОАО «Вурнарский мясокомбинат» Чувашской республики на коровах черно-пестрой породы. Для проведения опытов было сформировано 4 группы коров с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом по 8 голов (3 опытные и 1 контрольная). В 1-й опытной группе коровам назначали только иглопунктуру по 11 БАТ (15 мин, с интервалом 48 ч). По мнению авторов, выбранные БАТ и последовательность воздействия на них избирательно влияют на органы половой системы и матку, стимулируя их активность. Коровам 2-й опытной группы дополнительно вводили внутриматочно эндометромаг-био (150 мл/гол, через 48 ч, до выздоровления). Животным 3-й группы дополнительно к иглопунктуре и эндометромагу-био вводили внутримышечно гамавит согласно наставлению (в дозе 0,05 мл/кг, с интервалом 72 ч). В контроле применяли утеротон (10 мл/гол, внутримышечно, ежедневно) в сочетании с ихтиолом (10 мл на 100 кг живой массы, с интервалом 48 ч). Показано, что в 3-й опытной группе существенно сократилась продолжительность инволюции матки (на 8 суток), а время от родов до оплодотворения уменьшилось по сравнению с контролем на 13,5 суток. Также в этой группе наблюдали наибольшее количество оплодотворившихся коров — 87,5 %, что на 25, 17,5 и 37,5 % выше, чем соответственно, в группах 1, 2 и контрольной. Выздоровление составило 100 %, что выше по сравнению с контролем на 37,5 %. В обсуждении авторы поясняют достигнутый эффект тем, что иглопунктура повышает тонус матки за счет воздействия на БАТ, эндометромаг-био подавляет рост и развитие патогенной микрофлоры матки, способствуя восстановлению эндометрия, а гамавит повышает естественную резистентность организма и ускоряет процесс восстановления половой функции [19].

В другом исследовании, проведенном на той же базе, было подобрано 180 коров, больных острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, из которых сформировано 2 группы: опытная и контрольная по 90 голов в каждой. Коров опытной группы лечили с помощью акупунктуры по 11 БАТ в сочетании с эндометромагом-био и гамавитом.

Контрольным животным назначали утеротон, ихтиолом и айсидивит (10 мл на голову, внутримышечно, с интервалом 3 дня, пятикратно). Показано, что в результате данной терапевтической схемы в опытной группе выздоровело 90 % животных (в контрольной — 70 %), оплодотворяемость коров в опытной группе выросла на 21 %, продолжительность бесплодия сократилась на 16 дней. Кроме того, среднегодовая молочная продуктивность увеличилась на 6,0 %, а выход телят повысился на 21,0 % [20].

Таким образом, метод иглопунктуры в сочетании с препаратами, подавляющими патогенную микрофлору матки, и повышающими естественную резистентность организма [49], способствует выздоровлению коров от эндометрита, восстановлению половой функции и повышению молочной продуктивности.

Лазерная терапия

Низкоинтенсивное лазерное излучение широко применяется в клинической практике в качестве эффективной и безопасной физиотерапевтической процедуры [43]. Терапевтическую эффективность НЛИ при остром послеродовом эндометрите изучали на 60 коровах красной степной и черно-пестрой пород в СПК «Новомарьевский» Шпаковского района Ставропольского края. С помощью аппарата СТП-6 коров опытной группы облучали НЛИ в области поясницы и таза (с интервалом 24 ч вплоть до клинического выздоровления). Контрольным животным внутриматочно вводили по 3...4 фуразолидоновые палочки. Показано, что применение НЛИ способствовало выздоровлению 29 (96,7 %) животных опытной группы на 5...7-й дни лечения; уровень оплодотворяемости составил 96,6 %. В контроле выздоровело 90,0 % коров, а уровень оплодотворяемости был 88,9 % [17].

В другой работе для оценки эффективности предложенного способа лечения были сформированы две группы по 16 голов в каждой. Животным контрольной группы применяли схему с использованием йодопена и гинобиотика, также внутриматочно вводили дифур, а внутримышечно синестрол. В опытной группе применяли НЛИ с помощью лазерно-терапевтического комплекса «ЗОРЬКА» (Петролазер, Санкт-Петербург) трансректально на область матки, а также на полость матки при использовании внутриматочной оптической насадки. Установлено, что уже через 3...4 сеанса НЛИ у коров повышался тонус матки и увеличивалась сократительная способность миометрия, что способствовало быстрому выведению экссудата из полости матки. Если в контрольной группе из 16 голов выздоровело 10 (62,5 %), то в опытной группе применение НЛИ способствовало выздоровлению 15 коров (93,8 %), а время лечения сокращалось на 3...5 дней. Применение НЛИ для лечения коров с послеродовым эндометритом стимулирует

факторы местной защиты, способствуя улучшению состояния организма [35].

В исследовании эффективности НЛИ при лечении послеродового гнойно-катарального эндометрита в СПК «Новомарьевский» Шпаковского и колхозе П/З «Казьминский» Кочубеевского районов отобрали 85 коров, которых разделили на контрольную (n=40) и опытную (n=45) группы. Животным контрольной группы внутриматочно вводили фуразолидоновые палочки по 3...4 штуки, а коровам опытной группы применили НЛИ. С этой целью использовали прибор СТП-6 на БАТ в области поясницы и таза в течение 2...6 мин однократно с интервалом 24 ч до выздоровления. В результате показано, что после применения НЛИ выздоровление наступало у 93,0 % животных на 5...7-й день лечения при оплодотворяемости 90,2 %, тогда как в контрольной группе выздоровело 90,0 % коров на 8...10-й день лечения при оплодотворяемости 86,1 %. Выявлено также позитивное воздействие НЛИ на общеклинические и биохимические показатели крови [18].

Изучение терапевтической эффективности прополиса в сочетании с лазерной терапией показало, что при остром гнойно-катаральном эндометрите коров внутриматочное введение 5%-й водно-спиртовой-масляной эмульсии прополиса в сочетании с этакридина лактатом на фоне лазерной терапии способствуют значительному сокращению сроков лечения, повышению воспроизводительных качеств животных и получению экологически чистой продукции животноводства [2].

Тканевая плацентарная терапия и биостимуляторы

Очень много работ посвящено использованию в комплексной схеме лечения эндометритов у коров различных средств тканевой терапии, теоретическое обоснование которой сделал в 1933 г. академик В.П. Филатов и которая выделяется широтой и эффективностью воздействия среди прочих немедикаментозных и нетрадиционных способов лечения [46]. В основу метода было положено учение о биогенных стимуляторах, которые образуются в процессе консервирования тканей животного происхождения. Наиболее эффективной из этих тканей оказалась послеродовая плацента, которую изначально использовали после консервации холодом при 2...4 °С в течение 6...7 суток. В последующем было разработано немало различных плацентарных препаратов, среди которых наибольшей популярностью в практической ветеринарии пользуется ПДЭ [23]. Согласно теории, после соответствующей обработки в тканях происходит биохимическая перестройка, в результате которой образуются особые вещества, которые впоследствии назвали биогенными стимуляторами. В многочисленных исследованиях было показано, что эти вещества повышают жизненные функции

и активизируют метаболические процессы, повышая сопротивляемость организма к различным патогенным факторам. В отличие от антибиотиков и ряда других препаратов, принудительно изменяющих функции важнейших биохимических систем, тканевая терапия стимулирует собственные защитные механизмы организма, проявляет антиоксидантные и детоксицирующие свойства, способствуя нормализации нарушенных обменных реакций. В этом видят как ее основное отличие, так и преимущество [46]. Помимо ПДЭ и препаратов, в состав которых он входит (например, гамавит), для лечения эндометритов у коров используют также АСД (фракции 2 и 3) [13, 19, 20, 33]. Так, с целью повышения эффективности лечения острого послеродового эндометрита у коров разработали новый комплексный препарат на основе янтарной кислоты и АСД-2 с дополнительным включением в состав формалина для обеспечения антисептической и антиоксидантной активности. Научно-производственные испытания проведены в период массовых отелов на базе 5 животноводческих хозяйств. Коровам опытной группы ежедневно, однократно, внутриматочно вводили комплексный препарат в объеме 100 мл. В контрольной группе внутриматочно применяли фуразолидоновые свечи. Установлено, что если в контроле (n=102) продолжительность лечения составила 18,4 дня, то в опытной (n=98) она сократилась до 13,7 дней [24].

Также биогенные стимуляторы вошли в состав запатентованного биоинформационного эликсира [11], который используют для лечения и профилактики заболеваний послеродового периода и различных форм бесплодия у коров. Данный препарат состоит из тималина — 60 мг, раствора Рингера-Локка — 12 мл, гамавита — 7 мл, и АСД-2 — 1 мл. После введения в иглопунктурные БАТ при сочетанном применении с универсальным аппликатором, подсоединенным к аппарату ДЭНС, эликсир оказывает выраженный лечебный эффект при акушерско-гинекологических болезнях коров, а также способствует повышению оплодотворяемости коров после искусственного осеменения [12]. При лечении коров с острым катаральным эндометритом данный эликсир вводили в БАТ, расположенные в области крестца и отвечающие за репродуктивные органы коровы. По завершении лечения с помощью данного метода в крови животных достоверно снижались уровни креатинина и билирубина по сравнению с аналогичными показателями у контрольных коров и исходным уровнем до лечения. Кроме того, в опытной группе существенно сокращались сроки и повышалась оплодотворяемость коров после первого осеменения [31].

В работе, выполненной в ООО «Нива» (Жуковский р-н, Брянская область), апробировали вариант с подключением ПДЭ к комплексной схеме лечения хронического эндометрита у коров. С этой целью 30 больных животных разделили на 2 равные группы.

В контрольной группе использовали принятую в данном хозяйстве схему, основанную на внутриматочном введении подогретой до 38 °С суспензии тилозинокара, внутримышечных инъекциях флунокса и окситоцина, а также на внутривенном введении 20%-го раствора борглюконата кальция. В опытной группе применили экспериментальную схему терапии, которая включала внутриматочное введение этиотропного средства тетраметр (75 мл, трёхкратно, каждые 48 ч, до выздоровления), инъекции утеротона (10 мл, трёхкратно, соблюдая интервал 24 ч) и подкожное введение ПДЭ — по 20 мл, каждые 48 ч. Показано, что у коров опытной группы исчезновение гиперемии и отека полости шейки матки произошло на 0,8 суток раньше, чем в контроле, а общая продолжительность курса терапии до наступления выздоровления сократилась на 2 суток. При этом эффективность лечения составила 93,3 % (в контроле — 80 %) [27].

В работе, выполненной в ООО «Ленин» Матвеево-Курганского района Ростовской области, применили новую комплексную схему лечения после родового гнойно-катарального эндометрита коров. Из 30 коров голштинской породы сформировали 3 группы, по 10 голов в каждой. Всем животным вводили рихометрин по 100 мл внутриматочно, утеротон 10 мл внутримышечно, а также делали новокаиновую блокаду по Фатееву — в 1-й, 3-й и 5-й день лечения. Коровам 1-й опытной группы вводили гамавит в дозе 0,1 мл/10 кг массы тела (внутримышечно, 5 дней подряд), коровы 2-й группы получали с питьевой водой поликомплессолюшн (препарат, содержащий витамины группы В, К₃, никотиновую кислоту, гидролизованные сухие дрожжи и вспомогательные вещества) по 4,5 мл ежедневно. Коровам контрольной группы дополнительно к общей схеме ничего не назначали. В результате установлено, что в 1-й опытной группе выздоровели все коровы, во 2-й опытной — 90 %, а в контрольной — 80 %. При этом терапевтический курс составил в 1-й опытной группе 6 суток, во 2-й — 7,5, а в контрольной — 9,3 суток. Индекс осеменения в 1-й группе колебался в пределах 1,4, а во 2-й опытной и контрольной был выше на 0,2 и 1,2, соответственно. Также отмечено, что в 1-й опытной группе, где использовали гамавит, достоверно повышалась фагоцитарная активность нейтрофильных лейкоцитов, что свидетельствует о стимуляции уровня неспецифической резистентности организма коров [44].

В работе, выполнявшейся на базе ОАО «Молагро» Тагинского района Ростовской области для проведения исследования подобрали 30 коров голштинской породы с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, из которых также сформировали 3 группы, по 10 голов в каждой. Всем коровам внутриматочно вводили рихометрин в дозе 100 мл, утеротон в дозе 50 ЕД в/м в 1-й день лечения, а также делали новокаиновую блокаду по Фатееву. Коровам 1-й опытной группы дополнительно вводили дюфалайт (содержит витамины группы В, аминокислоты, декстрозу и вспомогательные вещества), 10 мл в 1-й день лечения, а коровам 2-й опытной группы — гамавит в дозе 0,1 мл/10 кг массы животного внутримышечно 5 дней подряд. Коровам контрольной группы дополнительно ничего не назначали. В результате комплексного лечения коров, больных послеродовым гнойно-катаральным эндометритом, с использованием гамавита и дюфалайта клиническое выздоровление было зафиксировано у 95 % коров, терапевтический курс был укорочен на 5,15 суток по сравнению с контрольной группой. Также авторы отметили улучшение показателей воспроизводительной функции (индекса осеменений и числа дней бесплодия), достоверное повышение ЛАСК, БАСК и фагоцитарной активности нейтрофилов [9].

В хозяйстве ИП «Гаспарян С.Г.» проводили производственный опыт по изучению действия препарата гамавит, в состав которого входит ПДЭ, на коровах черно-пестрой породы при отделении последа. Послед у растелившихся коров считается задержанным, когда плацента плода остается в матке дольше 12 ч [68]. В результате развивается выраженная интоксикация и, как следствие, наблюдается ухудшение аппетита, снижение удоя и расстройство функции органов пищеварения. Как осложнения развиваются острые и хронические эндометриты, маститы и другие патологические состояния, и в итоге — бесплодие. Задержание последа было выявлено у 14 коров, всем им через 12 ч провели оперативное отделение последа, а затем разделили на 2 равных группы. Коровам опытной группы (n=7) внутриматочно вводили порошок тетрациклина и свечи с ихтиолом, также вводили гамавит (15 мл, внутримышечно) и одновременно в подхвостовую складку оксилат (10 мл, внутримышечно). Процедуру повторяли через 48 ч и еще через 3 суток вводили гамавит, утеротон (10 мл) и эндометромаг (100 мл). Коровам контрольной группы (n=7) применяли идентичную схему терапии, за одним исключением: гамавит не назначали. В результате установлено, что клиническое выздоровление коров опытной группы наступило на 10-й день лечения с применением гамавита. В контрольной группе коров полное выздоровление фиксировали на 14-й день применения данной схемы лечения в хозяйстве [21].

Опыт применения ПДЭ показал его высокую эффективность при лечении послеродовых осложнений у коров. При задержании последа введение ПДЭ в дозе 25 мл приводит к тому, что через 26...30 ч у 70 % коров последа отделяются самостоятельно, а у 30 % отделяются вручную без усилий. Для излечения послеродового эндометрита требуется всего 4 дня, мастита — около 10 дней. Сервис-период сокращается до 70...80 дней. Важно, что применение ПДЭ позволяет избежать использования антибиотиков и вместе с тем устраняет клинические признаки заболевания, улучшает состояние животных, способствует повышению надоя молока. Эффективность его применения составляет:

87 % — при эндометритах различной степени, 78 % — при задержании последа, 85 % — при маститах, а применение его с профилактической целью достигает 95...100% [41].

Также успешные результаты по лечению коров при задержании последа были получены при использовании фоспренила. Было сформировано 2 группы стельных сухостойных коров по 10 голов в каждой, которых содержали в условиях загрязнения внешней среды тяжелыми металлами в результате деятельности Южно-Уральского криолитового завода. Коровам опытной группы внутримышечно вводили фоспренил в дозе 0,1 мл/кг массы за 60, 30 и 7 дней до предполагаемого отела. Животным контрольной группы препарат не применяли. Фоспренил оптимизировал состояние послеродового периода у коров, что заключалось в сокращении срока отделения последа с 9 до 7,5 ч. При этом задержание последа отмечали у 5 из 10 коров в контроле, и только у 1 коровы в опытной группе. Кроме того, послеродовой эндометрит развился у 4 коров в контроле и только у 1 коровы в группе, получавшей фоспренил [10].

Введение стельным коровам фоспренила и гамавита (внутримышечно, 0,025 мл/кг массы за 60, 30 и 7 дней до предполагаемого отела) положительно сказалось на воспроизводительной функции. Так, если от первого осеменения в контрольной группе оплодотворились 30 % коров, то аналогичный показатель в группе с фоспренилом составил 50 %, а с гамавитом — 60 %. Индекс осеменения в группе с гамавитом был на 22,7 % меньше, чем в контроле, сервис-период у коров опытных групп был короче на 22,2 %, а количество дней бесплодия уменьшилось на 38,7...45,7 % ($P < 0,001$). Срок отделения последа сократился у животных в группах с фоспренилом и гамавитом на 16,3 ($P < 0,05$) и 16,7 %, соответственно. При этом, если в контрольной группе задержание последа регистрировалось у 50 % коров, то в группе с фоспренилом оно отмечалось у 10 % коров, а с гамавитом — у 20%. Кроме того, применение фоспренила и гамавита способствовало 4-кратному снижению заболеваемости коров послеродовым эндометритом. Представленные результаты убедительно свидетельствуют о положительном влиянии гамавита и фоспренила на течение послеродового периода и воспроизводительную функцию коров, что проявляется в снижении числа животных с послеродовыми акушерско-гинекологическими заболеваниями, сокращении сервис-периода, количества дней бесплодия, уменьшении индекса осеменения [28].

В исследовании, проведенном в зимне-стойловый период в ЗАО «Племзавод «Разуменский» Белгородской области на голштино-фризских коровах было продемонстрировано, что сочетанное применение комплексных биокорректоров гамавита (10 мл/гол однократно) и гипофизина (5,0 мл/гол, однократно) на 21-е сутки после родов стимулирует факторы естественной резистентности (БАСК, ЛАСК, ФАНК), а также достоверно снижает содержание креатини-

на в крови, активности АсАТ и ЩФ к 90-м суткам исследования и способствует повышению воспроизводительной функции коров [58].

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнения, что терапия послеродового эндометрита у коров должна быть комплексной и направленной на все стороны патологического процесса, поскольку необходимо не только подавить патогенную микрофлору в очаге воспаления, но и максимально активировать естественную резистентность организма, стимулировать регенеративные процессы в пораженных органах и тканях, а также восстановить половую функцию [63, 69]. Чтобы избежать нежелательных последствий применения антибиотиков и гормональных препаратов, многие авторы предлагают альтернативные и нетрадиционные подходы к лечению эндометрита коров. Большинство примененных методик проявляют достаточно высокую терапевтическую эффективность, зачастую не уступающую эффекту сочетанного применения антибактериальных препаратов и гормональных средств, но, как правило, имеющих такие важные преимущества, как отсутствие токсичности и других нежелательных побочных явлений [21, 41, 61, 64, 67].

Одним из наиболее эффективных и востребованных методик является тканевая плацентарная терапия [23]. Плацентарные препараты, в частности ПДЭ, обладают уникальными свойствами, так как ни одна другая ткань не содержит такого количества биологически активных и полезных веществ. ПДЭ содержит 20 аминокислот, биоактивные пептиды, нуклеиновые кислоты, высшие жирные кислоты, гексуроновые кислоты, сбалансированный природный комплекс витаминов (А, D, E, C и все витамины группы В), коэнзим Q10, цитокины (интерлейкины, интерфероны, факторы роста), альфа-фетопроtein, иммуноглобулины, микроэлементы (магний, марганец, цинк, медь, селен и др.), ферменты и множество других биологически активных и полезных веществ. Препарат обладает противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, положительно влияет на репаративные процессы, стимулирует метаболизм и воспроизводительную функцию у животных [41, 46]. Поэтому не удивительно, что во многих работах, демонстрирующих высокую терапевтическую активность примененных методик при эндометрите коров, в комплексную схему добавляли сам ПДЭ или препарат, включающий его в качестве одного из действующих веществ — как, правило, гамавит. Применение последнего также имеет ряд преимуществ, поскольку гамавит является не только иммуномодулятором [52], но также активным метаболитом (оптимизирует обмен веществ, повышает рост и прирост массы за счет стимуляции продукции соматотропного гормона) [50], адаптогеном (повышает

устойчивость организма к стрессам), детоксикантом [22,42] и гепатопротектором [3]. Помимо этих очевидных преимуществ, данный препарат способен существенно снижать ущерб, наносимый хлорорганическими пестицидами, тяжелыми металлами, радионуклидами и другими токсическими элементами, присутствующими в кормах и в почве. Так, в контролируемых опытах по использованию гамавита для коррекции токсического иммунодефицита у животных при сочетанном поступлении с кормом радионуклидов и тяжелых металлов (свинец, кадмий), показано, что препарат способствует быстрому восстановлению состава крови, нормализует уровень гемоглобина, численность эритроцитов, лейкоцитов, содержание ЩФ и АлАТ, а также основные показатели клеточного иммунитета и естественной резистентности организма — ФАНК, БАСК и уровень лизоцима [42].

Представленные результаты свидетельствуют о положительном влиянии гамавита на течение послеродового периода и воспроизводительную функцию коров, что проявляется в снижении числа животных с послеродовыми акушерско-гинекологическими заболеваниями, сокращении сервис-периода, количества дней бесплодия, уменьшении индекса осеменения [9, 21]. Немаловажно также отметить, на основании исследования, проведенного в ЗАО «Глинки» (г. Курган) на высокопродуктивных коровах голштинской черно-пестрой породы немецкой селекции, было установлено, что для получения более высокой молочной продуктивности коров рекомендовано добавлять к основному рациону гамавит и экстракт элеутерококка в комплексе с дозировкой 60 и 15 мл, соответственно. Данная схема позволила увеличить молочную продуктивность коров за период раздоя на 161,34 кг, а рентабельность производства молока — до 27,34 % [45]. Использование гамавита перед убоем крупного рогатого скота позволяет уменьшить потери мясной продуктивности животных, вызванные предубойным стрессом, улучшить товарные и санитарные характеристики мяса и получать говядину с заданными ветеринарно-санитарными характеристиками [6].

Применение данного подхода при лечении послеродовых эндометритов у коров позволяет максимально активировать естественную резистентность организма, стимулировать регенеративные процессы в пораженных органах и тканях, а также восстанавливать половую функцию.

Заключение

Таким образом, описанные методики и приемы обладают рядом несомненных преимуществ: оказывают антибактериальное, дезинтоксикационное и иммуностимулирующее действие на организм коров. Некоторые из них могут рассматриваться в качестве актуальной перспективы замены антибиотиков и гормональных препаратов при лечении клинических

эндометритов. В особенности это относится к наиболее широко изученным методам — фитотерапии и тканевой плацентарной терапии — нетрадиционным подходам, имеющим высокую терапевтическую и экономическую эффективность. В то же время ряд методов альтернативной терапии требует дополнительных финансовых и человеческих затрат, а иногда и более продолжительного лечения по времени, что не всегда приемлемо в условиях оптимизации процессов на крупных животноводческих комплексах.

Конфликт интересов

О конфликте интересов не сообщается

Библиография

1. Авраменко, М.В., Клинические признаки послеродового эндометрита у коров / М.В. Авраменко, В.В. Чекрышева // Ветеринария и кормление. — 2023ю — № 5. — С. 4-6.
2. Андреева, А.В. Эффективность препаратов прополиса при эндометрите коров / А.В. Андреева // Ветеринария. — 2003. — № 6. — С. 30-32.
3. Байсарова, З.Т. Схемы лечения при скрытом эндометрите коров / З.Т. Байсарова // Вестник медицинского института. — 2020. — № 2(18). — С. 92-94.
4. Байтлесов, Е.У. Сравнительная оценка схем лечения гнойных эндометритов в мясном скотоводстве / Е.У. Байтлесов, М.С. Сеитов, А.К. Днекешев, Б.О. Шотов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. — 2021. — № 2 (88). — С. 185-189. doi: 10.37670/2073-0853-2021-88-2-185-189.
5. Белкин, Е.А. Профилактика и комплексное лечение эндометрита у коров / Е.А. Белкин // Аграрная наука. — 2019. — № 10. — С. 26-27.
6. Богатова, О.А. Ветеринарно-санитарная характеристика говядины при использовании адаптогенного препарата «гамавит» / О.А. Богатова // Фундаментальные и прикладные исследования в условиях геополитической нестабильности: материалы XXIII Всероссийской научно-практической конференции. — Ростов-на-дону, 2023. — С. 106-110.
7. Василькова, Ю.В. Применение сапропелей для диагностики, лечения и профилактики эндометритов у коров / Ю.В. Василькова: автореф. дис. ... канд. вет. наук. — Смоленск, 2003. — 24 с.
8. Войтенко, Л.Г. Новый препарат для лечения эндометрита / Л.Г. Войтенко // Актуальные вопросы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: материалы IV съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. — Воронеж, 2013. — С. 152-155.
9. Войтенко, Л.Г. Повышение эффективности лечения послеродового эндометрита применением биостимуляторов / Л.Г. Войтенко, В.Я. Никитин, Е.С. Полозюк // Зоотехния. — 2011. — № 5. — С. 21-22.
10. Вожжова, К.А. Эффективность применения фоспренила для повышения воспроизводительной способности коров / К.А. Вожжова, Г.М. Топурия // Актуальные проблемы ветеринарного акушерства, гинекологии и биотехники размножения животных: сб. научных трудов по матер. межд. научно-практ. конф. Ставрополь, 2007. — С. 19-21.
11. Гавриленко, Н.Н. Биоинформационный эликсир и способ его применения / Н.Н. Гавриленко, И.Н. Никитин, М.А. Багманов,

- Д.В. Капралов, А.О. Уманец // Патент РФ RU 2010 125 382 А 2011.
12. Гавриленко, Н.Н. Применение биоинформационного эликсира для профилактики патологических родов у коров / Н.Н. Гавриленко // Ученые записки КГАВМ. — 2010. — № 203. — С. 63-68.
13. Гарбузов, А.А. Биогенные стимуляторы при послеродовых эндометритах у коров / А.А. Гарбузов // Ученые записки УО ВГАВМ. — 2005. — Т. 41. — Вып. 2. — С. 11-12.
14. Гертман, А.М. Комплексная терапия послеродового эндометрита коров-первотелок в условиях биогеохимической провинции / А.М. Гертман, Д.М. Максимович // Аграрный научный журнал. — 2023. — № 8. — С. 59-65. doi: 10.28983/asj.y2023i8pp59-65
15. Грига, Э.Н. Фитотерапия послеродового эндометрита у коров / Э.Н. Грига, О.Э. Грига, Э.Э. Грига // Вестник ветеринарии. — 2006. — №1 (36). — С. 59-61.
16. Грига, О.Э. Применение тысячелистника для лечения коров с острым послеродовым гнойно-катаральным эндометритом / О.Э. Грига, Э.Н. Грига, Э.Э. Грига // Вестник ветеринарии. — 2006. — № 2 (37). — С. 49-51.
17. Грига, Э.Э. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения для профилактики и терапии послеродового эндометрита у коров / Э.Э. Грига // Российский ветеринарный журнал. СХЖ. Специальный выпуск. — 2007. — № 2. — С. 22-23.
18. Грига, О.Э. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения для лечения послеродового гнойно-катарального эндометрита у коров / О.Э. Грига, С.Е. Боженков, Э.Н. Грига // Сельскохозяйственный журнал. — 2013. — 2(6). — С. 198-204.
19. Григорьева, Т.Е. Эффективность лечения эндометрита у коров с применением иглопунктуры / Т.Е. Григорьева, Н.С. Сергеева // Ветеринарная патология. — 2013. — № 4. — С. 14-18.
20. Григорьева, Т.Е. Результаты производственного испытания способа лечения эндометрита у коров / Т.Е. Григорьева, Н.С. Сергеева // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. — 2016. — № 6 (55). — С. 47-50.
21. Гришин, В.В. Ускорение реабилитации коров после оперативного удаления задержанного последа / В.В. Гришин, П.И. Приваленко, Т.Ю. Тимофеева, Т.Н. Кожевникова // Эффективное животноводство. — 2021. — № 3 (169). — С. 92-94 DOI: 10.24412/ci-33489-2021-3-92-94
22. Гулюкин, М.И. Ветеринарная наука на страже продовольственной безопасности России / М.И. Гулюкин, А.В. Санин, А.В. Деева, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Т.Н. Кожевникова, М.Н. Равилов, В.Д. Кабанов, Р.В. Белоусова // Аграрная наука. — 2016. — № 4. — С. 21-23.
23. Даричева, Н.Н. Тканевая терапия в ветеринарной медицине / Н.Н. Даричева, В.А. Ермолаев. — Ульяновск: УГСХА, 2011. — 168 с.
24. Евглевская, Е.П. Новые подходы к лечению острого послеродового эндометрита и мастита у коров / Е.П. Евглевская, Е.А. Скребнева, А.А. Евглевский, О.М. Швец, Ж.А. Кудряшова, Ю.В. Скибин // Ветеринарная патология. — 2009. — № 1. — С. 76-80.
25. Захарова, О.И. Антибиотикорезистентность: эволюционные предпосылки, механизмы, последствия / О.И. Захарова, Е.А. Лискова, Т.В. Михалева, А.А. Лохин // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. — 2018. — № 3 (64). — С. 13-21.
26. Зубова, Т.В. Способ фитопрофилактики послеродового эндометрита у коров / Т.В. Зубова, В.А. Плешков, О.В. Смолковская, А.В. Семечкова // Патент RU2786229C1. 2022-12-19.
27. Иванюк, В.П. Оценка комплексной терапии коров, больных хроническим эндометритом / В.П. Иванюк, О.Ю. Мещеряков, Г.Н. Бобкова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. — 2023. — № 1 (99). — С. 189-193. <https://doi.org/10.37670/2073-0853-2023-99-1-189-193>
28. Инякина, К.А. Пути повышения воспроизводительной способности коров и сохранности новорожденных телят / К.А. Инякина, Г.М. Топурия // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. — 2008. — № 4 (20). — С. 56-57.
29. Казеев, Г.В. Ветеринарная акупунктура / Г.В. Казеев, А.В. Казеева. — Санкт-Петербург: Лань, 2017. — 296 с.
30. Казаринов, Н.П. Изучение хронической энтеротоксичности антибактериального препарата «Аргумистин» при энтеральном введении / Н.П. Казаринов, Н.А. Донченко, М.С. Богданова, Б.В. Виолин // Аграрная наука. — 2015. — Т. 2. — С. 21-25.
31. Капралов, Д.В. Изменение биохимических показателей крови при лечении эндометрита у коров / Капралов Д.В., Ковалев С.П., Коноплев В.А. // Материалы национальной международной научно-производственной конференции «Наука аграрному производству: актуальность и современность» (25 мая 2018 года): — Майский: Издательство ФГБОУ ВО Белгородский ГАУ, 2018. — 137 с.
32. Коновалова, В.В. Сравнительная оценка гепатопротекторной активности препаратов гептрал, липотон и гамавит / В.В. Коновалова, Н.Л. Андреева // Ветеринарный врач. — 2014. — № 2. — С. 11-15.
33. Конопельцев, И.Г. Применение озонированной эмульсии при послеродовом остром эндометрите у коров-первотелок / И.Г. Конопельцев, С.В. Николаев // Ветеринария. — 2016. — № 6. — С. 36-41.
34. Конопельцев, И.Г. Эффективность комплексной озонотерапии при хроническом катарально-гнойном эндометрите у коров / И.Г. Конопельцев // Ветеринарный врач. — 2017. — № 2. — С. 43-48.
35. Кротов, Л.Н. Комбинированное лечение катарально-гнойных эндометритов у коров / Л.Н. Кротов // Международный вестник ветеринарии. — 2011. — № 2. — С. 34-36.
36. Крутяков, Ю.А. Эффективность нового антибактериального препарата Аргумистин® при хронических эндометритах у коров / Ю.А. Крутяков, П.Г. Симонов, Ю.А. Хапёрский, Б.В. Виолин, С.В. Федотов // Ветеринария. — 2015. — № 10. — С. 42-45.
37. Кулырова, А.В. Лечение эндометрита у коров донными осадками содовых озер / А.В. Кулырова, И.В. // Ветеринарная медицина. — 2009. — № 1-2. — С. 5-8.
38. Лунегов, А.М. Фармакологические свойства «Аргумистина». Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: матер. V Межд. съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов, 26-30 мая 2015 г. — Витебск, 2015. — С. 55-56.
39. Моисеева, К.А. Фитотерапия: понимание и применение этноветеринарных способов лечения при послеродовом эндометрите и цервиците у коров / К.А. Моисеева, Л.Г. Войтенко, В.А. Тушев // Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК-продукты здорового питания. — 2022. — № 3. — С. 37-41.
40. Мурленков, Н.В. Проблемы и факторы развития антибиотикорезистентности в сельском хозяйстве. Биология в сельском хозяйстве. — 2019. — №4 (25). — С.11-14.
41. Назимкина, С.Ф. Применение плаценты денатурированной эмульгированной для профилактики и лечения послеродовых осложнений у коров / С.Ф. Назимкина // Ветеринарная медицина. — 2009. — № 1. — С. 2-5.
42. Обрывин, В.Н. Применение препаратов Гамавит и Гала-вет при комбинированном воздействии экотоксикантов / В.Н. Обрывин: автореф. дисс. ... канд. ветеринарных наук. — Москва, 2009. — 24 с.

Для цитирования: Оробец, В.А. Токсикологическая характеристика нового инсектоакарицидного лекарственного препарата для собак и кошек Forsecto® / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, Е.С. Кастарнова, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 32–43. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-4-32-43
 For citation: Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A., Toxicological characteristics of the new insectoacaricidal drug for dogs and cats Forsecto®, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2024, No. 3, pp. 32–43. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-4-32-43

УДК 619: 615.285
 DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-32-43
 RAR

Токсикологическая характеристика нового инсектоакарицидного лекарственного препарата для собак и кошек Forsecto®

В.А. Оробец¹, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии (orobets@yandex.ru);
О.И. Севостьянова¹, кандидат биологических наук, доцент кафедры терапии и фармакологии (sevostyanova19@mail.ru);
Е.С. Кастарнова¹, кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры терапии и фармакологии;
С.В. Мукасеев², кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (vet@astrafarm.com);
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

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

² ООО «НВП «Астрафарм» (117246, г. Москва, Научный проезд, дом 20, стр. 3, этаж 3, пом. I, ком. 35).

В данной статье изложены результаты токсикологической оценки нового лекарственного препарата для ветеринарного применения Forsecto® на основе этофенпрокса и тебуфенпирада, который предназначен для борьбы с иксодовыми клещами, блохами, вшами и комарами у собак и кошек. LD₅₀ Forsecto® при внутрижелудочном введении крысам составила 640 мг/кг, что согласно ГОСТ 12.1.007-76 позволяет отнести его к III классу опасности «Вещества умеренно опасные». Многократное кожное применение препарата в повышенных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс, не установлено его негативного влияния на основные физиологические функции биологической тест-системы, не зарегистрировано патоморфологических изменений. Оценка способности препарата при его введении в организм вызывать состояние гиперчувствительности не выявила у него аллергизирующего действия. Таким образом, лекарственный препарат Forsecto® не обладает выраженными токсическими и аллергизирующими свойствами, и хорошо переносится лабораторными животными.

Ключевые слова: Forsecto®, LD₅₀, острая токсичность, подострая кожная токсичность, аллергизирующие свойства, крысы, кролики, кровь, гематология, биохимия.

Toxicological characteristics of the new insectoacaricidal drug for dogs and cats Forsecto®

V.A. Orobets¹, Grand PhD of Veterinary Sciences, professor, Head of Therapy and Pharmacology Department (orobets@yandex.ru);
O.I. Sevostyanova¹, Ph.D. in Biology Science, Senior Lecturer of Therapy and Pharmacology Department (sevostyanova19@mail.ru);
E.S. Kastarnova¹, PhD in Biology Science, Research Associate of Therapy and Pharmacology Department
S.V. Mukaseev², PhD in Veterinary Science, Leading veterinarian (vet@astrafarm.com);
O.A. Zeynalov², PhD in Biology Science, chief science specialist.

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

² LLC «RDE «Astrapharm» (r 35, premises 1, floor 3, building 3, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

This article presents the results of toxicological evaluation of the new veterinary drug Forsecto® based on AFI etofenprox and tebufenpyrad, which is intended to combat ixodid ticks, fleas, lice and mosquitoes in dogs and cats. LD₅₀ of Forsecto® when administered oral to rats was 640 mg/kg, which, according to hazard class III by GOST 12.1.007-76. Repeated cutaneous application of the drug in high doses does not cause significant changes in the clinical condition of white rats, its negative effect on the main physiological functions of the biological test system was not established, and pathomorphological changes were not registered. Evaluation of the ability of the drug to cause a state of hypersensitivity when administered to the body did not reveal any allergenic effect. Thus, the Forsecto® does not have pronounced toxic and allergenic properties, and is well tolerated by laboratory animals.

Keywords: Forsecto®, LD₅₀, acute toxicity, subacute cutaneous toxicity, allergenic properties, rats, rabbits, blood, hematology, biochemistry.

Сокращения: АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, АТФ — аденозинтрифосфат, ДВ — действующее/ие вещество/а, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НРДТК — непрямая реакция дегрануляции туч-

ных клеток, ЦНС — центральная нервная система, ЩФ — щелочная фосфатаза, LD₅₀ — lethal dose (полудетальная доза), МЕТИ — mitochondrial electron transport inhibitor (ингибитор митохондриального транспорта электронов).

Введение

В современных условиях собаки и кошки стали членами семьи жителей мегаполисов, компаньонами человека в быту и во всех сферах его деятельности, поэтому состояние их здоровья является постоянной заботой владельцев. Особо следует отметить актуальность заболеваний домашних плотоядных, вызываемых эктопаразитами, из которых наиболее распространенные — блохи и иксодовые клещи [5...7], являющиеся векторами возбудителей инвазионных и инфекционных болезней, в том числе зоонозов [1, 2].

Многие исследователи констатируют рост заболеваемости собак и кошек арахноэнтомозами [12...15], объясняя это среди прочего увеличением численности безнадзорных животных в крупных городах и на урбанизированных территориях. Нельзя игнорировать и возможность формирования резистентности у иксодовых клещей и блох к ДВ широко применяемых инсектоакарицидных средств.

Для борьбы с эктопаразитами мелких домашних животных разработаны различные препаративные формы инсектоакарицидных средств, различающиеся по эффективности [3, 12, 13]. Широко применяемые препараты на основе фипронила не всегда обеспечивают достаточный уровень и длительность защиты животных от иксодовых клещей и блох. В этой связи актуальным остается поиск активных веществ с новым механизмом действия.

Для защиты собак и кошек от эктопаразитов на базе ООО «БиоФерон» (Россия) разработан комбинированный инсектоакарицидный лекарственный препарат для наружного применения Forsecto®, который в качестве активных компонентов содержит этофенпрокс и тебуфенпирад.

При разработке состава препарата во главу угла была поставлена триада — «эффективность, безопасность, удобство применения». Понимание нецелесообразности дальнейшего увеличения дозы фипронила в топикальных инсектоакарицидных препаратах по соображениям безопасности послужило причиной поиска новых ДВ, которые позволили бы многократно усилить воздействие на эктопаразитов при соответствии общепринятым стандартам безопасности для животных-компаньонов. Это обеспечит высокую эффективность и исключит у эктопаразитов резистентность к такому средству.

Успешное решение задачи поиска и выбора новых активных веществ стало возможно благодаря положительным результатам, полученным междисциплинарной командой разработчиков-исследователей на основании результатов многолетних экспериментов по оценке эффективности и безопасности разных вариантов составов комбинированного инсектоакарицидного препарата, итогом которых послужили разработка и вывод на рынок нового препарата для лечения и профилактики эктопаразитозов собак и кошек Forsecto®. Это оригинальный, защищенный патентом ветеринарный лекарственный препарат, содержащий синтетический пиретроид этофен-

прокс и уникальное ДВ тебуфенпирад [8]. Новый препарат имеет ряд преимуществ в сравнении с другими инсектоакарицидами, представленными на рынке: уникальный состав обуславливает отсутствие резистентности у эктопаразитов, а наличие нокдаун-эффекта обеспечивает быстрое начало действия и повышает эффективность препарата для предотвращения передачи животному возбудителей векторных инвазий и инфекций.

Тебуфенпирад — новое для ветеринарии ДВ, инсектоакарицид из группы пиразолкарбоксамидов [16] характеризуется:

- уникальным механизмом действия, основанным на ингибировании митохондриальной цепи переноса электронов путем связывания с комплексом I на коферменте Q;
- широким спектром действия в отношении таких эктопаразитов мелких домашних животных, как иксодовые клещи, блохи, вши и власоеды;
- выраженной активностью на любой стадии развития клещей и блох, включая личиночную, эффектом нокдауна и длительным остаточным действием [8];
- умеренной токсичностью, относится к 3 классу опасности: LD₅₀ более 2000 мг/кг (крысы, накожно) [17].

Наличие у тебуфенпирада ово-ларвицидного действия позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм целевых животных за счет отсутствия ДВ-регулятора роста и развития членистоногих.

Тебуфенпирад является инсектоакарицидом, обладающим МЕТТ-эффектом, т. е. он ингибирует митохондриальный электрон-транспортный комплекс I, препятствуя использованию энергии клетками эктопаразитов. Нарушение активности митохондрий, инициированное тебуфенпирадом, приводит к дефициту АТФ, повышению генерации активных форм кислорода (свободных радикалов) и апоптозу клеток эктопаразитов. Основным триггером, запускающим эти процессы, служит нехватка кислорода и субстратов окисления. Клеточная гипоксия вызывает ряд тяжелых биохимических и метаболических нарушений, опосредующих собой функциональной активности митохондрий.

Метаболизм клеток переключается с митохондриального окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, что приводит к внутриклеточному накоплению лактата и протонов, снижая рН с дальнейшей активацией АТФ-азы, что приводит к быстрому истощению АТФ, перегрузке клетки ионами натрия и кальция. Высокое внутриклеточное содержание кальция в ишемизированной клетке нарушает буферную емкость митохондрий, в связи с чем активируется поступление ионов кальция в митохондриальный матрикс. Это вызывает дисфункцию дыхательной цепи, способствуя гиперпродукции активных форм кислорода и активации механизма гибели клетки (некроз, апоптоз). Также в результате поступления ионов кальция митохондрии «набухают» и разрушаются, высвобождая

в цитоплазму соединения, усиливающие степень клеточного повреждения.

Такой механизм действия резко снижает вероятность перекрестной резистентности с другими распространенными пестицидами [18].

Этофенпрокс — синтетический пиретроид III поколения, блокирует проведение нервного импульса в нейронах паразитических членистоногих за счет изменения проницаемости мембран для ионов натрия, что приводит к быстрому парализующему эффекту [18, 19]. ДВ обладает инсектоакарицидной и репеллентной активностью, оказывает нокдаун-эффект, при котором быстро наступает нарушение двигательной функции эктопаразитов с развитием обратимого или летального паралича. Иксодовый клещ или блоха в таком состоянии не могут прикрепиться к животному или удержаться на нем, что позволяет предотвратить передачу трансмиссивных заболеваний.

Таким образом, препарат воздействует комплексно, используя два принципиально разных механизма действия. Этофенпрокс влияет на нервную систему эктопаразитов, нарушая функцию нейронов путем модуляции натриевых каналов. Тебуфенпирад останавливает клеточное дыхание у паразитических членистоногих. В результате воздействие препарата на иксодовых клещей и паразитических насекомых многократно усиливается. Это обеспечивает максимальную эффективность и длительность защитного действия Forsecto® и исключает резистентность к нему у эктопаразитов.

До настоящего времени в ветеринарной практике комбинация этофенпрокса и тебуфенпирада, как в нашей стране, так и за рубежом, не применялась. Поэтому вопросы, связанные с оценкой безопасности и эффективности этого уникального продукта у разных категорий целевых животных, получили свое раскрытие в процессе разработки лекарственного препарата Forsecto® и будут детально рассмотрены в этой и последующих публикациях.

Цель исследования

Поскольку обязательным этапом разработки нового препарата, внедряемого в клиническую ветеринарную практику, является оценка его токсикологических свойств, целью настоящей работы было определение параметров острой пероральной, подострой кожной токсичности, местно-раздражающего, а также алергизирующего действия лекарственного препарата для ветеринарного применения Forsecto® с использованием стандартных экспериментальных моделей.

Материалы и методы

Токсикологические параметры лекарственного препарата Forsecto® оценивали на лабораторных животных (78 нелинейных крысы, 60 морских свинок

и 6 кроликов) в условиях вивария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» в соответствии с приказом [9], руководствами [10, 11] и ГОСТ [4].

В экспериментах использовали модификацию препарата для собак, в 1 мл которой содержится 300 мг этофенпрокса, 150 мг тебуфенпирада и вспомогательные компоненты.

Изучение острой пероральной токсичности. После 14-дневного карантина и клинического осмотра (с целью исключить использование в опыте больных животных) были сформированы 7 опытные и 1 контрольная группа белых крыс по 6 особей в каждой группе. Перед началом опыта всех животных содержали на 6-ти часовой голодной диете.

Исследуемый препарат животным опытных групп вводили в желудок без разведения с помощью металлического атравматического зонда в дозах 460,0; 520,0; 580,0; 640,0; 700,0; 760,0 и 820,0 мг/кг.

Животным контрольной группы аналогичным способом вводили физиологический раствор в объеме, равном максимальной дозе образца в опытной группе.

После введения исследуемого лекарственного препарата за животными вели наблюдение в течение 4-х ч, затем с интервалом 1 ч в течение первых 12 ч. Период мониторинга за опытными и контрольными группами составлял 14 суток. Крыс осматривали ежедневно утром и вечером, чтобы оценить внешний вид и поведение, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, прием корма, подвижность, проявление симптомов интоксикации, ее тяжесть, обратимость, сроки возможной гибели.

Для расчета SLD_{50} и других параметров острой токсичности лекарственного препарата Forsecto® использовали метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона. Классификацию по степени воздействия на организм проводили в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Изучение подострой кожной токсичности. Были сформированы 2 опытные и 1 контрольная группа белых крыс по 10 особей в каждой. Препарат наносили кожно на предварительно выстриженный участок кожи в области спины, ежедневно в течение 5-ти суток в дозах 1/5; 1/10 от LD_{50} , установленной в остром опыте. Эти дозы в 2 и более раз превышают терапевтические дозы ДВ для собак. В течение всего периода исследования наблюдали за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью. На 1-е, 3-и и 6-е сутки опыта у крыс регистрировали массу тела. На следующие сутки после последнего нанесения (6-е сутки) препарата половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии и брали пробы крови для определения гематологических показателей (общеклинический и биохимический анализы крови). Через 10 суток после последнего нанесения вторую половину животных из каждой

группы эвтаназировали и брали пробы крови для оценки обратимости возможных токсических эффектов после многократного применения препарата.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики по Стьюденту-Фишеру с использованием t-критерия.

Изучение местно-раздражающего действия на конъюнктиву. Для опыта была сформирована группа из 6 кроликов. Исследуемый препарат в количестве 1 капли вносили в конъюнктивальный мешок правого глаза кролика однократно. Левый глаз служил контролем, в него вносили стерильный физиологический раствор в количестве 1 капли.

Реакцию учитывали через 15 мин, 1 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч и оценивали по шкале (в баллах):

0 — отсутствие видимой реакции;

1 — легкое покраснение слезного протока;

2 — покраснение слезного протока и склеры в направлении роговицы;

3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры, зуд.

Изучение алергизирующих свойств. Для каждого вида исследования были сформированы 3 опытные и 3 контрольные группы морских свинок по 10 особей в каждой. Подопытных животных сенсibilизировали путем 20 повторных накожных аппликаций исследуемого препарата на выстриженный участок боковой поверхности туловища размером 2×2 см, 5 раз в неделю, в дозе 3 капли на животное. Тестировали животных через 10 суток после сенсibilизации: использовали конъюнктивальную, эпикутанную, назальную пробы, а также тест НРДТК.

Конъюнктивальная проба. 1 каплю препарата вводили под верхнее веко правого глаза, во второй глаз вводили стерильный физраствор. Реакцию учитывали через 15 мин, 24 ч, 48 ч и оценивали в баллах.

0 — отсутствие видимой реакции;

1 — легкое покраснение слезного протока;

2 — покраснение слезного протока и склеры в направлении роговицы;

3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры, зуд, развитие гнойного офтальмита.

Эпикутанная проба. Наносили 3 капли препарата на выстриженный участок кожи размером 2×2 см. Реакцию учитывали сразу после нанесения препарата, а также через 15, 30 мин, 24 и 48 ч.

Назальная проба. 1 каплю препарата вводили в носовые ходы сенсibilизированным и контрольным животным. Оценивали состояние слизистой оболочки: набухание, покраснение, усиление слизиотделения.

Для постановки *непрямой реакции дегрануляции тучных клеток* (НРДТК) на предварительно окрашенные 0,3%-м спиртовым раствором нейтрального красного предметные стекла наносили по 0,03 мл исследуемой сыворотки крови сенсibilизированных крыс, тучных клеток и тестируемого препарата в разведении 1:100. Реакцию оценивали, как отрицательную, если процент дегранулированных тучных клеток в пробе не превышал 10.

Результаты и обсуждение

Острая пероральная токсичность. Результаты исследования острой пероральной токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения Forsecto® при внутрижелудочном введении крысам представлены в таблице 1.

Перед гибелью у животных наблюдали признаки интоксикации: угнетение, диарею, адинамию, судороги, одышку, снижение реакции на внешние раздражители. При вскрытии павших крыс отмечено: увеличение желудка, который был заполнен непереваженными кормовыми массами; тонкий кишечник был наполнен содержимым слизистой консистенции желто-коричневого цвета; сосуды брыжейки и серозных покровов желудка и кишечника инъецированы.

Полученные результаты исследований острой токсичности препарата позволили рассчитать значения

1. Расчет LD₅₀ лекарственного препарата для ветеринарного применения Forsecto® методом Миллера и Тейнера

1. Calculation of LD₅₀ of the Forsecto® using the Miller and Tainter method

№ группы	Дозировка, мг/кг	Число животных		Гибель, %	Пробиты
		павших	выживших		
1	460,0	0	6	0	3,27
2	520,0	1	5	16,7	4,03
3	580,0	2	4	33,3	4,47
4	640,0	3	3	50,0	5,0
5	700,0	4	2	66,7	5,43
6	760,0	5	1	83,3	5,97
7	820,0	6	0	100,0	6,73
Контроль	5 мл/гол	0	6	0	-

2. Параметры острой пероральной токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения Forsecto® на белых крысах, мг/кг

2. Acute oral toxicity of the Forsecto® in white rats, mg/kg

LD ₀	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	SLD ₅₀
460,0	517,63	640,0	762,3	820,0	5,83

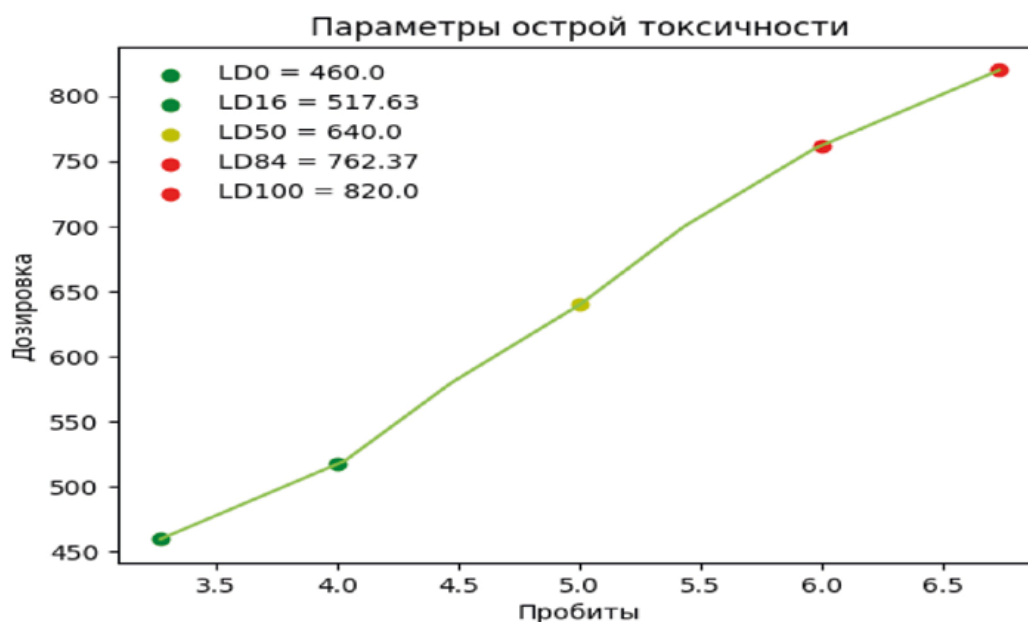


Рис. 1. Параметры острой пероральной токсичности Forsecto®
Acute oral toxicity of the Forsecto®

летальных доз при внутрижелудочном введении препарата лабораторным животным, что продемонстрировано в таблице 2. LD₁₆ и LD₈₄ рассчитывали путем построения пробитного графика, где сопоставлены дозы эффекта и соответствующие пробиты, что отображено на рисунке 1.

Показатель ошибки средней дозы эффекта SLD₅₀ рассчитали по следующей формуле: $SLD_{50} = (LD_{84} - LD_{16}) / 2n$, где LD₁₆ и LD₈₄ — дозы эффекта, мг/кг; n — суммарное число животных в группах, для которых значения пробитов находятся в пределах 3,5...6,5; SLD₅₀ при расчете острой токсичности составила 5,83 мг/кг.

Таким образом, LD₅₀ лекарственного препарата для ветеринарного применения Forsecto® составляет 640 мг/кг, что, согласно ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести его к III классу опасности «Вещества умеренно опасные».

Подострая кожная токсичность. При изучении подострой кожной токсичности лекарственного препарата Forsecto® на крысах установлено, что его многократное кожное применение во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от кон-

троля. За период наблюдения у крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не было. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли в массу тела. Статистически значимых различий по данному показателю в ходе опыта не отмечено. Не выявлено зависимости от уровня дозирования препарата (табл. 3).

При оценке влияния исследуемого препарата на функциональное состояние центральной нервной системы отмечено, что во время кожного нанесения его разных доз крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью контрольных животных. Подопытные крысы адекватно реагировали на внешние раздражители.

Результаты анализа периферической крови крыс после многократного кожного применения лекарственного препарата Forsecto® показали, что количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испытываемом диапазоне доз существенно не изменялись и варьировались в пределах контрольных величин (табл. 4). Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, соответствовали референтным значениям. Следует подчеркнуть, что исследуемый препарат во всех испытанных дозах не оказывал влияния на содержание

3. Динамика прироста массы тела белых крыс после многократного кожного применения лекарственного препарата Forsecto®

Dynamics of body weight gain in white rats after repeated dermal application of the Forsecto®

Группа животных, доза препарата	Масса животного, г		
	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Контроль	197,1±4,85	198,2±4,82	201,2±5,07
1/5 LD ₅₀	195,7±3,47	196,3±4,02	199,8±4,12
1/10 LD ₅₀	198,4±5,46	200,4±5,55	204,5±5,71

Примечание: $p < 0,05$ — разница статистически значима в сравнении с показателями контрольной группы

4. Влияние лекарственного препарата Forsecto® на гематологические показатели белых крыс после многократного кожного применения

4. The effect of the Forsecto® on the hematological parameters of white rats after repeated dermal application

Показатели	Группы животных, доза, мл/гол		
	Контроль	1/5 LD ₅₀	1/10 LD ₅₀
Через сутки после последнего введения			
Эритроциты, 10 ¹² /л	7,41±0,12	7,86±0,25	7,83±0,86
Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³	53,2±0,54	54,6±0,67	54,7±0,25
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	18,1±0,56	19,3±0,35	20,2±0,75
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	34,6±0,08	34,2±0,86	34,9±0,46
Гемоглобин, г/л	132,3±2,75	137,3±2,76	134,6±3,75
Гематокрит, %	41,2±0,54	43,7±0,35	42,4±0,35
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	651,5±20,1	653,4±12,6	663,6±16,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,75±0,78	7,76±0,73	7,92±0,65
Лейкограмма, %:			
Нейтрофилы:			
юные	0	0	0
палочкоядерные	0,34±0,53	0,75±0,75	0,35±0,75
сегментоядерные	17,3±0,76	13,4±0,45	12,5±0,75
Базофилы	0	0	0
Эозинофилы	2,35±0,86	2,32±0,64	2,26±0,26
Моноциты	2,44±0,45	2,26±0,56	2,24±0,04
Лимфоциты	83,5±1,65	75,3±1,87	78,2±1,37
Через 10 суток после последнего введения			
Эритроциты, 10 ¹² /л	7,43±0,64	7,75±0,24	7,89±0,24
Средний объем эритроцита (MCV), мкм ³	52,6±0,56	51,2±0,76	56,6±0,24
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	15,2±0,76	19,9±0,76	18,6±0,36
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	31,3±0,56	34,8±0,35	34,4±0,86
Гемоглобин, г/л	132,4±2,65	124,2±5,04	134,9±1,76
Гематокрит, %	45,3±0,48	45,8±1,74	44,1±0,75
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	662,4±43,5	646,5±23,5	664,3±21,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,45±0,62	7,64±0,75	7,75±0,24
Лейкограмма, %:			
Нейтрофилы:			
юные	0	0	0
палочкоядерные	0,45±0,65	0,65±0,62	0,54±0,63
сегментоядерные	12,5±1,45	13,6±1,75	13,5±1,74
Базофилы	0	0	0
Эозинофилы	3,45±0,67	2,72±0,85	2,63±0,74
Моноциты	2,64±0,74	2,36±0,36	2,26±0,66
Лимфоциты	82,6±1,69	79,1±1,99	78,7±1,25

Примечание: $p < 0,05$ — разница статистически значима в сравнении с показателями контрольной группы

5. Влияние лекарственного препарата Forsecto® на биохимические показатели крови белых крыс после многократного кожного применения

The effect of the Forsecto® on the biochemical parameters of the blood of white rats after repeated dermal application

Показатели	Группы животных, доза		
	Контроль	1/5 LD ₅₀	1/10 LD ₅₀
Через сутки после последнего введения			
Общий белок, г/л	65,2±1,65	64,2±1,65	65,2±1,75
Белковые фракции, г/л			
Альбумины	36,6±1,25	36,7±1,26	34,6±1,76
Глобулины:			
- α	8,43±0,84	8,36±0,85	8,37±0,87
- β	7,54±0,37	7,24±0,74	7,26±0,74
- γ	8,46±0,35	8,24±0,25	8,35±0,36
АсАТ, Е/л	132,5±12,4	137,2±14,6	136,6±13,6
АлАТ, Е/л	35,6±2,35	35,3±1,47	36,4±1,94
ЩФ, Е/л	86,6±2,67	82,7±2,86	87,2±3,74
Гамма ГТ, Е/л	1,56±0,35	1,86±0,38	1,38±0,53
Мочевина, мм/л	7,46±0,35	6,38±0,24	6,64±0,75
Креатинин, мкМ/л	36,3±1,35	34,5±1,24	35,3±1,26
Холестерин, мм/л	2,43±0,26	2,75±0,36	2,46±0,25
Общие липиды, г/л	1,75±0,36	1,33±0,65	1,77±0,25
Глюкоза, мм/л	4,65±0,35	4,36±0,26	4,64±0,97
Фосфор неорг., мм/л	1,97±0,24	1,97±0,23	1,96±0,89
Кальций, мм/л	2,85±0,43	2,53±0,65	2,34±0,76
Через 10 суток после последнего введения			
Общий белок, г/л	57,5±1,35	57,4±1,24	58,4±1,61
Белковые фракции, г/л			
Альбумины	36,4±1,24	37,4±2,25	36,7±1,26
Глобулины			
- α	7,42±0,65	7,36±0,75	6,99±1,24
- β	7,74±0,24	7,65±0,24	6,75±0,24
- γ	8,34±0,87	7,64±0,65	7,31±0,64
АсАТ, Е/л	137,3±13,6	133,5±9,65	131,5±12,5
АлАТ, Е/л	38,5±2,65	39,6±4,56	42,6±3,36
ЩФ, Е/л	107,4±2,54	103,4±8,77	104,5±3,96
Гамма ГТ, Е/л	1,54±0,75	1,34±0,87	1,69±0,36
Мочевина, мм/л	6,97±0,46	6,89±0,47	6,46±0,37
Креатинин, мкМ/л	37,7±1,35	36,3±1,86	37,3±2,21
Холестерин, мм/л	2,76±0,35	2,76±0,47	2,86±0,48
Общие липиды, г/л	2,34±0,56	2,45±0,35	2,65±0,56
Глюкоза, мм/л	4,35±0,36	4,74±0,64	4,46±0,85
Фосфор неорг., мм/л	2,05±0,86	2,03±0,35	2,04±0,75
Кальций, мм/л	2,75±0,35	2,35±0,76	2,86±0,36

Примечание: $p < 0,05$ — разница статистически значима в сравнении с показателями контрольной группы

6. Влияние лекарственного препарата Forsecto® на массу внутренних органов белых крыс после многократного кожного применения

Effect of the Forsecto® on the weight of internal organs of white rats after repeated dermal application

Орган	Группы животных, доза		
	Контроль	1/5 LD ₅₀	1/10 LD ₅₀
Через 1 сутки после последнего введения			
Печень	26,4±0,25	26,4±0,27	23,6±0,25
Почки	5,56±0,53	6,72±0,54	5,24±0,24
Легкие	3,24±0,24	3,24±0,55	3,24±0,24
Селезенка	2,25±0,45	2,24±0,58	2,65±0,38
Сердце	2,84±0,27	2,27±0,85	2,47±0,26
Через 10 суток после последнего введения			
Печень	29,4±0,27	28,5±0,56	29,3±0,74
Почки	6,44±0,49	6,02±0,51	5,75±0,36
Легкие	3,73±0,25	3,75±0,26	3,73±0,98
Селезенка	2,74±0,37	2,73±0,64	2,63±0,75
Сердце	3,76±0,25	2,75±0,83	2,94±0,73

Примечание: $p < 0,05$ — разница статистически значима в сравнении с показателями контрольной группы

эозинофилов, что может служить косвенным доказательством отсутствия алергизирующего действия.

Как видно из данных биохимических показателей крови, у крыс опытных групп не отмечено статистически значимых изменений при сопоставлении с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 5). Не выявлено патологических сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени — концентрации общего белка и альбумина. Уровень ферментемии, обеих аминотрансфераз претерпевал незначительные колебания в диапазоне, принимаемом за условную норму для данного вида животных, что подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза. Таким образом, можно прийти к выводу, что лекарственный препарат Forsecto® в испытуемом диапазоне доз не оказывает отрицательного воздействия на функциональное состояние печени.

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

По результатам макроскопического исследования органов подопытных крыс, проведенного после патологоанатомического вскрытия животных на 6-й и 15-й день от начала эксперимента, сколько-нибудь значимых изменений в их состоянии не выявлено.

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в относительной массе внутренних органов у крыс после многократного применения лекарственного препарата Forsecto® в изученных дозах по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 6).

Таким образом, многократное кожное применение Forsecto® во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом

состоянии белых крыс. Все изменения, обнаруженные в общеклинической и биохимической картине крови подопытных животных, соответствовали физиологической норме. Не установлено негативного воздействия исследуемого препарата на основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает его хорошую переносимость.

Местно-раздражающее действие на конъюнктиву.

При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век подопытных животных установлено, что лекарственный препарат Forsecto® через 15 мин после нанесения вызывал раздражение слезного протока, выраженное в его гиперемии, а через 1 ч — покраснение слезного протока и склеры в направлении роговицы. При изучении влияния препарата на конъюнктиву кролика через 24 ч регистрировали покраснение всей конъюнктивы и склеры, зуд, отек в области глазного яблока, обильное слезотечение, данная картина сохранялась на протяжении всего исследования (табл. 7, рис. 1). Других нежелательных реакций не зарегистрировано.

7. Результаты учета влияния лекарственного препарата Forsecto® на конъюнктиву кролика через 15 мин, 1, 24, 48 и 72 ч, баллов

Results of the effect of the Forsecto® on the rabbit conjunctiva after 15 minutes, 1, 24, 48 and 72 hours, points

Время учета реакции	Реакция, баллы
15 мин	1
1 ч	2
24 ч	3
48 ч	3
72 ч	3

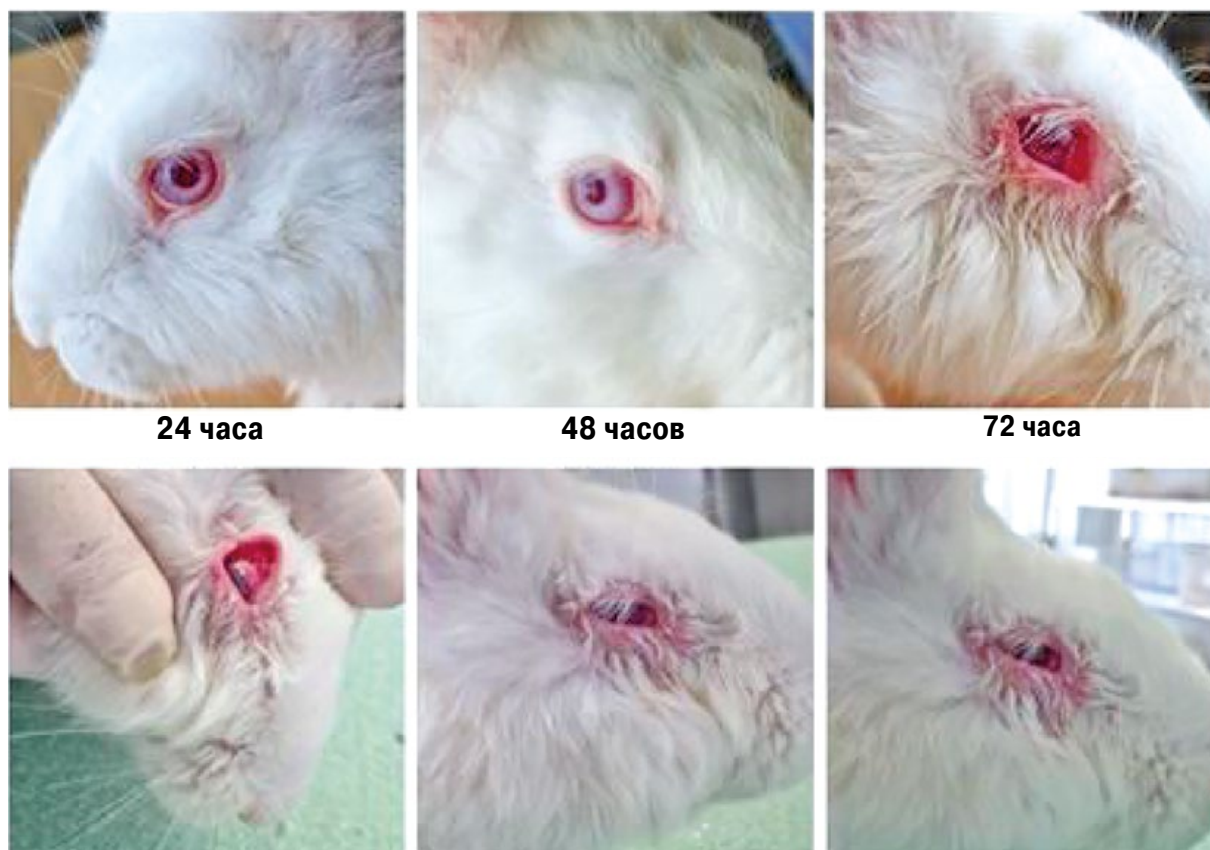


Рис. 1. Глаз кролика после инстилляцией лекарственного препарата Forsecto®
Rabbit eye after instillation of the Forsecto®

8. Конъюнктивальная проба морских свинок после инстилляцией лекарственного препарата Forsecto®
Table 8. Conjunctival test of guinea pigs after instillation of the Forsecto®

Группа	Реакция конъюнктивы, баллы		
	15 мин	24 ч	48 ч
Forsecto®	0	0	0
Контроль	0	0	0

9. Эпикутанная проба. Показатели аллергизирующего действия лекарственного препарата Forsecto® на морских свинках
Epicutaneous test. Indicators of the allergenic effect of the Forsecto® on guinea pigs

Группа	Наблюдаемые симптомы		
	гиперемия	отек кожи	десквамация
Forsecto®	0	0	0
Контроль	0	0	0

Таким образом, лекарственный препарат для ветеринарного применения Forsecto® обладает местно-раздражающим действием на конъюнктиву.

Аллергизирующие свойства. Использовали конъюнктивальную, эпикутанную, назальную пробы, а также тест НРДТК.

Конъюнктивальная проба. При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз морских свинок установлено, что исследуемый препарат не вызывает изменений конъюнктивы, как

сразу после инстилляцией, так и на протяжении всего опыта (табл. 8, рис. 2).

Таким образом, по результатам конъюнктивальной пробы исследуемый препарат не обладает аллергизирующим действием. Отсутствие местно-раздражающего действия препарата на конъюнктиву морских свинок, в отличие от кроликов, объясняется известной для последних высокой видовой чувствительностью к тем или иным ДВ, входящим в состав топикальных форм инсектоакарицидов.

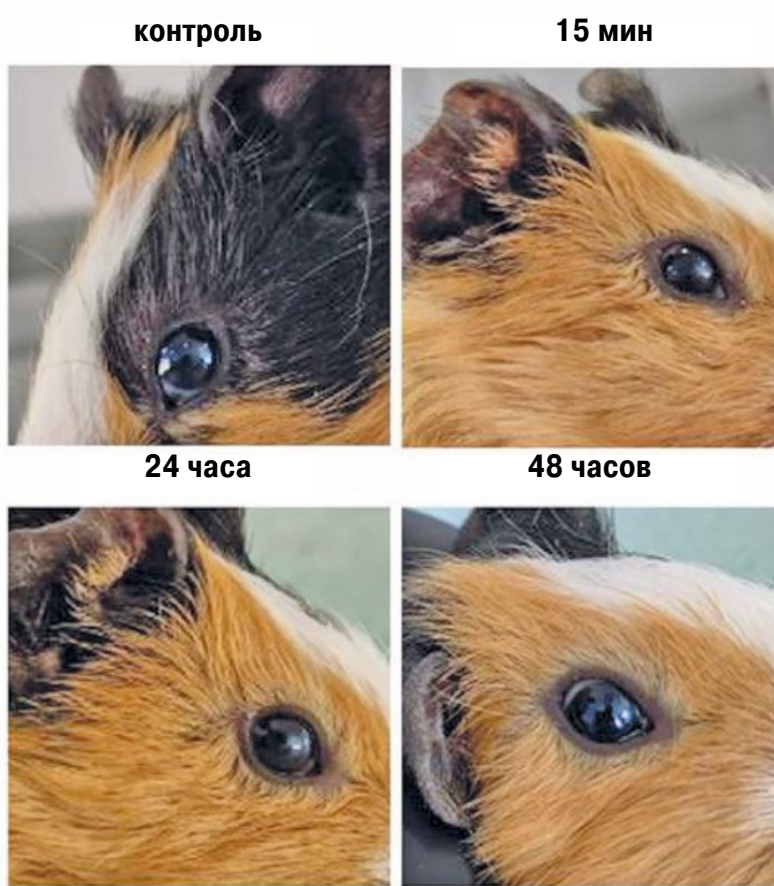


Рис. 2. Конъюнктивальная проба. Глаз морской свинки через 15 мин, 24 и 48 ч после инстиляции лекарственного препарата Forsecto®

Conjunctival test. Guinea pigs eye after instillation of the Forsecto® in 15 minutes, 24 and 48 hours

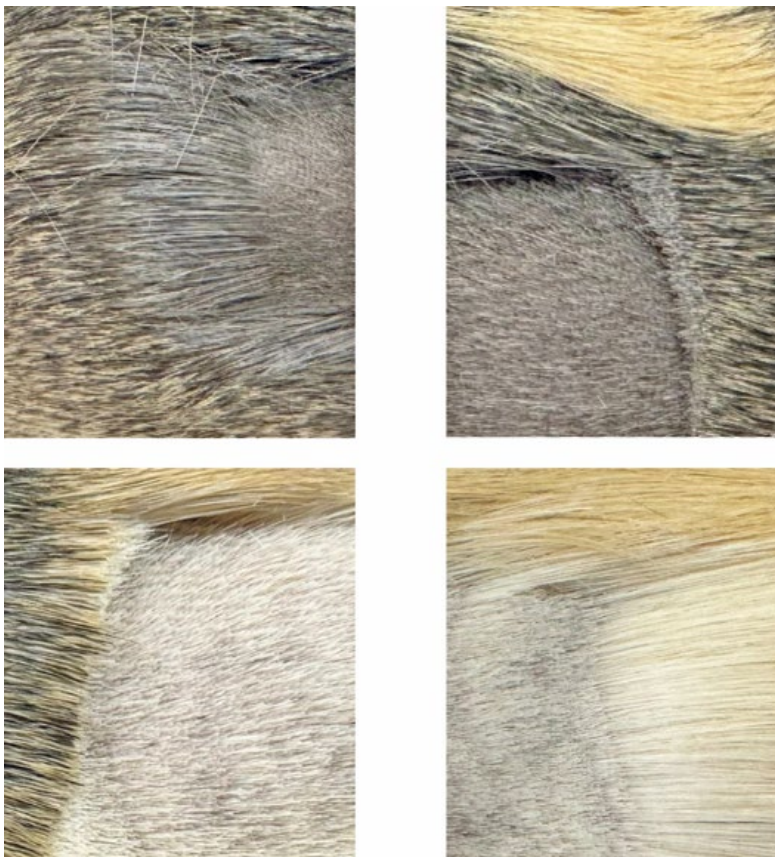


Рис. 3. Эпикутанная проба. Показатели аллергизирующего действия лекарственного препарата Forsecto® на морских свинках

Epicutaneous test. Indicators of the allergenic effect of the Forsecto® on guinea pigs

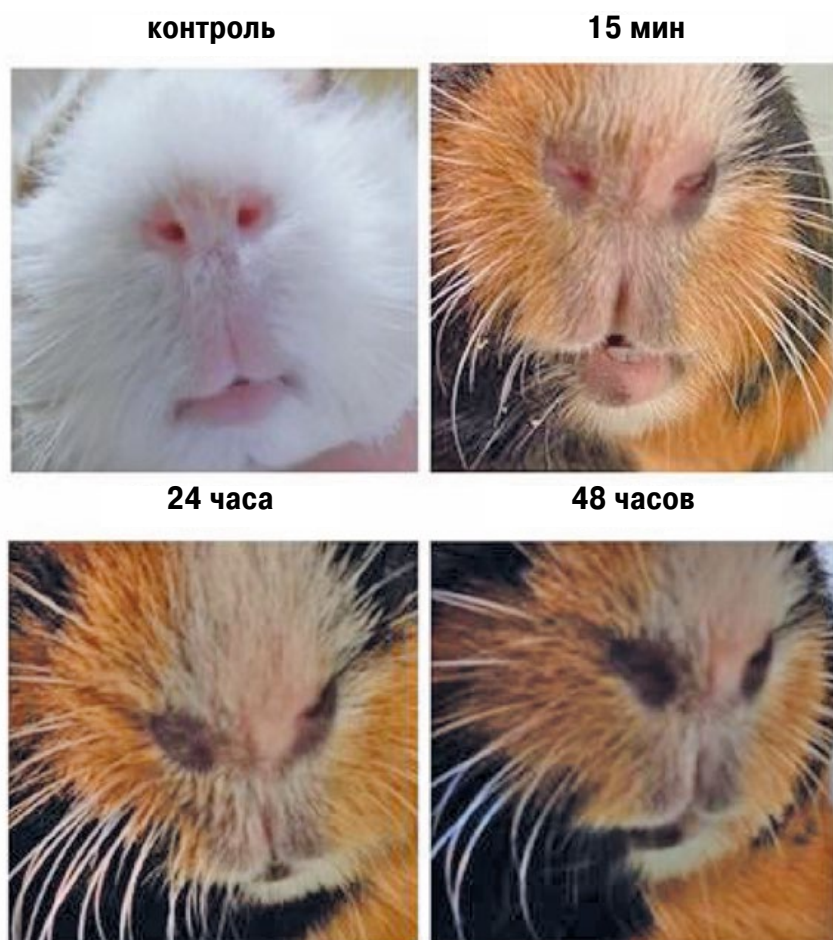


Рис. 4. Внешний вид (результат) воздействия лекарственного препарата Forsecto® при постановке назальной пробы морской свинке

Appearance (result) of the effect of the Forsecto® when performing a nasal test on a guinea pig

**10. Результаты реакции непрямой дегрануляции тучных клеток крыс, %
Results of the indirect degranulation reaction of rat mast cells, %**

Сутки	Группа	
	опыт	контроль
10-е	5,64±0,75	6,07±0,49
15-е	5,25±0,90	6,53±0,88
30-е	7,63±1,04	6,77±1,31

Примечание. $p < 0,05$ — разница статистически значима в сравнении с показателями контрольной группы.

Эпикутанная проба. В результате опыта по изучению аллергенного действия лекарственного препарата Forsecto® у животных не выявлено признаков эритемы, отека и других патологических изменений кожного покрова, температура тела в месте нанесения препарата не изменялась. Участки кожи после стрижки одинаково быстро заросли молодой шерстью, не отличающейся по густоте от остальной, как у опытной, так и контрольной группы животных. Не выявлено изменений поведения и аппетита животных. Толщина кожной складки на выстриженных участках у животных опытных групп не отличалась от таковой у контрольных животных. В течение эксперимента состояние кожи не изменялось (отсутствие реакции), при-

знаков гиперемии и других изменений состояния кожных покровов визуально не отмечалось (табл. 9, рис. 3).

Назальная проба. В результате постановки назальной пробы у животных не выявлено признаков набухания, покраснения слизистой оболочки, усиления слизеотделения и других патологических изменений (рис. 4).

Реакция непрямой дегрануляции тучных клеток. В связи с тем, что процент дегранулированных тучных клеток в опытных группах $< 10\%$, НРДТК является отрицательной (табл. 10). Исследование сывороток крови опытных морских свинок, после их сенсибилизации, показало отсутствие алергизации организма подопытных животных.

Таким образом, лекарственный препарат Forsecto® не вызывает сенсibilизацию и повреждающего действия на конъюнктиву и слизистые оболочки морских свинок, как сразу после инстилляций, так и на протяжении всего опыта, не проявляет аллергенного действия на кожные покровы при многократном применении и не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы.

Заключение

Специалистами ООО «БиоФерон» (Россия) разработан новый оригинальный топикальный инсектоакарицид для ветеринарного применения Forsecto®, в качестве ДВ содержащий этофенпрокс — синтетический пиретроид III поколения и тебуфенпирад — ингибитор митохондриального окислительного фосфорилирования у членистоногих. Препарат применяют собакам и кошкам для борьбы с иксодовыми клещами, блохами, вшами, власоедами и комарами. Он также предотвращает нападение эктопаразитов на животных.

LD₅₀ Forsecto® при внутрижелудочном введении крысам составляет 640 мг/кг, что согласно ГОСТ 12.1.007-76 позволяет отнести его к III классу опасности «Вещества умеренно опасные».

Многократное накожное применение лекарственного препарата Forsecto® во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Не установлено негативного воздействия препарата в повышенных дозах на основные физиологические функции биологических тест-систем, а также не зарегистрировано патоморфологических изменений, что подтверждает хорошую переносимость препарата лабораторными животными.

Forsecto® не вызывает сенсibilизации и повреждающего действия на конъюнктиву глаза и слизистые оболочки морских свинок, как сразу после инстилляций, так и на протяжении всего опыта, не проявляет алергизирующего действия на кожные покровы при многократном применении и не вызывает дегрануляции тучных клеток крыс, выходящей за пределы нормы. Выявлено местно-раздражающее действие препарата на конъюнктиву кроликов. Исследуемый препарат в дозах, превышающих терапевтические для целевых видов животных, не оказывал влияния на содержание эозинофилов у крыс, что может служить дополнительным доказательством отсутствия у него аллергенных свойств.

От других топикальных инсектоакарицидов, представленных на рынке, Forsecto® отличается уникальным составом, который за счет сочетания разнонаправленных механизмов действия ДВ многократно усиливает его воздействие на паразитических клещей и насекомых, а учитывая, что тебуфенпирад является МЕТТ-ингибитором, обеспечивает максимальную эффективность защитного действия препарата и исключает резистентность к нему у эктопаразитов.

Конфликт интересов

Разработчиком препарата и спонсором исследования является ООО «БиоФерон» (Россия).

Библиография

1. Балашов, Ю. С. Иксодовые клещи паразиты и переносчики инфекций / Ю. С. Балашов. — С.-Пб: Наука, 1998. 287 с.
2. Балашов, Ю. С. Кровососущие клещи (Ixodoidea) — переносчики болезней человека и животных / Ю. С. Балашов. — Л.: Наука, 1967. — 320 с.
3. Глазунова, Л. А., Сравнительная эффективность препаратов при блошиной инвазии собак и кошек / Л. А. Глазунова, Ю. А. Ткачёва // Ветеринарный врач. — 2017. — № 5. — С. 44-48.
4. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности — введ. 01.01.77. — М., 1976.
5. Закусимова, К. С. Распространение и методы борьбы с эктопаразитами плотоядных животных / К. С. Закусимова, А. В. Семенко // Научный вестник. Серия: Ветеринарная медицина, качество и сохранность продукции животноводства. — 2018. — № 293. — С. 167-174.
6. Зубарева, И. М. Эпизоотологическая характеристика эктопаразитозов плотоядных животных мегаполиса (на примере Новосибирска) / И. М. Зубарева, Н. В. Юдина, Е. А. Ефремова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. — 2023. — № 24. — С. 184-188.
7. Кербабаяв, Э. Б. Основы ветеринарной акарологии. Методы и средства борьбы с клещами / Э. Б. Кербабаяв // Труды Всерос. ин-та гельминтологии им. К.И. Скрябина. — 1998. — Том 34. — 220 с.
8. Патент RU 2804368C1. Комбинированное инсектоакарицидное средство для защиты мелких домашних животных от эктопаразитов. Владелец патента: Общество с ограниченной ответственностью «БиоФерон». Авторы: Орхан Ахмед оглы Зейналов, Любовь Михайловна Кокорина. Начало действия: 2023.09.28. Публикация: 2023.09.28. Подача: 2023.03.02
9. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ №101 от 06.03.2018 г. «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения». Зарегистрирован в Минюсте России 05.06.2018 № 51296.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. и др. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
12. Ткачева, Ю. А. Мониторинг эктопаразитозов собак и кошек на юге Тюменской области и совершенствование противопаразитарных мероприятий / Ю. А. Ткачева: дисс. ... канд. вет. наук: 03.02.11. [Место защиты: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»], 2020.
13. Храпай, В. А. Паразитофауна домашних и диких плотоядных животных Юга России и меры борьбы с основными паразитозами / В. А. Храпай: дисс. ... канд. вет. наук. — Москва, 2013. — 144 с.
14. Шадыева, Л. А. Эпизоотологические особенности теноцефалидозов кошек в г. Ульяновске / Л. А. Шадыева, Е. М. Романова, С. Г. Кармаева // Вестник Ульяновской ГСХА. — 2020. — №1 (49). — С. 96-102.
15. Шустрова, М. В. Распространение акарозов у собак в г. Волжский / М. В. Шустрова, Л. В. Бычкова, О. Н. Нечаева // Энтомологические и паразитологические исследования в Поволжье. — 2003. — № 2. — С. 105-112.
16. Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Tebufenpyrad. Annex 1 [Электронный ресурс]. — URL: <https://echa.europa.eu/documents/10162/544e7470-8ae2-dc93-554a-7c74daea5dc3> (дата обращения 14.10.2024).
17. EFSA Scientific Report 192, 1-99 Conclusion on the peer review of tebufenpyrad, 2008 [Электронный ресурс]. — URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2009.192r> (дата обращения 14.10.2024).
18. IRAC Mode of Action Classification. Insecticide Resistance Action Committee [Электронный ресурс]. — URL: <https://irac-online.org/mode-of-action/classification-online/> (дата обращения 14.10.2024)
19. Khambay, B. P. S. Pyrethroids / B. P. S. Khambay, P. J. Jewess // Comprehensive Molecular Insect Science, 2005. — pp. 1-29. doi:10.1016/b0-44-451924-6/00075-2.

Для цитирования: Маслова, К.М. Эффективность применения Веткоксиб® (робенокосиба) в послеоперационный период у собак / К.М. Маслова // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 4. — С. 44–50. DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-44-50
 For citation: Maslova K.M., The effectiveness of the use of Vetcoxib® (robenocoxib) in the postoperative period in dogs, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2024, No. 4, pp. 44–50. DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-44-50

УДК 619: 616-009.624: 615
 DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-44-50
 RAR

Эффективность применения Веткоксиб® (робенокосиба) в послеоперационный период у собак

К.М. Маслова, ветеринарный врач-анестезиолог (kсениya-borov@mail).

Центр ветеринарной неврологии и нейрохирургии «Нейровет» (127018, Москва, Складочная улица, д. 1, стр. 9).

Цель исследования: оценить эффективность нового препарата Веткоксиб® на основе ДВ робенакоксиба в послеоперационный период у собак, а также сравнить выраженность анальгетического эффекта в группах робенакоксиба и мелоксикама. **Материалы и методы:** в исследование включили 50 собак разного пола и различных пород с диагностированным разрывом ПКС, подлежащим оперативному лечению; было сформировано 2 группы (по $n = 25$). Возраст пациентов — от 3 до 8 лет, МТ — от 10 до 50 кг.

Оперативное вмешательство выполнено в плановом порядке в течение 7 дней с момента появления клинических признаков и диагностирования патологии. Методом коррекции выбрано TPLO.

Собакам группы 1 в послеоперационном периоде в схему мультимодальной анальгезии был введен НПВП — робенакоксиб (Веткоксиб®) из расчета 1...2 мг/кг МТ подкожно или перорально, с оценкой анальгетического эффекта. Для собак группы 2 был использован протокол мультимодальной анальгезии с применением НПВП — мелоксикама из расчета 0,1...0,2 мг/кг МТ подкожно или перорально.

Для оценки боли в предоперационный период использовали шкалу, предложенную Университетом Колорадо и адаптированную для ветеринарной деятельности, согласно руководству WSAVA pain management guidelines. Также использовали метод оценки по числовым аппаратным параметрам (основные составляющие мониторинга — ЭКГ, ЧДД, ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрия, термометрия), а также по результатам визуального мониторинга.

Клиническую эффективность препаратов определяли на основе результатов оценки боли по шкале CMPS и ее краткой форме CMPS-SF, которая включает в себя шесть поведенческих категорий с соответствующими описательными выражениями (пунктами): вокализация, внимание к ране, подвижность, реакция на прикосновение, поведение и поза/активность, общее состояние — наличие аппетита, побочных клинических проявлений (рвота/диарея).

Результаты: в ходе исследования серьезных побочных эффектов (рвота) выявлено не было. Применение препарата Веткоксиб® на основе робенакоксиба не приводило к изменениям МТ, клиническим патологиям, связанным с заболеваниями ЖКТ. Группа робенакоксиба (Веткоксиб®) продемонстрировала высокую эффективность в отношении восстановления двигательной функции, наряду с хорошим анальгетическим и противовоспалительным эффектом, а также более высокую скорость снятия боли и более высокую эффективность в уменьшении болевого синдрома в сравнении с группой мелоксикама. Результаты анкетирования владельцев также подтверждают, что пациенты, лечившиеся робенакоксибом, быстрее восстанавливали двигательную функцию, что, вероятно, связано с менее выраженной интенсивностью как эпикритической, так и протопатической боли.

Ключевые слова: собаки, робенакоксиб, мелоксикам, шкала боли, интраоперационное обезболивание, Веткоксиб®.

The effectiveness of the use of Vetcoxib® (robenocoxib) in the postoperative period in dogs

K.M. Maslova, veterinary anesthesiologist (kсениya-borov@mail).

Neurovet Center for Veterinary Neurology and Neurosurgery (1, Skladochnaya Street, p. 9, Moscow, 127018).

The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of the new drug Vetkoxib® based on the active substance robenacoxib in the postoperative period in dogs, and also to compare the severity of the analgesic effect in the robenacoxib and meloxicam groups

Materials and methods: 50 dogs of different genders and breeds diagnosed with a rupture of the PC to be treated surgically were included in the study; 2 groups ($n = 25$ each) were formed from patients. The age of the patients ranged from 3 to 8 years, body weight from 10 to 50 kg. The division into gender and breed of patients was not carried out. Surgical intervention was carried out as planned within up to 7 days from the moment of the appearance of clinical signs and diagnosis of the existing pathology. The correction method is TPLO. In group 1 dogs in the postoperative period, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, robenacoxib (Vetcoxib), was introduced into the multimodal analgesia regimen at the rate of 1-2 mg / kg of body weight subcutaneously or orally, with an assessment of the analgesic effect. For dogs of group 2, a multimodal analgesia protocol was used with the use of a nonsteroidal anti-inflammatory drug - meloxicam at the rate of 0.1-0.2 mg/kg of body weight subcutaneously or orally. To assess pain in the preoperative period, a scale proposed by the University of Colorado and adapted for veterinary activities was used, according to the WSAVA pain management guidelines. We also used an assessment method based on numerical hardware parameters (the main components of monitoring are ECG, BDD, heart rate, noninvasive blood pressure measurement, pulse oximetry, thermometry), as well as the results of visual monitoring. The clinical efficacy of the drugs was evaluated based on the results of the CMPS pain assessment and its short form CMPS-SF, which includes six behavioral categories with appropriate descriptive expressions (paragraphs): vocalization, attention to the wound, mobility, reaction to touch, behavior and posture / activity, general condition - the presence of appetite, the presence of adverse clinical manifestations (vomiting / diarrhea).

Results: No serious side effects (vomiting) were detected during the study. The use of the drug Vetcoxib based on robenacoxib did not lead to changes in body weight, clinical pathologies associated with gastrointestinal diseases. The robenacoxib group (Vetcoxib®) demonstrated high efficacy in restoring motor function, along with a good analgesic and anti-inflammatory effect, as well as a higher rate of pain relief and higher effectiveness in reducing pain compared to the meloxicam group. The results of the survey of owners also confirm that patients treated with robenacoxib recovered motor function faster, which is probably due to a less pronounced intensity of both epicritical and protopathic pain.

Keywords: dogs, robenacoxib, meloxicam, pain scale, intraoperative anesthesia, Vetcoxib®.

Сокращения: АД — артериальное давление, БАК — биохимический анализ крови, ДВ — действующее вещество, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МТ — масса тела, ОАК — общеклинический анализ крови, ПКС — передняя крестовидная связка (альтернативное название ККС — краниальная крестовидная связка), НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ЦОГ — циклооксигеназа, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ASA — American society of anesthesiologists (Американское общество анестезиологов), CO₂ — уровень углекислого газа (капнография), CSU — Шкала оценки острой боли Университета штата Колорадо, SPO₂ — уровень насыщения крови кислородом (сатурация), GCMPS — Glasgow Composite Measure Pain Scale (комплексная шкала оценки боли университета Глазго), GCMPS-SF — Glasgow Composite Measure Pain Scale-Short Form (сокращенная комплексная шкала оценки боли университета Глазго), TPLO — Tibial Plateau Leveling Osteotomy (операция, заключающаяся в хирургическом выравнивании наклона большеберцового плато при помощи остеотомии), WSAVA — World Small Animal Veterinary Association (Ассоциация ветеринарии мелких животных).

Введение

Боль — психофизиологическая реакция организма, развивающаяся при сильном раздражении нервных окончаний, находящихся в тканях и органах [5]. Послеоперационная боль возникает после любого оперативного вмешательства, независимо от его продолжительности и степени травматичности, однако интенсивность боли различается. Боль обусловлена ответом организма на повреждение и асептическим воспалением тканей в области операционной раны [9].

Болевой синдром повышает риск возникновения послеоперационных осложнений, угнетает психофизиологическое состояние животного. Купирование боли различного происхождения улучшает качество жизни пациента, способствует повышению аппетита, увеличению подвижности, заживлению раны [9].

Следует указать на некоторые особенности проявления боли у животных:

- внешняя реакция на боль варьируется у животных разного вида, возраста и породы;
- на начальном этапе оценки болевого синдрома врачу может помочь владелец, знающий особенности поведения своего питомца в той или иной ситуации;
- важно понимать, что животные чувствуют боль так же, как и люди, но она часто не манифестируется;
- существуют признаки, по которым можно определить степень боли, используя специализированную диагностическую шкалу [13].

Признаками боли, в частности, являются:

- аномальная поза — животное стоит, сгорбившись; поджимает живот; принимает позу «моля-

щейся собаки» или вынужденную позу; сидит/лежит в необычном положении;

- аномальная походка — скованная ходьба; нет полной опоры на поврежденную конечность; незначительная/выраженная хромота;

- аномальные движения — животное крутится/мечется; беспокоится; лежит неподвижно; вокализует (собаки — скулят, подвывают; кошки — шипят, рычат).

Животные охраняют пораженную область, вызывают болезненные участки; часто у них отмечают дрожь, гиперсаливацию, сниженную реакцию на владельца, агрессию, гипорексию/анорексию, испражнения под себя, отсутствие интереса к окружающей обстановке, ступор. Важно понимать, что собаки могут вилять хвостом, а кошки — мурлыкать, испытывая тяжелую боль [13]. Такие физиологические показатели, как ЧСС, ЧДД, АД, температура, не являются дополнительными параметрами в оценке боли.

К сожалению, единого надежного способа точной оценки боли на данный момент не существует. Признанный эффективный метод оценки наличия боли — обезболивание. Если при введении анальгетиков животное возвращается к нормальному поведению, обезболивание необходимо включить в дальнейший план лечения [1, 3, 6].

На сегодняшний день НПВП — это наиболее доступные анальгетики в обиходе ветеринарных врачей и владельцев. Веткоксиб® является сравнительно молодым препаратом на российском рынке из группы НПВП. Его ДВ — робенакоксиб представляет собой НПВП подкласса ингибиторов ЦОГ-2 с быстрым началом действия. Применяется у собак для контроля боли и воспаления после хирургического вмешательства на мягких тканях, а также обусловленных хроническим остеоартритом и другими ортопедическими патологиями [15].

Благодаря своим фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам робенакоксиб демонстрирует благоприятный профиль безопасности у здоровых собак. Воздействует на активность ЦОГ-2 и способен снижать активность ЦОГ-1.

Его эффективность в анальгезии и высокий профиль безопасности обусловлены не только действием преимущественно на ЦОГ-2, но и феноменом тканевой селективности — способностью ДВ накапливаться именно в воспаленной ткани, независимо от концентрации в кровеносном русле [4, 7].

Согласно исследованиям, робенакоксиб имеет:

- высокую скорость накопления ДВ в воспаленных тканях, даже при коротком периоде полувыведения (T_{1/2} 30...60 мин);
- высокую концентрацию ДВ в воспаленных тканях, даже после значимого снижения концентрации в кровеносном русле.

На данный момент проведено довольно много исследований эффективности робенакоксиба у собак и кошек. Согласно результатам этих исследований, анальгезирующая активность робенакоксиба не уступает таковой у мелкоксыкама, но при этом частота возникновения осложнений у животных, принимающих робенакоксиб, ниже (исследовали частоту развития повреждения почек и ЖКТ) [2, 4, 7, 8].

Цель исследования

Оценить эффективность нового препарата Веткоксиб® на основе ДВ робенакоксиба в послеоперационный период у собак, а также сравнить выраженность анальгетического эффекта в группах робенакоксиба и мелоксикама.

Материалы и методы

Исследование представляет собой проспективное клиническое сравнение результатов лечения пациентов.

Для исследования выбрали 50 клинически здоровых собак разного пола и различных пород, владельцы которых обратились в ветеринарный центр «Нейровет» для проведения ортопедического вмешательства низкой и средней степени тяжести, связанного с диагностированным разрывом ПКС, подлежащим оперативному лечению. Возраст пациентов варьировался от 3 до 8 лет, МТ — от 10 до 50 кг.

Оперативное вмешательство было выполнено в плановом порядке в течение 7 дней с момента появления клинических признаков и диагностирования патологии. Методом коррекции выбрано TPLO.

При осмотре физический статус всех пациентов соответствовал норме.

По гемодинамическим показателям все животные были стабильны.

В исследование не включали собак с тяжелыми хроническими системными заболеваниями, с известной гиперчувствительностью к какому-либо из используемых препаратов.

На момент обращения владельцев в клинику единственной жалобой являлась хромота по опирающему типу (и наличие болевого синдрома).

По совокупности данных (анамнез и клинический осмотр, включающий в себя ортопедические тесты, ОАК и БАК, рентгенологическое исследование) всем животным был поставлен диагноз — разрыв ПКС, с рекомендацией оперативного лечения.

При осмотре перед общей анестезией все пациенты имели оценки 1 или 2 по классификации ASA.

Для оценки боли в предоперационный период использовали шкалу, предложенную Университетом Колорадо и адаптированную для ветеринарной деятельности, согласно руководству WSAVA pain management guidelines [10].

Шкала острой боли Университета Колорадо (CSU) для собак сочетает свойства цифровой рейтинговой шкалы с комбинированным наблюдением за поведением и демонстрирует лучший уровень компетентности в отношении поведенческих изменений, связанных с болью.

По принципу аналогов сформировали две группы:

1-я группа — послеоперационное обезболивание препаратом на основе робенакоксиба (в первые сутки после операции с применением нагрузочной дозировки 2 мг/кг, далее в течение 5 дней — 1 мг/кг);

2-я группа — послеоперационное обезболивание препаратом на основе мелоксикама (в первые сутки с нагрузочной дозировкой 0,2 мг/кг, далее в течение 5 дней — 0,1 мг/кг).

Между группами не было различий в типе хирургического вмешательства.

Согласно CSU, интенсивность боли до оперативного вмешательства варьировалась от умеренной (2...3 балла) до максимальных пороговых значений (4 балла).

При анестезиологическом сопровождении всем включенным в исследование животным применяли препараты гипнотического ряда — пропофол, изофлюран и анальгетики телетамин/золазепам. Дополнительно применяли адьювантный анальгетик габапентин, неопиоидный анальгетик метамизол натрия, лидокаина гидрохлорид и альфа-2-агонисты в частности, дексмедетомедин. Проводили комплексный мониторинг, оценивали ЧСС, АД, температуру тела, уровень CO₂ в выдыхаемом воздухе, SpO₂.

Для всех животных фиксировалась продолжительность операции (среднее время 2 ч +/- 25 мин) и время выхода из наркоза (как время от окончания операции и помещения животного клетку до подъема головы и принятия животным лежачего положения на груди или вставания, среднее время 1,5 ч +/- 40 мин.)

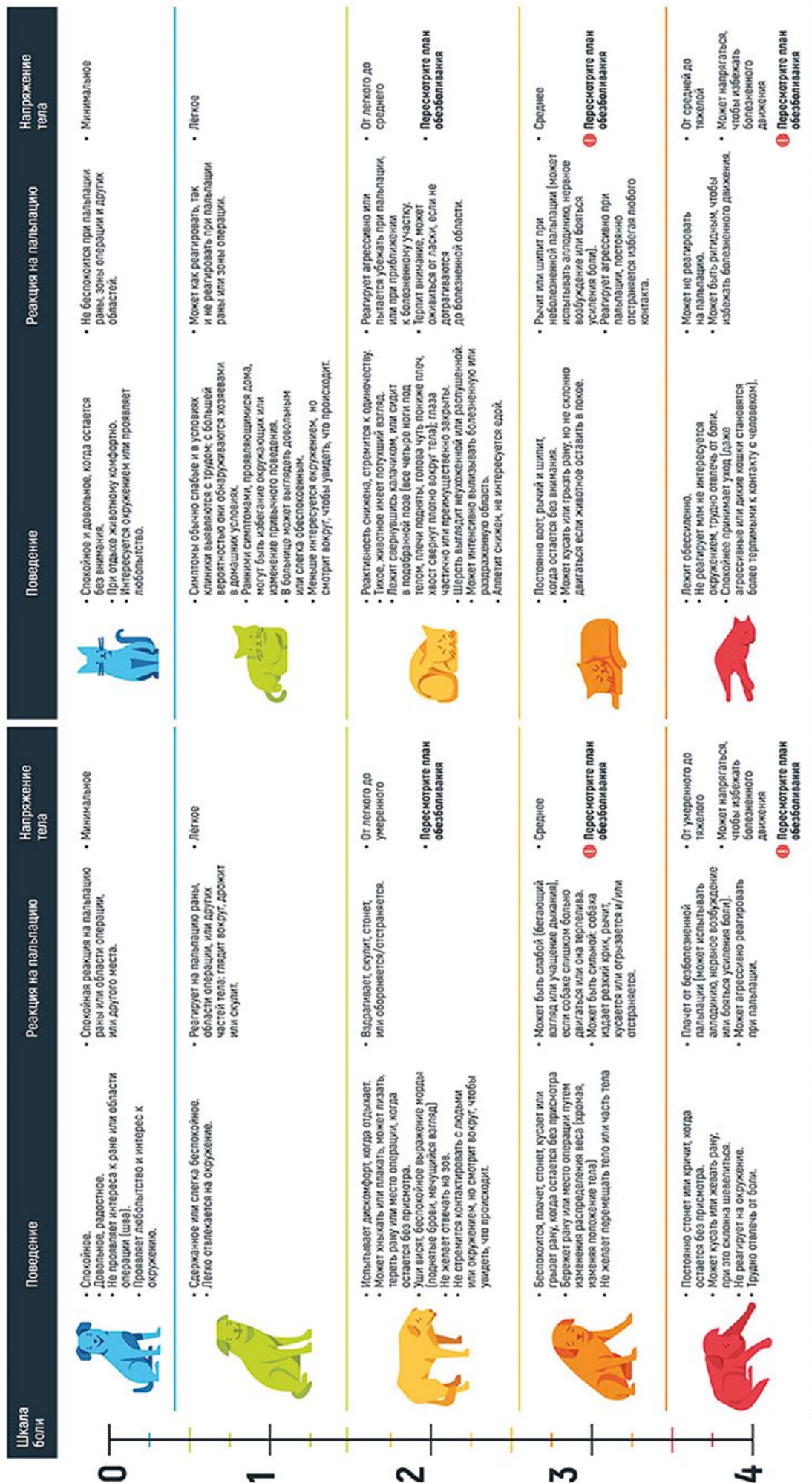
Есть множество критериев оценки послеоперационной боли у пациентов, но ни один из них нельзя назвать абсолютным, только совокупность признаков может дать очень приблизительное представление о наличии и интенсивности боли у животного.

Эффективность обезболивания в ближайший послеоперационный период (в течение первых суток нахождения в стационаре) оценивали по следующим параметрам: наличие аппетита, двигательной активности; наличие и интенсивность болевого синдрома; наличие побочных клинических проявлений (рвота/диарея).

Болевой синдром оценивали до операции (исходный уровень) и через 1, 2, 4 и 6 ч после экстабации (исследования проводил один специалист). Затем пациентов осматривали в первые сутки после оперативного вмешательства (в стационаре). Послеоперационную острую боль оценивали по шкале CSU и CMPS-SF, далее, по результатам опросника владельца, при повторном приеме на 3-й, 7-й и 14-й день после операции: при помощи CMPS-SF оценивали уровни активности и боли пациента, наличие аппетита, рвоты и время полного восстановления после операции [14].

Комплексная шкала Глазго основана на шести поведенческих категориях: поза/активность, вокализация, интерес к ране, манера поведения, подвижность, реакция на прикосновение. Модифицированную шкалу Глазго, подходящую для оценки острой боли у собак (CMPS-SF), можно применять в условиях повседневной практики. Она содержит 30 описательных единиц в 6 категориях. Ее используют у животных, находящихся в полном сознании и способных стоять на конечностях без поддержки. Шкала используется в качестве дополнения к клинической оценке [11, 12].

Оценка боли представляет собой сумму ранговых оценок, с максимальным баллом 24 (20, если невозможно оценить подвижность). Общая оценка является полезным индикатором потребности в анальгетиках; рекомендуемый уровень анальгетического вмешательства составляет 6/24 (или 5/20).



ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР КОЛЛЕГИИ ВЕТЕРИНАРНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ



Многие симптомы хронической боли не специфичны; исключите беспокойство, плохое общее состояние и системные заболевания в рамках полного обследования

Образовательный центр Коллегии ветеринарных специалистов EDU.VET.RU
 Российский ветеринарный университет имени К.М. Маслова
 Российский ветеринарный университет имени К.М. Маслова
 Российский ветеринарный университет имени К.М. Маслова

КРАТКАЯ ФОРМА КОМПЛЕКСНОЙ ШКАЛЫ ИЗМЕРЕНИЯ БОЛИ ГЛАЗГО

Дата _____ Время _____

Кличка питомца _____

Идентификационный номер пациента _____

Порядок или условие проведения процедуры _____

В приведенных ниже разделах, пожалуйста, обведите соответствующий балл в каждом списке и просуммируйте их, чтобы получить общий балл

A. Посмотрите и оцените состояние питомца в домашних условиях/в вольере

(I) Питомец ...		(II) Питомец ...	
Тихий	0	Игнорирует рану или болезненную область	0
Скулит или проявляет беспокойство	1	Обращает внимание на рану или болезненную область	1
Стонет	2	Облизывает рану или болезненную область	2
Кричит	3	Трет рану или болезненную область	3
		Раскусывает рану или болезненную область	4

В случае переломов позвоночника, таза или множественных переломов конечностей или если питомцу требуется помощь для облегчения передвижения не выполняйте раздел В. И переходите к разделу С.
Пожалуйста, отметьте галочкой если это так

B. Наденьте на питомца поводок и выведите его на прогулку

(III) Питомец встает/ходит ...		C. Если у питомца есть рана или болезненная область включая область живота осторожно надавите на неё на расстоянии 2-х дюймов (5 сантиметров) вокруг этого места	
Нормально	0	(IV) Реакция питомца ...	
Хромает	1	Ничего не делает	0
Медленно или неохотно	2	Осматривается/оглядывается вокруг	1
Скованные движения/походка	3	Вздрагивает	2
Отказ от передвижений	4	Рычит	3
		Пытается укусь	4
		Кричит	5

D. Общее состояние питомца

(V) Питомец ...		(VI) Питомцу ...	
Счастливым и жизнерадостным	0	Удобно/комфортно	0
Тихий	1	Не может принять удобное положение	1
Безразличен или не реагирует на окружающую среду	2	Неспокойно	2
Нервничает, беспокоится, боится	3	Сгорбленный или напряженный	3
Подавленный, не реагирует на явные раздражители	4	Принимает вынужденную позу	4

Общая оценка (I)+(II)+(III)+(IV)+(V)+(VI)=

Оценка боли представляет собой сумму баллов, полученных из каждого раздела опросника, максимальная оценка составляет 24 (20 если невозможно оценить подвижность, раздел В). Общий балл является показателем в потребности аналгетика; рекомендуемый уровень обезболивающего вмешательства составляет 6/24 (или 5/20).

Университет Глазго 2008. Лицензировано компанией NewMetrica Ltd. Предоставлено разрешение только для личного и образовательного использования. Для запроса любых других разрешений, пожалуйста, свяжитесь с jacky.niel@newmetrica.com. Используя эту форму, вы соглашаетесь с лицензионным соглашением, доступным по адресу <http://www.newmetrica.com/cmeps/noncommercial>

Рис. 2. Сокращенная комплексная шкала оценки боли Глазго Glasgow Composite Measure Pain Scale-Short Form

мелоксикама. 19 пациентов в первой группе на сутки раньше, чем во второй полностью восстановили аппетит.

Наличие рвоты. В группе с применением мелоксикама случился один эпизод рвоты на 5-й день после операции, возможно, никак не связанный с побочными эффектами мелоксикама. В группе с применением робенакоксиба рвоты не отмечалось.

Активность пациентов в послеоперационный период. При контрольном осмотре на 3-й, 7-й и 14-й день после операции для оценки степени болевого синдрома проводили анкетирование владельцев.

Цель опроса — выявить, на какой день после операции пациенты вернулись к нормальной (привычной двигательной активности), такой же как до операции или близкой к ней.

Для оценки использовали шкалу CMPS и ее краткую форму CMPS-SF, которая включает в себя шесть поведенческих категорий с соответствующими описательными выражениями (пунктами): вокализация, внимание к ране, подвижность, реакция на прикосновение, поведение и поза/активность.

Пункты располагаются в порядке возрастания интенсивности боли и пронумерованы соответствующим образом. Наблюдатель выбирает тот пункт в каждой категории, который лучше всего описывает поведение собаки, и ранжированные баллы суммируются; максимальный балл боли составляет 24 или 20, если невозможно оценить подвижность.

В группе с применением робенакоксиба 9 пациентов вернулись к нормальной активности на 2-й день после операции, 6 пациентов — на 3-й день, 4 пациента — на 4-й, 6 пациентов — на 5-й день, 2 пациента — на 6-й день и 2 пациента были менее активны и на 7-й день после операции.

В группе с применением мелоксикама 6 пациентов вернулись к нормальной активности на 2-й день после операции, 4 пациента — на 3-й день, 3 пациентов — на 4-й день, 4 пациента — на 5-й день, 3 пациента — на 6-й день, 3 пациента смогли вернуться к нормальной активности лишь на 9-й день после операции.

Заключение

В ходе исследования серьезных побочных эффектов выявлено не было. Применение препарата Веткоксиб® на основе робенакоксиба не приводило

Результаты и обсуждение

Самыми объективными неинструментальными критериями мы считаем наличие у пациента нормального аппетита и привычной (нормальной) двигательной активности. Появление аппетита в период пробуждения у большего числа пациентов в группе робенакоксиба говорит о сравнительно более высокой эффективности робенакоксиба как средства, позволяющего снизить послеоперационную болезненность. Кроме того, пациенты в группе робенакоксиба раньше восстанавливали двигательную активность в послеоперационный период. На наш взгляд, это связано с более эффективным уменьшением интенсивности эпикритической и протопатической боли.

Наличие аппетита. 22 пациента в группе с применением робенакоксиба проявили аппетит на 30 мин (± 3,75 мин.) раньше, чем в группе с применением



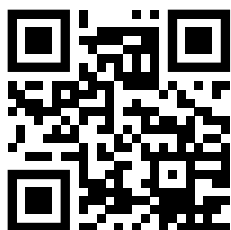
ВЕТКОКСИБ

Robenacoxib

ПРЕПАРАТ ПРОТИВ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ



(нестероидное противовоспалительное средство)



<http://vetcoxib.ru>

- широкий спектр применения;
- точное дозирование;
- отсутствие побочных эффектов;
- отпускается без рецепта;
- доступен каждому.

к изменениям массы тела, клиническим патологиям, связанным с заболеваниями ЖКТ.

Полученные данные в группе робенакоксиба (Веткоксиб®) говорят о высокой эффективности восстановления двигательной функции, хорошем анальгетическом и противовоспалительном эффекте препарата. Веткоксиб® дает более высокую в сравнении с мелоксикамом скорость снятия боли.

Оценка безопасности препарата была основана на наблюдении за общим состоянием пациентов, а также на клинических наблюдениях, физикальных обследованиях, включая оценку клинической патологии, потребление пищи и воды, массу тела, проявление двигательной активности и отсутствие болевого синдрома.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют значимые преимущества применения робенакоксиба в послеоперационный период. Восстановление нормального аппетита и двигательной активности у пациентов, получавших Веткоксиб®, указывают на его более высокую эффективность в уменьшении болевого синдрома по сравнению с мелоксикамом. Анкетирование владельцев подтвердило, что пациенты, лечившиеся робенакоксибом, достигли более быстрого восстановления, что, вероятно, связано с менее выраженной интенсивностью как эпикритической, так и протопатической боли. Это подчеркивает важность выбора оптимальной анальгезирующей терапии для обеспечения качественного ухода и улучшения качества жизни послеоперационных пациентов.

Отсутствие значительных побочных эффектов, таких как рвота, при применении робенакоксиба, также повышает его привлекательность для клинической практики. В целом, полученные данные открывают новые горизонты для дальнейших исследований и потенциального широкого применения робенакоксиба в ветеринарной анестезиологии и хирургии.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Библиография

1. Атанасова, С.Г. Наш подход к обезболиванию до, во время и после операций. Мультимодальная и косвенная анальгезия / С.Г. Атанасова // Материалы XII Всероссийской конференции по ветеринарной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, 21-22 апреля 2016, Москва. — С. 82.
2. Borer, L.R. Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with induced acute synovitis [Эффект карпрофена, этодолака, мелоксикама или буторфанолола у собак с индуцированным острым синовитом] / L.R. Borer, J.E. Peel, W. Seewald, P. Schawalder, D.E. Spreng // Am J Vet Res. — 2003. — No. 64. — pp. 1429-1437.
3. Бофанова, Н.С., Терапии послеоперационной и посттравматической боли / Н.С. Бофанова, А.Ю. Тычков, А.В. Дятлов и др. // Российский журнал боли. — 2022. — Т. 20. — № 2. — С. 68-72.
4. Gruet, P. Evaluation of subcutaneous and oral administration of robena-coxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs [Оценка подкожного и перорального введения робенакоксиба и мелоксикама для лечения острой боли и воспаления, связанных с ортопедической хирургией у собак] /

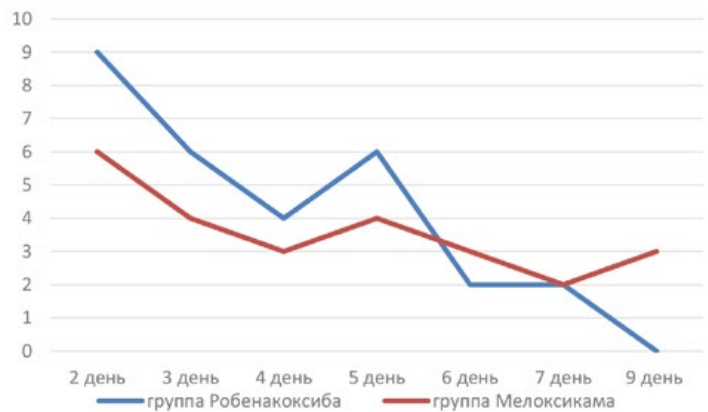


Рис. 3. Мониторинг интенсивности боли в поздний послеоперационный период, по данным, полученным от владельцев по шкале CMPS-SF

Monitoring of pain intensity in the late postoperative period according to data received from owners on the CMPS-SF scale

- P. Gruet, W. Seewald, J.N. King // Am J Vet Res. — 2011. — No. 72. — pp. 184-193.
5. Ефрон И.А. Современный энциклопедический словарь / И.А. Ефрон, Ф.А. Брокгауз. — М.: Эксмо, 2007. — 1885 с.
6. Зубеев, П.С. Обезболивание в послеоперационном периоде / П.С. Зубеев, М.Н. Кудыкин // РМЖ. — 2013. — № 15. — С. 808.
7. Kongara, K. Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy [Робенакоксиб при лечении боли у кошек и собак: безопасность, эффективность и место в терапии] / Kongara K., Chambers J.P. // Vet Med (Auckl). — 2018 Aug. — Vol. 15, No. 9. — pp. 53-61.
8. Lafuente, M.P. Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of a uniplanar external distraction device [Сравнение мелоксикама и трансдермально вводимого фентанила для лечения послеоперационной боли у собак, перенесших остеотомию большеберцовой и малоберцовой костей и установку одноплоскостного внешнего дистракционного устройства] / M.P. Lafuente, J. Franch, I. Durall, M.C. Diaz-Bertrana, R.M. Marquez // J Am vet Med Assoc. — 2005. — No. 227. — pp. 1768-1774.
9. Melzack, R. Pain Mechanisms: A New Theory [Механизмы боли: новая теория] / R. Melzack, P.D. Wall // Science. — 1965. — No. 150(3699), pp. 971-978.
10. Мэтьюс, К. Руководство WSAVA по распознаванию, оценке и лечению боли. Ч. 1 / К. Мэтьюс, П. В. Кронен, Д. Ласцеллес [и др.]. // CBM. — 2016. — № 4. — 58 с.
11. Reid, J. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score [Разработка краткой формы шкалы оценки боли Глазго (CMPS-SF) и выведение оценки анальгетического вмешательства] / J. Reid, A.M. Nolan, J.M.L. Hughes, D. Lascelles, Pawson P, E.M. Scott // Animal Welfare. — 2007. — No. 16. — pp. 97-104.
12. Short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale. Available at <https://vetfocus.royalcanin.com/en/scientific/pain-assessment-in-the-dog-the-glasgow-pain-scale>
13. Hansen, B.D. Assessment of pain in dogs: Veterinary clinical studies [Оценка боли у собак: ветеринарные клинические исследования] / B.D. Hansen // ILAR J. — 2003. — No. 44. — pp. 197-205.
14. Holton, L. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs [Разработка шкалы на основе поведения для измерения острой боли у собак] / L. Holton, J. Reid, E.M. Scott, P. Pawson, A. Nolan // Vet Rec. — 2001. — No. 148. — pp. 525-531.
15. Ягников, С.А. Сравнительная оценка безопасности применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении собак с нарушениями опорно-двигательной функции конечностей / С.А. Ягников, О.А. Кулешова, Л.С. Барсега и др. // РВЖ. МДЖ — 2015. — № 6. — С. 18-21.

Для цитирования: Чиофала, Б. Влияние концентрации пищевых белков и жиров на гормональные и окислительные биомаркеры стресса в крови собак-поводырей во время тренировок / Б. Чиофало, Э. Фацио, П. Ломбарди, С. Кучинотта, В. Мастеллоне, А.Р. Ди Роза, К. Кравана // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 4. — С. 51-58. DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-51-58
For citation: Chiofalo B., Fazio E., Lombardi P., Cucinotta S., Mastellone V., Di Rosa A.R., Cravana C., Effects of dietary protein and fat concentrations on hormonal and oxidative blood stress biomarkers in guide dogs during training, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2024, No. 4, pp. 51-58. DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-51-58

УДК 619: 641.56
 DOI 10.32416/2500-4379-2024-4-51-58
 RAR

Влияние концентрации пищевых белков и жиров на гормональные и окислительные биомаркеры стресса в крови собак-поводырей во время тренировок

Б. Чиофало¹, Э. Фацио¹, П. Ломбарди², С. Кучинотта¹, В. Мастеллоне², А.Р. Ди Роза¹, К. Кравана¹

¹ Факультет ветеринарных наук, Университет Мессины (Мессина, Италия).

² Факультет ветеринарной медицины и животноводства, Университет Неаполя Федерико II (Неаполь, Италия).

Мы сравнили влияние различных стратегий кормления на гормональные показатели и биомаркеры окислительного стресса у собак-поводырей во время специализированных программ дрессировки. Восемь кастрированных взрослых собак породы лабрадор-ретривер были разделены в процессе тренировок на две однородные группы по полу (2 самца, 2 самки), возрасту (17 месяцев ± 1), начальной массе тела (26,3 кг ± 1) и ОСТ (оценка состояния тела) (4,5 из 9 ± 0,11) и получили два коммерческих рациона с различной концентрацией энергетических питательных веществ. Один рацион представлял собой рацион с высокой производительностью (HPF), характеризующийся низким содержанием углеводов/высоким содержанием белка и жира (29:39:19 % в корме), а другой — рацион для нормального содержания (LPF), характеризующийся высоким содержанием углеводов/низким содержанием белка и жира (50:24:12 % в корме). Исследование длилось 84 дня. В дни 0, 28, 56 и 84, за 180 мин до тренировочной работы (T0), сразу после нее (T1) и через 120 мин (T2) в крови определяли уровень адrenoкартикотропного гормона (АКТГ), кортизола, d-ROMS (соединения, являющиеся производными метаболитов реактивного кислорода) и ВАР (биологический антиоксидантный потенциал). Лактат измеряли в моменты T0 и T1. Статистическая модель включала эффекты диеты (HPF против LPF), времени (от дня 0 до дня 84, конец исследования), физической нагрузки (T0, T1 и T2) и их взаимодействие. АКТГ ($P = 0,002$) и кортизол ($P = 0,013$) имели более высокие значения в группе HPF, чем в группе LPF; для лактата существенных различий не наблюдалось. Время не выявило существенных различий ни для гормонов, ни для лактата в крови. Физическая нагрузка значительно ($P < 0,001$) повлияла на концентрацию АКТГ и кортизола, показав более высокие значения в T1 по сравнению с T0 и T2, а лактат был выше ($P < 0,0001$) в T1 по сравнению с T0. Диета не влияла на биомаркеры окислительного стресса. Время значительно ($P < 0,05$) повлияло на результаты ВАР, но не на d-ROM. Упражнения не влияли на результаты ВАР, но d-ROM были выше в T0, чем в T2 ($P = 0,001$). Эффект взаимодействия отсутствовал. Реакция гипофизарно-надпочечниковой оси (ГН) и индексы окислительного стресса могут представлять собой объективный метод определения оптимальных диетических протоколов для подготовки успешной собаки-поводыря в ранний период обучения.

Ключевые слова: собака-поводырь, диета, тренировка, гормональный биомаркер, оксидативный показатель

Effects of dietary protein and fat concentrations on hormonal and oxidative blood stress biomarkers in guide dogs during training

В. Chiofalo¹, E. Fazio¹, P. Lombardi², S. Cucinotta¹, V. Mastellone², A.R. Di Rosa¹, C. Cravana¹

¹Department of Veterinary Sciences, University of Messina, Polo Universitario Annunziata (Messina, Italy).

²Department of Veterinary Medicine and Animal Production, University of Napoli Federico II (Napoli, Italy).

We compared the effects of different feeding strategies on hormonal and oxidative stress biomarkers in guide dogs during specialized training programs. Eight neutered adult dogs belonging to the Labrador retriever breed were divided during the training work into two homogeneous groups for sex (2 males, 2 females), age (17 months ± 1), initial body weight (26.3 kg ± 1), and BCS (4.5 of 9 ± 0.11) and fed two commercial diets with different concentration of energetic nutrients. One diet was a performance diet (HPF) characterized by low-carbohydrate/high-protein and fat content (29:39:19% as-fed) and the other a normal maintenance diet (LPF), characterized by high-carbohydrate/low-protein and fat content (50:24:12% as-fed). The trial lasted 84 days. At days 0, 28, 56, and 84, 180 min before the training work (T0) and immediately after (T1) and after 120 min (T2), blood adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, d-ROMS (reactive oxygen metabolites-derived compounds), and BAP (biological antioxidant potential) were evaluated. Lactate was measured at T0 and T1. The statistical model included the effects of diet (HPF vs. LPF), time (from day 0 to day 84, end of the trial), and exercise (T0, T1, and T2) and their interaction. ACTH ($P = 0.002$) and cortisol ($P = 0.013$) showed higher values in the HPF than in the LPF group; there were no significant differences observed for lactate. Time showed no significant difference for any hormones or blood lactate. Exercise significantly ($P < 0.001$) influenced ACTH and cortisol concentrations, showing higher values at T1 than T0 and T2, and with lactate higher ($P < 0.0001$) at T1 than T0. Diet did not influence biomarkers of oxidative stress. Time did significantly ($P < 0.05$) influence BAP results but not d-ROMs. Exercise had no effect on BAP results, but d-ROMs were higher at T0 than T2 ($P = 0.001$). There was no interaction effect. The pituitary-adrenal (HPA) axis response and the oxidative stress indices could represent an objective method to identify optimal dietary protocols for creating a successful guide dog during the early training period.

Keywords: guide dog, diet, training, stress, hormonal biomarker, oxidative index.

Сокращения: АКТГ — адренокортикотропный гормон, ВАР (БАП) — biological antioxidant potential (биологический антиоксидантный потенциал), ГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, ОСТ — оценка состояния тела, РМК — реактивные метаболиты кислорода, РФК — реактивные формы кислорода, СПС — собаки-поводыри для слепых, НРФ — high-protein and fat (высокое содержание белка и жира — рацион с высокой производительностью), LRF — low-protein and fat (низкое содержание белка и жира — рацион для нормального содержания).

Введение

Собаки-поводыри для слепых (СПС) играют важную роль в обществе, обеспечивая независимое передвижение людей с нарушениями зрения. Их услуги стоят дорого из-за ресурсов, выделяемых на содержание, уход и обучение, необходимых для подготовки таких животных. Успешность обучения собак варьируется от 50 до 56 % (Ennik et al., 2006), что приводит к большим производственным затратам.

План питания, подходящий для животных, обучаемых в качестве проводников для слепых людей, представляет собой лишь малую часть денежных вложений, поскольку он должен учитывать не только работу по дрессировке животных, которая увеличивает потребности в питательных веществах и энергии, но и метаболические нарушения, вызванные стрессом в результате изменения образа жизни (работа и условия содержания), что может привести к ухудшению здоровья и самочувствия.

Исследования, связанные с оптимальными схемами кормления собак-спортсменов, ведутся с начала 1930-х годов, и значительные успехи были достигнуты в кормлении собак, выступающих на выносливость (Hill, 1998; Toll et al., 2010; Wakshlag et al., 2014). Ober et al. (2016) отметили, что у рабочих лабрадоров, получавших полноценный и сбалансированный рацион с высоким содержанием белков и жиров, статистически и физиологически значимо снижалась концентрация кортизола в сыворотке крови, что является основой для снижения метаболического стресса. По другим данным, упражнения и программа тренировок также могут представлять собой стресс-фактор, способный вызвать эндокринные и метаболические изменения у собак-поводырей (Mizukoshi et al., 2008; Tomkins et al., 2011), собак в соревнованиях по аджилити (Pastore et al., 2011), ездовых собак (Angle et al., 2009), а также поисково-спасательных собак (Vassallotti et al., 2017). Другие причины могут быть связаны с возможным изменением уровня лактата в крови в зависимости от программы тренировок и соответствующих временных точек. Концентрация лактата, метаболита, образующегося в результате анаэробных процессов, служит показателем физической формы

и уровня тренированности, а также окислительной способности (Billat et al., 2003). Окислительное повреждение, вызванное физическими упражнениями, было зарегистрировано у собак (Baskin et al., 2000; Piercy et al., 2000). Было показано, что физические упражнения и программы тренировок увеличивают выработку РФК до такой степени, что они могут превысить уровень антиоксидантной защиты и вызвать окислительный стресс (Alessio et al., 2000; Watson et al., 2005), увеличить мышечную усталость и повреждение мышечных волокон (Powers and Jackson, 2008), и в конечном итоге привести к нарушению иммунной системы (Gleeson, 2007). Количественное определение РФК на практике затруднено (Sechi et al., 2017); из-за своей высокой реакционной способности РФК реагируют практически со всеми органическими молекулами, с которыми они встречаются, образуя РМК, которые более стабильны, чем РФК, и поэтому легче поддаются количественному определению. Напротив, БАП соответствует общей антиоксидантной способности плазмы крови и включает в себя экзогенные или эндогенные компоненты, которые могут противостоять окислительному действию реактивных видов (Benzie and Strain, 1996). По этим причинам при лабораторной оценке оксидативного статуса необходимо учитывать как прооксидантную, так и антиоксидантную составляющие (Alberti et al., 2000).

Диетические манипуляции могут ограничить вызванное физической нагрузкой повреждение мышц у собак-спортсменов (Baskin et al., 2000; Hinchcliff et al., 2000; Piercy et al., 2000). Очень немногие исследования использовали биомаркеры стресса в крови животных во время тренировок, чтобы предсказать их пригодность в качестве поводырей для слепых.

Гипотеза заключалась в том, что реакция ГН-оси и показатели окислительного стресса могут представлять собой объективный метод для определения оптимального протокола питания для успешной собаки-поводыря в ранний период обучения.

Цель исследования

Сравнить влияние различных стратегий питания на гормональные показатели и биомаркеры оксидативного стресса у собак-проводников во время специализированных программ обучения.

Материалы и методы

Оперативные процедуры и уход за животными проводились в соответствии с рекомендациями по надлежащей клинической практике (ЕМЕА, 2000) и международными нормами (Директива 2010/63/EU). На основании статьи 2 итальянского законодательного декрета 26/2014 исследование получило институциональное одобрение Комитета по этическому уходу и использованию животных при факультете

ветеринарии Мессинского университета 19 октября 2016 года, Codex 006/2016 bis.

Животные и рацион питания. Исследование проводилось на восьми кастрированных взрослых собаках породы лабрадор-ретривер, клинически здоровых, содержащихся в Региональном центре Хелен Келлер Итальянского союза школ слепых и собак-поводырей в Мессине (Италия). Этот центр является уникальным в Италии. Он является членом Международной федерации собак-поводырей (IGDF) и, соответственно, аккредитован в соответствии с самыми высокими международными стандартами. В основном в центре содержатся собаки породы лабрадор-ретривер, отличающиеся миролюбивым нравом и врожденным чувством направления, а также золотистые ретриверы и немецкие овчарки.

Собаки, принятые в исследование, были разделены на две однородные группы по полу (2 самца, 2 самки), возрасту (17 месяцев \pm 1), начальной массе тела (26,3 кг \pm 1) и BCS (4,5 \pm 0,11). Первая группа, названная группой HPF, получала «высокопродуктивную» диету, характеризующуюся низкоуглеводной/высокобелковой и жировой диетой (29:39:19 %), в то время как вторая группа, названная группой LPF, получала «нормальную поддерживающую» диету, характеризующуюся высокоуглеводной/низкобелковой и жировой диетой (50:24:12 %).

Собак размещали индивидуально в загонах площадью шесть квадратных метров, примыкающих к большому открытому пространству, куда они имели доступ во время отдыха, а пищу давали два раза в день в индивидуальной миске.

Испытаниям предшествовал 7-дневный период адаптации к экспериментальному рациону. В период адаптации количество вводимого рациона было таким же, как и ранее принятое заводчиком.

Для испытаний использовали три партии корма. Каждая партия была отобрана и проанализирована отдельно, как описано у Chiofalo et al. (2019a).

Оба экспериментальных рациона, предоставленные Farmina Pet Foods, содержали баранину в качестве основного источника белка и качественно одинаковые ингредиенты, химический состав, пищевые добавки и антиоксиданты (токоферолсодержащие экстракты природного происхождения). Информация по химическому составу рационов HPF и LPF представлена в таблице 1.

Количество корма, ежедневно вводимого каждой собаке, рассчитывалось исходя из соотношения между расчетными потребностями в метаболизируемой энергии, предложенными Hand et al. (2010) для собак, выполняющих работу, характеризующуюся умеренной продолжительностью и частотой:

$$DER = 2 \times RER (70 \text{ Ккал} \cdot BW^{0,75})$$

где DER — суточная потребность в энергии, RER — потребность в энергии в состоянии покоя, а калорийность метаболизируемой энергии (ME) указана на этикетке (NRC, 2006) каждого рациона (HPF и LPF).

Чтобы соблюсти пищевые потребности собак, каждого испытуемого кормили для поддержания кондиции тела в пределах 4 или 5 баллов из 9 и для поддержания массы тела с начала, и до конца исследования, при этом потребление калорий никогда не изменялось более чем на ± 15 % от потребления калорий в начале исследования. Массу тела собак регистрировали каждую неделю, у голодных животных, в 8:00 с помощью цифровых весов. Рацион корректировался таким образом, чтобы собаки не теряли и не набирали более 5 % массы тела.

Протокол обучения. Все собаки были обучены и подготовлены к работе по программе дрессировки за месяц до начала исследования. Все собаки были в возрасте от 1 до 2 лет и были тренированы по программе обучения для работы в качестве собак-поводырей в районе, описанном ниже (см. параграф Программа тренировок), и питались обычным рационом (см. параграф Животные и рацион). Протоколы обучения и тренировки оставались одинаковыми для всех собак

1 Химический состав и метаболизируемая энергия рационов, которые давали собакам до и во время исследований^a

Chemical composition and metabolizable energy of the diets administered to dogs before and during the trial^a

Рацион	Неизвестный ^b		HPF ^c		LPF ^c	
	Среднее	CO	Среднее	CO	Среднее	CO
Влажность, г/100г	9,0	НД	5,42	0,48	6,12	0,57
Сырой белок, г/100г	26	НД	39,24	0,84	24,4	0,32
Жир, г/100г	15,50	НД	18,69	0,51	11,78	0,29
Органическое в-во, г/100г	НД	НД	86,83	0,27	86,5	1,2
Общая клетчатка, г/100г	2,8	НД	11,59	1,13	13,03	1,46
Зола, г/100г	4,9	НД	7,91	0,23	7,51	0,55
Метаболизируемая энергия, кДж/100г	1633	НД	1813	НД	1433	НД

^a Указаны средние значения \pm стандартное отклонение (CO).

^b Значения взяты с этикетки.

^c Значения определены аналитическим путем.

во время диетических испытаний, каждое из которых длилось 12 недель. Таким образом, каждая собака выполняла роль собственного контроля во время исследования. Кроме того, собаки были привычны к взятию крови; перед началом испытаний были проведены гематологические (общеклинический и биохимический) анализы каждого испытуемого, чтобы оценить состояние его здоровья. Перед началом испытаний все собаки прошли физический осмотр для оценки их клинического состояния (Ciaramella, 2014).

Программа тренировок. Метод набора участников описан в исследовании Lloyd et al. (2008).

Дрессировка состояла из различных фаз, в ходе которых собака постепенно все больше осваивала работу проводника. Она включала в себя ведение человека по прямой, остановку при любом изменении высоты местности, а также преодоление препятствий и обход препятствий. В программе обучения собак-поводырей для слепых в качестве эффективного инструмента мотивации и закрепления желаемого поведения использовалось пищевое вознаграждение. Во время каждой тренировки (в день 0, день 28, день 56 и день 84) собак знакомили с определенными поведенческими навыками:

- остановка на улице, независимо от типа бордюра или пандуса для инвалидных колясок;
- проверка пространства вокруг дрессировщика с правой и левой стороны, а также над головой собаки;
- пересечение улиц по линии, которая эффективно достигает бордюра на другой стороне;
- поддержание постоянного темпа и динамики с помощью словесной команды «прямо»;
- реагирование на различные варианты использования словесного сигнала «вперед» для возобновления или увеличения темпа, приближения к точке остановки или перефокусировки;
- остановка и спокойное стояние после словесной команды «стоп»;
- ведение хендлера на 90 градусов вправо и выбор новой линии движения на «право»;
- ведение дрессировщика на 90 градусов влево и выбор новой линии движения на «лево».

Собаки-поводыри для слепых тренировались каждый день. Каждая тренировка начиналась в 11:00 утра и заканчивалась в 12:00 дня (Chiofalo et al., 2019a).

Физическое обследование. Для оценки показателей исследуемых собак, начиная с 0-го дня (начало введения нового корма) и по 84-й день, все собаки еженедельно проходили физический осмотр (Ciaramella, 2014), включая оценку психики/уровня сознания, осанки и походки, уровня гидратации, ректальной температуры (°C), частоты пульса, частоты и характера дыхания, показателей перфузии.

Измерение концентрации гормонов и лактата. Для оценки гормональных изменений у собак ежемесячно (день 0, день 28, день 56 и день 84) брали

образцы крови за 180 мин до начала тренировки (8:00 утра), сразу по окончании тренировки (T1 в 12:00 дня) и через 120 мин после окончания тренировки (T2 в 14:00 дня).

Перед началом испытаний собак приучали к процедуре взятия крови (см. пункт «Протокол обучения»). Все образцы собирались в одинаковые вакуумированные пробирки и немедленно охлаждались при температуре 4°C. Первые образцы впоследствии (в течение 1 ч) центрифугировали в течение 15 мин при 1500 g, а вторые образцы использовали для оценки гематологических параметров. Все образцы сыворотки были собраны и хранились при температуре 20 °C до проведения анализа. Концентрацию АКТГ в плазме и кортизола в сыворотке крови определяли в двух экземплярах с помощью флуоресцентного иммуноферментного анализатора Tosoh Bioscience (ТВ), Бельгия-Япония (AIA 360), валидированного для использования у собак (Scott-Moncrieff et al., 2003; Higgs et al., 2014). В этом анализаторе используется конкурентный флуоресцентный иммуноферментный анализ, который проводится полностью в небольших одноразовых тест-стаканчиках, содержащих все необходимые реагенты. Аналит, присутствующий в образце, конкурирует с меченым ферментом гормоном за ограниченное количество мест связывания на гормон-специфических антителах, иммобилизованных на магнитных шариках. Шарик промывают, чтобы удалить несвязанный меченый ферментом гормон, а затем инкубируют с флуорогенным субстратом, 4-метилумбеллиферилфосфатом (4MUP). Количество гормона, меченого ферментом, которое связывается с шариками, обратно пропорционально концентрации гормона в исследуемом образце. Процедуры калибровки, ежедневной проверки и технического обслуживания выполнялись в соответствии с руководством по эксплуатации системы. Коэффициенты вариации внутри анализа и между анализами для концентраций кортизола и АКТГ составили 7 % и 15 %, соответственно. Для оценки тренировочной нагрузки собак измеряли концентрацию лактата в крови за 180 мин до (T0) и сразу после (T1) тренировки с помощью тестера Accusport.

Измерение показателей окислительного стресса. Для измерения окислительного стресса с помощью спектрофотометрических тестов d-ROMs (соединения, являющиеся производными метаболитов реактивного кислорода) и БАП образцы крови брали ежемесячно в переменное время на 0, 28, 56 и 84-й день перед физической нагрузкой; в переменное время после физической нагрузки — непосредственно до (T0), сразу после (T1) и через 120 мин после нагрузки (T2).

В тесте d-ROMs реактивные кислородные метаболиты (в первую очередь гидроперекиси) в биологическом образце в присутствии железа, высвобождаемого из белков плазмы кислотным буфером, способны генерировать алкоксильные и пероксильные радикалы в соответствии с реакцией Фентона. Такие

радикалы могут окислять алкилзамещенный ароматический амин (N, N-диэтилпарафенилендиамин), в результате чего образуется производное розового цвета, которое фотометрически количественно определяется при 505 нм (Albertiet al., 2000). Концентрация d-ROMs прямо пропорциональна интенсивности окраски и выражается в единицах Каррателли (1 ЕД КАРР = 0,08 мг перекиси водорода/дл). В тесте БАП добавление образца плазмы к окрашенному раствору, полученному путем смешивания раствора хлорида железа с раствором производного тиоцианата, вызывает обесцвечивание, интенсивность которого измеряется фотометрически при 505 нм и пропорциональна способности плазмы восстанавливать ионы железа (Benzie and Strain, 1996). Результаты выражаются в моль/л восстановленных ионов железа. Оба теста были валидированы для собак (Pasquini et al., 2008).

Статистический анализ. Для анализа был выбран дисперсионный анализ смешанной модели (XLSTAT, 2014) с фиксированными эффектами времени (день 0, день 28, день 56 и день 84), диеты (HPF против LPF) и физической нагрузки (T0: 180 мин до тренировки, T1: сразу после тренировки и T2: 120 мин после тренировки). Взаимодействие (диета*время*тренировка) было принудительно включено в каждую модель. Случайными эффектами в модели были отдельные собаки. Результаты исследования были проверены на нормальность, и в каждом случае результаты были нормально распределены. Вычислялись средние значения по методу наименьших квадратов и стандартная ошибка среднего. Сравнение между средними по методу наименьших квадратов проводили с помощью теста Тьюки. Различия считались значимыми при $P < 0,05$.

Результаты

Физический осмотр и масса тела. Во время исследования собаки имели нормальный внешний вид, нормальный уровень сознания, отсутствие отклонений в осанке, адекватный уровень гидратации, ректальную температуру в пределах нормального физиологического диапазона ($38,4 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,32$). Пульс на бедренной артерии был сильным и находился в пределах нормы для собак ($92 \text{ уд/мин} \pm 14$)

(Ciaramella, 2014). Средняя частота дыхания, определяемая визуально или с помощью аускультации как количество вдохов и выдохов, находилась в пределах нормальных физиологических значений ($18 \pm 29 \pm 3$) (Ciaramella, 2014). Цвет слизистой оболочки был розовым, а время наполнения капилляров составляло менее 2 с. Диета повлияла на показатели животных в связи с различным содержанием белков, жиров и углеводов, показав значительно большую ($P < 0,001$) массу тела в группе HPF, чем в группе LPF (25,40 против 23,44 кг).

Гормональный ответ. Средние значения концентрации АКТГ ($P = 0,002$) и кортизола ($P = 0,013$) были выше (табл. 2) в группе LPF по сравнению с группой HPF. В то же время гормональный ответ не зависел от времени (табл. 3), концентрации АКТГ ($P = 0,607$) и кортизола ($P = 0,326$). На концентрацию АКТГ и кортизола значительно повлияла физическая нагрузка (табл. 4). Значения P-values для концентраций АКТГ и кортизола были парными и составляли $P < 0,0001$. Средние значения концентрации АКТГ в плазме крови при T1 были выше ($P < 0,01$), чем при T0 и T2. Более высокие значения кортизола наблюдались при T1 по сравнению с T2 ($P = 0,02$) и T0 ($P < 0,01$).

Взаимосвязь диета*время*упражнения не выявила существенных различий для концентраций АКТГ ($P = 0,745$) и кортизола ($P = 0,381$).

Лактат. Для лактата не наблюдалось значимых различий в зависимости от диеты ($P = 0,776$; см. табл. 2) и времени ($P = 0,696$; см. табл. 3). Тренировка (табл. 4) значительно повлияла на концентрацию лактата в крови в течение всего периода исследования, причем средние значения в точке T1 (сразу после тренировки) были выше ($P < 0,001$), чем в точке T0 (до тренировки). Взаимосвязь диета*время*тренировка не выявила значимых ($P = 0,995$) различий для концентрации лактата в крови.

БАП и тест d-ROM. Рацион питания (см. табл. 2) не оказал влияния ни на один из окислительных биомаркеров (БАП [$P = 0,092$]; d-ROM [$P = 0,321$]).

Значительные ($P = 0,02$) различия наблюдались в зависимости от переменной времени (см. табл. 3) для теста БАП: средние значения в день 0 ($P = 0,011$) и день 84 ($P = 0,033$) были значительно выше, чем в день 56. Тест d-ROM не показал значительных ($P = 0,062$) различий в зависимости от времени.

2. Влияние диеты на гормональные и окислительные биомаркеры стресса в крови в ходе исследования^c Effect of the diet on hormonal and oxidative blood stress biomarkers in the trial^c

Группа	АКТГ, пг/мл		Кортизол, мкг/дл		Тест БАП, мкмоль/л		Тест d-ROMs, CARR U		Лактат, нмоль/л	
	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС
HPF	30,25 ^b	1,11	2,24 ^b	0,12	3099	101	83,47	2,88	1,78	0,16
LPF	33,06 ^a	1,22	2,51 ^a	0,17	2825	123	88,04	3,53	1,74	1,15

^{a, b} Значения в одном столбце с разными надстрочными знаками указывают на достоверность различий при $P < 0,05$, используя тест Тьюки.

^c Значения даны как СНК — среднее наименьшее квадратичное \pm СОС — стандартная ошибка среднего

3. Влияние времени на гормональные и оксидативные биомаркеры стресса в крови в ходе исследования^c Effect of the time on hormonal and oxidative blood stress biomarkers in the trial^c

Время ^d , день	АКТГ, пг/мл		Кортизол, мкг/дл		Тест БАП, мкмоль/л		Тест d-ROMs, CARR U		Лактат, нмоль/л	
	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС
0	31,8	3,71	2,41	0,2	3243 ^a	158	90,75	4,52	1,80	0,21
28	35,47	3,0	2,46	0,22	2937 ^{ab}	158	91,26	4,52	1,69	0,28
56	33,12	3,06	2,31	0,18	2520 ^b	158	71,13	4,52	1,85	0,22
84	33,41	3,07	2,2	0,21	3149 ^a	158	85,89	4,51	1,68	0,19

^{a, b} Значения в одном столбце с разными надстрочными знаками указывают на достоверность различий при $P < 0,05$, используя тест Тьюки.

^c Значения даны как СНК — среднее наименьшее квадратичное \pm СОС — стандартная ошибка среднего

^d Время = забор крови в день 0, день 28, день 56 и день 84, до начала тренировки.

4. Влияние физических упражнений на гормональные и оксидативные биомаркеры стресса в крови в ходе исследования^c Effect of the exercise on hormonal and oxidative blood stress biomarkers in the trial^c

Нагрузка ^d	АКТГ, пг/мл		Кортизол, мкг/дл		Тест БАП, мкмоль/л		Тест d-ROMs, CARR U		Лактат ^e , нмоль/л	
	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС	СНК	СОС
T0	23,21 ^b	1,24	1,62	0,08	3019	137	96,69	3,92	1,06	0,36
T1	47,95 ^a	2,07	3,2	0,11	3011	137	85,77	3,92	2,45	0,29
T2	29,19 ^b	1,71	2,22	0,09	2856	137	74,8	3,92	НД	НД

^{a, b} Значения в одном столбце с разными надстрочными знаками указывают на достоверность различий при $P < 0,05$, используя тест Тьюки.

^c Значения даны как СНК – среднее наименьшее квадратичное \pm СОС – стандартная ошибка среднего

^d Нагрузка = взятие крови непосредственно до (T0), сразу после (T1) и через 120 мин (T2) после физической нагрузки.

^e ND: не выполнялось, поскольку концентрация лактата в крови восстанавливается до исходных значений в течение 60 мин.

Что касается переменной тренировки (см. табл. 4), то для БАП не наблюдалось значительных ($P = 0,808$) различий, в то время как d-ROM показал значительно ($P = 0,001$) более высокое значение до тренировки (T0), чем через 120 мин после тренировки (T2).

Взаимосвязь диета*время*упражнения во время испытания не выявила значительных различий для ВАР ($P = 0,492$), а также для теста d-ROM ($P = 0,350$).

Обсуждение

Рацион для собаки в периоды нормального содержания (PG = 20...23 %; LG = 10...12 %) не соответствует требованиям во время тренировочной работы. Использование большого количества корма не рекомендуется. Употребление диеты «Performance», характеризующейся низким содержанием углеводов/высоким содержанием белков и жиров (29:39: 19 %) кажется более подходящим для легких продолжительных тренировок, чем употребление обычной поддерживающей диеты, богатой углеводами (Chiofalo et al., 2019b). Эта диета ограничила потерю массы тела в группе HPF, как это наблюдалось у собак группы LPF (- 18 %). Тем не менее, все животные во время испытания потеряли массу; это может быть связано с тренировочной работой служебных псов для слепых. Потеря массы является нормой для собак-поводырей во время обучения, в соответствии с физическими нагрузками и

жизнью в питомнике (Chiofalo et al., 2019a). Более того, учитывая, что лабрадоры-ретриверы могут быть генетически предрасположены к ожирению и остеоартикулярным заболеваниям (Raffan et al., 2016), и принимая во внимание важную роль СПС, они должны поддерживать умеренную массу тела во время программы тренировок.

Концентрация АКТГ, кортизола (Kaneko et al., 2010; Larsson et al., 2015) и лактата крови (Kaneko et al., 2010; Fazio et al., 2015; Ober et al., 2016) соответствовала физиологическим диапазонам, указанным в литературе. Небольшие колебания могут быть объяснены различиями между лабораториями, использующими разные методы и приборы, и являются предметом дискуссий. Некоторые различия также могут быть объяснены различными экспериментальными тренировочными программами, интенсивностью и тяжестью нагрузки и/или тренировочным статусом (Rovira et al., 2008), а также разным содержанием рационов питания (Larsson et al., 2015; Ober et al., 2016).

Значительные изменения в энергетическом метаболизме происходят во время тренировки и сохраняются в течение нескольких часов после нее, выявляя проблемы энергетического гомеостаза. Физические упражнения соответствуют модели стресса, за которым следуют некоторые эндокринные изменения, чтобы уравновесить его влияние на термогенез и субстратный метаболизм (Mastorakos and Pavlatou, 2005). В каждый из моментов взятия

проб мягкие стрессоры, как положительные, так и отрицательные, могут быть невероятно полезны для тренировок. Фактически, сам процесс дрессировки является легким стрессом для собак. Методы дрессировки, основанные на вознаграждении, способствуют развитию положительного стресса, также известного как «эустресс», который побуждает к самосовершенствованию.

Концентрация гормонов НРА различалась в группах HPF и LPF. Эти данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на то, что повышенное содержание белков и жиров в рационе может снизить реакцию НРА на хронические стрессоры у животных (Hennessy et al., 2002). Тем не менее, неясно, связано ли это со стресс-редуцирующим влиянием или с более прямым метаболическим эффектом различных диет.

Реакция оси ГГН связана с широким спектром возбуждающих или аверсивных и угрожающих событий, но активация ГГН не обязательно отражается на поведении. Хотя поведенческие признаки стресса часто положительно коррелируют с показателями активности ГГН, также возможно, что концентрация гормонов повышена, в то время как животные выглядят спокойными (Helmerich et al., 2012), или что поведение и кортизол могут быть не связаны с реакцией на стресс (Elder and Menzel, 2001).

В данном исследовании, не собрав поведенческих данных, мы не смогли отличить эмоциональный компонент от физических нагрузок для СПС в течение всего периода обучения. Хилл и др. (2009) сообщили, что низкоуглеводная/высокобелковая и жировая диета может быть полезна для служебных собак, поскольку она не только ближе к диете предков (Case, 2005), но и, как оказалось, дает преимущества в работе служебных собак при длительных нагрузках, требующих постоянного источника энергии (Davenport et al., 2001). Кронфельд и др. (1977) считают, что углеводы не являются необходимыми в рационе собак, работающих на выносливость.

Что касается времени, то, хотя эта переменная не влияла на гормональный ответ, концентрация АКГГ и кортизола была немного выше на 28-й день по сравнению с другими днями у всех собак. Эти незначительные различия могут быть связаны с тренировочной работой в первый период этих занятий для всех собак, включающей аэробную активность с низкой потребностью в энергии. Тренировочное упражнение явно стимулировало выброс АКГГ и связанное с этим последовательное увеличение концентрации циркулирующего кортизола, в основном сразу после тренировки, как в группах HPF, так и LPF. Эти повышения подтвердили, что тренировочный стресс вызывает увеличение скорости метаболизма и расхода энергии через активацию оси ГГН (Sapolsky et al., 2000). Повышение активности оси ГГН в ответ на широкий спектр угрожающих, возбуждающих или неприятных событий и амплитуда гормонального ответа могут коррелировать с тяжестью, предсказуемостью и контролем стимула

(Beerda et al., 1998; Fazio et al., 2015), как показали данные, наблюдаемые в ходе общей тренировочной программы.

Более того, физиологический диапазон кортизола, наблюдаемый через 120 мин после тренировки, согласуется с последними данными, показывающими, разрешает ли действие глюкокортикоидов, стимулирует или подавляет текущую стресс-реакцию (Sapolsky et al., 2000). Данные пытаются объединить эти разнородные действия глюкокортикоидов в физиологическое целое, как ранее отмечали Sapolsky et al. (2000).

Самая высокая концентрация лактата в крови, наблюдаемая на Т1 каждой тренировочной недели, может быть обусловлена, во-первых, наложением эффектов тренировочной нагрузки и метаболического результата, как и ожидалось у нетренированных молодых собак; во-вторых, она может быть объяснена на основе начальной и, соответственно, интенсивной активности этих субъектов, в связи с доступом к открытой площадке, независимо от интенсивности и продолжительности, что подтверждает предыдущие данные, полученные после стандартизированных упражнений на беговой дорожке (Ober et al., 2016). Возможно, что начальная тренировочная активность у молодых собак вызывала значительное утомление, наступающее после завершения тренировочной программы, в соответствии с последовательным потреблением и расходом запасов O₂ (Billat et al., 2003).

Результаты теста БАП согласуются с данными, полученными Dohi et al. (2005) на собаках, и немного превышают референтный диапазон (2069...2554 ммоль/л), подтвержденный Pasquini et al. (2008) у собак. Данные по тесту d-ROMs соответствуют результатам, полученным Iamele et al. (2002) и Trotti et al. (2002) на выборке собак (от 56,4 до 91,4 CARR U) и Pasquini et al. (2008) на собаках (67,1...91,5 CARR U).

Влияние рациона на показатели окислительного стресса (тесты БАП и d-ROMs) не наблюдалось; эти результаты свидетельствуют о сбалансированном содержании основных питательных веществ (витаминов и минералов) в обоих коммерческих рационах и отвечают за общее состояние здоровья собак, учитывая, что БАП соответствует общей антиоксидантной способности плазмы, включая эндогенные (например, белковые) компоненты, которые могут противостоять окислительному действию реактивных видов (Benzie & Strain, 1996). Этот эффект был особенно ощутим для теста БАП в конце испытания (на 84-й день), поэтому через три месяца собаки получили экспериментальный рацион, продемонстрировав хорошую адаптивную реакцию на рацион.

Что касается упражнений, то высокое среднее значение d-ROMs (96,69 CARR U), наблюдаемое непосредственно перед началом упражнения (T0), выше верхнего диапазона (92...95 CARR U), определенного Pasquini et al. (2010) и Sechi et al. (2015) как «порого-

вая граница», может быть связано с возбужденным состоянием собак перед работой. Этот показатель находится в пределах «нормальных» значений (от 50 до 90 CARR U) сразу после тренировки и через 120 мин после нее, что свидетельствует о восстановлении нормального оксидативного статуса (Michailidis et al., 2007) и/или адаптации к нагрузке, которая может снизить оксидативный стресс (Leeuwenburgh and Heinecke, 2001; Watson et al., 2005; Apor and Radi, 2006; Jackson, 2008).

Динамика d-ROMs и БАП не совпадает с данными, полученными Bergero et al. (2004). Эти авторы наблюдали увеличение маркеров окисления и снижение антиоксидантной способности во время тренировок. Противоречивый эффект может быть связан с особенностью тренировок собак-поводырей, которые хоть и подвергаются физической и умственной работе, непрерывной и требовательной, однако физические нагрузки не являются особенно интенсивными. Другое объяснение может заключаться в том, что оксидативный стресс можно сдерживать с помощью хорошей тренировки. По этой причине оценка оксидативного статуса с помощью специфических параметров может стать дешевым, быстрым и практичным методом мониторинга активности служебных собак (Pasquini et al., 2010).

Схожие значения, наблюдаемые в отношении факторов взаимодействия рацион*время*тренировки, могут быть связаны с введением контролируемого и сбалансированного содержания антиоксидантов в обоих рационах, что может стать эффективным подходом к восстановлению хорошего клеточного метаболизма и нейтрализации избытка свободных радикалов у служебных собак (Sechi et al., 2017).

Заключение

Биомаркеры стресса в крови представляют большой интерес в кинологовической спортивной медицине для оценки состояния здоровья и уровня физической подготовки, а также для мониторинга стресса, вызванного физическими нагрузками. В настоящее время существует недостаток информации о физиологическом эффекте умеренных нагрузок у собак, особенно у собак-поводырей.

Результаты исследования массы тела показали, что низкоуглеводная/высокобелковая и жировая диета является наиболее подходящим планом питания для поддержания умеренных физических нагрузок у собак-проводников во время их тренировочной работы, поддержания массы тела и ОСТ, а также стрессовой реакции на тренировку. Диетические факторы могут

снизить реакцию ГГН на хронические стрессоры у СПС, участвующих в программе тренировок. С практической точки зрения, оценка референтных значений и связанных с ними изменений нейроэндокринных и функциональных переменных у лабрадоров-ретриверов в начале программ начальной дрессировки является основным требованием для будущего внедрения надежных маркеров тренировочного статуса и будущей прогрессирующей физической формы. Обеспечение хорошего психического и физического состояния собак, по-видимому, имеет решающее значение не только для благополучия, но и для достижения главной цели — успешной деятельности этих животных.

Значения показателей оксидативного стресса, которые находятся в пределах нормы, могут быть обусловлены хорошей программой дрессировки, которой собаки были подвергнуты в школе проводников, являющейся членом Международной федерации собак-поводырей (IGDF) и, следовательно, аккредитованной по самым высоким международным стандартам.

Программы дрессировки неизбежно связаны с реакцией на стресс, но этого можно избежать благодаря правильному питанию и обращению, а также условиям содержания, учитывающим темперамент лабрадора-ретривера. Повышение концентрации кортизола сразу после упражнения подтверждает, что кортизол является маркером стресса и у собак во время специфической работы проводника. Эти данные свидетельствуют о том, что воздействие программы тренировок может изменить эндокринную реакцию на стресс и тем самым предрасположить к различным показателям в будущем.

Мониторинг биомаркеров стресса в крови во время тренировок в зависимости от диеты, времени и активности может стать эффективным методом заблаговременного выявления потенциально подходящих субъектов, оптимизации диетических протоколов и снижения затрат, связанных с подготовкой собак-поводырей. Тем не менее, дальнейшее исследование оптимальной для собак-поводырей калорийности белков и жиров может быть целесообразным.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Библиографический список,
а также англ. оригинал статьи**
см. 1-s2.0-S1558787820300204-main-2.pdf



Школа
Постдипломного
Образования
им. В. Н. Митина

План мероприятий на 2025 год:

20 января-23 июня Бесплатный курс лекций «Гастроэнтерология»

Январь

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

Февраль

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

Март

01-02 марта Брахицефалический обструктивный синдром, практический курс
04-07 марта Компьютерная томография мелких домашних животных, модуль
11-14 марта XX Всероссийская конференция по онкологии мелких домашних животных
12-14 марта Эндокринология мелких домашних животных, I модуль
15-16 марта Пластическая хирургия мелких домашних животных, модуль
18-23 марта Школа ветеринарной анестезиологии, I модуль
21-23 марта Патоморфологическая диагностика болезней мелких домашних животных, модуль
24-26 марта Банк донорской крови. Организация и работа
25-27 марта Жёсткая эндоскопия

Апрель

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

Май

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

Июнь

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

08 сентября-15 декабря Бесплатный курс лекций

Сентябрь

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

Октябрь

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

Ноябрь

05 ноября Мастер-класс главного врача «Биоконтроля» и адвоката «Медицинский сервис»
06 ноября Мастер-класс главного врача и генерального директора «Биоконтроля» «Управление ветеринарной клиникой. Вид сверху»
07 ноября Мастер-класс «Работа с госорганами. Работа регистратуры и колл-центра»
08-09 ноября Паралич гортани, практический курс
11-15 ноября Ветеринарная цитологическая школа, III модуль
12-14 ноября Эндокринология мелких домашних животных, II модуль
18-21 ноября Онкология мелких домашних животных, II модуль
18-20 ноября Неврология: «спинальный пациент» глазами невролога, модуль
21-23 ноября Патоморфологическая диагностика болезней мелких домашних животных, модуль
25-28 ноября Интенсивная терапия и реанимация мелких домашних животных, II модуль
26-29 ноября Дерматология мелких домашних животных, модульный курс

Декабрь

02-05 декабря Ветеринарная цитологическая школа, IV модуль
03-04 декабря IV Ветеринарный дерматологический конгресс
06-07 декабря Стоматология мелких домашних животных, II модуль
08-10 декабря Банк донорской крови. Организация и работа
09-11 декабря Общая хирургия, модуль
15-19 декабря Лабораторная диагностика заболеваний мелких домашних животных, модульный курс
16-19 декабря Онкология мелких домашних животных, III модуль
20-21 декабря Гибкая эндоскопия органов пищеварения кошек и собак

mitin.pro



VetLife®

ITALIAN
FORMULA

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ОСОБЫХ ПОТРЕБНОСТЕЙ

