

мелкие домашние и дикие животные

3
2018

РОССИЙСКИЙ ВЕТЕРИНАРНЫЙ ЖУРНАЛ



Офтальмология



Современные фармако-
и биопрепараты
(антистрессовые,
противовирусные,
противопаразитарные
средства)

Стоматология



Гастроэнтерология

Новости науки и практики

адвокат®



ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОДКОЖНОГО ДИРОФИЛЯРИОЗА



Профилактирует
заражение
дирофиляриозом

Действует
на личинки

Действует
на взрослых
особей

БАЙЕР ЗАРЕГИСТРИРОВАЛ СХЕМУ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АДВОКАТ® ПРОТИВ ВЗРОСЛОЙ ФОРМЫ DIROFILARIA REPENS: ЕЖЕМЕСЯЧНО В ТЕЧЕНИЕ ШЕСТИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ МЕСЯЦЕВ



1. Pety G et al. Evaluation of the adulticidal efficacy of imidacloprid 10 %/moxidectin 2.5 % (w/v) spot-on (AdvocateR, AdvantageR Multi) against *Dirofilaria repens* in experimentally infected dogs. *Parasitol Res.* 2015;114:S125-S138. 2. Hellmann K et al. Evaluation of the therapeutic and preventive efficacy of 2.5 % moxidectin/10% imidacloprid (AdvocateR, Bayer Animal Health) in dogs naturally infected or at risk of natural infection by *Dirofilaria repens*. *Parasitol Res.* 2011;109:S77-S86. (AdvocateR, AdvantageR Multi, Bayer) for the prevention of *Dirofilaria repens* infection in dogs. *Parasitol Res.* 2013; 112:S81-S89

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Содержание/Contents

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

**Войтеха М.А., Шилкин А.Г.,
 Павлова Т.Н., Ротанов Д.А.,
 Артюшина Ю.Ю., Кулягина Ю.И.**
 Ультразвуковая диагностика патологий хрусталика
 и стекловидного тела 6

Бояринов С.А.
 Синтетические аналоги простагландинов F2 α в терапии глаукомы
 у животных: обзор литературы 10

СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКО- И БИОПРЕПАРАТЫ

**Карелина, Е.А. Ганина К.К.,
 Космачев В.Н., Тарасов С.А.**
 Применение Анотена при тревожности и стрессе у кошек:
 результаты слепого плацебоконтролируемого исследования . . . 19

Бажибина Е.Б., Пархоменко С.А.
 Результаты клинического испытания лекарственного препарата
 на основе интерферона кошки — Фелиферон® 24

**Санин А.В., Наровлянский А.Н.,
 Пронин А.В., Санина В.Ю.,
 Кожевникова Т.Н., Измest'ева Анна В.,
 Измest'ева Анастасия В., Агафонова А.Д.,
 Зубашев И.К., Ожерелков С.В., Белоусова Р.В.**
 Экспериментальное изучение противовирусной активности
 Гамапрена при герпесвирусной инфекции *in vitro* 28

Петри Г., Генки М., Шмидт Х.
 Оценка эффективности препарата имидаклоприд
 10 %/моксидектин 2,5 % для спот-он нанесения (Адвокат®)
 в отношении взрослых особей *Dirofilaria repens*
 у экспериментально зараженных собак 34

НОВОСТИ НАУКИ И ПРАКТИКИ 36

ЛЕКЦИИ

Фролов В.В., Бочкарева Ю.В.
 Особенности дентиции у собак 37

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Соколова С.А.
 Панкреалекс® —
 первый ветеринарный панкреопротектор 41

OPHTHALMOLOGY

**Voitekha M.A., Shilkin A.G.,
 Pavlova T.N., Rotanov D.A.,
 Artiushina J.Yu., Kulyaguina J.I.**
 Ultrasonic Diagnostics of Lens
 and Vitreous Body Pathologies 6

Boyarinov S.A.
 Prostaglandin F2 α Analogues in Therapy of Glaucoma
 in Animals: Literature Review 10

MODERN PHARMACOLOGICAL DRUGS & BIOPREPARATIONS

**Karelina E.A., Ganina K.K.,
 Kosmachev V.N., Tarasov S.A.**
 Use of Drug Anoten against Anxiety and Stress in Cats:
 Results of a Blind Placebo-Controlled Study 19

Bazhibina E.B., Parhomenko S.A.
 Results of a Clinical Trial of a Drug Based
 on the Interferon of a Cat — Feliferon® 24

**Sanin A.V., Narovljanskij A.N.,
 Pronin A.V., Sanina V.Yu.,
 Kozhevnikova T.N., Izmest'eva Anna V.,
 Izmest'eva Anastasiya V., Agafonova A.D.,
 Zubashev I.K., Ozherelkov S.V., Belousova R.V.**
 Experimental Study of Gamapren Antiviral Activity
 against Herpes Simplex Virus *in vitro* 28

Petry G., Genchi M., Schmidt H.
 Evaluation of the Efficacy of Imidacloprid
 10 %/Moxidectin 2.5 % (w/v) Spot-on (Advocate®, Bayer)
 against Adult *Dirofilaria repens*
 in Experimentally Infected Dogs 34

NEWS OF SCIENCE & PRACTICE 36

LECTURES

Frolov V.V., Bochkareva Y.V.
 Special Features of Dentition in Dogs 37

CASE REPORT

Sokolova S.A.
 Pancrealeks® —
 a New Word in the Treatment of Pancreatitis 41

Главный редактор

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

Выпускающий редактор

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

Редакционная коллегия

Акбаев Р.М., канд. вет. наук, доцент кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина

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

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

Василевич Ф.И., докт. вет. наук, академик РАН, проф., ректор ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина

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

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

Ермаков А.М., докт. биол. наук, проф., зав. кафедрой биологии и общей патологии ДГТУ, вет. клиника Центр (Ростов-на Дону)

Зуева Н.М., канд. биол. наук, эксперт в области ультразвуковой диагностики болезней животных, президент Ветеринарного общества по методам визуальной диагностики (Вет. клиника «Центр», Москва)

Илларионова В.К., канд. биол. наук, эксперт в области кардиологии (Вет. клиника «Биоконтроль», Москва)

Козловская Н.Г., канд. биол. наук, помощник гл. редактора «РВЖ.МДЖ» (вет. центр «А.М.Вет», Москва)

Корнюшенков Е.А., канд. биол. наук, эксперт в области анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет. клиника «Биоконтроль», Москва)

Кузнецова А.Л., канд. биол. наук, эксперт в области онкологии-химиотерапии (Клиника экспериментальной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вет.клиника «Биоконтроль»)

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)

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

Санин А.В., докт. биол. наук, проф., руководитель лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ (Москва)

Середа С.В., канд. вет. наук, президент Российской ассоциации практикующих ветеринарных врачей, действительный член WSAVA и FECAVA (Москва)

Сережина Л.А., эксперт в области терапии (вет. клиника «Биоконтроль», Москва)

Сидорчук А.А., докт. вет. наук, проф., зав. кафедрой эпизоотологии и организации ветеринарного дела ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина

Слесаренко Н.А., докт. биол. наук, проф., зав. кафедрой анатомии, гистологии и морфологии ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина

Фролов В.В., докт. биол. наук, проф., эксперт в области стоматологии, ортодонтии, амбидекстрологии, челюстно-лицевой хирургии (СГСЭУ, вет. клиника «Центральная на Московской», Саратов)

Чернов А.В., канд. вет. наук, эксперт в области эндоскопических и малоинвазивных методов диагностики и лечения патологий животных (вет.клиника «Эндовет», г. Курган; «ВетЭндоШкола», г. Москва)

Шилкин А.Г., канд. мед. наук, эксперт в области офтальмологии (Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г., Москва), лауреат премии «Золотой скальпель» (2014) и медали им. В.Н. Митина «За вклад в клиническую ветеринарную медицину» (2013)

Ягникова Я.А., канд. вет. наук, эксперт в области хирургии и травматологии (Центр вет. хирургии «ВетПрофАльянс», Москва)

Якунина М.Н., докт. вет. наук, эксперт в области общей онкологии (вет. клиника «Биоконтроль», Москва)

«Российский ветеринарный журнал» входит в международную базу данных AGRIS.

Научно-практический журнал

Издается с марта 2005 г.

Издательство «Логос Пресс»

Директор: Гейне М.В

Издатель: ИП Солодилов Е.В.

Руководитель проекта: Шугурова И.М., к.б.н.

Руководитель отдела маркетинга: Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн Я.В. Быстрова

Адрес редакции: 127018, Москва, ул. 2-я Ямская, 2

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

Тел.: +7/495/689-8516, +7/495/220-4816

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



БИОКОНТРОЛЬ
— ветеринарная клиника —





БИОКОНТРОЛЬ

— ветеринарная клиника —



20% скидка
на компьютерную
томографию
для ВАШИХ клиентов

Преимущества компьютерной томографии в «Биоконтроле»

- высокое качество исследования на томографе PHILIPS Brilliance
- экспертная оценка результатов исследования
- высокопрофессиональное анестезиологическое пособие, позволяющее проведение процедуры даже пациентам в критическом состоянии и с признаками дыхательной недостаточности

Порядок получения скидки:

Скачайте бланк направления на КТ на сайте biocontrol.ru в разделе «Специалистам»

Заполните бланк и передайте вашему клиенту

На основании направления мы предоставим скидку 20% на компьютерную томографию



Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 10,
метро Каширская (семь минут пешком)

+7 (495) 989-11-41, bio@biocontrol.ru

Ультразвуковая диагностика патологий хрусталика и стекловидного тела

М.А. Войтеха (m.voy@bk.ru), кандидат биологических наук, ветеринарный врач-офтальмолог, **А.Г. Шилкин**, кандидат медицинских наук, ведущий врач-офтальмолог (shilkin555@mail.ru), **Т.Н. Павлова**, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-офтальмолог, **Д.А. Ротанов**, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-офтальмолог, **Ю.Ю. Артюшина**, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-офтальмолог (dobro450@mail.ru), **Ю.И. Кулягина**, ветеринарный врач-офтальмолог (mikoy88@gmail.com).

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

Ультразвуковое исследование стекловидного тела и хрусталика глаза зачастую является наиболее информативным, доступным и безопасным методом диагностики, давая возможность врачу выявлять большое число внутриглазных патологий, таких как люксации хрусталика, катаракта, разрыв капсулы хрусталика, деструкция стекловидного тела, гемофтальм, отслойка стекловидного тела.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, глаз, хрусталик, стекловидное тело, люксации хрусталика, катаракта.

Сокращения: ЗОСТ — задняя отслойка стекловидного тела, СТ — стекловидное тело, УБМ — ультрабиомикроскопия, УЗИ — ультразвуковое исследование

Введение

Ультразвуковая диагностика занимает ведущее место в клинической практике при обследовании пациентов с офтальмологической патологией. Метод является наиболее доступным благодаря таким своим качествам, как безопасность, неинвазивность, высокая информативность, не зависящая от светопрозрачности преломляющих сред глаза, минимальное количество противопоказаний. УЗИ глаза дает возможность изучить структуру глазного яблока, глазодвигательных мышц, зрительного нерва, получить данные о движениях внутри глаза, определить размеры и оценить строение нормальных и аномальных (стриктуры, опу-

холи, выпот) составляющих глаза, измерить глазное яблоко.

В статье мы рассмотрим особенности ультразвукографии хрусталика и стекловидного тела как наиболее часто исследуемых структур в практике офтальмолога.

Ультразвуковое исследование хрусталика

Хрусталик располагается в полости глаза между радужной оболочкой и стекловидным телом, разделяя глаз на передний и задний отделы. В норме хрусталик прозрачный, и при исследовании визуализируются только передняя и задняя гиперэхогенные капсулы (рис. 1.). Посредством УЗИ оценивают размеры, структуру и положение хрусталика.

Размер хрусталика определяют по его толщине в центральной зоне. Более точно этот показатель удастся измерить с помощью УЗИ в режиме А-сканирования, но если не требуется максимальная точность, то вполне подойдет и режим В-сканирования (рис. 2). Эта характеристика является важной, так как при формирова-

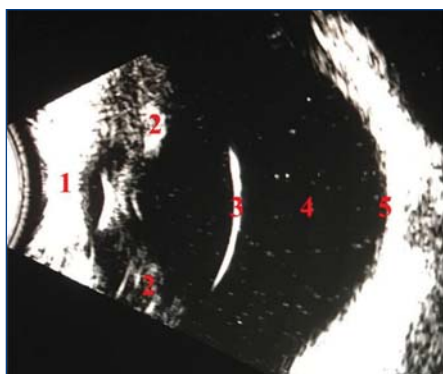


Рис. 1. Ультрасонограмма клинически здорового глаза: 1 — роговица, 2 — радужная оболочка, 3 — задняя капсула хрусталика, 4 — стекловидное тело, 5 — сетчатка

Fig. 1. Ultrasonogram of the clinically healthy eye: 1 — cornea, 2 — iris, 3 — posterior capsule of the lens, 4 — vitreous, 5 — retina

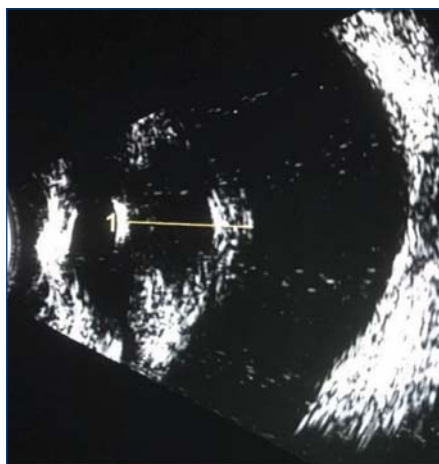


Рис. 2. Определение размера хрусталика в режиме В-сканирования

Fig. 2. Determination of the lens size in the B-scan mode

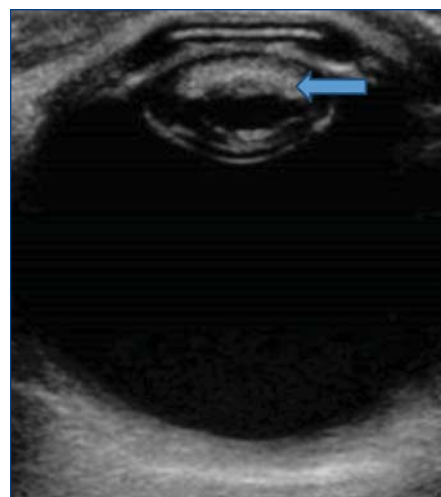


Рис. 3. Гиперэхогенные изменения в субкапсулярных отделах

Fig. 3. Hyperechoic changes in subcapsular areas

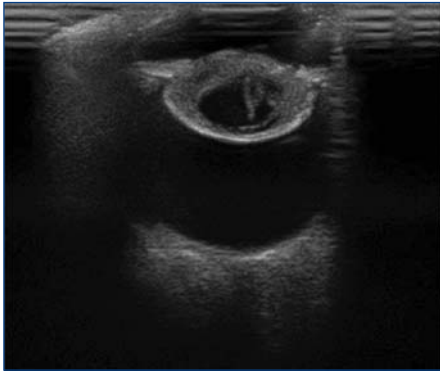


Рис. 4. Гиперэхогенные изменения в субкапсулярных отделах в сочетании с умеренным повышением эхогенности внутренних слоев
Fig. 4. Hyperechoic changes in the subcapsular areas in combination with a moderate increase in the echogenicity of the inner layers



Рис. 5. Перезревшая катаракта с люксацией в заднюю камеру глаза
Fig. 5. Overripe cataract with luxation in the posterior chamber of the eye

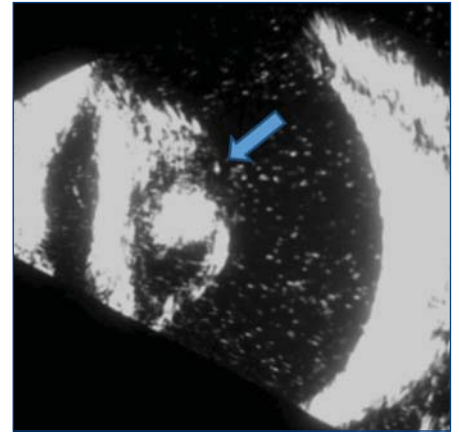


Рис. 6. Катаракта, разрыв задней капсулы хрусталика
Fig. 6. Cataract, rupture of the posterior capsule of the lens

нии катаракты структуры хрусталика подвергаются гидратации, и толщина хрусталика может резко измениться [1, 7].

Другой, даже более важной в клинической практике, характеристикой хрусталика является его прозрачность. По степени прозрачности можно судить о плотности структур хрусталика, что имеет особое значение в микроинвазивной хирургии катаракты. Таким образом, можно наблюдать различные вариации эхопрозрачности хрусталика. Например, гиперэхогенные зоны могут располагаться субкапсулярно, при этом центральные отделы хрусталика остаются относительно прозрачными (рис. 3, 4). Зонулярная катаракта на ультрасонограмме имеет вид гиперэхогенных участков вокруг анэхогенного ядра. При перезревшей катаракте весь хрусталик заполнен гиперэхогенной массой (рис. 5).

Еще один важный показатель, который мы выясняем с помощью УЗИ, — это целостность передней, а в большей степени, задней капсулы, так как при разрыве капсулы или очень значительном ее истончении велика вероятность того, что не будет возможности установить интракапсулярно искусственный хрусталик. В этом случае хирургическая операция заключается только в удалении катаракты (рис. 6).

Немаловажная характеристика — расположение хрусталика в глазу. Изменения положения называются сублюксацией или люксацией, смещением хрусталика. При данной патологии хрусталик может смещаться как в переднюю, так и в заднюю камеру глаза.

При сублюксации хрусталика происходит частичный отрыв цинновых связок и, как следствие, смещение экватора хрусталика в СТ. Клиническая картина будет зависеть не только от состояния связок, но и от состояния передней пограничной мембраны СТ. Если состояние связочного аппарата не критичное, то хрусталик будет смещен только фронтально, сохраняя при этом стабильность. Данную патологию можно визуализировать только с помощью УБМ при частоте ультразвука 20...50 МГц (стандартное В-сканирование с частотой ультразвука 7...15 МГц не подходит для этого исследования) [4].

В отличие от сублюксации, люксация хрусталика характеризуется полным отрывом цинновых связок и смещением его в переднюю или заднюю камеру глаза. При полной люксации в заднюю камеру глаза хрусталик может находиться в разных отделах СТ или даже на глазном дне (рис. 7). При этом он может быть фиксирован к сетчатке или СТ, или свободно перемещаться. Чтобы определить его положение, выполняют кинетическую пробу (быстрое движение глазом или головой, или изменение положения тела пациента). Кинетическая проба важна для определения тактики хирургического лечения вывихнутого хрусталика. Данное исследование возможно и с использованием стандартного В-сканирования при частоте ультразвука 7...15 МГц [1, 7].

Люксация хрусталика в переднюю камеру глаза часто сопровождается изменениями со стороны роговицы (отек, иногда с образованием булл, эпителиально-эндо-



Рис. 7. Люксация хрусталика на глазное дно (хотя до выполнения УЗИ казалось, что хрусталик находится в верхних слоях СТ): ультрасонограмма (слева) и общий вид глаза (справа)

Fig. 7. Lensation of the lens to the fundus (although before the ultrasound investigation it seemed that the lens is in the upper layers of the vitreous body): ultrasonogram (left) and the general view of the eye (right)

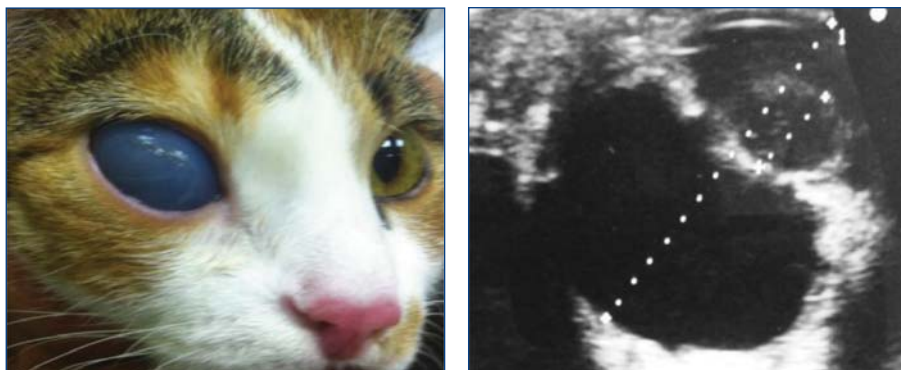


Рис. 8. Люксия хрусталика в переднюю камеру глаза: кошка с бупфальмичным глазом и тотальным отеком роговицы — визуализация без УЗИ невозможна (слева) и ультрасонограмма этого же глаза (справа)

Fig. 8. Lensation of the lens into the anterior chamber of the eye: a cat with a bophthalmic eye and total corneal edema — visualization without ultrasound investigation is impossible (left) and ultrasonogram of the same eye (right)

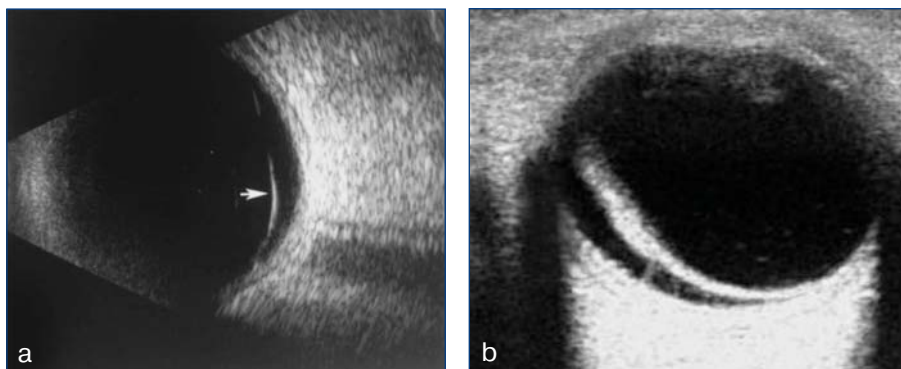


Рис. 9. Ультрасонограммы: а — ЗОСТ, б — отслойка сетчатки

Fig. 9. Ultrasonograms: a — back vitreous detachment, b — retinal detachment

телиальные дистрофии и т. д.), при этом визуализировать как передний, так и задний сегменты глаза не удастся. В этом случае ультрасонография становится единственным методом диагностики [1, 6].

Ультразвуковое исследование стекловидного тела

Стекловидное тело — это прозрачный гель, которым заполнен весь объем глаза кзади от хрусталика. Любые патологические состояния СТ проявляются в изменении его прозрачности. При непрозрачных средах УЗИ является единственным доступным методом диагностики.

Помутнения представляют собой или шварты — от слабо заметных до грубых, или выраженный фиброз (точечный, пленочный, фиксированный, плавающий). При оценке СТ различают изменения его положения и собственные изменения структуры. К изменениям положения СТ относят ЗОСТ и авитрию (в ветеринарной офтальмологии встречается крайне редко).

ЗОСТ чаще появляется как следствие естественного старения организма (деструкция и разжижение СТ) и реже при патологических процессах, например, при высокой миопии. При ЗОСТ на ультрасонограмме визуализируется округлая пластина средней акустической плотности, отделенная от сетчатки анэхогенным пространством. При выполнении кинетической пробы гиалоидная мембрана СТ легко перемещается и сохраняет свою подвижность даже после прекращения движения глаза. Гиалоидная мембрана СТ значительно меньше по плотности, чем отслоенная сетчатка, поэтому, как правило, не составляет труда дифференцировать одну проблему от другой (рис. 9) [5].

К собственным изменениям СТ относят деструкцию, астероидный гиалоз, гемофтальм, тракции и инородные тела. Наиболее часто встречающейся патологией является деструкция с кристаллическими включениями (звездчатый гиалоз); включения могут быть как низкой, так и очень высокой плотности (рис. 10, 11).



Рис. 10. Значительное количество холестериновых включений

Fig. 10. A significant number of cholesterol inclusions

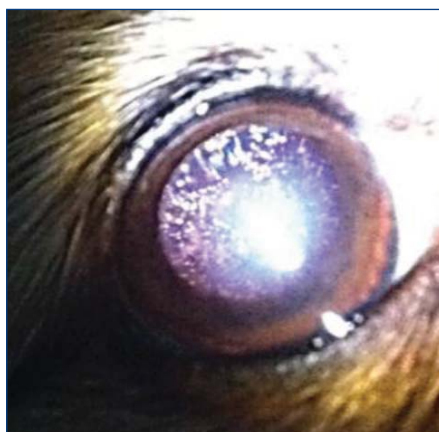


Рис. 11. Астероидный гиалоз: общий вид глаза (слева) и ультрасонограмма (справа)

Fig. 11. The asteroidal hyalosis: the general view of the eye (left) and the ultrasonogram (right)



Рис. 12. «Свежее» кровоизлияние в СТ. Визуализируется гиперэхогенная взвесь, подвижная при кинетическом тесте

Fig. 12. «Fresh» bleeding in the vitreous. A hyper-echoic suspension, mobile in the kinetic test, is visualized

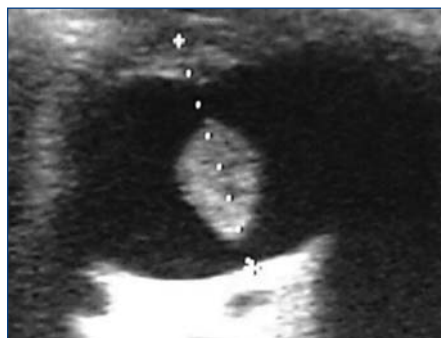
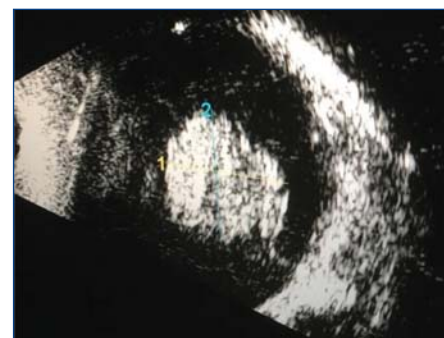


Рис. 13. Организованные сгустки в СТ: «старый» сгусток крови, плотный, организованный (слева); менее организованный сгусток крови с незначительными свободноплавающими частицами вокруг, цифры 1 и 2 — оси определения размера сгустка (справа)

Fig. 13. Organized clots in CT: «old» blood clot, tight, organized (left); less organized blood clot with minor free-floating particles around, the numbers 1 and 2 — the axis of the clot size measurement (right)



При УЗИ визуализируются множественные мелкие, очень подвижные гиперэхогенные частицы [2, 3]. Подобные деструктивные изменения встречаются у пациентов с нарушениями холестерина обмена и при сахарном диабете.

Особое внимание заслуживает и диагностика кровоизлияний (гемофтальма). При недавнем гемофтальме будут визуализироваться мелкодисперсные помутнения без четкого контура. Они очень подвижны при кинетической пробе (рис. 12) [3]. При диагностике более «старых» кровоизлияний, они визуализируются как неподвижные или малоподвижные помутнения большого объема (рис. 13) [2].

Несмотря на все преимущества данного метода диагностики, однозначного ответа относительно характера патологии получить невозможно, поэтому необходимо применять другие методы офтальмологического исследования (офтальмоскопию, биомикроскопию, электроретинографию и другие) и учитывать данные анамнеза.

Конфликт интересов

Авторский коллектив не получал спонсорской помощи от производителей или поставщиков оборудования и расходных материалов, указанных в данной работе.

Библиография

1. Аветисов, К.С. Новые подходы к исследованию хрусталика на основе комбинированного ультразвукового метода / К.С. Аветисов: автореф. дис. ... канд. мед. наук, защита 28.04.2011. — М.: Реглет, 2011. — 24 с.
2. Агафонов, В.А. Морфологическая характеристика стекловидного тела при травме и других патологических состояниях / В.А. Агафонов // Сб. науч. трудов «Морфологические аспекты офтальмологии». — 1983. — С. 72–73.
3. Анджелова, Д.В. Ультразвуковые методы диагностики и мониторинга патологических состояний стекловидного тела: автореф. дис ... д-ра мед. наук (защита 14.01.2007) / Д.В. Анджелова. — М.: 2010. — 42 с.
4. Тахчиди, Х.П. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологий переднего сегмента глаза / Х.П. Тахчиди, Э.В. Егорова, А.И. Толчинская. — М.: Издательский центр «Микрохирургия глаза», 2007. — 128 с.
5. Advances in ultrasound techniques and instrumentation / Ed. By P.N.T. Wells. — N.Y.: Churchill Livingstone, 1993. — 192 p.

6. Fielding, J.A. Ocular ultrasound: Pictorial review / J.A. Fielding // Clin. Radiol. — 1996. — No. 8. — pp. 533–544.
7. Mundt, G.H. Ultrasonics in ocular diagnosis / G.H. Mundt, W.F. Hughes // Am. J. Ophthalmolog. — 1956. — Vol. 41. — pp. 488–493.

References

1. Avetisov K.S., *Novye podhody k issledovaniju hrustalika na osnove kombinirovannogo ul'trazvukovogo metoda (New approaches to a study of crystalline on the basis of the combined ultrasonic technique)*, Extended abstract of candidate's thesis in med. Science, Moscow, Reglet, 2011, 24 p.
2. Agafonov V.A., *Morfologicheskaja harakteristika steklovidnogo tela pri travme i drugih patologicheskikh sostojanijah, Proceedings «Morphological aspects of ophthalmology»*, Moscow, 1983, pp. 72–73.
3. Andzhelova D.V., *Ul'trazvukovye metody diagnostiki i monitoringa patologicheskikh sostojanij steklovidnogo tela (The ultrasonic techniques of diagnostics and monitoring of the pathologic states of the vitreous body)*, Extended abstract of Doctor's thesis in med. Science (defended on 14.01.2007), Moscow, 2010, 42 p.
4. Tahchidi H.P., Egorova Je.V., Tolchinskaja A.I., *Ul'trazvukovaja biomikroskopija v diagnostike patologij perednego segmenta glaza (Ultrasonic biomicroscopy in diagnostics of the pathologies of the front segment of the eye)*, Moscow, Izdatel'skij centr «Mikrohirurgija glaza», 2007, 128 p.
5. *Advances in ultrasound techniques and instrumentation*, Ed. By P.N.T. Wells, N.Y., Churchill Livingstone, 1993, 192 p.
6. Fielding J.A., *Ocular ultrasound: Pictorial review, Clin. Radiol.*, 1996, No. 8, pp. 533–544.
7. Mundt G.H., Hughes W.F., *Ultrasonics in ocular diagnosis, Am. J. Ophthalmolog.*, 1956, Vol. 41, pp. 488–493.

ABSTRACT

M.A. Voitekha, A.G. Shilkin, T.N. Pavlova, D.A. Rotanov, J.Yu. Artiushina, J.I. Kulyaguina.

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

Ultrasonic Diagnostics of Lens and Vitreous Body Pathologies. Ultrasound investigation of the vitreous and lens of the eye is often the most informative, accessible and safe diagnostics method, that allows to reveal a large number of intraocular pathologies, such as the luxation of the lens, cataract, rupture of the lens capsule, floater, hemophthalmus, detachment of the vitreous body.

Keywords: ultrasound investigation, eye, lens, vitreous, luxation of the lens, cataract.

Синтетические аналоги простагландинов F2 α в терапии глаукомы у животных: обзор литературы

С.А. Бояринов, аспирант кафедры биологии и патологии мелких домашних, лабораторных и экзотических животных (s.boyarinov@mail.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина) (109472, Москва, ул. Ак. К.И. Скрябина, д. 23).

Синтетические аналоги простагландинов F2 α занимают важное место в терапии глаукомы у человека и животных. Ветеринарные офтальмологи с успехом применяют их в клинической практике, тем не менее, существует плохая информированность специалистов о механизме действия, эффективности лекарственных средств указанной группы, а также вызываемых ими побочных явлениях. Данная обзорная статья включает в себя многочисленные сведения о действии аналогов простагландинов у собак и кошек, их влиянии на ВГД, а также возможные перспективные разработки, которые могут с успехом войти в широкую клиническую практику.

Ключевые слова: внутриглазное давление, глаукома, гипотензия, офтальмотонус, простагландины, собака, кошка

Сокращения: ВГД — внутриглазное давление, ВГЖ — внутриглазная жидкость, ГОБ — гематоофтальмический барьер, ИКА — ингибиторы карбоангидразы, ЛС — лекарственное средство, ПЗУГ — первичная закрытоугольная глаукома, ПК — передняя камера, ПОУГ — первичная открытоугольная глаукома, УПК — угол передней камеры

Введение

Глаукома — это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, приводящее к слепоте [5]. Ведущим фактором риска его развития служит повышение ВГД вследствие нарушения циркуляции ВГЖ по гидродинамической системе глаза [1]. У собак и кошек в последнее время глаукому выявляют достаточно часто, что связано с развитием ветеринарной офтальмологии как отдельной специализации, расширением диагностических возможностей ветеринарных клиник, а также повышением уровня знаний и квалификации ветеринарных врачей.

У животных, как и у человека, глаукома может быть первичной, связанной с самостоятельным нарушением работы дренажного аппарата глаза, и вторичной, развивающейся в результате других глазных патологий (катаракта, увеит, люксия хрусталика и др.) [3].

Лечение глаукомы до сих пор представляет сложную задачу для ветеринарного врача-офтальмолога в силу поздней диагностики патологии, несвоевременного обращения владельцев к специалисту, а также ограниченных знаний по проведению лечебных мероприятий. Как показывают практика и многочисленные исследования, медикаментозная терапия глаукомы у собак и кошек может быть достаточно успешной: во многих случаях удается избежать таких радикальных хирургических операций, как энуклеация и протезирование глазного

яблока [4, 15, 20...23]. Широкий выбор противоглаукомных ЛС на отечественном фармацевтическом рынке позволяет эффективно комбинировать и сочетать препараты из разных фармакологических групп в рамках стабилизации повышенного офтальмотонуса [2].

В последнее 10-летие препаратами первого выбора для лечения глаукомы, как у человека, так и у животных, являются синтетические аналоги простагландинов F2 α в виде глазных капель. Существует несколько синтетических аналогов простагландинов F2 α , которые с успехом используются для снижения ВГД: латанопрол, травопрол, биматопрол, унопростон и тафлупрол (рис. 1). Так, уже в 1991 году в первых исследованиях на собаках был отмечен хороший гипотензивный эффект ЛС данной группы [25], что послужило развитию целого ряда работ по оценке эффективности, а также некоторых особенностей действия простагландинов.

Механизм действия аналогов простагландинов

Снижение ВГД при местном применении аналогов простагландинов происходит за счет увеличения оттока ВГЖ по увеосклеральному пути [61], который является дополнительным в гидродинамической системе глаза. Впервые была показана эффективность снижения ВГД при местном применении природных простагландинов у кроликов, кошек и обезьян [9, 10]. Впоследствии было доказано, что такое влияние на офтальмотонус служит результатом воздействия на FP-рецепторы, которые локализируются в цилиарной мышце, эпителии хрусталика и цилиарного тела, трабекулярном аппарате, а также меланоцитах радужной оболочки [8, 39]. Однако природные простагландины не являются высокоселективными агонистами FP-рецепторов и могут воздействовать на целую группу EP-рецепторов (EP1, EP2, EP3, EP4), отвечающих за интраокулярное воспаление, таким образом, могут быть его медиаторами [56]. Чтобы избежать указанного эффекта, были синтезированы селек-

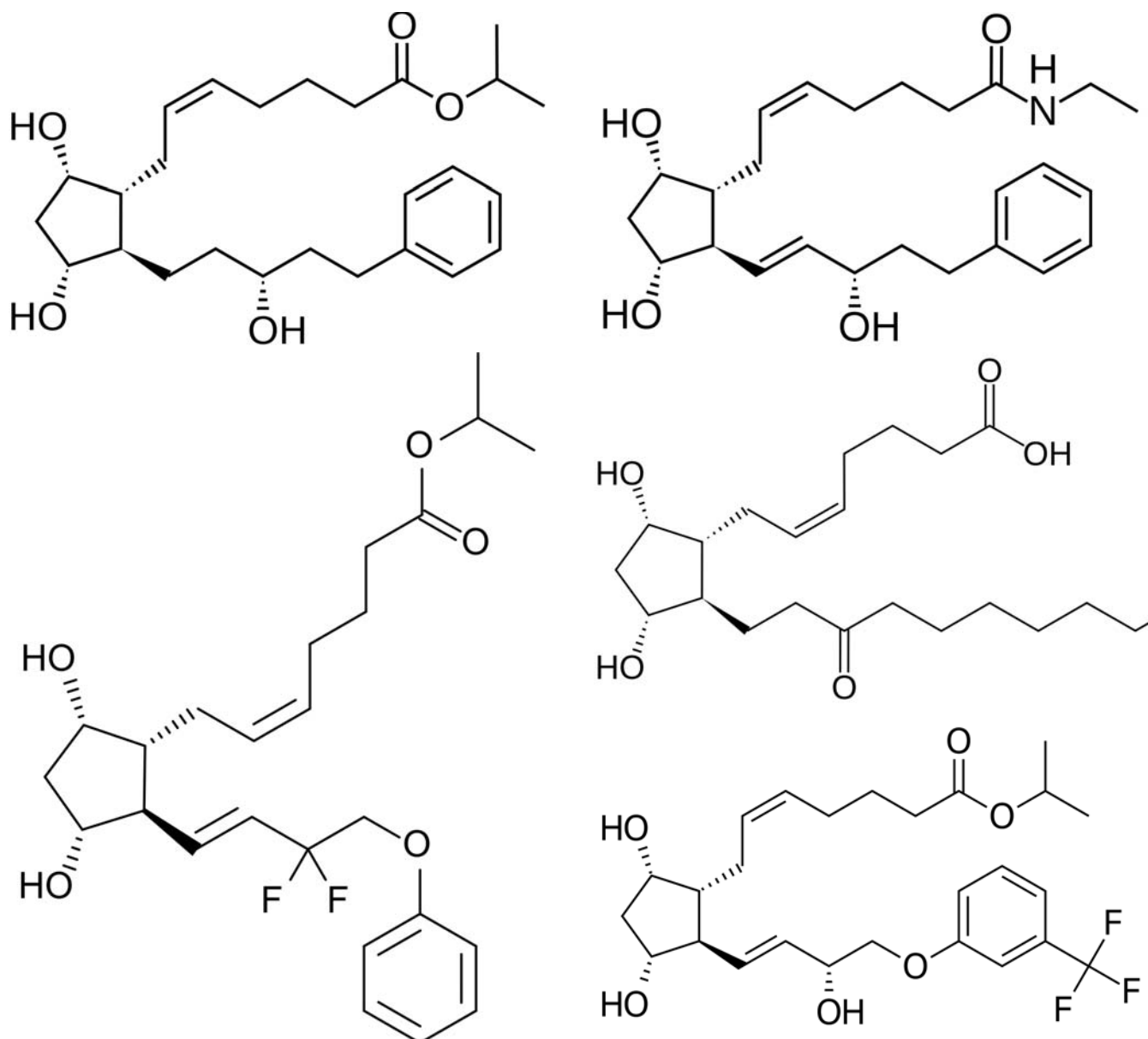


Рис. 1. Структурная формула латанопроста, травопроста, биматопроста, унопростона и тафлупроста
 Fig. 1. The structural formula of latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostone and tafluprost

тивные агонисты FP-рецепторов, которые и применяются в современной офтальмологической практике.

Важно отметить, что гипотензивный эффект достигается именно при стимуляции FP-рецепторов. В экспериментах на мышцах с дефицитом FP-рецептов латанопрост, травопрост, биматопрост, унопростон и тафлупрост не оказали какого-либо влияния на ВГД [42]. В то же время было экспериментально показано некоторое участие EP-рецепторов в снижении офтальмотонуса [43, 49].

Все синтетические аналоги простагландинов F2 α в виде готовых ЛС являются пролекарствами (изопропиловым эфиром). Активация препарата путем гидролиза происходит в тканях глаза, в основном, в роговице за счет эстераз до фармакологически активных свободных кислот, которые непосредственно проникают в ПК глаза, где селективно воздействует на FP-рецепторы [58].

Механизм действия на увеосклеральный отток до конца не выяснен, но с учетом результатов исследований, посвященных этому вопросу, можно сделать вы-

вод, что стимуляция FP-рецепторов приводит к нескольким эффектам, проявляющимся поэтапно: 1) увеличению содержания матричных металлопротеиназ в цилиарной мышце, 2) деградации экстрацеллюлярного матрикса, 3) потере коллагена, 4) увеличению пустых пространств между пучками цилиарных мышц, 5) снижению гидростатического сопротивления в увеосклеральном пространстве, 6) снижению ВГД. То есть происходит реструктуризация цилиарной мышцы и remodelирование тканей [6, 34, 41, 50, 58].

Следует также отметить, что некоторые синтетические аналоги простагландинов F2 α , в частности латанопрост, могут оказывать влияние на эписклеральное венозное давление у собак. Так, в работах Tsai, S. et al. было отмечено повышение эписклерального венозного давления у собак породы бигль после применения 0,005%-го раствора латанопроста, в то время как у человека и мышей данный эффект не наблюдали [60]. Это объясняется особенностями анатомического строения дренажной системы глаза собаки, в частности, отсут-

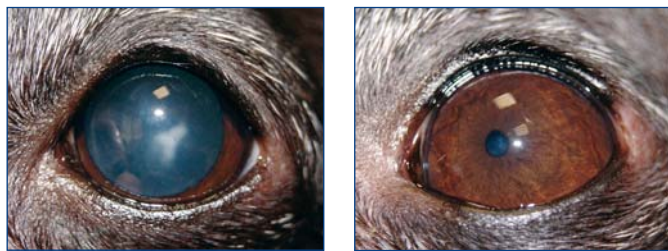


Рис. 2. Состояние глаза собаки до применения латанопроста (слева) и после применения латанопроста (справа). Отмечается выраженный миоз

Fig. 2. A state of dog's eye before applying latanoprost (left) and after applying latanoprost (right). Marked pronounced miosis

ствием Шлеммова канала, а также наличием густой сети артериовенозных анастомозов.

Местное применение простагландинов у животных вызывает умеренное или сильное сужение зрачка — миоз (рис. 2). Данный эффект отмечен у собак и кошек [7, 17, 20...23, 36, 54], но отсутствует у человека. Считается, что синтетические аналоги простагландинов F_{2α} индуцируют сокращение сфинктера радужной оболочки из-за высокой чувствительности рецепторов к простагландинам у животных в отличие от человека [14, 52, 65]. Следует отметить, что медикаментозный миоз, вызываемый аналогами простагландинов может усилить отток ВГЖ и способствовать дополнительному снижению ВГД за счет открытия и углубления УПК [59]. Данный механизм хорошо показывает свою эффективность у собак с острым приступом ПЗУГ, что было продемонстрировано в некоторых работах [2, 16, 37].

Эффективность латанопроста, биматопроста, травопроста, тафлупроста, унопростона

Латанопрост (PhXA41). Из всех синтетических аналогов простагландинов F_{2α} латанопрост наиболее часто используется в ветеринарной офтальмологии и является препаратом выбора для снижения и контроля ВГД. Это обусловлено его широкой распространенностью, а также наличием на фармакологическом рынке большого количества аналогов — дженериков.

Первые исследования эффективности латанопроста у нормотензивных собак показали снижение ВГД в среднем на $24,5 \pm 7,9$ % от базового значения при инстилляциях препарата 1 раз в день утром в течение 5-ти дней. Максимальный гипотензивный эффект был зарегистрирован на 5-й день, а наибольшее снижение ВГД — через 6 ч после применения препарата [54]. В работе Sarchahi A.A., et al. при режиме инстилляций 0,005%-го раствора латанопроста 1 раз в день утром в течение 5-ти дней среднее снижение ВГД составило 24,4 %, с максимальным результатом на 5-й день (33,9 %) и наибольшим снижением ВГД через 8 ч после инстилляций [51]. В другой работе отмечено снижение ВГД в среднем на 5,5 мм рт.ст. при режиме закапывания 0,005%-го раствора латанопроста два раза в день, с максимальным результатом на 5-й день [53]. В исследовании Carvalho A.V., et al. регистрировали снижение ВГД от 20 до 40 % от базового значения офтальмотонуса при инстилляциях препарата 1 раз в день утром в течение 5-ти дней [11]. В исследованиях Pirie C.G., et al. при инстилляциях препарата 1 раз в день утром отмечали снижение ВГД в среднем на 30,19 % по сравнению с контрольной группой. Максимальный гипотензивный эффект (40,36 %

от базового значения) был достигнут на 5-й день наблюдений [44]. Снижение ВГД на 23...35 % регистрировали при использовании препарата 1 раз в день утром в течение 5 дней [59].

Также было отмечено что, миоз, индуцированный действием латанопроста, прекращался спустя 12 ч после инстилляций, в то время как ВГД оставалось неизменным [53], а максимальный гипотензивный эффект наступал к 5-му дню применения. Период стабилизации ВГД после прекращения инстилляций латанопроста составляет 3 дня [11, 53, 54]. В работе Tofflemire K.L., et al. было отмечено снижение ВГД на $31 \pm 6,9$ % при использовании латанопроста 2 раза в сутки (каждые 12 ч) и на $33 \pm 8,2$ % при режиме инстилляций — 3 раза в сутки (каждые 8 ч) [57]. Также в данном исследовании в группе с 3-х разовым применением были отмечены более стойкий миоз и более выраженная гиперемия конъюнктивы.

У собак с глаукомой латанопрост показал более выраженный гипотензивный эффект, чем у нормотензивных собак. Так, Gelatt K.N., et al. оценили гипотензивный эффект 0,005%-го раствора латанопроста у собак породы бигль с ПОУГ. Эффективность снижения ВГД при разных режимах инстилляций была следующая:

- ✓ один раз в день, в утреннее время — 19,5 % в 1-й день и 60,8 % на 4-й день;
- ✓ один раз в день в вечернее время — 32,4 % в 1-й день и 60,8 % на 4-й день;
- ✓ два раза в день в вечернее и утреннее время — 25,5 % в 1-й день и 54,8 % на 4-й день.

Также, при двукратном режиме дозирования латанопроста были отмечены минимальные суточные колебания ВГД [21]. Miller P.E., et al. наблюдали быстрое снижение офтальмотонуса с ~60 мм рт.ст. до ~20 мм рт.ст. спустя 2 ч у собак с острым приступом ПЗУГ после однократного применения латанопроста [37].

У нормотензивных кошек применение 0,005%-го раствора латанопроста не оказало какого-либо существенного влияния на ВГД [54]. В то же время миотический эффект присутствовал в течение 24 ч после инстилляций. Отсутствие влияния латанопроста на ВГД у кошек связано с различиями в видах простаноидных рецепторов в ресничном теле глаза кошки [8], которое содержит преимущественно EP- и DP-рецепторы, а не FP-рецепторы, как у собак, обезьян и людей.

Недавние исследования McDonald J.E., et al. показали эффективность местного применения латанопроста 2 раза в день у кошек с первичной врожденной глаукомой. Среднее снижение ВГД за 3-х недельный период наблюдения составило 16 мм рт.ст. или 33 % от базового уровня. В то же время отмечали снижение гипотензивного эффекта и миоза к концу третьей недели [36]. Предположительно, такой эффект был связан в большей степени с индукцией миоза, чем с возможной активацией увеосклерального пути ВГЖ, который у кошек обеспечивает всего лишь 3 % общего оттока, в то время как у собак — 15 %. Также есть вероятность опосредованного воздействия латанопроста на EP-рецепторы, которые могут снизить ВГД у кошек [8].

Биматопрост (AGN 192024). Биматопрост является синтетическим простагландином и структурно относится к синтетическим аналогам простагландинов F_{2α} (см. рис. 1). Тем не менее, считается, что механизм его действия

отличается от такового у латанопроста. На данный момент биматопрост обладает наиболее сильным гипотензивным эффектом среди синтетических аналогов простагландинов. Эффективность биматопроста у собак подтверждена исследованиями Woodward D.F., et al., в которых ВГД у нормотензивных собак снижалось на 10 мм рт.ст. от базового значения (~45 %) [62]. В то же время, существенное снижение ВГД было продемонстрировано на собаках с глаукомой и составило от 25 до 39 мм рт.ст. от базового уровня офтальмотонуса при инстилляциях 0,03%-го раствора биматопроста два раза в день [20]. Максимальный гипотензивный эффект в данном исследовании был зарегистрирован на 4-й день применения препарата и составил 78 % от начального уровня ВГД. Также был отмечен более стойкий миоз при назначении биматопроста два раза в день, что в меньшей степени отражалось на суточных колебаниях ВГД (рис. 3).

В работах, посвященных эффективности биматопроста у нормотензивных кошек, не было отмечено статистически значимого снижения ВГД при инстилляциях препарата один раз в день [7] и два раза в день [47]. В то же время наблюдали стойкий миоз. Тем не менее, это не говорит о неэффективности биматопроста у кошек с глаукомой.

Травопрост (AL-6221). Травопрост 0,004 % является синтетическим аналогом простагландинов F_{2α} на липофильной основе и также, как и другие ЛС данной группы, представляет собой пролекарство, которое проходит превращение в роговице, после чего уже в активном состоянии проникает в ПК глаза.

Данное ЛС было внедрено в клиническую практику в 2001 году. По своей активности травопрост сходен с латанопростом, а в некоторых случаях даже превосходит его. Так, например, Carvalho A.V., et al. исследовали сравнительную эффективность 0,004%-го раствора травопроста и 0,005%-го раствора латанопроста на нормотензивных собаках. Было отмечено максимальное снижение офтальмотонуса от базовых значений на 4-й день при однократном утреннем использовании латанопроста на 40,3 %, травопроста — на 44,6 % [11].

Что касается эффективности травопроста у собак с глаукомой, то в работе Gelatt K.N., et al. был отмечен значительный гипотензивный эффект при использовании 0,004%-го раствора травопроста в виде глазных капель у биглей с ПОУГ. При использовании препарата один раз в день утром отмечено на 4-й день снижение ВГД на 59,2 % от начального уровня; при инстилляциях один раз в день вечером — на 58,8 %, при использовании утром и вечером — на 75,2 %. Минимальные колебания ВГД отмечали при однократном вечернем или двукратном применении травопроста. У всех животных наблюдали стойкий медикаментозный миоз [22]. В других исследованиях, посвященных эффективности различных концентраций раствора травопроста при местном однократном применении у собак с глаукомой, были получены такие данные: при инстилляциях 0,0033%-го раствора ВГД снизилось через 6 ч на 48,8 % от базового уровня; 0,001%-го раствора — через 3 ч на 55,6 %; при инстилляциях 0,00033%-го раствора — через 3 ч на 46,4 %; 0,0001%-го раствора — через 3 ч на 16,7 %. Во всех случаях отмечен миоз после применения препарата [35].

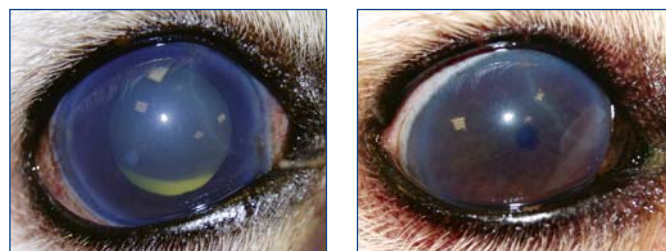


Рис. 3. Состояние глаза собаки с ПЗУГ (слева) и через 5 дней применения биматопроста (справа). ВГД: 55 мм рт.ст. (слева) и 18 мм рт.ст. (справа)
Fig. 3. A state of dog's eye with PACG (left) and after 5 days of application of bimatopost (right). IOP: 55 mm Hg (left) and 18 mmHg (on right)

Данных о влиянии травопроста на ВГД кошек в настоящее время не существует, в то время как в работе указывается на индукцию миоза после инстилляций препарата (рис. 4) [26].

Тафлупрост (AFP-168). В 2009 году для клинического применения был зарегистрирован тафлупрост 0,0015 %. Это наиболее новый препарат из группы синтетических аналогов простагландинов F_{2α}. Механизм действия тафлупроста идентичен таковому латанопроста и других ЛС группы простагландинов. Отличительная особенность тафлупроста — он содержится в готовых лекарственных формах без консерванта. Этот факт важен для больных, которым надо применять антиглаукомные препараты в течение длительного времени. Известно, что консерванты (например, бензалкония хлорид), содержащиеся в глазных каплях, при длительном регулярном применении оказывают токсическое воздействие на ткани глаза, в частности на роговицу и конъюнктиву, что приводит к развитию вторичного синдрома «сухого глаза» [2].

Тафлупрост также был исследован в качестве местного антиглаукомного средства у собак. Он показал такой же гипотензивный эффект, что и латанопрост [55]. Его гипотензивное действие оценили на нормотензивных глазах у собак при инстилляциях препарата каждые 12 ч: снижение ВГД на 4-й день составило 2 мм рт.ст. (13 %) от базового уровня (16,63 мм рт.ст.) [17]. В другой работе было отмечено снижение офтальмотонуса у здоровых собак на 39 % от исходного уровня уже через 8 ч после инстилляций 0,0015%-го раствора тафлупроста [33]. В обеих работах отмечали миоз после применения препарата, что свойственно всем ЛС данной группы.

Исследований эффективности тафлупроста на собаках с глаукомой на данный момент не проводилось.

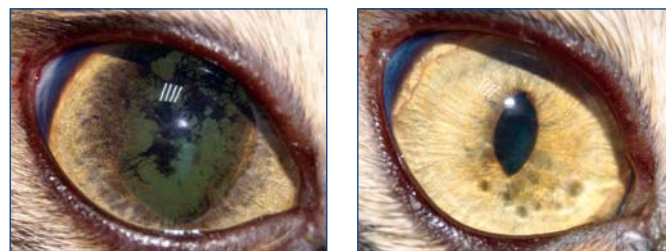


Рис. 4. Состояние глаза кошки с вторичной глаукомой (слева) и через 3 дня применения травопроста (справа). ВГД: 40 мм рт.ст. (слева) и 10 мм рт.ст. (справа)
Fig. 4. A state of cat's eye with secondary glaucoma (left) and after 3 days of application of travoprost (right). IOP: 40 mm Hg (left) and 10 mmHg (on right)

Что касается нормотензивных кошек, то в одном исследовании сравнили тафлупрост и латанопрост с контрольной группой [28]. По данным этой работы, ВГД снизилось через 120 мин после инстилляции 0,0015%-го раствора тафлупроста на 22,4 % от базового уровня. Тем не менее, не было найдено существенных различий в уровне ВГД у животных всех групп. Примечательно, что в данном исследовании было отмечено усиление кровотока сетчатки после применения травопроста и латанопроста в сравнении с контрольной группой.

Исследований по оценке эффективности тафлупроста у кошек с глаукомой на данный момент не проводилось.

Унопростон (UF-021). Как в медицине, так и в ветеринарии унопростон не нашел широкого применения, что связано с его меньшей гипотензивной активностью по сравнению с латанопростом и травопростом.

Тем не менее, был опубликован ряд работ по исследованию эффективности снижения ВГД у собак. Так, Ofri R., et al. оценили гипотензивный эффект 0,12%-го раствора унопростона изопропила на нормотензивных собаках [40]. После инстилляций глазных капель ВГД снизилось на 24 % от базового уровня спустя 9 ч, отмечено также сужение зрачка. На собаках с ПОУГ оценили эффективность снижения офтальмотонуса при использовании 0,015%-го раствора унопростона в различных режимах [23]. ВГД снизилось на 28 % при однократном применении препарата и на 36 % при двукратном. Следует отметить, что колебания ВГД были наименьшими при двукратной инстилляцией унопростона, также наблюдали более стойкий миоз, чем при однократном применении.

В работах, посвященных эффективности унопростона 0,15 % у нормотензивных кошек, не было отмечено статистически значимого снижения ВГД при инстилляцией препарата два раза в день [7].

Исследований по оценке эффективности унопростона на кошках с глаукомой на данный момент не проводилось.

Сочетание с другими ЛС

Во многих случаях терапии глаукомы применяют несколько ЛС из разных фармакологических групп. Это обусловлено несколькими факторами: 1) недостаточной эффективностью монотерапии, 2) высокими начальными показателями ВГД, 3) некоторыми видами и формами глаукомы и др. Так как синтетические аналоги простагландинов F_{2α} являются препаратами первой линии, то к ним обычно добавляют неселективные бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, альфа-адреномиметики и др. Также существуют готовые лекарственные формы уже в комбинациях, например, латанопрост плюс тимолол. В своей работе Smith L.N., et al. не отметили существенного различия (1...2 мм рт.ст.) между группой животных, получавших латанопрост, и группой пациентов, получавших латанопрост в комбинации с тимололом. Тем не менее, в группе, получавшей латанопрост в комбинации с тимололом, гипотензивный эффект отмечался уже через 2 ч, в то время как в группе латанопроста, назначенного в монорежиме, — через 6 ч [53]. В сравнительном исследовании эффективности 0,005%-го раствора латанопроста в комбинации с 2%-м раствором пилокарпина на нормотензивных собаках были получены следующие результаты:

- ✓ при утреннем закапывании латанопроста ВГД снизилось на 33,9 % (6,1 мм рт.ст.) от базового уровня на 5-й день; максимальное снижение ВГД отмечено через 8 ч после инстилляции;
- ✓ при утреннем закапывании пилокарпина ВГД снизилось на 34,5 % (6,4 мм рт.ст.) от базового уровня на 5-й день; максимальное снижение ВГД наблюдали через 4 ч после инстилляции;
- ✓ при утреннем закапывании одновременно пилокарпина и латанопроста ВГД снизилось на 38,7 % (6,8 мм рт.ст.) от базового уровня на 5-й день; максимальное снижение ВГД отмечено через 4 ч после инстилляции [51].

Так как оба ЛС индуцируют миоз у животных, то более стойкое сужение зрачка наблюдали в группе животных, получавших латанопрост или комбинацию латанопрост/пилокарпин, чем в группе животных, получавших только пилокарпин.

В недавнем исследовании, посвященном медикаментозной терапии ПЗУГ у собак с начальной стадией глаукомного процесса, комбинация травопроста, тимолола, бримонидина и бринзоламида дала снижение ВГД в среднем на 51 % в течение 180 дней терапии [2].

Так как глаукома у животных нередко сопровождается интраокулярным воспалением, а зачастую и увеиты приводят к развитию вторичной глаукомы или офтальмогипертензии, то необходимо сочетать синтетические аналоги простагландинов F_{2α} с противовоспалительными препаратами — кортикостероидами или НПВС. Следует учитывать тот факт, что противовоспалительные препараты ингибируют синтез простагландинов, которые являются медиаторами воспаления. Это может отразиться и на гипотензивной активности при одновременном назначении синтетических аналогов простагландинов F_{2α} и противовоспалительных препаратов. В исследовании Gilmour M.A., et al. отмечается снижение гипотензивного эффекта на 11 % в группе животных, получавших 0,005%-й раствор латанопроста 1 раз в день и 0,1%-й раствор дексаметазона 3 раза в день в течение трех дней в сравнении с контрольной группой [24]. В другой работе, также посвященной исследованию влияния кортикостероидов на гипотензивный эффект от латанопроста, было отмечено снижение его эффективности на 56 % спустя 5 дней совместного применения с 1%-м раствором преднизолона [46]. Хотя Kahane N., et al. не отметили влияния на гипотензивную эффективность латанопроста местных инсталляций преднизолона в течение 8-часового наблюдения [30]. Что касается НПВС, то по данным Pirie C.G., et al., применение 0,03%-го раствора флурбипрофена 3 раза в день в сочетании с 0,005%-м раствором латанопроста 1 раз в день в течение 5 дней снижает гипотензивную эффективность последнего на 20,41 % [45].

Во всех случаях развития глаукомы у животных необходимо определять состояние глазного дна, чтобы оценить прогрессирование заболевания (экскавация ДЗН, тапетальная гиперрефлексия, состояние сосудов сетчатки). Но в случаях, когда животные получают синтетические аналоги простагландинов F_{2α}, возникает медикаментозный миоз, при котором затруднительно провести офтальмо- или фундоскопию. Для расширения зрачка применяют несколько ЛС, самыми распространенными из которых являются тропикамид и атропин. Есть мнение,

что эти препараты могут повлиять на ВГД, снижая эффективность аналогов простагландинов и нивелируя миоз. Так, в исследовании Kahane N., et al. отмечено отсутствие влияния 0,5%-го раствора тропикамида и 1%-го раствора атропина на гипотензивный эффект, вызванный однократным применением латанопроста у здоровых собак в течение 8 ч [31]. В то же время после применения тропикамида и атропина наблюдали снижение миотического эффекта от латанопроста. Авторы указывают на необходимость подобных исследований у собак с глаукомой, а также у животных с риском ее развития.

Нейропротекция

Снижение ВГД — основная задача при лечении глаукомы, тем не менее, следует учитывать тот факт, что даже после стабилизации офтальмотонуса возможно прогрессирование оптической нейропатии и снижение зрительных функций. Поэтому защита зрительного нерва, а также сетчатки — важный этап терапии. Некоторые препараты, в частности аналоги простагландинов, могут дополнительно обеспечивать нейропротекторный эффект за счет механизмов, которые никак не связаны со снижением ВГД [63]. Так, по данным Yamamoto K., et al., латанопрост защищает от дегенерации слой нервных клеток сетчатки [64]. Другое предположение состоит в том, что прямой нейропротекторный (антиапоптотический) эффект может быть индуцирован протеинкиназой за счет ингибирования каспазы-3. Кроме того, аналоги простагландинов могут вызывать вазодилатацию, что может привести к увеличению перфузии глазного яблока [44].

Побочные эффекты

Применение синтетических аналогов простагландинов F2 α может вызывать некоторые побочные эффекты у животных. В большинстве работ [20...23, 54, 57], посвященных различным препаратам из группы аналогов простагландинов, отмечена гиперемия конъюнктивы средней степени. Данный побочный эффект связан с высвобождением оксида азота и, как результат, вазодилатацией сосудов конъюнктивы [58, 62]. Важно понимать, что указанный побочный эффект никак не связан с воспалительным процессом. Инцидентность гиперемии конъюнктивы у собак после применения простагландинов составляет 90 %, в то время как у кошек данный эффект не отмечен [36, 54].

Миоз, который регистрируют во всех случаях применения синтетических аналогов простагландинов как у собак [20...23] (см. рис. 3), так и у кошек [7, 36, 54] (см. рис. 4), также является побочным эффектом. Сужение зрачка начинается спустя 30 мин после инстилляций препарата и достигает максимума через 3 ч [45]. Снижение миотического эффекта наблюдают спустя 8 ч после применения препарата. Также отмечена зависимость интенсивности и стойкости миоза от кратности и режима применения простагландинов [57]. Данный побочный эффект связан с прямым воздействием на FP-рецепторы, которые в большом количестве содержатся в мышце сфинктера зрачка у собак и кошек, а также их гиперчувствительности.

К редким побочным эффектам относится свечение ВГЖ [57], которое может быть обусловлено негативным воздействием синтетических аналогов простагландинов на ГОБ и его разрушением [18]. Также стоит от-

метить, что у собак с хроническими увеитами применение простагландинов может усилить воспалительный процесс [29].

Препараты будущего

Несмотря на тот факт, что синтетические аналоги простагландинов F2 α являются наиболее эффективными гипотензивными ЛС при лечении глаукомы, остается открытым вопрос о поисках препаратов с более выраженным влиянием на ВГД и меньшими побочными эффектами. Так, в последнее время в клиническую практику внедряются аналоги простагландинов — донаторы оксида азота, в которых изопропиловый эфир замещен на цепочку молекул азота и кислорода. Эти молекулы после гидролиза в роговице обеспечивают поступление в ВГЖ, помимо основного действующего вещества, бутандиола мононитрата, который метаболизируется до оксида азота и обеспечивает дополнительный гипотензивный эффект [19]. Примечателен тот факт, что оксид азота усиливает отток ВГЖ по основному пути (трабекулярный аппарат), в то время как латанопрост усиливает дополнительный увеосклеральный путь оттока [13].

Латанопростин бунод (VOL-303259-X, PF-3187207).

Это один из инновационных препаратов группы синтетических аналогов простагландинов F2 α — донаторов оксида азота; данный препарат уже прошел клинические испытания и в ближайшем будущем будет введен в клиническую практику для снижения ВГД. Его гипотензивный эффект был продемонстрирован в доклинических исследованиях на животных, в том числе у собак породы бигль с ПОУГ [12]. Было отмечено максимальное среднее снижение ВГД на 44 % от исходного уровня через 2 ч после инстилляций препарата, в то время как после закапывания латанопроста офтальмотонус снизился на 27 % через 6 ч [32].

NCX 470. Этот биматопрост исследуют в качестве донатора оксида азота в доклинических моделях. Так, в работе Impagnatiello F., et al., на нормотензивных собаках было отмечено снижение ВГД на 28,5 % спустя 18 ч после однократного применения NCX 470, в то время как после применения обычного биматопроста на 16 % [27].

ENV 515. Так как глазные капли необходимо применять регулярно несколько раз в день для достижения стабильного ВГД, то отдельно стоит отметить новые возможности по введению ЛС в ткани глаза с целью облегчить режим инстилляций, а также снизить количество побочных эффектов. Одно из наиболее перспективных направлений — разработка биоразлагаемых имплантов с постепенным высвобождением ЛС, которые вводят в ткани глаза. Так, имплант, содержащий в качестве действующего вещества травопрост, был использован для оценки гипотензивного эффекта на собаках с глаукомой. Имплант вводили специальным инжектором в переднюю камеру глаза. Снижение ВГД от базового уровня составило 30,2 % в течение 24 недель после однократного введения [38]. В другой работе отмечали снижение ВГД у собак после подобной процедуры в среднем на 38 % в течение 7 месяцев без каких-либо побочных эффектов [48].

Конфликт интересов

Автор не получал спонсорской помощи от производителей препаратов, указанных в данной работе, или их поставщиков.

Библиография

1. Бояринов, С.А. Значение гидродинамических блоков в патогенезе глаукомы у собак / С.А. Бояринов // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. — 2016. — №5. — С. 39–42.
2. Бояринов, С.А. Опыт применения фиксированных комбинаций местных антиглаукомных препаратов при лечении первичной закрытоугольной глаукомы у собак / С.А. Бояринов // Российский ветеринарный журнал. — 017. — №3. — С. 16–21.
3. Бояринов, С.А. Первичная и вторичная глаукома у собак. Современный подход к диагностике и медикаментозному лечению / С.А. Бояринов // VetPharma. — 2016. — №6. — С. 54–69.
4. Бояринов, С.А. Современный подход к лечению вторичной глаукомы у собак и кошек / С.А. Бояринов // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. — 2014. — №6. — С. 32–35.
5. Глаукома. Национальное руководство / Под ред. Е.А. Егорова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 824 с.
6. Alm, A. Uveoscleral outflow — a review / A. Alm, S.F. Nilsson // Experimental Eye Research. — 2009. — No. 88. — pp. 760–768.
7. Bartoe, J.T. The effects of bimatoprost and unoprostone isopropyl on the intraocular pressure of normal cats / J.T. Bartoe, H.J. Davidson, M.T. Horton, Y. Jung, A.H. Brightman // Vet Ophthalmol. — 2005 Jul-Aug. — No. 8(4). — pp. 247–252.
8. Bhattacharjee P. Responses of intraocular pressure and the pupil of feline eyes to prostaglandin EP1 and FP receptor agonists / P. Bhattacharjee, B.S.. Williams, C.A. Paterson // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 1999. — No. 40. — pp. 3047–3053.
9. Bito, L.Z. Long-term maintenance of reduced intraocular pressure by daily or twice daily topical application of prostaglandins to cat or rhesus monkey eyes / L.Z. Bito, A. Draga, J. Blanco, C.B. Camras // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 1983 Mar. — No. 24(3). — pp. 312–319.
10. Camras, C.B. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits / C.B. Camras, L.Z. Bito, K.E. Eakins // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 1977 Dec. — No. 16(12). — pp. 1125–1134.
11. Carvalho, A.B. Effects of travoprost 0.004% compared with latanoprost 0.005% on the intraocular pressure of normal dogs / A.B. Carvalho, J.L. Laus, V.P. Costa, P.S. Barros, P.R. Silveira // Vet Ophthalmol. — 2006 Mar-Apr. — No. 9(2). — pp. 121–125.
12. Cavet, M.E. The Role of Nitric Oxide in the Intraocular Pressure Lowering Efficacy of Latanoprostene Bunod: Review of Nonclinical Studies / M.E. Cavet, H.H. DeCory // J Ocul Pharmacol Ther. — 2018 Jan/Feb. — No. 34(1-2). — pp. 52–60.
13. Cavet, M.E. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma / M.E. Cavet, J.L. Vittitow, F. Impagnatiello, E. Ongini, E. Bastia // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2014 Aug. — Vol. 14. — No. 55(8). — pp. 5005–5015.
14. Davis, T.L. Quantitative autoradiographic visualization and pharmacology of FP-prostaglandin receptors in human eyes using the novel phosphor-imaging technology / T.L. Davis, N.A. Sharif // J Ocul Pharmacol Ther. — 1999 Aug. — No. 15(4). — pp. 323–336.
15. Dees, D.D. Effect of prophylactic topical hypotensive medications in reducing the incidence of postoperative ocular hypertension after phacoemulsification in dogs / D.D. Dees, K.J. Spahn, L.S. Wagner, A. Greller, D. Paglia, M.D. Armour, R. Madsen // Vet Ophthalmol. — 2017 Nov. — No. 20(6). — pp. 514–521.
16. Dees, D.D. Efficacy of prophylactic antiglaucoma and anti-inflammatory medications in canine primary angle-closure glaucoma: a multicenter retrospective study (2004–2012) / D.D. Dees, K.J. Fritz, N.E. Maclaren, D.W. Esson, A.M. Sheehan Gaerig, R.M. Atkins, A.M. Knollinger // Vet Ophthalmol. — 2014 May. — No. 17(3). — pp. 195–200.
17. Dower, N. Comparison of effects of 0.0015% tafluprost and 2% dorzolamide/0.5% timolol on the intraocular pressure and pupil diameter in healthy dogs Abstracts: 47th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Monterey, CA October 26–29, 2016 / N. Dower, F.D. Pizzinatto, C. Maciel, K. Yamauchi, A. Ribeiro, A. Kuner // Veterinary Ophthalmology. — 2016. — No. 19(6). — E21–E43.
18. Dziezyc, J. Effects of prostaglandin F2a and leukotriene D4 on pupil size, intraocular pressure, and blood-aqueous barrier in dogs / J. Dziezyc, N.J. Millichamp, C.B. Keller, W.B. Smith // Am J Vet Res. — 1992. — No. 53. — pp. 1302–1304.
19. Garcia, G.A. Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma / G.A. Garcia, P. Ngai, S. Mosaed, K.Y. Lin // Clin Ophthalmol. — 2016 Oct. — Vol. 18. — No. 10. — pp. 2035–2050.
20. Gelatt, K.N. Effect of different dose schedules of bimatoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle / K.N. Gelatt, E.O. MacKay // J Ocul Pharmacol Ther. — 2002 Dec. — No. 18(6). — pp. 525–534.
21. Gelatt, K.N. Effect of different dose schedules of latanoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle / K.N. Gelatt, E.O. MacKay // Vet Ophthalmol. — 2001 Dec. — No. 4(4). — pp. 283–288.
22. Gelatt, K.N. Effect of different dose schedules of travoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle / K.N. Gelatt, E.O. MacKay // Ophthalmol. — 2004 Jan-Feb. — No. 7(1). — pp. 53–57.
23. Gelatt, K.N. Effect of different dose schedules of 0.15% unoprostone isopropyl on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous beagle / K.N. Gelatt, E.O. Mackay, T. Dashiell, A. Biken // J Ocul Pharmacol Ther. — 2004 Oct. — No. 20(5). — pp. 411–420.
24. Gilmour, M.A. Effect of dexamethasone sodium phosphate 0.1% on intraocular pressure in normal dogs treated with latanoprost 0.005% (abstract) / M.A. Gilmour, T.W. Lehenbauer // 40th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, 2009. — pp. 193.
25. Gum, G.G. Effect of topical prostaglandin PGA2, PGA2 isopropyl ester, and PGF2a isopropyl ester on intraocular pressure in normotensive and glaucomatous canine eyes / G.G. Gum, S. Kingsbury, R.D. Whitley, A. Garcia, K.N. Gelatt // J. Ocular Pharm. — 1991. — No. 7. — pp. 107–116.
26. Hellberg, M.R. Preclinical efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist / M.R. Hellberg, V.L. Sallee, M.A. McLaughlin, N.A. Sharif, L. Desantis, T.R. Dean, P.W. Zinke // J Ocul Pharmacol Ther. — 2001 Oct. — No. 17(5). — pp. 421–432.
27. Impagnatiello, F. Intraocular Pressure-Lowering Activity of NCX 470, a Novel Nitric Oxide-Donating Bimatoprost in Preclinical Models / F. Impagnatiello, C.B. Toris, M. Batugo, G. Prasanna, V. Borghi, E. Bastia, E. Ongini, A.H. Krauss // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2015 Oct. — No. 56(11). — pp. 6558–6564.
28. Izumi, N. Short-term effects of topical tafluprost on retinal blood flow in cats / N. Izumi, T. Nagaoka, E. Sato, F. Mori, A. Takahashi, K. Sogawa, A. Yoshida // J Ocul Pharmacol Ther. — 2008 Oct. — No. 24(5). — pp. 521–526.
29. Johnstone McLean, N.S. The effect of a single dose of topical 0.005% latanoprost and 2% dorzolamide/0.5% timolol combination on the blood-aqueous barrier in dogs: a pilot study / N.S. Johnstone McLean, D.A. Ward, D.V. Hendrix // Vet Ophthalmol. — 2008 May-Jun. — No. 11(3). — pp. 158–161.
30. Kahane, N. The effects of 1% prednisolone acetate on pupil diameter and intraocular pressure in healthy dogs treated with 0.005% latanoprost / N. Kahane, T. Bdoah-Abram, H. Raskansky, R. Ofri // Vet Ophthalmol. — 2016 Nov. — No. 19(6). — pp. 473–479.
31. Kahane, N. The effects of topical parasympatholytic drugs on pupil diameter and intraocular pressure in healthy dogs treated with 0.005% latanoprost / N. Kahane, H. Raskansky, T. Bdoah-Abram, R. Ofri // Vet Ophthalmol. — 2016 Nov. — No. 19(6). — pp. 464–472.
32. Krauss, A.H. Ocular hypotensive activity of BOL-303259-X, a nitric oxide donating prostaglandin F2alpha agonist, in preclinical models / A.H. Krauss, F. Impagnatiello, C.B. Toris, D.C. Gale, G. Prasanna, V. Borghi, V. Chiroli, W.K. Chong, S.T. Carreiro, E. Ongini // Exp Eye Res. — 2011 Sep. — No. 93(3). — pp. 250–255.
33. Kwak, J. Effect of preservative-free tafluprost on intraocular pressure, pupil diameter, and anterior segment structures in normal canine eyes / J. Kwak, S. Kang, E.R. Lee, S. Park, E. Park, J. Lim, K. Seo // Vet Ophthalmol. — 2017 Jan. — No. 20(1). — pp. 34–39.
34. Lindsey, J.D. Prostaglandins alter extracellular matrix adjacent to human ciliary muscle cells in vitro / J.D. Lindsey, K. Kashiwagi, F. Kashiwagi, R.N. Weinreb // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 1997 Oct. — No. 38(11). — pp. 2214–2223.
35. Mackay, E.O. Dose response for travoprost® in the glaucomatous beagle / E.O. Mackay, M. McLaughlin, C.E. Plummer, A. Ben-Shlomo, K.N. Gelatt // Vet Ophthalmol. — 2012 Mar. — No. 15. — Suppl 1. — pp. 31–35.

36. McDonald, J.E. Effect of topical latanoprost 0.005% on intraocular pressure and pupil diameter in normal and glaucomatous cats / J.E. McDonald, J.A. Kiland, P.L. Kaufman, E. Bentley, N.M. Ellinwood, G.J. McLellan // *Vet Ophthalmol.* — 2016 Jul. — No. 19. — Suppl 1. — pp. 13–23.
37. Miller, P.E. The effect of 0.005% latanoprost on the canine iridocorneal angle: an ultrasound biomicroscopic study. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, USA / P.E. Miller, E. Bentley, M.A.B. Croft, A.L. Whiteman, P.L. Kaufman // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2002. — No. 43. — E-Abstract. — pp. 4073.
38. Navratil, T. Preclinical Evaluation of ENV515 (travoprost) Intracameral Implant — Clinical Candidate for Treatment of Glaucoma Targeting Six-Month Duration of Action / T. Navratil, A. Garcia, J. Tully, B. Maynor, I.K. Ahmed, D.L. Budenz, R.A. Lewis, S.L. Mansberger, B.C. Gilger, B.R. Yerxa. — *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2014. — No. 55(13). — pp. 3548.
39. Ocklind, A. Localization of the prostaglandin F2 alpha receptor messenger RNA and protein in the cynomolgus monkey eye / A. Ocklind, S. Lake, P. Wentzel, M. Nister, J. Stjernschantz // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 1996 Apr. — No. 37(5). — pp. 716–726.
40. Ofri, R. The effect of 0.12% unoprostone isopropyl (rescula) on intraocular pressure in normotensive dogs / R. Ofri, D. Raz, P.H. Kass, G.N. Lambrou, C.L. Percicot // *J Vet Med Sci.* — 2000 Dec. — No. 62(12). — pp. 1313–1315.
41. Oh, D.J. Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human trabecular meshwork cells / D.J. Oh, J.L. Martin, A.J. Williams, P. Russell, D.E. Birk, D.J. Rhee // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2006 Sep. — No. 47(9). — pp. 3887–3895.
42. Ota, T. The effects of prostaglandin analogues on IOP in prostanoid FP receptor-deficient mice / T. Ota, M. Aihara, S. Narumiya, M. Araie // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2005 Nov. — No. 46(11). — pp. 4159–4163.
43. Ota, T. The effects of prostaglandin analogues on prostanoid EP1, EP2, and EP3 receptor-deficient mice / T. Ota, M. Aihara, T. Saeki, S. Narumiya, M. Araie // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2006 Aug. — No. 47(8). — pp. 3395–3399.
44. Pfeiffer, N. Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy / N. Pfeiffer, J. Lamparter, A. Gericke, F.H. Grus, E.M. Hoffmann, J. Wahl. // *Cell Tissue Res.* — 2013 Aug. — No. 353(2). — pp. 245–251.
45. Pirie, C.G. Effect of topical 0.03% flurbiprofen and 0.005% latanoprost, alone and in combination, on normal canine eyes / C.G. Pirie, L.S. Maranda, S. Pizzirani // *Vet Ophthalmol.* — 2011 Mar. — No. 14(2). — pp. 71–79.
46. Pirie, C.G. Combined effect of topical Prednisolone and Latanoprost on normal canine eyes. A controlled study (abstract) / C.G. Pirie, F. Maggio, L. Maranda // 37th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists. — 2006. — pp. 2
47. Regnier, A. Ocular effects of topical 0.03% bimatoprost solution in normotensive feline eyes / A. Regnier, C. Lemagne, A. Ponchet, G. Cazalot, D. Concordet, K.N. Gelatt // *Vet Ophthalmol.* — 2006 Jan-Feb. — No. 9(1). — pp. 39–43.
48. Robeson, R.L. A 12-Month Study of the ENV515 (Travoprost) Intracameral Implant on Intraocular Pressure in Beagle Dogs / R.L. Robeson, R.S. Verhoveen, A. Garcia, S. Das, K. Hamby, M. Hernandez, G.G. Gum, B.R. Yerxa, T. Navratil // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2017. — No. 58(8). — pp. 1072.
49. Saeki, T. Effects of prostanoid EP agonists on mouse intraocular pressure / T. Saeki, T. Ota, M. Aihara, M. Araie // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2009 May. — No. 50(5). — pp. 2201–2208.
50. Sagara, T. Topical prostaglandin F2 alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway / T. Sagara, D.D. Gatton, J.D. Lindsey, B.T. Gabelt, P.L. Kaufman, R.N. Weinreb // *Arch Ophthalmol.* — 1999 Jun. — No. 117(6). — pp. 794–801.
51. Sarchahi, A.A. Effects of an unfixed combination of latanoprost and pilocarpine on the intraocular pressure and pupil size of normal dogs / A.A. Sarchahi, N. Abbasi, M.A. Gholipour // *Vet Ophthalmol.* — 2012 Mar. — No. 15. — Suppl 1. — pp. 64–70.
52. Sharif, N.A. Cat iris sphincter smooth-muscle contraction: comparison of FP-class prostaglandin analog agonist activities / N.A. Sharif, I. Kaddour-Djebbar, A.A. Abdel-Latif // *J Ocul Pharmacol Ther.* — 2008 Apr. — No. 24(2). — pp. 152–163.
53. Smith, L.N. Effects of topical administration of latanoprost, timolol, or a combination of latanoprost and timolol on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs / L.N. Smith, P.E. Miller, L.M. Felchle // *Am J Vet Res.* — 2010 Sep. — No. 71(9). — pp. 1055–1061.
54. Studer, M.E. Effects of 0.005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats / M.E. Studer, C.L. Martin, J. Stiles // *Am J Vet Res.* — 2000 Oct. — No. 61(10). — pp. 1220–1224.
55. Takiyama, N. Effects of tafluprost 0.0015% compared with latanoprost 0.005% on the IOP and pupil size of normotensive dogs. In: 40th Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists / N. Takiyama, M. Sakai, H. Koie, M. Uechi // *Veterinary Ophthalmology.* — 2009. — Vol.12. — No. 6. — pp. 39–409.
56. Tanouchi, Y. Production of prostaglandin E2 rather than E1 in experimental ocular inflammation of rabbit / Y. Tanouchi, K. Yokota, S. Yamamoto, Y. Mimura // *Tokushima J Exp Med.* — 1989 Jun. — No. 36(1-2). — pp. 47–52.
57. Tofflemire, K.L. Comparison of two- and three-times-daily topical ophthalmic application of 0.005% latanoprost solution in clinically normal dogs / K.L. Tofflemire, E.M. Whitley, R.A. Allbaugh, G. Ben-Shlomo, C.C. Robinson, T.L. Overton, C.E. Thiessen, E.A. Evans, A.N. Griggs, S.A. Adelman, A.L. Ludwig, J.K. Jens, N.M. Ellinwood, C.S. Peterson, R.D. Whitley // *Am J Vet Res.* — 2015 Jul. — No. 76(7). — pp. 625–631.
58. Toris, C.B. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction / Toris C.B., B.T. Gabelt, P.L. Kaufman // *Surv Ophthalmol.* — 2008 Nov. — No. 53. — Suppl. 1. — S107–120.
59. Tsai, S. The effect of topical latanoprost on anterior segment anatomic relationships in normal dogs / S. Tsai, A. Almazan, S.S. Lee, H. Li, P. Conforti, J. Burke, P.E. Miller, M.R. Robinson // *Vet Ophthalmol.* — 2013 Sep. — No. 16(5). — pp. 370–376.
60. Tsai, S. Topical application of 0.005% latanoprost increases episcleral venous pressure in normal dogs / S. Tsai, P.E. Miller, C. Struble, S. Howard, A. Almazan, J.A. Burke, P.M. Hughes, H. Li, P. Conforti, S.S. Lee, M.R. Robinson // *Vet Ophthalmol.* — 2012 Mar. — No. 15. — Suppl 1. — pp. 71–78.
61. Winkler, N.S. Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways / N.S. Winkler, M.P. Fautsch // *J Ocul Pharmacol Ther.* — 2014 Mar-Apr. — No. 30(2-3). — pp. 102–109.
62. Woodward, D.F. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan™) / D.F. Woodward, A.H. Krauss, J. Chen // *Surv Ophthalmol.* — 2001 May. — No. 45. — Suppl 4. — S337–345.
63. Yamagishi, R. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction / R. Yamagishi, M. Aihara, M. Araie // *Exp Eye Res.* — 2011 Sep. — No. 93(3). — pp. 2652–2670.
64. Yamamoto, K. The neuroprotective effect of latanoprost acts via klotho-mediated suppression of calpain activation after optic nerve transection / K. Yamamoto, K. Sato, M. Yukita, M. Yasuda, K. Omodaka, M. Ryu, K. Fujita, K.M. Nishiguchi, S. Machida, T. Nakazawa // *J Neurochem.* — 2017 Feb. — No. 140(3). — pp. 495–508.
65. Yoshitomi, T., Ito Y. Effects of indomethacin and prostaglandins on the dog iris sphincter and dilator muscles / T. Yoshitomi, Y. Ito // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 1988 Jan. — No. 29(1). — pp. 127–132.

References см. на сайте из-ва <http://logospress.ru/>

ABSTRACT

S.A. Boyarinov.

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Skryabin (FGBOU VO MGAVMIB — MVA named after K.I. Skryabin) (23, Ac K.I. Skryabin str., Moscow, 109472).

Prostaglandin F2alpha Analogues in Therapy of Glaucoma in Animals: Literature Review. Synthetic analogues of prostaglandins F2 α occupy an important place in therapy of glaucoma, both humans and animals. Veterinary ophthalmologists successfully apply them in clinical practice; nevertheless, there is a poor knowledge of specialists about mechanism of action, effectiveness, side effects of this group of drugs. This article is a review and includes numerous data on effects of prostaglandin analogues in dogs and cats, their effect on IOP, and possible future developments that can successfully enter into broad clinical practice.

Keywords: intraocular pressure, glaucoma, hypotension, ophthalmotonus, prostaglandins, dog, cat.

ЗАЩИТНЫЙ ВОРОТНИК

FUNCOL • ДЛЯ СОБАК И КОШЕК



АС-Маркет
группа компаний АС

По вопросам приобретения обращайтесь:
ООО «АС-МАРКЕТ»
Тел: +7-495-916-916-4
www.as-market.ru

ЭКСКЛЮЗИВНО ОТ

génia

FRANCE

Для цитирования: Карелина, Е.А. Применение Анотена при тревожности и стрессе у кошек: результаты слепого плацебоконтролируемого исследования / Е.А. Карелина, К.К. Ганина, В.Н. Космачев, С.А. Тарасов // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 3. — С. 19-23.
 For citation: Karelina E.A., Ganina K.K., Kosmachev V.N., Tarasov S.A., Use of Drug Anoten against Anxiety and Stress in Cats: Results of a Blind Placebo-Controlled Study, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2018, No. 3, pp. 19-23.

Применение Анотена при тревожности и стрессе у кошек: результаты слепого плацебоконтролируемого исследования

Е.А. Карелина¹ (karelinaea@materiamedica.ru), К.К. Ганина¹, В.Н. Космачев², С.А. Тарасов^{1,3}.

¹ ООО «Научно-производственная фирма «Матери Медика Холдинг» (129272, Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1).

² Благотворительный фонд помощи животным «Лесной приют» (143570, Московская область, Истринский р-н, дер. Бодрово, д. 3Б).

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ общей патологии и патофизиологии» (125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8).

Слепое плацебоконтролируемое исследование антистрессового препарата Анотен проведено в приюте на 32 кошках, находящиеся в состоянии стресса. Ежедневно в течение 14 дней кошки получали Анотен или плацебо. При этом определяли и фиксировали показатели их общего клинического состояния, а также эмоционально-психического состояния по шкале Кесслера–Тёрнера Cat-Stress-Score (CSS), позволяющей определить психо-эмоциональный статус животного по совокупности поведенческих реакций. Установлено, что по показателям общего состояния между группами животных не было выраженных различий. Однако у кошек, получавших Анотен, выявлено статистически значимое улучшение эмоционально-психического состояния по шкале CSS, а также отмечено улучшение психического статуса по интегральной балльной оценке, проведенной по окончании исследования.

Ключевые слова: Анотен, стресс, тревожность, кошки, антистрессовый препарат, шкала CSS.

Сокращения: МТ — масса тела, CSS — Cat-Stress-Score (шкала для оценки стресса у кошек).

Введение

В последние годы в ветеринарной науке и практике большое внимание уделяется изменению поведения кошек, повышению у них уровня тревожности и агрессии вследствие стрессов [1, 4, 5, 7]. Внутривидовые взаимоотношения и построение социальных иерархических групп для кошек — это важный фактор стресса [9, 10, 11, 18], часто возникающий при вынужденном совместном обитании нескольких кошек на ограниченной территории (питомник, приют, квартира, дом). Другими сильными стресс-факторами для кошек могут быть изменение среды обитания, социального окружения, расставание с хозяином [8, 13, 15, 16].

Свое эмоционально-психическое и физиологическое состояние кошки выражают общими или специфическими изменениями в поведении с помощью сигналов и поведенческих маркеров [17]. Такими показателями служат неадекватные поведенческие реакции на внешние стимулы: апатия, аномальная агрессия, низкая и однообразная активность; патологии поведения: стереотипия, нарушение циркадных ритмов; тревожность (вплоть до обсессивно-компульсивного расстройства, бессонницы, компульсивного вылизывания) [3, 14]. Клинические изменения эмоционально-психического состояния и выраженность стресса у кошек можно выделить, расшифровать и измерить с помощью специальных методик и по шкалам, в том числе по шкале Кесслера–Тёрнера CSS [12, 19].

В настоящее время на рынке ветеринарных препаратов имеется ряд антистрессовых средств. Многие из

них содержат в своем составе большое количество растительных компонентов или обладают выраженным седативным действием, что, согласно инструкциям по применению, может вызвать аллергические реакции, нежелательные явления или непереносимость у кошек. Таким образом, современное состояние проблемы борьбы со стрессом у кошек вызывает необходимость в разработке безопасных анксиолитических и антистрессовых средств.

Компанией ООО «НПФ «Матери Медика Холдинг» разработан новый нейроиммунобиологический препарат Анотен, содержащий релиз-активную форму [6] аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100. Препарат модифицирует функциональную активность белка S-100, осуществляющего в мозге сопряжение информационных (синаптических) и метаболических процессов. Анотен (в форме порошка для приготовления раствора) является антистрессовым и противотревожным препаратом и предназначен для применения при нервном напряжении и беспокойном поведении животных, а также для повышения их стрессоустойчивости, что ранее уже было доказано в клинических исследованиях на собаках [2].

Цель исследования

Изучить анксиолитическое и антистрессовое действие препарата Анотен на диких, агрессивных, не социализированных кошках.

Материалы и методы

В исследование включили 32 кошки обоего пола, в возрасте от 1 года до 7 лет, стерилизованных, с МТ от 3 до 7 кг. Все животные находились в условиях «Лесного приюта» (Истринский район Московской области). Кошки содержались в боксах, от одной до вось-

Оценка состояния животных по окончании курса приема препарата Evaluation of the animal's condition at the end of the drug treatment course	
Балл	Значение
А	Во время опыта наблюдали значительное улучшение эмоционально-психического состояния, проявляющееся в повышении степени контактности, отсутствии страха и агрессии по отношению к человеку, уменьшении напряженности
В	Эмоционально-психическое состояние животного во время исследования улучшилось незначительно и характеризовалось временными или постоянными слабо выраженными признаками адаптации, социализации и отсутствия агрессии
С	Эмоционально-психическое состояние животного во время исследования не изменилось

ми особей в зависимости от уровня социализации и площади бокса. Использовали сухой корм премиум-класса. Питьева вода была в постоянном доступе. Все процедуры с животными на протяжении исследования выполнял ветеринарный врач приюта.

Препарат Анотен и плацебо (лактоза — вспомогательное вещество, входящее в состав препарата Анотен) были предоставлены спонсором в зашифрованном виде. Схема и дозы введения препарата и плацебо были идентичны.

Перед экспериментом у всех животных определили эмоционально-психическое состояние по шкале CSS, после чего распределили их в две группы по 16 животных в каждой (9 самок, 7 самцов) таким образом, чтобы выборки были одинаковыми — отсутствовали статистически значимые различия в исходном эмоционально-психическом состоянии животных по шкале CSS.

Анотен и плацебо растворяли в воде и вводили перорально с помощью шприца ежедневно один раз в день на протяжении 14 дней согласно инструкции по применению.

Во время исследования ежедневно через 1 ч после введения препаратов у кошек обеих групп определяли показатели общего клинического состояния, отношение к осмотру, проявление агрессии при осмотре, а также эмоционально-психическое состояние животных посредством шкалы CSS по характеристикам позы и поведения.

По окончании исследования была проведена интегральная оценка эмоционально-психического состояния кошек (параметры представлены в таблице).

Анализ данных проводили с использованием программ RStudio и языка R версии 3.3.2 в соответствии с требованиями современной доказательной медицины: были рассчитаны элементы описательной статистики (среднее и стандартная ошибка среднего); различия между группами по эмоционально-психическому состоянию посредством шкалы CSS и по балльным характеристикам по окончании приема оценивали с использованием метода ординальной логистической регрессии и точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Результаты клинического осмотра кошек. У всех животных обеих групп общий вид, состояние кожи и шерсти, видимых слизистых оболочек и поверхностных лимфоузлов, а также аппетит, жажда, стул и мочеиспускание были в норме на протяжении всего исследования.

Таким образом, Анотен не оказывает влияния на общее клиническое состояние животных, что говорит о его хорошей переносимости и безопасности.

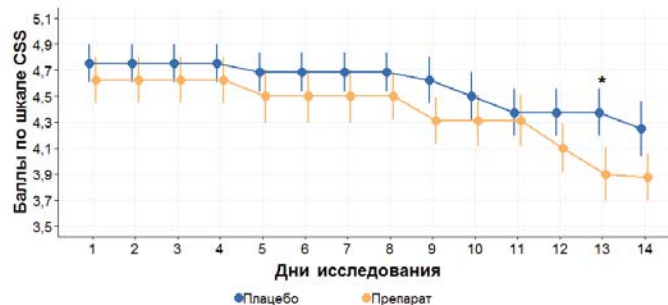


Рис. 1. Динамика эмоционально-психического состояния кошек по шкале CSS (M±SEM), * — статистически значимое отличие от группы плацебо (p<0,05)

Fig. 1. Dynamics of the emotional-psychological state of the cats according to the CSS scale (M±SEM), * — statistically significant difference between groups (p<0.05)

Отношение к осмотру у животных обеих групп в начале исследования было одинаковым: провести полноценный осмотр удалось только у шести кошек из каждой группы. В течение исследования у трех кошек из группы плацебо и у четырех кошек из группы препарата изменилось отношение к осмотру, животные стали спокойнее.

Агрессия при осмотре в группе плацебо в начале исследования была выражена у шести кошек, при этом в ходе исследования у одной кошки она снизилась. В группе препарата агрессия при осмотре в начале исследования была выражена у пяти кошек, при этом у двух животных в течение исследования проявления агрессии сократились.

В группе препарата поведение у кошек было менее агрессивным, а отношение к осмотру — более спокойным и лояльным.

Эмоционально-психическое состояние кошек по шкале CSS. Результаты изучения эмоционально-психического состояния у кошек представлены на рисунке 1. В процессе исследования значения данного показателя в обеих группах постепенно снижались, что, возможно, было частично связано с привыканием кошек к человеку и к ежедневным осмотрам. Однако в группе препарата средний балл снижался более выражено, и к 13-му дню межгрупповое различие достигло статистической значимости, что, очевидно, было связано с приемом животными препарата.

К концу исследования в группе препарата средний балл по шкале CSS зафиксировали на отметке 3,9 (снижение на 0,7 балла по сравнению с исходным уровнем), что свидетельствует о снижении напряженности и выраженности стресса у кошек. В группе плацебо средний балл к концу исследования составил 4,3 (на 0,5 балла ниже исходного значения), что характеризует состояние кошек как очень напряженное, с ярко выраженными признаками стресса. Таким образом, представленные данные доказывают, что изу-

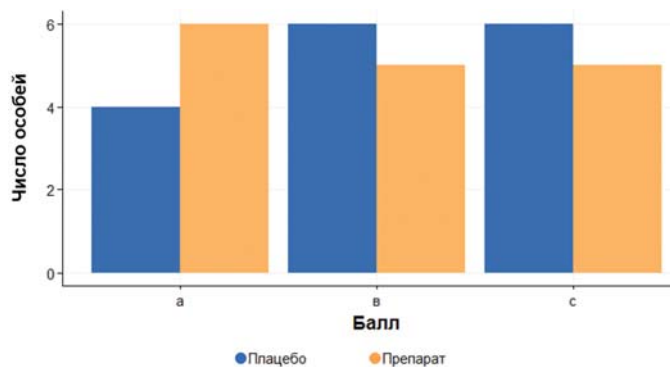


Рис. 2. Балльная оценка эмоционально-психического состояния кошек после прохождения курса приема препарата

Fig. 2. Score evaluation of the emotional-psychological state of the cats after the drug treatment course

чаемый препарат обладает анксиолитическим, антистрессовым эффектом.

Изменение эмоционально-психического состояния кошек после курса приема препарата. После окончания курса приема экспериментальных образцов все кошки были субъективно оценены по интегральной шкале в соответствии с изменениями их эмоционально-психического состояния за весь период наблюдения (рис. 2).

В группе плацебо явное улучшение эмоционально-психического состояния отмечено только у четырех животных.

В группе препарата у шести кошек состояние характеризовалось значительным улучшением эмоционального фона, проявляющимся в повышении контактности, отсутствии страха и агрессии по отношению к человеку, уменьшении напряженности.

Таким образом, Анотен показал положительное действие на поведение и эмоционально-психическое состояние животных, что было подтверждено статистически значимыми различиями между группами препарата и плацебо.

Заключение

Результаты проведенного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Анотен позволяют рекомендовать его как средство для подавления симптомов стресса и агрессии, адаптации животных к новым условиям обитания, улучшения приручения, снижения нервозности, а также для коррекции прочих форм поведения, обусловленных страхом и тревожностью у кошек. Отсутствие седативного действия и побочных явлений дают возможность использовать препарат при визитах к ветеринарному врачу.

Конфликт интересов

Е.А. Карелина, К.К. Ганина и С.А. Тарасов — сотрудники компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», которая является производителем лекарственного препарата для ветеринарного применения Анотен, а также спонсором данного исследования. Решение о публикации результатов научной работы принадлежит ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

Библиография

1. Антоненко, Т.В. Отличительные особенности поведения домашних кошек / Т.В. Антоненко // Известия Алтайского государственного университета. — 2013. — № 3–1 (79). — С. 011–014.
2. Карелина, Е.А. Результаты слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности нового антистрессового препарата Анотен при невротических расстройствах у собак / Е.А. Карелина, К.К. Ганина, В.Н. Космачев, С.А. Тарасов // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 2. — С. 39–43.
3. Непринцева, Е.С. Исследование благополучия животных в неволе. Оптимизация среды как основа повышения благополучия животных в неволе — теория и практика / Е.С. Непринцева, С.В. Попов // Научная работа в зоопарках: Материалы школы-семинара ЕАРАЗА, Тверь, 23–25 ноября 2010. — С. 55–66.
4. Фролова, А.А. Особенности занятий по социализации кошек с агрессивным поведением / А.А. Фролова // Молодежь и наука. — 2016. — № 4. — С. 12.
5. Чадаева, И.В. Вариации социального поведения домашних кошек в условиях современных городов. В сборнике «Экология Южной Сибири и сопредельных территорий» / И.В. Чадаева, Т.В. Журавлева // Материалы VII Международной научной школы-конференции молодых ученых. — 2003. — С. 840–841.
6. Эпштейн, О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного гомеостаза» / О.И. Эпштейн // Успехи физиологических наук. — 2013. — № 44(3). — С. 54–76.
7. Beata, C. Влияние А-казозефина на чувство тревоги у кошек / С. Beata, E. Beaumont-Graff, V. Coll, Ja. Cordel, M. Marion, N. Massal, N. Marlois, J. Tauzin // VetPharma. — 2013. — № 5-6. — С. 20–22.
8. Beata, C. Understanding Feline Behavior / С. Beata // Proceedings of 26th World Congress. World Small Animal Veterinary Association, Vancouver, British Columbia, August 8–11, 2001. — pp. 80–82.
9. Carlstead, K. Behavioural and physiological correlates of stress in laboratory cats / K. Carlstead, J.L. Brown, W. Strawn // Appl. Anim. Behav. Sci. — 1993. — Vol. 38. — pp. 143–158.
10. Crowell-Davis, S.L. Social organization in the cat: a modern understanding / S.L. Crowell-Davis, T.M. Curtis, R.J. Knowles // J. Feline Med. Surg. — 2004. — No. 6 (1). — pp. 19–28.
11. Curtis, T.M. Influence of familiarity and relatedness on proximity and allogrooming in domestic cats (*Felis catus*) / T.M. Curtis, R.J. Knowles, S.L. Crowell-Davis // Am. J. Vet. Res. — 2003. — No. 64 (9). — pp. 1151–1154.
12. Ellis, J.J. Behavioural and faecal glucocorticoid metabolite responses of single caging in six cats over 30 days / J.J. Ellis, V. Protopapadaki, H. Stryhn, J. Spears, M.S. Cockram // Veterinary Record Open. — 2014. — Vol. 1. — pp. 1–10.
13. Overall, K.L. Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989–2000) / K.L. Overall, A.E. Dunham // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 221. — No. 10. — pp. 1445–1452.
14. Pryor, P.A. Causes of urine marking in cats and effects of environmental management on frequency of marking / P.A. Pryor, B.L. Hart, M.J. Bain, K.D. Cliff // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 2001. — Vol. 219. — No. 12. — pp. 1709–1713.
15. Schwartz, S. Separation anxiety syndrome in cats: 136 cases (1991–2000) / S. Schwartz // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 220. — No. 7. — pp. 1028–1033.
16. Schwartz, S. Separation anxiety syndrome in dogs and cats / S. Schwartz // J. Am. Vet. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 222. — No. 11. — pp. 1526–1532.
17. Sonntag, Q. Key determinants of dog and cat welfare: behaviour, breeding and household lifestyle / Q. Sonntag, K.L. Overall // Revue scientifique et technique. — 2014. — Vol. 33(1). — pp. 213–220.

18. Turner, D.C. The Domestic Cat: the biology of its behavior / D.C Turner, P. Bateson. — UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2000. — 244 p.
19. Vinke, C.M. Will a hiding box provide stress reduction for shelter cats? / C.M. Vinke, L.M. Godijn, W.J.R. van der Leij // *Applied Animal Behaviour Science*. — 2014. — Vol. 160. — pp. 86–93 p.

References

1. Antonenko T.V., Otlichitel'nye osobennosti povedeniya domashnih koshek, *Izvestiya Altajskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2013, No. 3-1 (79), pp. 011–014.
2. Karelina E.A., Ganina K.K., Kosmachev V.N., Tarasov S.A., Rezul'taty slepogo placebokontroliruemogo issledovaniya ehffektivnosti novogo anti-stressovogo preparata Anoten pri nevrolicheskih rasstrojstvah u sobak, *Rossijskij veterinarnyj zhurnal*, 2018, No. 2, pp. 39–43.
3. Neprinceva E.S., Popov S.V., Issledovanie blagopoluchiya zhivotnyh v nevole. Optimizaciya sredey kak osnova povysheniya blagopoluchiya zhivotnyh v nevole – teoriya i praktika (A study of animal welfare in captivity. Optimization of the environment as a basis for improving animal welfare in captivity-theory and practice), Nauchnaya rabota v zooparkah (Scientific work in zoos): Proceedings of the School-seminar EARAZA Title, Tver', 23–25 nov., 2010, pp. 55–66.
4. Frolova A.A., Osobennosti zanyatij po socializacii koshek s agressivnym povedeniem, *Molodezh' i nauka*, 2016, No. 4, pp. 12.
5. Chadaeva I.V., Zhuravleva T.V., Variacii social'nogo povedeniya domashnih koshek v usloviyah sovremennyh gorodov (Variations of social behavior of domestic cats in modern cities), In «Ecology of southern Siberia and adjacent territories», Proceeding of VII International scientific school-conference of young scientists, 2003, pp. 840–841.
6. Epstein O.I., Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza «prostranstvennogo gomeostaza», *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2013, No. 44(3). — pp. 54–76.
7. Beata C., Beaumont-Graff E., Coll V., Cordel Ja., Marion M., Massal N., Marlois N., Tauzin J., Vliyanie A-kazozepina na chuvstvo trevogi u koshek, *VetPharma*, 2013, No. 5-6, pp. 20–22.
8. Beata C., Understanding Feline Behavior, Proceedings of 26th World Congress. World Small Animal Veterinary Association, Vancouver, British Columbia, August 8–11, 2001. — pp. 80–82.
9. Carlstead K., Brown J.L., Strawn W., Behavioural and physiological correlates of stress in laboratory cats, *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1993, Vol. 38, pp. 143–158.
10. Crowell-Davis S.L., Curtis T.M., Knowles R.J., Social organization in the cat: a modern understanding, *J. Feline Med. Surg.*, 2004, No. 6 (1), pp. 19–28.
11. Curtis T.M., Knowles R.J., Crowell-Davis S.L. Influence of familiarity and relatedness on proximity and allogrooming in domestic cats (*Felis catus*), *Am. J. Vet. Res.*, 2003, No. 64 (9), pp. 1151–1154.
12. Ellis J.J., Protopapadaki V., Stryhn H., Spears J., Cockram M.S., Behavioural and faecal glucocorticoid metabolite responses of single caging in six cats over 30 days, *Veterinary Record Open*, 2014, Vol. 1, pp. 1–10.

13. Overall K.L., Dunham A.E., Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989–2000), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002, Vol. 221, No. 10, pp. 1445–1452.
14. Pryor P.A., Hart B.L., Bain M.J., Cliff K.D., Causes of urine marking in cats and effects of environmental management on frequency of marking, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001, Vol. 219, No. 12, pp. 1709–1713.
15. Schwartz S., Separation anxiety syndrome in cats: 136 cases (1991–2000), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002, Vol. 220, No. 7, pp. 1028–1033.
16. Schwartz S., Separation anxiety syndrome in dogs and cats, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2003, Vol. 222, No. 11, pp. 1526–1532.
17. Sonntag Q., Overall K.L., Key determinants of dog and cat welfare: behaviour, breeding and household lifestyle, *Revue scientifique et technique*, 2014, Vol. 33(1), pp. 213–220.
18. Turner D.C., Bateson P., The Domestic Cat: the biology of its behavior, UK, Cambridge, Cambridge University Press, 2000, 244 p.
19. Vinke C.M., Godijn L.M., van der Leij W.J.R., Will a hiding box provide stress reduction for shelter cats?, *Applied Animal Behaviour Science*, 2014, Vol. 160, pp. 86–93.

ABSTRACT

E.A. Karelina¹, K.K. Ganina¹, V.N. Kosmachev², S.A. Tarasov^{1,3}.

¹ OOO «NPF «Materia Medica Holding» (47, build. 1, Trifonovskaya str., Moscow, 129272).

² Animal charitable foundation «Lesnoj prijut» (35, vill. Bodrovo, Istrinskiy district, Moscow region, 143570)

³ Institute of general pathology and pathophysiology (8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315).

Use of Drug Anoten against Anxiety and Stress in Cats: Results of a Blind Placebo-Controlled Study.

Blind placebo-controlled study of the antistress drug Anoten was conducted on 32 stressed shelter cats. Animals were divided into 2 groups based on the emotional and mental status. All cats were treated with Anoten or placebo daily during the 14 days. General clinical indicators and psycho-emotional state were registered. At the end of the research the cats were subjectively evaluated for mental changes. No statistical differences were found in general clinical indicators assessment. However, psycho-emotional state by the CSS (Kessler and Turner Cat-Stress-Score) as well as integrative score status was improved in cats receiving Anoten in comparison with placebo.

Keywords: Anoten, stress, anxiety, cats, antistress drug, CSS (Cat-Stress-Score).

ЧТО ТРЕВОЖИТ ВАШЕГО ПИТОМЦА?



Анотен - инновационный препарат для лечения тревоги и стресса у собак и кошек*

- Одна упаковка на полный курс**
- Удобен в применении: можно смешать с едой или растворить в воде*
- Разработан в соответствии с принципами доказательной медицины***

* Смотри инструкцию по применению

** Для собак крупных пород при необходимости используют 2 упаковки на полный курс

*** Карелина Е.А. с соавторами, Российский ветеринарный журнал, 2018

+7(495) 681-09-30

material medica

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Для цитирования: Бажибина, Е.Б. Результаты клинического испытания лекарственного препарата на основе интерферона кошки — Фелиферон® / Е.Б. Бажибина, С.А. Пархоменко // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 3. — С. 24-27.
 For citation: Bazhibina E.B., Parhonenko S.A., Results of a Clinical Trial of a Drug Based on the Interferon of a Cat — Feliferon® Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2018, No. 3, pp. 24-27.

Результаты клинического испытания лекарственного препарата на основе интерферона кошки — Фелиферон®

Е.Б. Бажибина^{1,2}, кандидат ветеринарных наук, научный консультант лаборатории ИВЦ МВА, ветеринарный врач-инфекционист СВК «Свой Доктор», **С.А. Пархоменко**³, ветеринарный врач НТЦ «БиоИнвест» (parhonenko@bio-invest.ru).

¹ Инновационный ветеринарный центр Московской ветеринарной академии им. К.И. Скрябина (ИВЦ МВА) (109472, г. Москва, ул. Ак. Скрябина, д. 23).

² Сеть ветеринарных клиник (СВК) «Свой Доктор» (109387 Москва, ул. Краснодонская, д. 16А).

³ Научно-технологический центр (НТЦ) «БиоИнвест», (117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20).

В статье впервые показано влияние Фелиферона® на количественные показатели РНК вируса лейкемии кошек и вируса иммунодефицита кошек в периферической крови. У кошек, которым применяли Фелиферон®, зарегистрировано снижение вирусной нагрузки на $1,3 \log_{10}$ в сравнении с контрольной группой ($p=0,008$), улучшение гематологических параметров и общего состояния. Гематологические изменения в группах с FIV носили менее выраженный (чем при вирусной лейкемии) характер. Улучшение клинического состояния кошек после применения Фелиферона® проявлялось увеличением активности и аппетита, снижением выраженности конъюнктивитов, нормализацией функции ЖКТ при обоих заболеваниях.

Ключевые слова: хронические вирусные инфекции кошек, лейкемия кошек, иммунодефицит кошек, вирусная нагрузка, Фелиферон®, полимеразно-цепная реакция.
Сокращения: БАК — биохимический анализ крови, **в/м** — внутримышечно, **ВН** — вирусная нагрузка, **ДНК** — дезоксирибонуклеиновая кислота, **ЖКТ** — желудочно-кишечный тракт, **ИФН** — интерфероны, **МЕ** — международные единицы, **НПВС** — нестероидные противовоспалительные средства, **ОАК** — общий анализ крови, **ПЦР** — полимеразно-цепная реакция, **РНК** — рибонуклеиновая кислота, **РЭС** — ретикуло-эндотелиальная система, **СОЭ** — скорость оседания эритроцитов, **FeLV** — feline leukemia virus (вирус лейкемии кошек), **FIV** — feline immunodeficiency virus (вирус иммунодефицита кошек), **FPV** — feline panleukopenia virus (вирус панлейкопении кошек).

Введение

Ретровирусные инфекции кошек, вирусная лейкемия кошек (возбудитель FeLV) и вирусный иммунодефицит кошек (возбудитель FIV) — это длительные, вялотекущие заболевания, характеризующиеся поражением кровеносных органов, нарушением процесса созревания клеток крови, снижением иммунитета, повышением риска появления злокачественных новообразований и активизации любой инфекции. Значительное число бродячих животных (неограниченный контакт), скученное содержание (питомники и приюты) создают условия для увеличения распространенности этих вирусных инфекций в поголовье домашних кошек. Так, в 2011 г. распространенность заболевания, обусловленного FeLV, составила 11,9 %, FIV — 7,69 % [1], в 2013–2014 гг.: FeLV — 17,8 %, FIV — 2,1 %; в 2015 г.: FeLV — 20,7 %, FIV — 4,5 % [2].

Увеличение числа кошек, инфицированных FeLV, настоятельно диктует отечественным ветеринарным вра-

чам апробировать и вводить в клиническую практику препараты, препятствующие репликации вируса в клетках организма.

Об эффективности применения кошачьего ИФН при лечении ретровирусов кошек имеются публикации в отечественной и зарубежной литературе [3...5, 7]. Особый интерес представляет отечественный препарат Фелиферон®, действующее вещество которого — ИФН кошки.

Цель исследования

Провести клиническое испытание ветеринарного препарата отечественного производства Фелиферон® на кошках с FeLV- и FIV-инфекциями, с учетом клинических, гематологических показателей, качественных и количественных вирусных характеристик.

Материалы и методы

Были обработаны клинические данные и результаты лабораторных исследований спонтанно выбранных кошек, наблюдающихся в ветеринарных клиниках СВК «Свой Доктор» и ИВЦ МВА. По имеющимся в базе данным были сформированы 4 группы (по FeLV — контрольная $n=13$, опытная $n=10$, по FIV — контрольная $n=5$, опытная $n=7$ кошек). Все группы составлены из кошек, у которых перед введением в опыт посредством ПЦР была выявлена провирусная ДНК к соответствующему вирусу.

Перед введением в опыт кошек подвергали исследованиям: ОАК, БАК; ПЦР на ДНК FeLV или FIV, *Mycoplasma haemofelis*, парвовирус кошек. Также определяли ВН, то есть количество копий РНК возбудителя в 1 мл плазмы как объективный показатель течения ретровирусной инфекции в организме кошки [6].

В эксперимент включали животных, отрицательных по *M. haemofelis* и FPV, и согласно рекомендациям производителя, с гемоглобином не менее 80 г/л. С уче-

1. Перечень клинически значимых изменений показателей ОАК кошек опытной группы с FeLV
1. List of changes in the blood test of cats in the experimental group with FeLV

Показатель	Средние значения до эксперимента (n=11)	Средние значения после эксперимента (n=10)	Изменения, %
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,09	8,22	- 25,88
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,99	6,06	+ 1,16
Гемоглобин, г/л	95,18	104,27	+ 8,72
Гематокрит, %	29,37	30,06	+ 2,30
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	309,00	327,70	+ 5,71
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	290,90	295,36	+ 1,51
Макротромбоциты, %	22,86	19,87	- 13,07
СОЭ, мм/ч	31,95	24,55	- 23,16
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,62	2,13	+ 31,48
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,29	0,38	+ 31,03

том клинических симптомов всем кошкам назначали симптоматическую терапию, включающую в себя (по состоянию животного): антибактериальные средства, витаминные препараты, гепатопротекторы, нефропротекторы, антиоксиданты по необходимости.

Кошки опытной и контрольной групп не получали в процессе исследования НПВС, стероиды, антиретровирусные и иммуномодулирующие препараты.

В комплексной терапии кошки опытной группы получали Фелиферон® в дозе 0,5 или 1,0 в/м (что соответствует 200000 или 400000 МЕ), 1 раз в день, в течение 7 дней и затем еще 3 инъекции с интервалом 48 ч. Все указанные выше исследования выполнены перед применением Фелиферона® и после окончания его курса. На всем протяжении эксперимента вели наблюдение за состоянием кошек.

Все данные, включая массу и возраст животных, обрабатывали с применением непараметрических методов статистики.

На момент начала исследования кошки с вирусной лейкемией имели различные клинические проявления: слабые анемии, энтероколиты, гингивиты разной степени выраженности, вялотекущие риниты, конъюнктивиты.

В группе кошек с FIV преобладали клинические проявления хронических бактериальных инфекций кожи и слизистых: стоматиты, гингивиты, дерматиты.

Все группы животных перед началом исследования были статистически однородны.

Результаты и обсуждение

Вирусная лейкемия кошек. Оценка эритроцитарного звена крови кошек опытной группы показала повышение гематокрита, содержания гемоглобина, эритроцитов на 2,30 8,72 и 1,16 %, соответственно. Также мы наблюдали уменьшение СОЭ на 23,16 %, что характеризует увеличение время жизни эритроцитов в кровеносном русле с улучшением оксигенации тканей организма (табл. 1).

Повышение значения показателей эритроцитарного звена привело к нормализации средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (+5,71 %), поскольку у животных до эксперимента он был ниже референсных значений (норма 320...280).

Оценка лейкоцитарного звена показала снижение общего количества лейкоцитов на 25,88 %, повышение содержания лимфоцитов на 31,48 % и моноцитов — на 31,03 %. Увеличение количества лимфоцитов и моноцитов характерно для повышения значений показателей

2. Динамика показателей клинического анализа крови кошек опытной и контрольной групп с FeLV
2. Dynamics of clinical analysis of cats blood in experimental and control groups with FeLV

Показатель	Изменения, %	
	опытной группы (n=11)*	контрольной группы (n=10)*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	- 25,88	- 4,73
Эритроциты, 10 ¹² /л	+ 1,16	+ 18,19
Гемоглобин, г/л	+ 8,72	+ 21,34
Гематокрит, %	+ 2,30	+ 12,47
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	+ 5,71	- 0,83
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	+ 1,51	+ 23,81
СОЭ, мм/ч	- 23,16	- 23,81
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	+ 31,48	- 2,72
Моноциты, 10 ⁹ /л	+ 31,03	+ в 3,17 раз

3. Данные исследования ВН кошек опытной группы с FeLV
3. Data of the study of viral load of cats of the experimental group with FeLV

№ животного	ВН, копий/мл		Порядок изменения, log10
	до эксперимента	после эксперимента	
1	800	Менее 500	0,2
2	21 000 000	350 000	1,8
3	87 000	Менее 500	2,2
4	4 800 000	590 000	0,9
5	13 000 000	3 400 000	0,6
6	36 000 000	570 000	1,8
7	43 000 000	6 200 000	0,8
8	340 000	Менее 500	2,8
9	5 400 000	71 000	1,9
10	15 000 000	7 500 000	0,3
11	32 000 000	29 000 000	0,1
12	760 000 000	7 500 000	2,0
13	98000	Менее 500	2,3
Среднее значение			1,3

4. Данные исследования ВН кошек контрольной группы с FeLV
4. Data of the study of viral load of cats of the control group with FeLV

№ животного	ВН, копий/мл		Порядок изменения, log10
	до эксперимента	после эксперимента	
1	12 000	7500000	- 2,8
2	76000000	68000000	0,0
3	23000000	24000000	0,0
4	3400000	5 100	2,8
5	67000000	43000000	0,2
6	6 700 000	41000000	- 0,8
7	54000000	62000000	- 0,1
8	4 800	660	0,9
9	580 000	1100000	- 1,3
10	6900000	4400000	0,2

Примечание: отрицательные значения указывают на повышение вирусной нагрузки

5. Динамика показателей клинического анализа крови кошек опытной и контрольной групп с FIV
5. Dynamics of the clinical blood test of cats in the experimental and control groups with FIV

Показатель	Изменения, %	
	опытной группы (n=7)	контрольной группы (n=5)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	- 38,33	- 9,50
Эритроциты, 10 ¹² /л	- 24,10	- 26,12
Гемоглобин, г/л	- 1,65	- 3,70
Гематокрит, %	- 14,12	- 13,92
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	- 26,55	+ 31,66
СОЭ, мм/ч	- 23,16	- 23,81
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	+ 42,73	- 1,51

обоих звеньев иммунитета — клеточного и гуморального, улучшения фагоцитарной активности. Кроме того, у кошек с выявленной лейкопенией до эксперимента ($n=3$), мы наблюдали повышение общего количества лейкоцитов после применения Фелиферона®. Среднее количество лейкоцитов данной подгруппы повысилось на 30,78 % (с $4,34 \times 10^9/\text{л}$ до $6,27 \times 10^9/\text{л}$) и пришло к референсным значениям для данного вида животных.

При сравнении показателей крови опытной и контрольной групп (табл. 2), выявлено, что несмотря на применение антибактериальных препаратов в обеих группах, тенденция к нормализации общего количества лейкоцитов в группе с применением Фелиферона® наиболее значима: -25,88 % и -4,73 %, соответственно. Уровень достоверности изменения количества лейкоцитов составляет 0,026 ($p=0,026$) при доверительной вероятности 95 %.

Также значимые различия были выявлены при сравнении содержания лимфоцитов и моноцитов в гемограмме. Количество лимфоцитов в контрольной группе снизилось на 2,72 %, что можно опосредованно характеризовать как показатель снижения иммунного ответа и прогрессирования инфекции. Количество моноцитов, напротив, значимо увеличилось — в 3,17 раза и превысило референсные значения, что характерно для прогрессирования вторичной (вероятно бактериальной) инфекции на фоне иммуносупрессивного состояния, вызванного носительством FeLV.

Выраженное повышение значений эритроцитарных показателей животных контрольной группы, по сравнению с опытной, вероятно, должно учитываться врачами и быть отражено в инструкции к препарату в качестве рекомендации о дополнительном применении в комплексной терапии с Фелифероном® средств, корректирующих эритроцитарное звено крови, — индивидуально для каждого животного в зависимости от типа анемии (гемолитическая, железодефицитная, анемия хронических заболеваний и т. д.).

Несмотря на то, что у всех кошек, участвующих в эксперименте, проводили БАК по 12 показателям (общий белок, альбумин, глобулин, глюкоза, мочеви́на, креатинин, амилаза, щелочная фосфатаза, гаммаглутаминтрансфераза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, холестерин), сравнительный анализ подавляющего большинства показателей у контрольной и опытной групп не выявил значимых различий. Это можно объяснить низкой токсичностью препарата.

В среднем по группе ВН уменьшилась на 1,3 \log_{10} — это хороший показатель (табл. 3, 4). Так как по некоторым данным [8, 9], критерием оценки антиретровирусной эффективности препаратов следует считать снижение вирусной нагрузки от 1 до 2 \log_{10} , то есть в 1000...10000 раз.

В среднем по контрольной группе ВН не имела тенденции к уменьшению и в некоторых случаях даже увеличилась на 0,1...2,8 \log_{10} .

Уровень достоверности различий между значениями ВН FeLV в опытной и контрольной группах составляет 0,008 ($p=0,008$) при доверительной вероятности 95 %.

Вирус иммунодефицита кошек. Гематологические изменения в группах с FIV носили менее выраженный (чем при вирусной лейкемии) характер (табл. 5). Вероятно, это связано с тем, что патогенез вирусного имму-

№ животного	ВН, копий/мл		Порядок изменения, \log_{10}
	до эксперимента	после эксперимента	
1	Менее 500 копий	Менее 500 копий	-
2	Менее 500 копий	Менее 500 копий	-
3	Менее 500 копий	Менее 500 копий	-
4	31000000	3800000	0,9
5	2500000	1200000	0,3
6	8100000	420 000	1,3
7	23 000	Менее 500 копий	1,7

нодефицита кошек имеет тенденцию к приобретению выраженного хронического характера и более длительному течению.

Тем не менее, в процессе эксперимента было выявлено значимое снижение общего количества лейкоцитов в 4,03 раза в опытной группе по сравнению с контрольной, повышение содержания лимфоцитов на 42,73 %, в то время как в контрольной группе количество лимфоцитов снизилось на 1,51 %. Надо отметить, что в опытной группе не было кошек с выраженной лейкопенией и среднее значение общего количества лейкоцитов до эксперимента составляло 10,54.

Показатели, характеризующие эритроцитарное звено крови, не имели значимых различий в обеих группах. В то же время обращает на себя внимание изменение общего количества тромбоцитов. Содержание тромбоцитов в опытной группе снизилось на 26,55 %, а в контрольной группе увеличилось на 31,66 % (среднее значение количества тромбоцитов кошек до эксперимента — $496,33 \times 10^9/\text{л}$). Тромбоцитоз при вирусном иммунодефиците кошек может характеризовать обострение хронических сопутствующих бактериальных и микозных инфекций и опосредованно функциональную недостаточность органов РЭС. Поэтому нормализация количества тромбоцитов (до референсных значений) является благоприятным прогностическим признаком при течении FIV.

Надо отметить повышение содержания альбумина в опытной группе с FIV на 31,48 %, снижение содержания общего белка на 8,7 % и глобулинов на 28,7 %. Снижение количества общего белка у животных, получающих в комплексной терапии ИФН, происходило за счет купирования воспалительного процесса и снижения выброса белков острой фазы. Снижение содержания глобулинов, соответственно, характеризует улучшение функциональной активности печени.

Снижение ВН к FIV у кошек составило, в среднем, 1 \log_{10} (табл. 6).

По результатам нашего эксперимента диагностическую значимость ПЦР в исследовании ВН у кошек с FIV-инфекцией оценить трудно. Необходимо большее количество наблюдений и, возможно, снижение порога чувствительности тест-системы.

В силу небольшого числа животных контрольной группы и недостаточной чувствительности тест-системы для количественного определения РНК, сравнение опытной и контрольной группы кошек носителей FIV не представляется возможным.

Необходимо отметить, что в опытных группах с FeLV и FIV снижение клинических проявлений сопутствующих инфекций были более выражены по сравнению с группами без применения Фелиферона®.

Выводы

Применение Фелиферона в комплексной симптоматической терапии ограниченным курсом 14 дней у кошек носителей вирусной лейкемии приводит к следующему:

- снижению ВН на 1,3 log₁₀ в сравнении с контрольной группой со статистическим значимым различием $p=0,008$ при уровне доверительного интервала 95 %;
- нормализации общего количества лейкоцитов,
- изменению гемограммы с повышением содержания лимфоцитов на 24,14 % и моноцитов на 22,29 %.

У кошек — носителей FIV достоверно выявлена нормализация количества тромбоцитов (снижение на 26,55 %, при значениях до эксперимента 496,33x10⁹/л).

Применение Фелиферона® привело к выраженной коррекции диспротеинемии у кошек — носителей FeLV и FIV — повышению содержания альбумина на 31,48 % и снижению содержания глобулинов на 28,7 %, и, соответственно, увеличению альбумин/глобулинового соотношения.

Улучшение клинического состояния кошек после применения Фелиферона® проявлялось увеличением активности и аппетита, снижением выраженности конъюнктивитов, нормализацией функции ЖКТ.

Фелиферон® рекомендуется кошкам как противовирусный препарат в комплексной терапии лечения инфекционных заболеваний, вызванных FeLV и FIV, с дополнительным применением препаратов, корректирующих эритроцитарное звено индивидуально для каждого животного в зависимости от типа анемии.

Конфликт интересов

Производителем лекарственного препарата для ветеринарного применения Фелиферон® и спонсором данного исследования является НТЦ «БиоИнвест», г. Москва. Решение о публикации результатов научной работы принадлежит НТЦ «БиоИнвест».

Клинические исследования эффективности и безопасности Фелиферона® выполнены при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, в рамках программы «Коммерциализация», Государственный контракт № 352ГКС4/16170 от 03.08.2015.

Библиография

1. Бажбина, Е.Б. Лейкемия и иммунодефицит — скрытые вирусные инфекции кошек / Е.Б. Бажбина, Ю.Б. Соколова // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. — 2010. — №1. — С. 14–16.
2. Бажбина, Е.Б. Мониторинг результатов лабораторных исследований кошек носителей хронических вирусных инфекций / Е.Б. Бажбина, В.А. Бажбина // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. — 2016. — №3. — С. 6–8.
3. Пархоменко, С.А. / С.А. Пархоменко, О.А. Зейналов / Применение Фелиферона® в качестве средства этиотропной терапии при вирусной лейкемии кошек // Российский ветеринарный журнал. — 2017. — № 5. — С. 34–36.
4. Cattori, V. Real-time PCR investigation of feline leukemia virus proviral and viral RNA loads in leukocyte subsets / V. Cattori, A.C. Pepin, et al. // Vet. Immunol Immunophatol. — 2008 May 15. — No. 123 (1-2). — pp. 124–128. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.01.018. Epub 2008 Jan 19.
5. Cotter, S.M. Feline viral neoplasia / S.M. Cotter // In Infectious diseases of the dog and cat, 2nd ed.; Greene, C.E. Ed. — Philadelphia: WB Saunders, 1998, pp. 71–84.
6. Nesina, S. Retroviral DNA—the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naive recipient cats / S. Nesina, K.A. Helfer-Hungerbuehler. // Retrovirology. — 2015. — No. 12. — pp. 105. https://doi.org/10.1186/s12977-015-0231-z.

7. Zeidner, N.S. Mathiason-dubard et al. Alpha Interferon (2b) in Combination with Zidovudine for the Treatment of Presymptomatic Feline Leukemia Virus-Induced Immunodeficiency Syndrome / N.S. Zeidner, M.H. Myles, K. Candace // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 1990. — Sept. — pp. 174–176.
8. Braunstein, S.L. Using HIV Viral Load From Surveillance to Estimate the Timing of Antiretroviral Therapy Initiation / S.L. Braunstein, M. Robertson McKaylee, J. Myers, D. Nash. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584788/>
9. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Plasma HIV-1 RNA (Viral Load) Monitoring. Режим доступа: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/458/plasma-hiv-1-rna--viral-load--and-cd4-count-monitoring>

References

1. Bazhibina E.B., Sokolova YU.B., Lejkemiya i immunodeficit — skrytye virusnye infekcii koshek, Rossijskij veterinarnyj zhurnal.MDZH, 2010, No. 1, pp. 14–16.
2. Bazhibina E.B., Bazhibina V.A., Monitoring rezul'tatov laboratornyh issledovaniy koshek nositelej hronicheskikh virusnyh infekcij, Rossijskij veterinarnyj zhurnal.MDZH, 2016, No. 3, pp. 6–8.
3. Parhomenko S.A., Zeynalov O.A., Primenenie Feliferona® v kachestve sredstva ehtiotropnoj terapii pri virusnoj lejkemii koshek // Rossijskij veterinarnyj zhurnal.MDZH, 2017, No. 5, pp. 34–36.
4. Cattori V., Pepin A.C., et al. Real-time PCR investigation of feline leukemia virus proviral and viral RNA loads in leukocyte subsets, Vet. Immunol Immunophatol, 2008 May 15, No. 123 (1-2), pp. 124–128. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.01.018. Epub 2008 Jan 19.
5. Cotter, S.M. Feline viral neoplasia. In Infectious diseases of the dog and cat, 2nd ed.; Greene, C.E. Ed., Philadelphia, WB Saunders, 1998.
6. Nesina S., Helfer-Hungerbuehler K.A., Retroviral DNA—the silent winner: blood transfusion containing latent feline leukemia provirus causes infection and disease in naive recipient cats?, Retrovirology, 2015, No. 12, pp. 105. https://doi.org/10.1186/s12977-015-0231-z.
7. Zeidner N.S., Myles M.H., K. Candace, Mathiason-dubard et al. Alpha Interferon (2b) in Combination with Zidovudine for the Treatment of Presymptomatic Feline Leukemia Virus-Induced Immunodeficiency Syndrome, Antimicrobial agents and chemotherapy, 1990, Sept., pp. 174–176.
8. Braunstein S.L., McKaylee M. Robertson, Myers J., Nash D., Using HIV Viral Load From Surveillance to Estimate the Timing of Antiretroviral Therapy Initiation, available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584788/>.
9. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Plasma HIV-1 RNA (Viral Load) Monitoring, available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/458/plasma-hiv-1-rna--viral-load--and-cd4-count-monitoring>.

ABSTRACT

E.B. Bazhibina^{1,2}, S.A. Parhomenko³.

¹ Innovation Veterinary Center of Moscow Veterinary Academy named after K.I. Skryabin (23a, Ac. Skryabin str., Moscow, 109472).

² Chain Veterinary Clinic «Swoi doctor» (16a, Krasnodonskaya str., Moscow, 109387).

³ Science & Technology Center «BioInvest» (20, Nauchny pr., Moscow, 117246).

Results of a Clinical Trial of a Drug Based on the Interferon of a Cat — Feliferon®. The article first showed the effect of Feliferon® on the quantitative indices of viral RNA of the feline leukemia virus and the feline immunodeficiency virus in peripheral blood. In cats that were treated with Feliferon®, a 1.3-fold decrease in the viral load was registered in comparison with the control group ($p=0.008$), improvement of hematological parameters and general condition of sick cats. Hematologic changes in groups with FIV were less pronounced (than in viral leukemia). Improvement of the clinical state of cats after the application of Feliferon® was manifested by an increase in activity and appetite, a decrease in the severity of conjunctivitis, normalization of GIT function in both diseases.

Key words: viral infections of cats, feline leukemia, feline immunodeficiency virus, viral load, Feliferon®, polymerase chain reaction.

Для цитирования: Санин, А.В. Экспериментальное изучение противовирусной активности Гамапрена при герпесвирусной инфекции *in vitro* / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, В.Ю. Санина, Т.Н. Кожевникова, Анна В. Измestьева, Анастасия В. Измestьева, А.Д. Агафонова, И.К. Зубашев, С.В. Ожерелков, Р.В. Белоусова // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 3. — С. 28-33.
 For citation: Sanin A.V., Narovljanskiy A.N., Pronin A.V., Sanina V.Yu., Kozhevnikova T.N., Izmet'seva Anna V., Izmet'seva Anastasiya V., Agafonova A.D., Zubashev I.K., Ozherelkov S.V., Belousova R.V., Experimental Study of Gamapren Antiviral Activity against Herpes Simplex Virus *in vitro*, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2018, No. 3, pp. 28-33.

Экспериментальное изучение противовирусной активности Гамапрена при герпесвирусной инфекции *in vitro*

А.В. Санин¹, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. клеточного иммунитета (saninalex@inbox.ru), **А.Н. Наровлянский¹**, доктор биологических наук, профессор, зав. лаб. цитокинов (narovl@yandex.ru), **А.В. Пронин¹**, доктор биологических наук, профессор, зам. директора по научной работе (proninalexander@yandex.ru), **В.Ю. Санина¹**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаб. клеточного иммунитета (sanina@gama-market.ru), **Т.Н. Кожевникова¹**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаб. клеточного иммунитета (tatiana@micro-plus.ru), **Анна В. Измestьева¹**, научный сотрудник лаб. цитокинов (info@gamavetfatm.ru), **Анастасия В. Измestьева¹**, научный сотрудник лаб. цитокинов (info@gamavetfatm.ru), **А.Д. Агафонова¹**, ветеринарный врач, младший научный сотрудник лаб. клеточного иммунитета (enduro400@yandex.ru), **И.К. Зубашев¹**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаб. цитокинов (izubashev@yandex.ru), **С.В. Ожерелков²**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаб. противовирусных лекарственных средств (ozherelkov@yandex.ru), **Р.В. Белоусова³**, доктор ветеринарных наук, профессор кафедры вирусологии.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18).

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН (108819, г. Москва, пос. Московский, поселок Института полиомиелита, дом. 8, кор. 1).

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23).

Вирусы группы герпеса вызывают у домашних животных целый ряд заболеваний, среди которых не последнее место занимают инфекционный ринотрахеит кошек и болезнь Ауески. Несмотря на то, что в настоящее время для лечения и профилактики герпесвирусных инфекций используется достаточно большое число иммуномодуляторов и противовирусных средств, поиск и внедрение эффективных лечебных препаратов остается актуальной задачей. Очевидно, что такие средства должны не только подавлять размножение вируса герпеса и способствовать коррекции вирусиндуцированного иммунодефицита, но и соответствовать требованиям к безопасности.

Цель исследования: изучить влияние препарата Гамапрен (ГП), действующим веществом которого являются фосфорилированные полипренолы, выделенные из листьев шелковицы, на репродукцию различных герпесвирусов и созревание вирусных белков в культуре клеток *in vitro*.

Показано, что ГП в экспериментах *in vitro* подавляет репродукцию герпесвирусов и созревание вирусных белков в культуре клеток. Так, ГП в дозе 200 мкг/мл подавлял созревание белков ВИРК в чувствительной культуре клеток CRFK. При внесении ГП в дозе 100 мкг/мл в культуру клеток легких эмбрионов коров наблюдали подавление размножения ВИРК РС (вирус герпеса 1-го типа) в 100 раз. При этом наблюдали также торможение развития ЦПД вируса. Кроме того, ГП значительно снижал «урожай» ВИРК РС в чувствительной культуре клеток.

Также в экспериментах по изучению влияния ГП на репродукцию ВБА показано, что ГП угнетает размножение данного вируса в чувствительной культуре клеток КФ на 2,25 Ig ЦПД₅₀/мл.

Таким образом, в настоящей работе выявлено противовирусное действие ГП, проявляющееся *in vitro* по отношению к 3 различным герпесвирусам, 2 из которых (ВИРК и ВБА) играют важную роль в инфекционной патологии у кошек.

Ключевые слова: противовирусные препараты, герпесвирусные инфекции кошек, вирус инфекционного ринотрахеита кошек, гамапрен, вирус болезни Ауески, накопление вирусных белков, размножение вирусов, культура клеток

Сокращения: БОЕ — бляшкообразующие единицы, ВБА — вирус болезни Ауески, ВИРК РС — вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота, ВИРК — вирус инфекционного ринотрахеита кошек, ГП — Гамапрен, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, Дс-Na — додецилсульфат натрия, КФ — куриные фибробласты, ЛЭК — культура клеток легких эмбрионов коров, МЦП — микроцентрифужные про-

бирки, ПААГ — полиакриламидный гель, ПАС — протеинА-сефароза, ТЦД₅₀ — тканевая цитопатогенная доза, вызывающая гибель 50 % клеток монослоя, ЦПД — цитопатическое действие, CRFK — Crandell Feline Kidney Cell Line (перевиваемая культура клеток почки кошки), PI — Polyrenyl Immunostimulant (полипренилфосфат иммуностимулянт)

Введение

Вирусы группы герпеса вызывают у домашних животных целый ряд заболеваний — болезнь Ауески, респираторные и глазные заболевания, герпесвирусный энцефалит, инфекционный ринотрахеит кошек и др. Воз-

будители относятся к семейству герпесвирусов, характеризуются наличием липопротеиновой оболочки и содержат двухцепочечную ДНК [13]. На основании фенотипических и генетических данных семейство герпесвирусов подразделяют на 3 подсемейства: α -, β -, и γ -герпесвирусов. Несмотря на то, что в настоящее время для лечения и профилактики герпеса используется достаточно большое число иммуномодуляторов и противовирусных средств, поиск и внедрение препаратов, повышающих резистентность к герпетической инфекции, остается актуальной задачей [13]. Очевидно, что подобные препараты должны не только подавлять размножение вируса герпеса и способствовать коррекции вирусиндуцированного иммунодефицита, но и соответствовать требованиям безопасности, включающим в себя отсутствие токсичности, аллергенности и реактогенности.

В предыдущих исследованиях было показано, что фосфорилированные полипептолы подавляют размножение ряда вирусов в чувствительных культурах клеток, а также обладают терапевтической активностью при лечении вирусных заболеваний мелких домашних животных [1, 5...7, 10, 11].

Цель исследования

Изучить влияние ГП, действующим веществом которого являются фосфорилированные полипептолы, выделенные из листьев шелковицы, на репродукцию различных герпесвирусов и созревание вирусных белков в культуре клеток *in vitro*.

Материалы и методы

Животные. В опытах использовали аутбредных беспородных мышей обоего пола массой 10...12 г, полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Гамапрен. Использовали коммерческий препарат ГП производства ООО «ГамаВетФарм», 0,5 %. В экспериментах применяли ГП в дозах от 80 до 200 мкг/мл.

Препарат сравнения. В качестве препарата сравнения использовали Ридостин производства ЗАО «Вектор-Медика», п. Кольцово Новосибирской области, содержащий 8 мг активного вещества в 1 мл. Использовали дозу 200 мкг/мышь, обычно применяемую у мышей при моделировании инфекции.

Вирусы. ВИРК, штамм Гранд, с активностью 6.5 lg ТЦД₅₀/мл был получен из музея ВГНКИ ветеринарных препаратов.

ВИР КРС, штамм 4016 (герпесвирус 1-го типа) был получен с кафедры ветеринарной вирусологии биологического факультета ФГБОУ ВО МГАВМиБ — МВА им. К.И. Скрябина.

ВБА, штамм ГНКИ, был получен из музея ВГНКИ ветеринарных препаратов.

Культуры клеток. В качестве субстрата для размножения ВИРК, штамм Гранд, использовали перевиваемую культуру почек кошек CRFK (Crandell Feline Kidney Cell Line), полученную из лаборатории вирусных инфекций ВГНКИ ветеринарных препаратов.

ВИР КРС, штамм 4016 пассировали и титровали на чувствительной перевиваемой культуре клеток ЛЭК. Титры вирусов оценивали по показателю lg ЦПД₅₀/мл.

ВБА поддерживали на чувствительной культуре КФ.

Сыворотка. Использовали гипериммунную поликлональную сыворотку (из лаборатории вирусных инфек-

ций ВГНКИ ветеринарных препаратов), полученную от кошек, переболевших инфекционным ринотрахеитом.

Схемы экспериментов. Далее приведены схемы четырех экспериментов.

Влияние ГП на созревание белков ВИРТ. Трехдневную культуру клеток CRFK, посаженную в стандартные культуральные флаконы ($S=25\text{см}^2$), заражали ВИРК с множественностью заражения $\approx 5...10$ БОЕ/кл. Схема заражения представлена в таблице 1.

1. Схема заражения клеток CRFK ВИРК в присутствии ГП (200 мкг/мл)
1. Protocol of CRFK cells infection by FRV in the presence of GP (200 $\mu\text{g/ml}$)

Номер пробы	ВИРК	Среда поддержки
1	-	МЕМ двойная
2	+	МЕМ двойная
3	+	МЕМ двойная + ГП

После полуторачасовой адсорбции клеток с вирусом при 37 °С во флаконы вносили по 2 мл среды для мечения, включавшей в себя: раствор Эрла (+ ГП, 200 мкг/мл) — 3 мл, среду поддержки МЕМ двойная — 3 мл; [³⁵S]-меченный метионин — 21 мкл. Через 24 ч после начала мечения во все флаконы добавляли по 400 мкл РИП-буфера (Трис-НСl 10 мМ рН 8,0; NaCl 0,13 М; ЭДТА 1 мМ; NP-40 1 %; апротинин 500 ед/мл; 1 мМ ПМСФ) и помещали в морозильную камеру при -70 °С. Все флаконы были трижды подвергнуты замораживанию и оттаиванию. Полученный экстракт собирали в МЦП. Препараты двукратно осветляли на минисцентрифуге в течение 20 мин при 14 тыс. мин⁻¹. Из супернатанта в МЦП отбирали алиquotы по 180 мкл. Ко всем алиquotам добавляли по 10 мкл поливалентной сыворотки к ВИРТ. Реакционную смесь помещали на 12 ч при 4 °С. Одновременно с приготовлением реакционных смесей оставили набухать ПАС в РИП-буфере (соотношение объемов — 1:1). На следующий день ПАС трехкратно промывали равным объемом РИП-буфера. Осадок ресуспендировали в равном объеме РИП-буфера и добавляли по 50 мкл суспензии во все пробы. Образцы инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре, встряхивая каждые 20 мин. По окончании инкубации пробы центрифугировали в течение 10 мин при 6 тыс. мин⁻¹. Затем промывали 5 раз 1 мл промывочного W-буфера (Трис-НСl 10 мМ рН 8,0; NaCl 0,15 М; ЭДТА 1 мМ; NP-40 0,01 %). К пробам после промывки добавляли по 20 мкл S-буфера для нанесения на гель (Трис-НСl 0,0625 М, рН 6,8; глицерин 20 %; β -меркаптоэтанол 10 %; Дс-Na 2 %; бромфеноловый синий (на кончике шпателя), пробы прогревали при 95 °С в течение 10 мин и оставляли на 12 ч в холодильнике при 4 °С.

На следующий день проводили гель-электрофорез в денатурирующих условиях (1 % Дс-Na) по Лэммли в 10%-м ПААГ. Вместе с пробами в одну дорожку был помещен маркер молекулярной массы. В качестве белковых маркеров использовали смесь №4 (Pharmacia, Швеция) следующего состава: фосфорилаза в (94 000 Да), БСА (67 000 Да), овальбумин (43 000 Да), карбоновая ангидраза (30 000 Да), ингибитор трипсина (20 000 Да), L-лактоальбумин (14 000 Да). Разделение заканчивали в момент выхода из геля краски (бромфенолового синего). Гели фиксировали в течение 1 ч в водном растворе, содержащем 10 % этанола 96 %, 20 % ледяной уксусной кислоты. Фиксированные гели отмывали водой до исчезновения запаха уксусной кислоты. Далее проводили ок-

раску гелей с помощью красителя Кумасси R-250 в течение 2 ч. После окраски гель отмывали в растворе, содержащем 25 % этилового спирта и 7 % уксусной кислоты. Затем гель четырехкратно обрабатывали безводным диметилсульфоксидом по 20 мин и инкубировали в течение 1 ч при 20 °С в 20%-м растворе сцинтиллятора (РРО) в диметилсульфоксиде. По окончании обработки гелей их сушили на вакуумной сушке при 80 °С в течение 30 мин. Далее сухие пластины закладывали в рентгенографическую кассету с пленкой Kodak на 10 суток в холодильную камеру при -70 °С.

Влияние ГП на репродукцию ВИР КРС. ВИР КРС титровали в присутствии ГП, который добавляли в каждое разведение вируса в дозах 100 и 80 мкг/мл, препарат до нужной концентрации разводили поддерживающей средой Игла МЕМ. В качестве контроля использовали раствор плацебо, разведенный поддерживающей средой 1 : 40.

В каждом опыте проводили контроль на токсичность ГП.

После заражения контрольные и экспериментальные пробирки с клетками помещали в термостат и содержали при 37 °С в течение 5 суток, проводя ежедневные визуальные наблюдения за состоянием культур клеток. Результаты титрования оценивали в Ig ЦПД₅₀/мл.

Исследование измененной вирулентности «урожая» внутриклеточных и внеклеточных вирионов, полученных при титровании ВИР КРС в культуре клеток ЛЭК в присутствии ГП. Для изучения полученного «урожая» внутриклеточных и внеклеточных вирионов пробирки с клетками, зараженными вирусом ВИР КРС в разведениях 10⁻³, 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷ объединяли из 4-х для каждого разведения в одну пробирку, получая тем самым по 2 пробы (контрольную и опытную) для каждого разведения вируса. Клетки в исследуемых пробах разрушали методом последовательного замораживания при -70 °С и оттаивания с целью получения внутриклеточных вирионов. Полученные пробы титровали на свежих (48-часовых) клетках ЛЭК путем приготовления серийных разведений от 10⁻¹ до 10⁻⁶ для каждой пробы и вносили по 1 мл в пробирки с монослоем клеток (по 4 на каждое разведение). Далее в течение 5-ти суток проводили ежедневное визуальное наблюдение за состоянием монослоя клеток в контрольных и опытных пробирках. Проявление ЦПД вируса оценивали стандартным методом (+/-). Титры вируса определяли по методу Кербера (1 пробирка — 0,25 lg ЦПД₅₀).

Влияние ГП на репродукцию ВБА. После образования монослоя КФ из лунок полностью отсасывали поддерживающую среду и вносили:

- в контрольные лунки — ВБА (по 0,2 мл) в последовательных разведениях от -2 до -7 (по 4 лунки на каждое разведение);
- в экспериментальные — ВБА (по 0,2 мл), разведенному поддерживающей средой 199 на растворе Хенкса, содержащей 200 мкг ГП исследуемых серий в аналогичных контрольным разведениях от -2 до -7;
- дополнительным контролем служили КФ, куда вносили не содержащий вируса ГП в дозах 200 мкг/0,2 мл.

После этого проводили ежедневное визуальное наблюдение за состоянием монослоя КФ в инверсионном микроскопе в течение 5 суток. Проявление ЦПД вируса оценивали стандартным методом: +, ++, +++, +++++.

Рис. Влияние ГП на созревание белков ВИРК в чувствительной культуре клеток CRFK через 24 ч после инфицирования клеток. Дорожки: 1 — белки в клетках (без ВИРК); 2 — белки в клетках, инфицированных ВИРК без добавления ГП; 3 — белки в клетках, инфицированных ВИРК в присутствии ГП (200 мкг/мл)

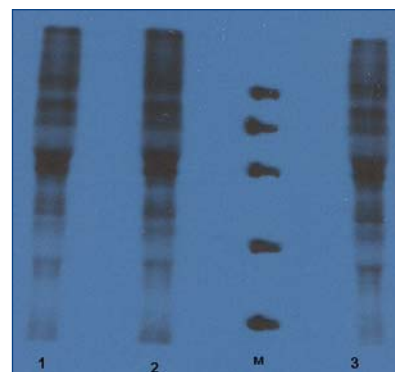


Fig. Effect of GP on the maturation of FRV proteins in the sensitive culture of CRFK cells 24 h after cell inoculation. Tracks: 1-proteins in the cells (without FRV); 2 — proteins in the cells infected with FRV without adding GP; 3 — proteins in cells infected with FRV in the presence of GP (200 µg/ml)

Результаты и обсуждение

Влияние ГП на созревание белков ВИРК. На радиоавтографе (рис.) приведены результаты анализа лизированных клеток с поликлональной сывороткой кошек против ВИРК. Данные, представленные на рисунке, показывают влияние ГП в дозе 200 мкг/мл на созревание белков ВИРК через 24 ч после инфицирования культуры клеток (дорожки №2 и 3): ГП в использованной дозе подавляет накопление белков ВИРК в чувствительной культуре клеток CRFK.

Влияние ГП на размножение ВИР КРС in vitro. Аналогичную картину наблюдали при изучении влияния ГП на размножение ВИР КРС в культуре клеток ЛЭК. Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют значительную противовирусную активность препарата в отношении вируса герпеса 1-го типа. Так, в культурах, в которые вносили ВИР КРС и ГП в дозе 100 мкг/мл, титр вируса был в 100 раз ниже, чем в клетках, инфицированных ВИР КРС без добавления препарата (1-я и 3-я пробы). При этом наблюдали торможение развития ЦПД вируса, внесенного в культуру клеток вместе с препаратом на 24...48 ч, по сравнению с таковым в контрольных зараженных клетках.

Влияние ГП на вирулентность «урожая» внутриклеточных и внеклеточных вирионов, полученных при титровании ВИР КРС в культуре клеток ЛЭК. Результаты титрования представлены в таблице 3.

В результате проведенных исследований было установлено, что титры ВИР КРС в «урожае», полученном на клетках ЛЭК при добавлении ГП, в 10 раз меньше, чем титр ВИР КРС в контроле при одинаковом проявлении ЦПД в исходных пробах /++++/ (пробы 3 и 4; 5 и 6).

Результаты титрования вируса в пробах 7 и 8 показали, что при отсутствии проявления ЦПД в опытной пробе 8 /-/ вирус выявлялся в титре 4,5 lg, в то время как в контрольной пробе 7 при выраженном проявлении ЦПД /++++/ титр вируса в 10 раз больше (5,5 lg).

Исследование урожая вируса в контрольных и опытных пробах (9 и 10; 11 и 12) позволило установить, что при полном отсутствии ЦПД /-/ , как в контрольных, так и в опытных первичных пробах, вирус при пассаже на свежих клетках выявлялся в контроле в достаточном высоких титрах 5...1 lg, тогда как в пробах клеток с ГП инфекционный титр вируса не выявлял-

2. Противовирусная активность ГП в отношении ВПР КРС <i>in vitro</i> 2. Antiviral activity of GP against infectious bovine rhinotracheitis virus <i>in vitro</i>		
Номер и название проб	Титры ВПР КРС (lg ЦПД ₅₀ /мл)	Токсичность (+/-)
1. Контроль вируса	3,5 ± 0,5	–
2. Контроль плацебо	3,25± 0,25**	–
3. Вирус + ГП (100 мкг/мл)	1,75 ± 0,25 *	–
4. Контроль токсичности ГП	–	–

* Разница между соответствующими показателями в пробах 1 и 3; 2 и 3 статистически достоверна при P< 0,05.
** Разница между соответствующими показателями недостоверна в пробах 1 и 2 при P> 0,05

ся. Таким образом, ГП значительно снижает «урожай» ВПР КРС в чувствительной культуре клеток.

Исследование противовирусной активности ГП в отношении вируса болезни Ауески *in vitro*. Под действием ГП наблюдали подавление репродукции ВБА на 2,25 lg ЦПД₅₀/мл (табл. 4).

В предыдущих исследованиях было показано, что препарат ГП, действующим веществом которого являются фосфорилированные полипrenoлы, выделенные из листьев шелковицы, обладает иммуномодулирующими и противовирусными свойствами, которые проявляются в отношении инфекций, вызванных различными вирусами как *in vitro*, так и *in vivo* [2...4, 8, 9]. В настоящей работе показано, что ГП в экспериментах *in vitro* подавляет репродукцию герпесвирусов и созревание вирусных белков в культуре клеток.

Установлено, что ГП в дозе 200 мкг/мл подавляет созревание белков ВПРК в чувствительной культуре клеток СFRK. При внесении ГП в дозе 100 мкг/мл в культуру клеток ЛЭК наблюдали подавление размножения ВПР КРС (вирус герпеса 1-го типа) в 100 раз. При этом наблюдали также торможение развития ЦПД вируса. Кроме того, ГП значительно снижает «урожай» ВПР КРС в чувствительной культуре клеток. В экспериментах по изучению влияния ГП на репродукцию ВБА показано, что ГП угнетает размножение данного вируса в чувствительной культуре клеток КФ на 2,25 lg ЦПД₅₀/мл.

Таким образом, в настоящей работе выявлено противовирусное действие ГП, проявляющееся *in vitro* по отношению к 3 различным герпесвирусам, 2 из которых (ВПРК и ВБА) играют важную роль в инфекционной патологии у кошек.

В настоящее время большинство противовирусных препаратов, применяющихся для борьбы с герпесвирусными инфекциями кошек, представляют собой аналоги тех или иных нуклеотидов или нуклеозидов ДНК вируса, либо ингибиторы вирусной ДНК-полимеразы, и их безопасность зависит, в значительной степени, от того, насколько специфично их воздействие на вирус [16]. Не случайно, что одним из немногих противовирусных препаратов, разрешенных в США для лечения кошачьего ринотрахеита, одного из самых распространенных инфекционных заболеваний домашних кошек [12], является РІ, безопасность которого, как и ГП, подтверждена клиническими испытаниями [14]. Препарат ГП был создан в результате совместной российско-американской разработки в рамках проекта МНТЦ. Итогом проекта стал параллельный выпуск в России препарата ГП, а в США — препарата РІ, различие между которыми состоит только в том, что фосфорилированные полипrenoлы ГП получают из листьев шелковицы, произрастающей на юге РФ, а сырьем для РІ служит шелковица, рас-

3. Влияние ГП на вирулентность «урожая» внутриклеточных и внеклеточных вирионов, полученных при титровании ВПР КРС в культуре клеток ЛЭК 3. The influence of GP on the virulence of intracellular and extracellular virions «harvest», obtained during the titration of IBR virus in the CLE cell culture		
Номер и название пробы	Титр вируса lg ЦПД ₅₀ /мл	Проявление ЦПД в исходных пробах
1. Контроль исходный	5,0	++++
2. Опыт исходный	4,0	++++
3. Контроль 10 ⁻³	8,0	++++
4. Опыт 10 ⁻³	7,0	++++
5. Контроль 10 ⁻⁴	5,5	++++
6. Опыт 10 ⁻⁴	4,5	++++
7. Контроль 10 ⁻⁵	5,5	++++
8. Опыт 10 ⁻⁵	4,5	–
9. Контроль 10 ⁻⁶	5,0	–
10. Опыт 10 ⁻⁶	0	–
11. Контроль 10 ⁻⁷	1,5	–
12. Опыт 10 ⁻⁷	0	–

4. Противовирусное действие ГП в отношении ВБА <i>in vitro</i> 4. Antiviral activity of GP against Aujeszky's disease virus <i>in vitro</i>		
Разведения ВБА	Контроль вируса	ВБА + ГП
–2	++++	++++
–3	++++	++++
–4	++++	+++
–5	++++	---
–6	++--	----
–7	+---	----
–8	----	----
Титры ВБА lg ЦПД ₅₀ /мл	5,5±0,4	3,25±0,25

ространенная в США. Кроме того, концентрация действующего вещества в ГП 0,5 %, а в РІ — 0,25 %. И ГП и РІ первоначально зарегистрированы для лечения герпесвирусных инфекций кошек, однако РІ также проявил эффективность в контролируемых клинических испытаниях при сухой форме кошачьего инфекционного перитонита [15]. Об аналогичных свойствах ГП ранее также сообщалось в отечественных публикациях [11].

Выводы

Препарат ГП обладает выраженным противовирусным действием, проявляющимся в отношении герпесвирусов ВПРК, ВПР КРС и ВБА в культуре *in vitro*.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Анна В. Измestьева и Анастасия В. Измestьева являются также сотрудниками ООО «ГамаВетФарм», являющегося производителем лекарственного препарата для ветеринарного применения Гамапрен®.

Библиография

- Васильев, А.Н. Противовирусная и иммуномодулирующая активность полипренилфосфатов при вирусных инфекциях / А.Н. Васильев, С.В. Ожерелков, В.В. Козлов, А.В. Пронин, А.В. Санин, Т.М. Парфёнова, А.В., Измestьева, А.М. Амченкова, Т.Н. Кожевникова, Т.Н. Степанова, А.Н. Наровлянский // Антибиотики и химиотерапия. — 2008. — Т. 53. — №3-4. — С. 3–8.
- Глотова, Т.И. Противовирусная активность нового химического соединения / Т.И. Глотова, В.Н. Сильников, Л.С. Королева, О.В. Кунгурцева, В.Л. Тихонов, А.Г. Глов // Российский ветеринарный журнал. СХЖ — 2012. — №1. — с. 22–24
- Глотова, Т.И. Противовирусная активность нового средства Гамапрен в отношении вируса ринотрахеита кошек / Т.И. Глотова, А.Г. Гло-

- тов, В.В. Русских, Т.Б. Тугунова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки — 2008. — № 10. — С. 63–68.
4. Измestьева, А.В. Иммуномодулирующая и противовирусная активность морапренилфосфатов (МПФ) / А.В. Измestьева, А.В. Саличев, М.В. Мезенцева, Л.К. Березина, А.А. Ольшанская, А.М. Амченкова, И.К. Зубашев, В.С. Козлов, С.В. Ожерелков, А.В. Пронин, А.В. Санин, А.Н. Наровлянский // Мед. иммунол. — 2011. — Т.1 3. — №4-5, — С. 522–523.
 5. Кожевникова, Т.Н. Морапренилфосфаты подавляют размножение вируса энцефаломиелиита Тейлера и накопление вирусного белка VP3 в чувствительных культурах клеток ВНК-21 и P388D1 / Т.Н. Кожевникова, Е.Г. Викторова, В.Г. Козлов, А.Н. Наровлянский, А.В. Санин, А.В. Пронин, С.В. Ожерелков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. — №3. — С. 26–30.
 6. Кожевникова, Т.Н. Влияние препаратов гамапрен и фоспренил, созданных на основе полипренолов растительного происхождения, на продукцию некоторых регуляторных цитокинов в норме и при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей / Т.Н. Кожевникова, С.В. Ожерелков, А.В. Измestьева, В.Ю. Санина, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, А.В. Санин // Российский иммунологический журнал. — 2008. — Т. 11. — №2-3. — С. 250.
 7. Наровлянский, А.Н. Противовирусная активность полипренилфосфатов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гепатита С in vitro / А.Н. Наровлянский, П.Г. Дерябин, А.М. Седов, А.В. Санин, А.В. Пронин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2 012. — №5. — С. 80–84.
 8. Русских, В.В. Ринотрахеит кошек: клинико-эпизоотологические аспекты, противовирусная активность препаратов/ В.В. Русских: дис. ... кандидата ветеринарных наук, — Новосибирск [Место защиты: Ин-т эксперим. ветеринар. Сибири и Дал. Востока], 2009. — 131 с.
 9. Санин, А.В. Применение Гамапрена при лечении вирусных инфекций у кошек / А.В. Санин, С.Л. Савойская, И.К. Васильев, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, Гордеева Е.В. // Ветеринария Кубани. — 2009. — №6. — С. 29–30.
 10. Санин, А.В. Иммуномодуляторы в ветеринарной практике — применение и противоречия / А.В. Санин, А.Н. Наровлянский, С.В. Ожерелков, А.В. Пронин, В.Ю. Санина // Ветеринарная клиника. — 2008. — №10. — С. 10–12.
 11. Фурман, И.М. Применение препаратов на основе растительных полипренолов при различных формах кошачьего инфекционного перитонита / И.М. Фурман, И.К. Васильев, А.Н. Наровлянский, А.В. Пронин, А.В. Санин // Российский ветеринарный журнал. МДЖ. — 2010. — №3. — С. 42–44.
 12. Gaskell, R.M. Feline Respiratory Disease / R.M. Gaskell, S. Dawson, A. Radford / In Infectious Diseases of the Dog and Cat. — St.Louis: Elsevier Saunders, 2012. — pp. 151–164.
 13. Looker, K.J. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection / K.J. Looker, G.P. Garnett, G.P. Schmid // Bulletin of the World Health Organization. — October 2008. — No. 86(10). — pp. 805–812
 14. Legendre, A.M. Polyprenyl Immunostimulant in Feline Rhinotracheitis: Randomized Placebo-Controlled Experimental and Field Safety Studies / A.M. Legendre, T. Kuritz, R.E. Heidel, V.M. Baylor // Front. Vet Sci. — 27 February 2017. Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.000024>.
 15. Legendre, A.M. Polyprenyl Immunostimulant Treatment of Cats with Presumptive Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis / A.M. Legendre, T. Kuritz, G. Galyon, V.M. Baylor, R.E. Heidel // Front Vet Sci. — 2017 Feb. — No. 14(4). — pp. 7. Режим доступа <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00007>
 16. Thomasy, S.M. A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus-1 / S.M. Thomasy, D.J. Maggs // Vet Ophthalmol. — 2016. — No. 19 (Suppl 1). — pp. 119–130.

References

1. Vasil'ev A.N., Ozherelkov S.V., Kozlov V.V., Pronin A.V., Sanin A.V., Parfjonova T.M., Izmet'seva A.V., Amchenkova A.M., Kozhevnikova T.N., Stepanova T.N., Narovljanskij A.N, Protivovirusnaja i immunomodulirujushhaja aktivnost' poliprenilfosfatov pri virusnyh infekcijah, *Antibiotiki i himioterapija*, 2008, Vol. 53, No. 3-4, pp. 3–8.
2. Glotova T.I., Sil'nikov V.N., Koroleva L.S., Kungurceva O.V., Tihonov V.L., Glotov A.G., Protivovirusnaja aktivnost' novogo himicheskogo soedinenija, *Rossiiskij veterinarnyj zhurnal.SHZh*, 2012, No. 1, pp. 22–24.
3. Glotova T.I., Glotov A.G., Russkih V.V., Tugunova T.B., Protivovirusnaja aktivnost' novogo sredstva Gamapren v otnoshenii virusa rinotraheita koshek, *Sibirskij vestnik sel'skhozajstvennoj nauki*, 2008, No. 10, pp. 63–68.
4. Izmet'seva A.V., Salichev A.V., Mezenceva M.V., Beregina L.K., Ol'shanskaja A.A., Amchenkova A.M., Zubashev I.K., Kozlov V.S., Ozherelkov S.V., Pronin A.V., Sanin A.V., Narovljanskij A.N., Immunomodulirujushhaja i protivovirusnaja aktivnost' moraprenilfosfatov (MPF), *Med. immunol.*, 2011, Vol. 13, No. 4-5, pp. 522–523.
5. Kozhevnikova T.N., Viktorova E.G., Kozlov V.G., Narovljanskij A.N., Sanin A.V., Pronin A.V., Ozherelkov S.V. Moraprenilfosfaty podavljajut razmnozhenie virusa jencefalomielita Tejlера i nakoplenie virusnogo belka VP3 v chuvstvitel'nyh kul'turah kletok BHK-21 i P388D1, *Zh. mikrobiologii, ehpidemologii i immunobiologii*, 2007, No. 3, pp. 26–30.
6. Kozhevnikova T.N., Ozherelkov S.V., Izmet'seva A.V., Sanina V.Ju., Narovljanskij A.N., Pronin A.V., Sanin A.V., Vlijanie preparatov gamapren i fosprenil, sozdannyh na osnove poliprenolov rastitel'nogo proishozhdenija, na produkciju nekotoryh reguljatornyh citokinov v norme i pri jeksperimental'nom kleshhevom jencefalite u myshej, *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*, 2008, Vol. 11, No. 2-3, pp. 250.
7. Narovljanskij A.N., Derjabin P.G., Sedov A.M., Sanin A.V., Pronin A.V. Protivovirusnaja aktivnost' poliprenilfosfatov pri jeksperimental'noj infekcii, вызванной вирусом гепатита S in vitro, *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*, 2012, No. 5, pp. 80–84.
8. Russkih V.V., Rinotraheit koshek: kliniko-jepizootologicheskie aspekty, protivovirusnaja aktivnost' preparatov (*Rhinotracheitis cats: clinical and epidemiological aspects, the antiviral activity of the preparations*), Candidate thesis in veterinary sciences, 2009, Novosibirsk, [Mesto zashity: In-t jeksperim. veterinar. Sibiri i Dal. Vostoka], 131 p.
9. Sanin A.V., Savojskaja S.L., Vasil'ev I.K., Narovljanskij A.N., Pronin A.V., E.V. Gordeeva, Primenenie Gamaprena pri lechenii virusnyh infekcij u koshek, *Veterinarija Kubani*, 2009, No. 6, pp. 29–30.
10. Sanin A.V., Narovljanskij A.N., Ozherelkov S.V., Pronin A.V., Sanina V.Ju., Immunomoduljatory v veterinarnoj praktike — primenenie i protivorechija, *Veterinarnaja klinika*, 2008, No. 10., pp. 10–12.
11. Furman I.M., Vasil'ev I.K., Narovljanskij A.N., Pronin A.V., Canin A.V. Primenenie preparatov na osnove rastitel'nyh poliprenolov pri razlichnyh formah koschach'ego infekcionnogo peritonita, *Rossiiskij veterinarnyj zhurnal. MDZh*, 2010, No. 3, pp. 42–44.
12. Gaskell R.M., Dawson S., Radford A., Feline Respiratory Disease, 4th ed. In Infectious Diseases of the Dog and Cat: Greene C.E., editor, St.Louis, Elsevier Saunders, 2012, pp. 151–164.
13. Looker K.J., Garnett G.P., Schmid G.P., An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection, *Bulletin of the World Health Organization*, October 2008, No. 86(10), pp. 805–812.
14. Legendre A.M., Kuritz T., Heidel R.E., Baylor V.M., Polyprenyl Immunostimulant in Feline Rhinotracheitis: Randomized Placebo-Controlled Experimental and Field Safety Studies, *Front. Vet Sci.*, 27 February 2017, <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.000024>.
15. Legendre A.M., Kuritz T., Galyon G., Baylor V.M., Heidel R.E. Polyprenyl Immunostimulant Treatment of Cats with Presumptive Non-Effusive Feline Infectious Peritonitis, *Front Vet Sci.*, 2017 Feb, No. 14(4), p. 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00007>.
16. Thomasy S.M., Maggs D.J., A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus-1, *Vet Ophthalmol.*, 2016, No. 19(Suppl 1), pp. 119–130.

ABSTRACT

A.V. Sanin¹, A.N. Narovljanskij¹, A.V. Pronin¹, V.Yu. Sanina¹, T.N. Kozhevnikova¹, Anna V. Izmet'eva¹, Anastasiya V. Izmet'eva¹, A.D. Agafonova¹, I.K. Zubashev¹, S.V. Ozherelkov², R.V. Belousova³.

¹ Gamaleya Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology (18, Gamaleya str., Moscow, 123098).

² Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune- and Biological products of RAS F (8/1, village of Institute of poliomyelitis, Moscow settlement, Moscow, 108819).

³ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin (23a, Ac. Skryabin str., Moscow, 109472).

Experimental Study of Gamapren Antiviral Activity against Herpes Simplex Virus *in vitro*. Viruses of the herpes group cause a number of diseases in pets, including feline infectious rhinotracheitis and Aujeszky's disease. Despite the fact that currently a sufficiently large number of immunomodulators and antiviral agents are used for the treatment and prevention of herpesviral infections, the search of effective therapeutic agents remains an urgent task. It is obvious that such medications should not only suppress the reproduction of the herpes virus and contribute to the correction of viral-induced immunodeficiency, but also meet safety requirements.

The aim of the investigation was to study the effect of Gamapren (GP), the active ingredient of which is phosphorylated polyprenols isolated from mulberry leaves, on the reproduction of various herpesviruses and the maturation of viral proteins *in vitro*.

It is shown that GP is able to inhibit the reproduction of herpes viruses and maturation of viral proteins in cell culture. Thus, GP at a dose of 200 µg/ml suppressed the maturation of feline rhinotracheitis virus proteins in the sensitive culture of CRFK cells. Also, GP at a dose of 100 µg/ml suppressed the reproduction of infectious bovine rhinotracheitis virus in the bovine lung embryo cell culture about 100-fold. Also observed was inhibition of the viral cytopathogenic action. In addition, GP significantly reduced the «harvest» of the virus in sensitive cell culture.

In yet another protocol we studied the effect of GP on the reproduction of Aujeszky's disease virus and shown that GP inhibited its reproduction in the sensitive cell culture by 2.25 Ig CPD50/ ml.





Thus, in the present work we demonstrated the antiviral effect of GP, which is manifested *in vitro* against 3 different herpes viruses, 2 of which (feline rhinotracheitis virus and Aujeszky's disease virus) inflict diseases in cats.

Keywords: antiviral medicines, feline herpesvirus infections, feline rhinotracheitis virus, gamapren, the Aujeszky's disease virus, viral protein accumulation, the reproduction of viruses, cell culture.

ГАМАПРЕН



Лечение и профилактика вирусных инфекций!

-  Эффективен на любой стадии заболевания
-  Обладает прямой противовирусной активностью
-  Подтвержденная безопасность
-  Удобство применения. Возможно выпаивание

GAMAPREN.RU



Одобрено учеными ФГБУ
"НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России

Оценка эффективности препарата имидаклоприд 10%/моксидектин 2,5% для спот-он нанесения (Адвокат®) в отношении взрослых особей *Dirofilaria repens* у экспериментально зараженных собак

Г. Петри¹, М. Генки², Х. Шмидт³.

¹ Bayer Animal Health GmbH (51381 г. Леверкузен, Германия).

² Миланский университет (20133 г. Милан, Италия).

³ BioMedVet Research GmbH (29664 г. Вальсроде, Германия).

Целью данного исследования была оценка эффективности препарата имидаклоприд 10%/моксидектин 2,5% для спот-он нанесения (Адвокат®, «Байер») в отношении взрослых особей *Dirofilaria repens*. По результатам исследования был сделан вывод об эффективности и безопасности шестикратной ежемесячной обработки препаратом имидаклоприд/моксидектин для спот-он нанесения в отношении взрослых особей *D. repens*, которая представляет собой вариант профилактики дальнейшего зоонотического распространения этого паразита.

Ключевые слова: Адвокат® для собак, *Dirofilaria repens*, дирофиляриоз, moxidectin.

Сокращения: ДИ — день исследования

Введение

До недавнего времени в продаже отсутствовали препараты с активностью против взрослых особей *D. repens*. Удаление взрослых гельминтов хирургическим путем проводится при их локализации в подкожных узелках, но не в глубоких тканях или даже висцеральных полостях тела. Кроме того, обнаружить гельминтов под кожей может быть непросто, так как отмечается тенденция паразитов к изменению местоположения.

Единственным лицензированным активным средством против взрослых особей сердечных дирофилярий являлся меларсомин, препарат мышьяка, для достаточной эффективности которого требуется повторное внутримышечное введение. В то время как в некоторых случаях зарегистрировано применение меларсомина против паразитирующих в коже гельминтов [1], эффективность препарата против *D. repens* не была подтверждена в клинических исследованиях.

Результаты исследований по оценке микрофилярицидных свойств имидаклоприда/моксидектина для точечного нанесения продемонстрировали длительное подавление микрофиляремии, что позволяет также предположить его способность уничтожать *D. repens* в стадии взрослых особей [2].

Цель исследования

Целью данного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного лабораторного исследования была оценка эффективности препарата имидаклоприд 10%/моксидектин 2,5% для точечного нанесения (Адвокат®, «Байер») в отношении взрослых особей *Dirofilaria repens*.

Материалы и методы

Каждая из 24 собак породы бигль была экспериментально заражена в ДИ 0 примерно 75 инфицирующими личинками *D. repens* [3]. Лечение было начато на 228-й день исследования у 21 собаки после подтверждения патентного периода заболевания с использованием модифицированного теста Кнотта. 11 собак в течение 6 месяцев ежемесячно обрабатывали имидаклопридом и моксидакстином в минимальной терапевтической дозе (10 мг/кг имидаклоприда и 2,5 мг/кг моксидакстина), 12 контрольных собак получали плацебо. Примерно через месяц после последней обработки всех собак подвергли эвтаназии и проводили вскрытие с целью обнаружения гельминтов *D. repens*.

Результаты

У 11 контрольных собак обнаружены живые взрослые особи *D. repens* (диапазон — 2...11, геометрическое среднее значение — 5,44). У 8 из 11 собак, обработанных препаратом имидаклоприд и моксидакстин, живые гельминты не обнаружены. Число живых гель-

минтов сократилось на 96,2 % (диапазон — 0...1, геометрическое среднее значение — 0,21). Большая часть погибших гельминтов была инкапсулирована и подверглась дегенерации (рис. 1, 2).

После первой обработки результаты теста Кнота были отрицательными у всех собак, обработанных препаратом имидаклоприд и моксидектин; у 10 собак данный статус сохранялся до окончания исследования. У одной собаки в четырех исследованиях было обнаружено небольшое число микрофилярий (1 и 4/мл), однако перед вскрытием результат теста был отрицательным. Обработка препаратом хорошо переносилась всеми участвовавшими в исследовании животными. По результатам исследования был сделан вывод об эффективности и безопасности шестикратной ежемесячной обработки препаратом имидаклоприд/моксидектин для точечного нанесения в отношении взрослых особей *D. repens*.

Заключение

Точечное нанесение является удобным методом применения, и, следовательно, препарат имеет потенциал для способствования соблюдению владельцами собак стандартов защиты животных в эндемичных районах и лечения собак, зараженных *D. repens*, даже при бессимптомной инфекции. Устранение паразита из резервуара имеет огромное значение для предотвращения дальнейшего распространения заболевания и защиты как животных, так и человека, от заражения.

References

1. Baneth G., Volansky Z., Anug Y., Favia G., Bain O., Goldstein R.E., Hararus S., *Dirofilaria repens* infection in a dog: diagnosis and treatment with melarsomine and doramectin, *Vet Parasitol*, 2002, No. 105, pp. 173–178.
2. Fok E., Jacso O., Szabeni Z., Gyorffy A., Sukosd L., Lukacs Z., Schaper R., Elimination of *Dirofilaria* (syn. *Nochtiella*) *repens* microfilariae in dogs with monthly treatments of moxidectin 2.5 %/imidacloprid 10 % (Advocate, Bayer) spot on, *Parasitol Res*, 2010, No. 106, pp. 1141–1149.
3. Genchi M., Pengo G., Genchi C., Efficacy of moxidectin microsphere sustained release formulation for the prevention of subcutaneous filarial (*Dirofilaria repens*) infection in dogs, *Vet Parasitol*, 2010, No. 170, pp. 167–169.

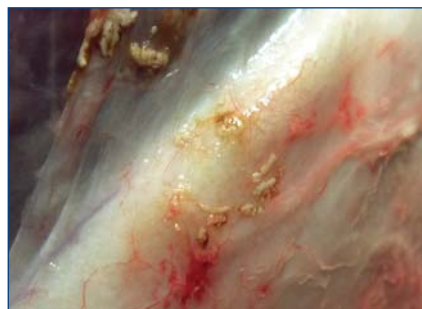


Рис. 1.
Погибшая
взрослая особь
D. repens в капсуле
на мышечной фасции
Fig. 1. Dead adult
D. repens in a capsule
on the muscle fascia



Рис. 2.
Останки погибшей
взрослой особи
D. repens на мышечной
фасции
Fig. 2. Remains of
a dead adult *D. repens*
on muscle fascia

ABSTRACT

G. Petry¹, M. Genchi², H. Schmidt³.

¹ Bayer Animal Health GmbH (Leverkusen, Deutschland, 51381).

² Milan university (Italy, Milan, 20133).

³ BioMedVet Research GmbH (Walsrode, Deutschland, 29664).

Evaluation of the Efficacy of Imidacloprid 10 %/Moxidectin 2.5 % (w/v) Spot-on (Advocate®, Bayer) against Adult *Dirofilaria repens* in Experimentally Infected Dogs.

This study aimed to evaluate the efficacy of imidacloprid 10 %/moxidectin 2.5 % (w/v) spot-on (Advocate®, Bayer) against adult *Dirofilaria repens* in a blinded, placebocontrolled randomised laboratory study. It is concluded that six consecutive monthly treatments with imidacloprid/moxidectin spot-on are effective and safe against adult *D. repens* and provide an option for preventing the further spread of this zoonotic parasite.

Keywords: Advocate® dogs, *Dirofilaria repens*, dirofilariasis, moxidectin.

О ввозе на территорию Российской Федерации собак и кошек, постоянно проживающих с владельцами, для личного пользования в количестве не более двух голов

Ветеринарные требования при ввозе на территорию Евразийского экономического союза, в том числе и Российской Федерации, собак и кошек установлены главой 15 Единых ветеринарных (ветеринарно-санитарных) требований, предъявляемых к товарам, подлежащим ветеринарному контролю (надзору), утвержденных Решением Комиссии Таможенного союза от 18 июня 2010 года № 317. С указанными требованиями можно ознакомиться на официальном сайте Евразийской экономической комиссии (<http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehntreg/depsanmer/regulation/Pages/Veterinarno-sanitarnye-meri.aspx>).

Если Вы планируете ввезти в Российскую Федерацию своих собак или кошек в количестве не более двух голов, то Вам необязательно перед выездом проводить карантинирование животных и не требуется получать какие-либо разрешения на ввоз этих животных в Россию при условии, что они сопровождаются международным паспортом, в котором имеется отметка компетентного органа (официального ветеринарного врача) о проведении клинического осмотра в течение пяти дней перед отправкой, а также о том, что не позднее чем за 20 дней до отправки животные вакцинированы, если они не были привиты в течение последних 12 месяцев:

- собаки — против бешенства, чумы плотоядных, гепатита, вирусного энтерита, парво- и аденовирусных инфекций, лептоспироза;

- кошки — против бешенства и панлейкопении.

Также животные могут сопровождаться ветеринарным сертификатом формы № 15 (<http://www.fsvps.ru/fsvps/importExport/pets.html>), с некоторыми особенностями оформления которого можно ознакомиться на сайте Россельхознадзора <http://www.fsvps.ru/fsvps/laws/4177.html>.

При ввозе на территорию России переоформление международного ветеринарного паспорта на ветеринарные сопроводительные документы Российской Федерации не требуется. Животные в сопровождении международного паспорта могут следовать по территории Российской Федерации до места назначения.

Обращаем внимание, что не допускается ввоз в Российскую Федерацию собак, кошек и хорьков, не вакцинированных против бешенства, в том числе «по возрасту» (письмо разъяснение). Также в настоящее время требованиями установлена необходимость вакцинации животных каждые 12 месяцев, в связи с чем в Российскую Федерацию не могут быть ввезены животные, вакцинированные от бешенства вакциной со сроком ревакцинации, превышающим 12 месяцев, если с момента вакцинации прошло 12 месяцев и более.

<http://www.fsvps.ru/fsvps/importExport/pets/importPetsNoMore2.html>

Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора в отношении лекарственных препаратов для ветеринарного применения

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору информирует о государственной регистрации Минюстом России 28 марта 2018 года приказа Россельхознадзора от 11 января 2018 года «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора в отношении лекарственных препаратов для ветеринарного применения» (<http://www.fsvps.ru/fsvps/laws/5668.html>) (регистрационный № 50537) (далее — Приказ).

Приказ опубликован на Официальном интернет-портале правовой информации 29.03.2018 и доступен для скачивания по ссылке: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201803290004>, (вступает в силу по истечении десяти дней после дня официального опубликования).

Приказ разработан Россельхознадзором в соответствии с частью 2 статьи 64 Федерального закона от

12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Приказ регламентирует и устанавливает следующее:

- работу по установлению связи между применением лекарственного препарата и возникновением неблагоприятной реакции;
- порядок предоставления в Россельхознадзор данных о неблагоприятных реакциях в соответствии с рекомендуемым образцом, по перечню представляемых сведений, а также сроки анализа периодических отчетов, предоставляемых держателями регистрационных удостоверений.

<http://www.fsvps.ru/fsvps/news/25852.html>

Особенности дентиции у собак

В.В. Фролов, доктор биологических наук, профессор кафедры Частного права и экологической безопасности, **Ю.В. Бочкарева**, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент кафедры Частного права и экологической безопасности.

Саратовский социально-экономический институт (филиал) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова (ФГБОУ ВО РЭУ им. Г.В. Плеханова)» (410003, Саратов, ул. имени А.Н. Радищева, д. 89).

Дентиция — прорезывание зубов (молочных или постоянных) — сложный физиологический процесс, направленный на формирование зубочелюстного аппарата. Дентиция у собак подчиняется определенным закономерностям развития органов полости рта, сложившимся не только в процессе филогенеза, но и вследствие доместикации этих животных.

Ключевые слова: дентиция, генерация зубов, ветеринарная стоматология, зубочелюстной аппарат, молочные и постоянные зубы.

Введение

Значение ротовой полости для животных огромно: она выполняет множество функций (имеет полифункциональное назначение), в том числе участвует в поддержании здоровья организма.

Согласно фило- и онтогенетическим исследованиям, а также результатам изучения влияния доместикации, ротовая полость у современных собак — это сложная анатомо-морфологическая область, претерпевшая длительный процесс формирования в натальный и постнатальный периоды, характеризующиеся определенными, строго последовательными этапами. Такой сложный путь формирования имеет ряд рисков эндогенного и экзогенного характера, способных приводить к нарушениям в одном или нескольких структурно-функционально-зависимых периодах орального становления.

В специализированной литературе многие аспекты указанного развития хорошо освещены. Однако некоторые вопросы не получили должного разрешения. Один из таких, до конца не освещенных вопросов — особенности дентиции и ее нарушения у собак.

Этапы одонтогенеза

Дентиция (dentitio; лат. dens, dentis зуб) — это физиологический процесс прорезывания (появления) коронок зубов из толщи десны в полость рта, характеризующийся очень сложными морфологическими изменениями не только в полости рта, но также в твердых и мягких тканях десны. Дентиция служит тем фундаментом, на котором в дальнейшем развиваются не только все генерации зубов, но и жевательный аппарат в целом. От того, как протекает прорезывание зубов, зависит качество и состояние прикуса, постановка зубов, наличие ретенции, полиодонтии, олигодонтии и прочее.

На качество дентиции влияет множество факторов. Однако сценарий прорезывания зубов запускается задолго до начала видимого процесса, а именно — в период внутриутробного развития организма, когда происходят основные этапы одонтогенеза.

По полученным данным одонтогистогенеза, формирование всего зубочелюстного аппарата начинается с так называемой зубо-десневой, или зубной, пластинки, которая представляет собой утолщенную эпителиальную полоску подковообразной формы, располагаю-

щуюся в десневой области обеих челюстей. У эмбрионов различных пород собак эта пластинка имеет разную форму: у долихоцефалов она удлинненно-суженная, у брахицефалов, наоборот, укорочено-расширенная [3].

В зависимости от породы собак, но обычно на четвертой-пятой неделе развития эпителий этой пластинки врастает в мезенхиму челюстных закладок и, приподнимаясь в виде так называемых зубных валиков, выдавливается в сторону полости рта, где появляется углубление — зубная бороздка. Эпителий, врастающий из зубной полоски в мезенхиму, образует полосы, идущие в язычном направлении. На них начинают формироваться эпителиальные выступы — эмалевые узлы, образованные скоплениями клеток, которые со временем приобретают вид вогнутых колпачков, посредством эпителиальной полосы связанных с зубной пластинкой. Эти колпачки являются зачатками эмалевых органов, из которых в последующем и развиваются собственно зубы. Их число соответствует числу молочных и постоянных зубов. Нарушение развития эмалевых органов, как и единичное их отсутствие в дальнейшем вызывает комплексные проблемы всего зубочелюстного аппарата или, в лучшем случае, приводит к отсутствию одного или нескольких молочных (постоянных) зубов [1, 4]. В дальнейшем окончательно формируются не только все элементы скелета зубов, но и жевательный аппарат в целом. Изменяется количество и качество клеток, образуются их слои, что приводит к возникновению зубной пульпы, дентина, цемента и эмали.

Это равномерное развитие зуба как органа прекращается при формировании его коронки и корня. Когда процесс гистогенеза зубной эмали окончательно завершается и начинается прорезывание зубов, на зубной поверхности слой амелобластов временно сохраняется в течение первого месяца жизни щенка в виде так называемой кутикулы, или кожицы, зуба. После окончания прорезывания зуба она теряет целостность и постепенно исчезает. Таким путем сначала образуется коронка зуба.

Развитие корней начинается сразу же после рождения животного. Этот процесс характерен не только для молочных зубов, но и для постоянных.

На отростках зубной пластинки, от которых отщепились эмалевые органы, образуются закладки новых эмалевых органов, предназначенные для зубов постоянных. Края эмалевых органов, в которых переплетаются внутренние и наружные амелобласты, растут и удлиняются в виде эпителиального влагиалища, направленного к будущему зубному корню. Под эпителиальным влагиалищем на стороне зубной пульпы образуется слой одонтобластов, которые затем вдоль

нее выделяют шейный и коренной дентин. Клетки внутреннего слоя соединительнотканного зубного фолликула, который на данной стадии развития покрывает всю зубную закладку, дифференцируются в цементобласты и располагаются снаружи по отношению к коренному дентину. В области шейки и корня зуба эти последние образуют вещество, по своему составу подобное веществу кости — зубной цемент. Эпителиальное влагалище, берущее начало из амелобластов, служит как бы ориентиром при развитии корня и сохраняется в течение длительного периода в качестве ростовой зоны. Оно определяет форму и число корней [5].

Зачатки как молочных, так и постоянных зубов закладываются уже во время внутриутробной жизни, а именно в удлиненных отростках зубной полоски под эмалевыми органами молочных зубов. Их развитие происходит в принципе так же, как и развитие зубов молочных. Зачатки постоянных зубов располагаются ближе к языку (нёбу), чем зачатки молочных зубов. Это как раз и объясняет проявление клинической картины ложной полиодонтии, когда ряд молочных резцов располагается вестибулярно, а постоянных — медиально (рис.).

В связи с этим собаку можно назвать дифиодонтом, то есть видом, имеющим две дентиции, в то время как у некоторых низших позвоночных наблюдается несколько последующих смен (полифиодонтия). И, наоборот, существуют животные лишь с одной дентицией (монофиодонтия).

Если рассматривать зубы с учетом их дентиции, то их можно разделить на две группы: с двумя периодами собственного прорезывания и одним периодом. К первой категории относятся резцы, клыки, вторые, третьи и четвертые премоляры, а ко второй — первые премоляры и моляры.

Дентицию можно классифицировать на два этапа — предгенерационный (или преддентицию), в котором идет финальная подготовка к прорезыванию зубов и собственно дентицию (прорезывание) молочных и постоянных зубов.

Предгенерационный период служит продолжением одонтогенеза, в нем формируются зубы молочной генерации и одновременно продолжают развиваться зубы постоянной генерации. Характерная черта этого периода — все анатомо-физиологические процессы, протекающие внутри десны, проявятся при окончательном формировании всего зубочелюстного аппарата.

Прорезывание зубов делится на два этапа. Первый этап — молочная дентиция, когда на поверхности десен появляются зубы первой генерации. Вторым этапом характеризуется тем, что на месте выпавших молочных зубов становятся постоянные зубы.

Дентицию можно представить как процесс перемещения зуба из места его закладки и развития внутри челюсти в полость рта — с появлением коронки. У щенят, с учетом породных вариаций, она начинается примерно с 3-недельного возраста и длится до 1,5...2-месячного возраста. К этому времени у зубов сформирована только коронка, а корни только начинают образовываться. В момент появления зубов ткани десны атрофируются на том участке, где испытывают давление со стороны апикальной части коронки прорезывающегося зуба. Редуцированный эмалевый эпителий внедряется в слизистую оболочку полости рта и создает канал, позволяющий острому кончику эмали прорезываться через слизистую оболочку в полость рта. По окончании прорезывания эпителий десны в области шейки зуба срастается с кутикулой эмали, образуется эпителиальное прикрепление. В месте прорезыва-



Рис. Йоркширский терьер, возраст 7 месяцев. Ложная полиодонтия фронтальных зубов

Fig. Yorkshire terrier, age 7 months. False polydentia of front teeth

ния зуба в собственной пластинке слизистой оболочки десны отмечается лейкоцитарная инфильтрация [1, 2, 5].

На процесс прорезывания зуба дополнительно влияют следующие факторы, которые могут приводить к определенным нарушениям:

- усиленный рост корня молочного зуба;
- повышение гидростатического давления в периапикальной зоне или в пульпе прорезаемого зуба,
- перестройка костной ткани альвеолярного отростка (резорбция кости и ее аппозиционный рост),
- тяга (сила напряжения/выдавливания) резко разросшегося периодонта.

Из всех указанных причин формирование корня — самый важный этиологический фактор прорезывания зуба. При образовании корня эпителиальное корневое влагалище индуцирует дифференцировку мезенхимных клеток с внутренней стороны в одонтобласты, что определяет особенности формы корня. Однако места для развития корня недостаточно. Свободное пространство создается за счет того, что коронка выталкивается вверх через слизистую оболочку.

По последним представлениям, дентицию молочного зуба можно рассматривать как процесс движения органа из одной точки в другую, который выражается в скоординированном росте зубов, альвеолярных отростков и самих челюстей животного. В период прорезывания зубы совершают движения в различных направлениях, среди которых можно выделить следующие:

- вертикальное (аксиальное) движение в направлении длинной оси зуба;
- движение в дистальном, медиальном, язычном или вестибулярном направлении (изменение положения в челюсти);
- вклинивание (боковое движение);
- ротация — движение вокруг продольной оси зуба.

Благодаря указанным движениям сохраняется необходимое отношение зубных зачатков к краю развивающегося альвеолярного отростка челюсти, что является необходимым условием для успешного завершения прорезывания зуба. В ходе прорезывания зуб продвигается в челюсти значительный путь, во время которого изменяются ткани, окружающие зуб; развивается корень зуба; перестраивается альвеолярная кость; развивается и перестраивается периодонт.

Как отмечалось выше, в соединительной ткани десны, лежащей на пути движения прорезывающегося зуба, проис-

ходят регрессивные изменения, связанные с давлением зуба на ткань. Эти изменения вызывают локальную ишемию десны с последующей ее атрофией и резорбцией. Редуцированный эмалевый эпителий, покрывающий коронку зуба (образован наружным и промежуточным слоями эмалевого органа, а также энамелобластами, закончившими выработку эмали), выделяет лизирующие ферменты, дополнительно способствующие разрушению соединительной ткани, отделяющей молочный зуб от эпителия полости рта. Приближаясь к эпителию, выстилающему полость рта, эмалевый эпителий пролиферирует и в дальнейшем сливается с ним. Эпителий полости рта над коронкой зуба дегенерирует и через образовавшееся отверстие коронка прорезывается в полость рта, при этом кровотечение отсутствует, так как коронка продвигается через высланный эпителием канал. Проникнув в ротовую полость, коронка продолжает выходить из десны, пока не займет окончательное положение в жевательной плоскости, встретившись с коронкой своего антагониста. Редуцированный эмалевый эпителий остается прикрепленным к эмали непрорезавшейся части коронки, где он называется первичным эпителием прикрепления. В дальнейшем он замещается вторичным эпителием прикрепления, который является частью эпителия десны.

Регрессивные изменения в соединительной ткани, окружающей прорезывающийся зуб, происходят одновременно с интенсивным развитием его корня за счет одонтобластов, продуцирующих дентин, и эктомезенхимных клеток зубного мешочка, дифференцирующихся в цементобласты, которые откладывают цемент поверх дентина корня. Одновременно наблюдают рост волокон периодонта и перестройку альвеолярной кости. Интенсивное отложение костной ткани в одних участках сочетается с ее активной резорбцией в других. Выраженность этих изменений варьируется в течение всего времени прорезывания и неодинакова в разных группах молочных зубов.

Костная ткань откладывается на тех участках костной лунки, в сторону от которых зуб смещается, а на участках, по направлению к которым зуб мигрирует, наблюдают обратный процесс — резорбцию. Рассасывание костной ткани освобождает место растущему зубу, ослабляя сопротивление на пути его движения. Отложение кости обычно проявляется образованием костных трабекул, разделенных широкими промежуточками. В резцах участками усиленного отложения костных балок являются дно и язычная поверхность альвеолы, что указывает на смещение этих зубов в сторону губ при прорезывании. Костная ткань в премолярах откладывается на дне и дистальных стенках зубной ячейки, что свидетельствует об их дополнительном медиальном смещении при осевом движении в ходе прорезывания. В многокорневых зубах отложение костных балок наиболее интенсивно происходит в области будущей межкорневой перегородки.

В последнее время преобладает мнение о ведущей роли периодонта в механизмах прорезывания зубов. Тяга периодонта может быть обусловлена синтезом коллагена, сопровождающимся укорочением пучков волокон, а также сократительной активностью миофибробластов. Нарушение развития периодонта или его повреждение останавливает прорезывание зуба.

Встречается неполное прорезывание зуба, когда после появления части коронки процесс останавливается; клинически это выражается в виде полуретенции, что чаще всего связано со сращением корня зуба с костной альвеолой [5].

Заключение

Процесс формирования зубов и их появления в ротовой полости у собак весьма сложен и многоступенчат. Изменение сроков одонтогенеза на любом из этапов всегда приводит к различным нарушениям формирования всего зубочелюстного аппарата. В этом случае очень легко проследить причинно-следственные связи, приводящие к оральным патологиям, в том числе тем, что проявятся в будущем (путем образования факторов риска развития той или иной болезни, а также в виде предрасположенности к хроническим заболеваниям).

Несомненно, доместикация с интенсивным выведением новых пород собак создает все предпосылки к возможному увеличению количества изменений дентиции со всеми негативными последствиями для ротовой полости и организма в целом. Это очень четко прослеживается в практической деятельности ветеринарного стоматолога, особенно у собак карликовых и мелких пород.

Задача современной ветеринарной стоматологии — разработать не только новые методы ранней диагностики нарушений дентиции у щенят, но и алгоритм их лечения.

Библиография

1. Фролов, В.В. Нарушение смены зубов у собак / В.В. Фролов // Материалы XIV международного московского конгресса по болезням мелких домашних животных, 22–24 апреля 2006. — С. 117–118.
2. Фролов, В.В. Мониторинг возрастных особенностей развития оральных заболеваний у собак в Саратове / В.В. Фролов // Ветеринарная медицина домашних животных. — 2006. — Вып. 3. — С. 130–131.
3. Фролов, В.В. Структурные адаптации зубочелюстного аппарата у собак / В.В. Фролов // Морфология. — 2009. — Т. 136. — № 4. — С. 145.
4. Фролов, В.В. Генерации зубов у собак / В.В. Фролов. — Deutschland, Saarbrücken: GmbH & Co.KG, 2016. — 125 с.
5. Фролов, В.В. Особенности частной анатомии постоянных резцов у собак / В.В. Фролов, А. В. Егунова, Ю.В. Бочкарева // Сборник трудов VII Всероссийской межвузовской конференции по ветеринарной хирургии, 24–25.11.2017, Москва. — С. 115–123.

References

1. Frolov V.V., Narushenie smeny zubov u sobak (Disturbance of the replacement of teeth in dogs), Proceedings of the XIVrd Moscow International Congress, 22–24 apr. 2006, pp. 117–118.
2. Frolov V.V., Monitoring vozrastnykh osobennostej razvitiya oral'nykh zabolevanij u sobak v Saratove, Veterinarnaya medicina domashnih zhivotnykh, 2006. — Is. 3, pp. 130–131.
3. Frolov V.V., Strukturnye adaptacii zubochehlyustnogo apparata u sobak, Morfologiya, 2009, Vol. 136, No. 4, pp. 145.
4. Frolov V.V., Generacii zubov u sobak (Generations of teeth in the dogs), Deutschland, Saarbrücken, GmbH & Co.KG, 2016, 125 p.
5. Frolov V.V., Egunova A.V., Bochkareva Y.U.V., Osobennosti chastnoj anatomii postoyannykh rezcov u sobak (Special features of the anatomy of the permanent incisors in dogs), Proceedings of the VII All-Russian intercollegiate conference on the veterinary surgery, 24–25.11.2017, Moscow, pp. 115–123.

ABSTRACT

V.V. Frolov, Y.V. Bochkareva.

Saratov socio-economic Institute (branch) Federal state budgetary educational institution of higher professional education «Russian economic University named after G.V. Plekhanov» (89, Str. named after Radizhshev, Saratov, 410003).

Special Features of Dentition in Dogs. Dentition (milk/deciduous or permanent) is a complex physiological process aimed at the formation of dentoalveolar apparatus. Dentition in dogs is subject to certain laws of development of the oral cavity organs, formed not only in the process of phylogenesis, but also as a result of the domestication of these animals.

Key words: dentition, teething, generation of teeth, veterinary dentistry, dental camera, deciduous and permanent teeth.

ФЕЛИФЕРОН®

ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ИНТЕРФЕРОНА КОШКИ

ЛАУРЕАТ ПРЕМИИ «ВРЕМЯ ИННОВАЦИЙ 2016»
ДИПЛОМ В НОМИНАЦИИ «100 ЛУЧШИХ ИЗОБРЕТЕНИЙ РОССИИ 2016»

Активное вещество препарата Фелиферон® - рекомбинантный интерферон омега кошки, полностью идентичен природному.

Фелиферон® обладает противовирусным, иммуностимулирующим и антипролиферативным действием.



Фелиферон® показан кошкам при:

- терапии вирусного иммунодефицита и лейкемии кошек,
- терапии вирусных, бактериальных и смешанных инфекций (панлейкопении, калицивирозе, герпесвирусном ринотрахеите, хламидиозе, микоплазмозе),
- инфекционных процессах, сопутствующих основному заболеванию,
- иммуносупрессии при антибиотико- или химиотерапии,
- в послеродовой и послеоперационный периоды,
- при вторичных иммунодефицитах.



Препарат разработан при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «Коммерциализация», гос. контракт №352ГКС4/16170 от 03.08.2015.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВЕТЕРИНАРНЫМ ВРАЧОМ.

Панкреалекс® — первый ветеринарный панкреопротектор

С.А. Соколова, ведущий ветеринарный врач Группы компаний «Хелвет» (sokolova@helvet.ru) (юр. адрес: 141707, МО., г. Долгопрудный, ул. Виноградная, д.13; адрес для корреспонденции: 141700, МО., г. Долгопрудный, а/я 43).

Панкреатит — мультисимптомное заболевание МДЖ, сопровождающееся многообразием клинических признаков и характеризующееся сложностью диагностики и подхода к лечению. Наибольшую сложность для ветеринарного врача составляет отсутствие ветеринарных препаратов, влияющих непосредственно на поджелудочную железу, способных снизить дегенеративные процессы, происходящие в клетках и тканях органа. Действие Панкреалекса® направлено непосредственно на ацинарные клетки поджелудочной железы с целью контроля и уменьшения воспаления, что открывает новые возможности в лечении панкреатитов у МДЖ.

Ключевые слова: мелкие домашние животные, панкреатит, лечение, Панкреалекс®

Сокращения: АсАТ — аспаратаминотрансфераза, ДВС-синдром — синдром диссеминированного свертывания, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИЛ — интерлейкин, МДЖ — мелкие домашние животные, ММП — матриксная металлопротеиназа, МТ — масса тела, ПЖ — поджелудочная железа, РДС — респираторный дистресс-синдром, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФНО — фактор некроза опухоли, ЦНС — центральная нервная система, ЦОГ — циклооксигеназа, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, SAPK — stress-activated protein kinases (стресс-активируемые протеинкиназы), SNAP-cPL — canine pancreas-specific lipase (панкреатическая липаза)

Введение

Панкреатит — это нарушение функции ПЖ, сопровождающееся синдромами, при которых собственные ферменты ПЖ активируются непосредственно в железе, вызывая ее деструкцию. Энзимы, токсины, продукты воспаления структур ПЖ, поступая в кровоток, вызывают системную воспалительную реакцию с вовлечением важных органов — сердца, легких, печени, почек, ЦНС, а также атрофию ацинусов и панкреонекроз.

Панкреатит имеет широкое распространение у МДЖ. Генетически к данной проблеме предрасположены некоторые породы как собак — цвергшнауцер (идиопатическая гиперлипидемия цвергшнауцеров), пудель, коккер-спаниель, немецкая овчарка, колли, боксер, так и кошек — сиамская порода. Средний возраст животных с диагнозом панкреатит у собак составляет 6,5...7 лет, у кошек 7...7,5 лет. Кроме породных существует множество других факторов, предрасполагающих к развитию панкреатита, — погрешности питания, связанные с повышенным содержанием жира в рационе; ожирение; гиперлипидемия, вызванная синдромом Кушинга; гипертиреоз, сахарный диабет; прием азатиоприна, эстрогенов, тетрациклина, фуросемида, сульфаниламидов; дуоденальный рефлюкс; обструкция протоков ПЖ; гиперкальциемия, обусловленная неоплазией, гиперпаратиреозом, интоксикацией витамином D; инфекционные агенты; травма, ишемия ПЖ. Взаимосвязь затрагиваемых систем — желудочно-кишечной, респираторной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, иммунной, лимфатической, кровеносной — обуславливает многообразие клинических проявлений панкреатита. Наиболее часто панкреатит сопровождается летаргией; абдоминальгией («поза

богомольца» у собак); рвотой; диареей (преимущественно у собак); иктеричностью (у кошек); лихорадкой (у собак); лихорадкой и гипотермией (у кошек); РДС; ДВС-синдромом; аритмиями. Такое разнообразие клинических проявлений ставит перед врачом-клиницистом сложнейшую задачу по диагностике и лечению панкреатита.

Успешная стратегия лечения панкреатита включает в себя сочетание лечебных манипуляций, связанных с выполнением ряда мероприятий (грамотная аналгезия, инфузионная терапия для коррекции электролитных нарушений, назначение антиэметиков, ингибиторов протонной помпы; антибиотиков; контроля уровня глюкозы в крови, контроля ДВС-синдрома), а в последующем — правильно составленного рациона. Сложность лечения заключается в невозможности непосредственно влиять на реактивную ткань ПЖ с целью контроля и уменьшения воспаления, а также сохранения ацинарных клеток.

Компания «АлексАнн» (РФ, Московская область) внесла свой вклад в подход к лечению панкреатита, выпустив Панкреалекс® — принципиально новый препарат для лечения панкреатитов у МДЖ. Панкреалекс® оказывает направленное панкреопротекторное действие на ацинарные клетки ПЖ, реализуемое за счет входящего в состав алкалоида берберина, выделяемого из растения *Berberis vulgaris*. Берберин обеспечивает сохранность структур ПЖ за счет локализации и контроля воспалительного процесса [1, 2].

Берберин ингибирует активность SAPK, участвующих в ответе на действие цитокинов, что препятствует выбору провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и уменьшает тяжесть течения панкреатита; это коррелирует со снижением уровня липазы и амилазы в крови. Берберин оказывает прямое ингибирующее действие на факторы, активирующие ЦОГ-2, в результате чего снижается количество активных молекул ЦОГ-2 [3]; подавляет экспрессию ММП-9. Кроме этого, берберин препятствует развитию гипергликемии, которая часто сопровождает панкреатит. Берберин повышает чувствительность к инсулину [4], усиливает метаболизм глюкозы, как в инсулиннезависимых, так и в инсулин-зависимых клетках [5...7]. Таким образом, берберин в составе Панкреалекса® позволяет оказывать направленное противовоспалительное и панкреопротекторное действие, что обеспечивает сохранение структуры ПЖ при панкреатите и предупреждает развитие системных осложнений. С целью контроля моторики ЖКТ и для блокировки болевых импульсов, распространяющихся от рецепторов в капсуле ПЖ, желудка, тонкого отдела кишечника, в состав препарата входят компоненты с

м-холинолитическим действием (атропин, гиосциамин — активные компоненты настойки красавки).

Терапевтическая эффективность Панкреалекса® была продемонстрирована на примере лечения острого панкреатита у собаки.

Описание клинического случая

Диагностические исследования. Пациент — собака, самец некастрированный, американский питбультерьер, возраст 6,5 лет.

Причина обращения — внезапное изменение поведения, сопровождающееся сильным беспокойством, тремором, вынужденной позой с опорой на грудные конечности, обильной саливацией, вокализацией, двукратной рвотой (на момент первичного приема).

Анамнез: дегельминтизация ежеквартальная; вакцинация ежегодная по схеме; собака содержится в квартире с выгулом; кроме собаки в квартире живут еще четыре кошки (вакцинированы, дегельминтизация регулярная ежеквартальная); диета — промышленный корм премиум класса. Со стола еду не дают, но собака регулярно подбегает корм у кошек (премиум класса для стерилизованных кошек). До этого никогда проблем с ЖКТ не было. Активность средняя, прогулки 3 раза в день, без нагузок и стрессов. Аллергический анамнез не отягощен.

Клиническое обследование: общее состояние средней тяжести; МТ 26 кг; температура 38,6 °С; видимые слизистые оболочки бледно-розовые; ЧСС 90 уд/мин; ЧДД 20 дв./мин; при пальпации живот напряжен; выраженная болезненность в эпи- и мезогастрии.

При первичном обращении была взята на анализ проба крови и выполнено УЗИ брюшной полости.

Лабораторные исследования: по результатам общего анализа крови выявлен тромбоцитоз, нейтрофилия со сдвигом вправо, лимфопения; по результатам биохимического анализа крови была повышена активность амилазы (в три раза), АсАТ (незначительно); увеличено содержание креатинина (в два раза) и мочевины (незначительно); отмечались гипокальциемия и гипوماгнемия. Интерпретация результатов анализов показала возможность заболевания ПЖ, печени, почек.

УЗИ: отмечены эхопризнаки диффузных изменений паренхимы ПЖ, характерные для панкреатита (паренхима неоднородная, гипоехогенная; визуализируется увеличение размеров органа: толщина левой доли 0,8 см; правой — 1,2 см; тела — 0,8 см), а также изменения слизистой оболочки ДПК, характерные для дуоденита, дегенеративные изменения желудка, характерные для гастрита.

Для дальнейшей верификации диагноза у собаки взяли кровь для исследования на **SNAP-cPL** с положительным результатом (более 400 мкг/л), что соответствует панкреатиту, что подтвердило **диагноз — панкреатит**.

Лечение и рекомендации. В качестве панкреопротекторного и антиэметического препарата был выбран Панкреалекс® (РФ, «АлексАнн») в стандартной дозировке 0,1 мл/кг МТ. Препарат вводили подкожно каждые 24 ч в течение 10 дней.

Дополнительно животному была назначена симптоматическая терапия — анальгетики, ингибиторы протонной помпы и инфузионная терапия для восстановления баланса электролитов.

Параллельно, по инициативе владельцев, животному была выполнена диагностическая гастроскопия, по результатам которой выявлены признаки гиперемии слизистой

тела и дна желудка, а также пилорического отдела; гиперплазии слизистой оболочки пилорического отдела; незакрытие пилоруса; рефлюкса желчи из ДПК в большом количестве; гиперемии слизистой ДПК с локальной эритемой.

Уже на 3-й день терапии владельцы отмечали улучшение общего состояния животного, нормализацию аппетита, отсутствие болезненности брюшной стенки, повышение настроения собаки.

По окончании лечения на 10-й день у животного вновь был взят материал для общего и биохимического анализа крови и проведена контрольная сонография ПЖ. **По результатам УЗИ**, паренхима нормальной эхогенности, однородной эхоструктуры, размеры органа соответствуют сонографическим нормам: толщина левой доли 0,65 см; тела — 0,6 см; правой доли — 0,95 см. Проток не расширен. Объемные образования не визуализируются. **По результатам анализов крови**, серьезных отклонений от референсных значений не выявлено. Показатели амилазы достигли границ физиологической нормы (1542 U/l (<0-1600>). **При вторичном взятии крови на SNAP-cPL** получен отрицательный результат (220 мкг/л), что соответствует верхней границе нормы.

Со слов владельцев, состояние животного удовлетворительное, апетит сохранен, рвота отсутствует, признаков болезненности и дискомфорта собака не демонстрирует; дефекация без особенностей, стул оформлен, диурез в норме. По рекомендации лечащего врача собаку перевели на диетический корм с низким содержанием жиров. В дальнейшем владельцам было рекомендовано продолжить давать собаке диетический корм и повторно сдать кровь на анализ через 30 дней.

Заключение

Резюмируя опыт использования Панкреалекса® (РФ, «АлексАнн») для лечения панкреатита у собак, хочется отметить терапевтическую эффективность препарата и его протекторное действие на ткань ПЖ. Большое преимущество Панкреалекса® (РФ, «АлексАнн») — его направленность непосредственно на ацинарные клетки с целью контроля и уменьшения воспаления. Также большим подспорьем является выраженное антиэметическое действие Панкреалекса®, что позволяет исключить из схемы болезненные при местном введении и дорогостоящие «стандартные» антиэметики и тем самым минимизировать стресс от ветеринарных манипуляций, и как следствие, улучшить качество жизни и питомца, и владельцев животного, а также сократить финансовые затраты на лечение.

Конфликт интересов

ООО «АлексАнн» является производителем лекарственного препарата для ветеринарного применения Панкреалекс®, а также спонсором данного исследования. Решение о публикации результатов научной работы принадлежит ООО «АлексАнн».

Библиографию см. на сайте издательства <http://logospress.ru>

ABSTRACT

S.A. Sokolova.

Companies Group «Helvet» (legal address: 13, Vinogradnaya str., Dolgoprudny, MR, 141707; address for correspondence: post office box 43, Dolgoprudny, MR, 141700).

Pancrealeks® — a New Word in the Treatment of Pancreatitis. Pancreatitis in pets is a multi-symptomatic disease, accompanied by a variety of clinical signs and characterized by the complexity of diagnosis and treatment approach. The main difficulty for the veterinarian specialist is the lack of veterinary drugs which can affect directly on the pancreas and reduce degenerative processes occurring in the cells and tissues of the body. The action of Pancrealeks® is directed directly on the acinar cells of the pancreas in order to control and reduce the inflammation, and these opens new opportunities in the treatment of pancreatitis in pets.

Key words: pets, pancreatitis, treatment, Pancrealeks®



НАЦИОНАЛЬНАЯ
ВЕТЕРИНАРНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ



УЕТИ

ЖИВОТНОЕ ИЛИ ЧЕЛОВЕК?



17-18-19
ОКТАБРЯ 2018
МОСКВА. CROCUS EXPO

RGSTR
до 2 СЕНТЯБРЯ
4500
рублей

**HOT!
PRICE**

Коллегия ветеринарных специалистов
настоятельно рекомендует решать
загадку Йети в компании российских
и международных экспертов
на NVC2018 в Крокус Экспо!



Генеральный спонсор конференции



Официальный партнер конференции



+7 (495) 984 3390

info@nvc.moscow

www.nvc.moscow

Одно из самых громких событий в области ветеринарии
состоится в Санкт-Петербурге в 2019 году!

Санкт-Петербург, Россия

4-7
сентября 2019

Европейский ветеринарный конгресс
FECAVA



Впервые за историю **Европейский конгресс FECAVA** пройдёт в России, не упустите возможность получить информацию из первых рук, прослушав выступления лучших мировых лекторов.

www.fecava2019.org



Секретариат:
GUARANT International
Тел: +420 284 001 444 Факс: +420 284 001 448
Электронная почта: fecava2019@guarant.cz

