

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И. Т. ТРУБИЛИНА»

На правах рукописи

Костянко Николай Олегович



**ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТА ГАБИТАБС ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЦИСТИТЕ КОШЕК**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель
доктор ветеринарных наук, доцент
Шантыз Азамат Хазретович

Краснодар – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Морфологические и функциональные особенности органов мочеобразования и мочеотделения у кошек.....	11
1.2 Причины возникновения и патогенез заболеваний нижних мочевыводящих путей кошек	24
1.3 Диагностика и виды терапии заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения	34
1.4 Применение антиконвульсантов при лечении заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения кошек.....	42
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1 Статистический обзор заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения кошек в г. Краснодаре.....	56
3.2 Оценка токсикологических показателей препарата габитабс	60
3.2.1 Острая токсичность.....	60
3.2.2 Субхроническая токсичность	64
3.3 Фармакологические свойства препарата габитабс	70
3.3.1 Фармакокинетика препарата габитбас.....	70
3.3.2 Переносимость организмом кошек препарата габитабс.....	72
3.4 Применение препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек	83
3.5 Экономическая эффективность применения препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек	91
4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ	135

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящей научно-квалификационной работе (диссертации) применяются следующие сокращения и обозначения.

ВЭЖХ-МС/МС	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной-масс-спектрометрией
ГАМК	–	Гамма-аминомасляная кислота
ИМП	–	Инфекции мочевыводящих путей
ИЦК	–	Идиопатический цистит кошек
МКБ	–	Мочекаменная болезнь
МП	–	Мочевой пузырь
ПТГ	–	Паратиреоидный гормон
ХПН	–	Хроническая почечная недостаточность
MCPS	–	Multidimensional composite pain scale (многомерная составная шкала боли)
rCMPS-F	–	Composite measures pain scale-feline (составная шкала измерения боли-кошек)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Самым популярным домашним животным в России является кошка. По опросам населения, РИА «Новости» установило, что с представителями кошачьих живет почти 70 % опрошенных (Дмитрова Д., 2022). Однако, домашнее животное это не только радостные моменты общения, но также и большая ответственность. Ветеринарная медицина мелких домашних животных вошла в обиход совсем недавно: ранее упор на лечение отводился лишь продуктивным животным. Низкий спрос на лечение кошек вызвал недостаток знаний в среде ветеринарных специалистов, необходимых для точной и своевременной диагностики различных заболеваний (Proplan, 2023).

В общей структуре незаразной патологии, заболевания мочевыводящей системы являются наиболее распространенными среди семейства кошачьих (О. А. Воронцова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин, 2019; Д. Т. Рахимжанова, А. Джуман, А. Алдабергенова., 2022). Особый интерес, в связи с малоизученным на сегодняшний день механизмом действия и большой распространенностью, вызывает идиопатический цистит кошек.

Идиопатический цистит кошек (ИЦК) – воспалительное заболевание мочевого пузыря кошек неинфекционной этиологии. Данная патология проявляется симптомами урологического синдрома и встречается в 55-69 % случаев от всех заболеваний кошек циститом. (Ф. Барр, 1999; В. Н. Денисенко, Ю. С. Круглова, Е. А. Кесарева, 2009; А. И. Леткин, Е. Н. Бикеева, 2022).

Вопросам диагностики и лечения идиопатического цистита кошек в последние годы посвящено множество работ отечественных и зарубежных исследователей, однако, до сих пор не установлено точной диагностической схемы данного заболевания и не разработано эффективного протокола терапии (В. В. Петряков, Т. А. Денисова, 2021; М. Р. Белоножко, 2021; В. В. Гречко, 2021; И. М. Кугелев, М. С. Беспалова, 2021; С. В. Винникова, 2022; Е. А. Макеева, В. С. Степаненко, 2022; Н. В. Мельникова, А. А. Чернышова, 2022; В. Т. Лопатин,

Н. П. Зуев, С. С. Карташов, О. Р. Зинченко, 2022; Ю. А. Шумилин, В. В. Жукова, 2022; Л. С. Юденко, М. Н. Зеленина, 2022; S. D. Forrester, T. L. Towell, 2015; A. Sparkes, 2018; B. Naarden, R. J. Corbee, 2020; E. Jones, C. Palmieri, M. Thompson et. al., 2021; С. He, K. Fan, Z. Hao, 2022 и др.).

Таким образом, изучение новых подходов к терапии идиопатического цистита кошек с применением современных отечественных разработок, является востребованной и актуальной темой.

Степень разработанности проблемы. Текущая геополитическая обстановка ставит перед различными отраслями Российской экономики все новые вызовы. Среди основных вопросов, стоящих сегодня перед ветеринарной промышленностью России, можно отметить сохранение существующего уровня независимости от поставок импортных ветеринарных препаратов.

В настоящее время остро стоит вопрос о дефиците ветеринарных препаратов более чем в 93 % ветеринарных клиниках. Согласно исследованию Vet Union, в первую очередь ветврачи жалуются на нехватку вакцин и препаратов для общей анестезии (более 80 % респондентов), антибиотиков (более 50 %), противопаразитарных и нестероидных противовоспалительных препаратов (почти каждый пятый из опрошенных) (О. Мамиконян, 2022).

В качестве одной из мер решения проблемы дефицита ветеринарных препаратов, 20 апреля 2022 года Государственная дума приняла в первом чтении законопроект об упрощенной регистрации лекарств для людей в качестве ветеринарных препаратов (Ю. Макеева, 2022). В Российской Федерации действуют два реестра лекарственных средств – для медицинского и для ветеринарного применения. Данные реестры ведутся разными государственными органами. Соответственно, чтобы ветеринарная клиника или ветеринарный врач могли применять какой-либо медицинский препарат для лечения домашних животных, этот препарат должен быть внесен в реестр лекарственных средств для ветеринарного применения.

Ветеринарные врачи ограничены в использовании препаратов для лечения животных, в то время как отмечается постоянный рост многих патологий мелких домашних животных незаразного генеза, в связи с чем врачи часто в нарушение законодательства используют медицинские препараты, иначе животное может погибнуть, не сможет перенести болевой шок или его страдания будут несовместимы с качественной жизнью.

На сегодняшний день остро стоящей проблемой являются заболевания почек и органов мочевыводящих путей у кошек. По данным различных исследователей и ветеринарной статистики на патологии органов мочеобразования и мочеотделения приходится от 33 % до 55 % от всех заболеваний семейства кошачьих (Н. А. Слесаренко, 2006; С. Йин, 2008; А. М. Гельмикарамова, Г. В. Базекин, 2015; Д. В. Скурихина, Н. Г. Курочкина, А. Г. Баранова, 2019). Установлено, что наиболее встречающимися заболеваниями среди патологий мочеполовой системы является мочекаменная болезнь и циститы. И если механизм мочекаменной болезни достаточно хорошо изучен и разработаны успешные схемы ее лечения, то с циститами дела обстоят сложнее, особенно когда в моче больного животного не обнаружено патогенной микрофлоры (А. В. Косарева, М. Ю. Файзуллина, Ч. Р. Галиева, 2017; А. М. Окунев, 2019; К. Н. Цветкова, Т. Д. Чабрикова, 2022).

Цистит с характерными клиническими признаками, но со стерильной мочой называют идиопатическим. ИЦК встречается в 60 % от всех случаев цистита. Патогенез идиопатического цистита в настоящее время изучен плохо, но его возникновение связывают со стресс-факторами, которые влияют на домашних котов и кошек, в связи с чем лечение, которое было бы максимально эффективно, а также необходимый набор эффективных ветеринарных препаратов на данный момент отсутствует в ветеринарной практике Российских специалистов (Е. А. Андреева, 2020; В. В. Петряков, 2021; А. И. Леткин, Е. Н. Бикеева, 2022).

На рынке ветеринарных препаратов появилось много новых лекарственных средств для лечения цистита у кошек, однако, разработанные схемы лечения оказывают недостаточный терапевтический эффект, и зачастую не подходят для

лечения ИЦК, в то время как заболевание продолжает носить массовый характер (О. Г. Пискунова, 2021).

За рубежом большой популярностью пользуется лекарственное средство на основе габапентина. Иностранные ветеринарные врачи применяют данный препарат при купировании стрессовых ситуаций, для коррекции поведения, лечении нейропатических болей, также габапентин активно используется при патологиях органов мочеполовой системы, в том числе при лечении идиопатического цистита (Robertson S. A., 2005; A. Sicras-Mainar, J. Rejas-Gutierrez, R. Navarro-Artieda, 2012; M. Kruszka, E. Graff, T. Medam, et. al., 2021; J. M. Quimby, S. K. Lorbach, A. Saffire, et al., 2022).

Однако, в связи с тем, что в РФ препарат на основе габапентина не регламентируется официальным образом в ветеринарной медицине, научные данные по исследованию влияния данного продукта на животных не представлены в полноценном объеме, поэтому получение новой информации о безопасности и эффективности препарата на мелких домашних животных будет иметь большое научно-практическое значение.

Цель работы – изучение фармако-токсикологических свойств лекарственного препарата для ветеринарного применения габитабс и клиническое обоснование его применения при идиопатическом цистите кошек.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи исследований**:

- провести статистический анализ заболеваний мочевыделительной системы кошек в г. Краснодаре;
- определить токсикологические показатели препарата габитабс (острая и хроническая токсичность);
- изучить фармакологические свойства препарата габитабс (определить фармакокинетику препарата и переносимость организмом целевых видов животных);

- определить эффективность применения препарата при идиопатическом цистите кошек;
- экономически обосновать применение препарата при лечении идиопатического цистита у кошек.

Научная новизна. Впервые проведены исследования по определению токсикологических и фармакологических свойств лекарственного препарата габитабс. Установлены токсикометрические показатели на лабораторных животных, что дало возможность определить степень безопасности применения препарата в ветеринарии. Определены фармакокинетические параметры, позволяющие прогнозировать время наступления терапевтического эффекта препарата, интервалы его введения при курсовом назначении в клинической ветеринарной практике. Дана оценка параметров переносимости организмом кошек, устанавливающая безопасность применения габитабса на целевых видах животных. Изучена эффективность применения при идиопатическом цистите у кошек, позволяющая вводить исследуемый препарат в схемы лечения данного заболевания. Получены данные по определению экономической эффективности применения габитабса при идиопатическом цистите кошек.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные теоретические и практические данные расширяют представления о безопасности и эффективности применения нового лекарственного препарата габитабс, действующим веществом которого является габапентин, на организм кошек. Научно-практические проблемы, изучаемые в данной работе, непосредственно связаны с решением актуальных задач изучения новых высокоэффективных ветеринарных противосудорожных лекарственных препаратов, созданных по аналогу медицинских лекарственных средств.

Для ветеринарного применения предложен новый разрабатываемый в РФ препарат на основе габапентина, который предназначен для устранения поведенческих расстройств, повышенной тревожности, в том числе при проведении диагностических исследований, посещении мероприятий и

ветеринарных учреждений.

Дана оценка токсикологических и фармакологических свойств препарата габитабс, определены параметры безопасности применения для целевых животных, оценена эффективность применения при идиопатическом цистите кошек. Установлены основные фармакокинетические параметры: скорость всасывания из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация в плазме крови; период полуэлиминации.

Изложенные в работе материалы, могут быть использованы в качестве научно-информационной литературы для использования при обучении в вузах, и в практических интересах ветеринарных клиник.

Методология и методы исследований. Основой методологической работы являлось изучение и анализ отечественных и зарубежных источников литературы в области применения антиконвульсантов в ветеринарии мелких домашних животных.

Методика исследования основана на применении современного оборудования с использованием токсикологических, фармакологических, клинических, биохимических, гематологических и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Статистический анализ заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения в г. Краснодаре;
2. Оценка токсикологических свойств препарата габитабс;
3. Фармакокинетические параметры препарата габитабс;
4. Результаты исследований переносимости организмом кошек препарата габитабс;
5. Эффективность применения препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек;
6. Экономическая оценка применения препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек.

Публикации результатов исследований. По материалам научно-исследовательской работы опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: журнал «Ветеринария и кормление» (2022 г.), журнал «Труды Кубанского государственного аграрного университета» (2023 г.), журнал «Ветеринарный фармакологический вестник» (2023 г.).

Апробация работы. Материалы научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: заседаниях кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики Кубанского государственного аграрного университета имени И. Т. Трубилина (2021-2023), Международной научно-практической конференции «Modern technologies in the global scientific space» (Самара, 2022), Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2023), Международной научно-практической конференции «Breakthrough scientific research as an engine of science» (Таганрог, 2023).

Материалы диссертационной работы вошли составной частью конкурсных проектов, которые были отмечены: дипломом I степени по результатам научно-практической конференции «Modern technologies in the global scientific space» – 2022, дипломом I степени по результатам научно-практической конференции «Breakthrough scientific research as an engine of science» – 2023.

Структура и объем диссертационной работы. Работа изложена на 148 страницах стандартного компьютерного текста и состоит из следующих разделов: перечень сокращений и обозначений, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы и приложения. Список использованной литературы включает 259 источников, в том числе иностранных – 95. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Морфологические и функциональные особенности органов мочеобразования и мочеотделения у кошек

Органы мочевыделительной системы млекопитающих представлены мочеобразующими и мочевыводящими органами. К мочеобразующим органам относятся почки, к мочевыводящим: мочеточники, мочевого пузыря, уретра (Н. В. Зеленевский с соавт., 2005; Ю. Попова, 2008).

Почки представляют собой парный фасолевидный орган выделительной системы позвоночных животных и человека. У кошек данный орган анатомически располагается ретроперитонеально в области 1-4 поясничных позвонков (правая почка) и 2-5 позвонков (левая почка), по строению гладкие, короткие и округлые, цвет буро-коричневый (J. D. Robinette, 1966; А. Д. Ноздрачев, 1973; А. В. Ермолаева, 2005).

К почкам непосредственно прилегает фиброзная оболочка, а снаружи их покрывает жировая капсула. Фиброзная оболочка покрыта бороздками, образовавшихся в следствие отпечатывания вен, с капсулой соединяется субфиброзный слой, с брюшной (вентральной) стороны оболочка прикрыта брюшиной. Нервы и сосуды расположены к срединной плоскости и входят в почку через почечные ворота, которые переходят в почечный синус с расположенной там почечной лоханкой. В почечных воротах капсула с субфибринозным слоем переходят в адвентицию лоханки (И. В. Хрусталева и др., 1994; И. И. Иванов, 2005).

Почечная паренхима делится на корковую зону, осуществляющую мочеотделительную функцию и мозговую зону, выполняющую мочевыводящую роль. Между корковой и мозговой зонами происходит перераспределение крови между почечными пирамидками и корковой зоной (В. В. Серов, 2000; Э. Танаго, 2005).

Медуллярная оболочка состоит из тонких участков колец нефрона, желтовато-белой внутренней зоны, содержащей собирательные протоки, прямые протоки и медианные, и наружной оболочки, содержащей собирательные протоки и участки колец. Почечный конус образован прямыми протоками и собирательными протоками, которые образуют сосочки почечной лоханки. У кошек только один сосочек выступает в почечную лоханку, и моча поступает в собирательную систему через сосочковые протоки (А. Ф. Климов, А. И. Акаевский, 2011; С. Суодрон, Д. Мандавиа, 2012; Осипова Ю. С., 2016).

Основную структурную и функциональную единицу почек представляет нефрон, который состоит из почечного тельца. В каждой почке кошек насчитывается в районе 200 тыс. нефронов, тогда как у собак около 415 тыс., а у человека более 1 миллиона (Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин, 1998;). Нефроны делят на 3 типа: интракортикальные (около 85 %), юкстамедуллярные (около 15 %) и субкапсулярные, или суперфициальные, каждый из которых различается между собой топографическим расположением, строением и спецификой кровоснабжения (В. И. Соколов, Е. И. Чумасов, 2004; S. Brown, 2011).

Почечное тельце является видоизмененным кровеносным сосудом, представляет собой клубочек и его капсулу. Почечное тельце подразделяется на сосудистый и мочевой полюсы. Сосудистый полюс базируется на месте разделения афферентной артериолы на петли клубочковых капилляров, в мочевом полюсе образуется ультрафильтрат. Сам клубочек работает по принципу диализа, удаляя из крови излишки воды, различных растворенных веществ и токсинов (В. В. Серов, 1983; Д. А. Шейман, 1999; S. Brown, 2011; С. Е. Clarkson, Т. F. Fletcher, 2011; L. Harley, С. Langston, 2012).

Первой линией фильтрации, непосредственно контактирующей с кровью, являются эндотелиальные клетки, представляющие собой скопление пор и диафрагму специального назначения. Эндотелиальные клетки проводят ультрафильтрацию первичной мочи (Д. А. Шейман, 1999; В. В. Серов, 2000).

Эндотелиальные клетки отделены от соединительной ткани базальной мембраной, которая представляет собой тонкий бесклеточный слой, состоящий из «светлой пластинки», «темной пластинки» и «фиброретикулярной пластинки». «Светлая пластинка» содержит в себе протеины, протеогликаны и аниген пузырьчатки, «темная» или плотная пластинка состоит из коллагена 4-го типа, энтактина и гепарансульфата, ретикулярная пластинка состоит из коллагеновых фибрилл и микроокружения соединительной ткани. Базальная мембрана является барьером против проникновения анионных и нейтральных макромолекул (M. Paulsson, 1992; В. В. Серов, 2000; Е. М. Шилов, 2007; С. Е. Clarkson, Т. F. Fletcher, 2011).

При патологических процессах базальной мембраны фильтрационная функция переходит на часть паренхимы капиллярного клубочка почки, находящейся между капиллярами – мезангий, который выполняет защитную функцию, участвует в реакциях иммунного процесса, а также синтезирует ряд медиаторов (А. Ф. Ушкалов, А. М. Вихерт, 1972; M. Cantin et al., 1977; С. Е. Clarkson, Т. F. Fletcher, 2011).

Капсула клубочка имеет чашеобразную форму и образована двумя листками – наружным и висцеральным. Наружный листок представлен эпителием и базальной мембраной (В. В. Серов, 2000; С. Е. Clarkson, Т. F. Fletcher, 2011).

Нефрон также образуется системой почечных канальцев, в которой различают извитую и прямую часть, нисходящий и восходящий сегменты петли, тонкий, дистальный и связующий канальцы, собирательный и сосочковый протоки (W. Bargmann, 1978; Е. М. Шилов, 2007). Физиологической особенностью кошек являются более длинные петли нефрона, что объясняет образование у данного вида животных концентрированной мочи (П. Р. Пульняшенко, 2004).

Извитая часть проксимального отдела почечных канальцев представлена сложными клетками с большим количеством митохондрий и развитым пластинчатым комплексом, в клетках данного комплекса кошек содержатся

включения липидов, которые в своем количестве изменяются по гормональному и возрастному критерию (M. C. Lobban, 1955).

В процессе реабсорбции вода и различные вещества из просвета канальцев через люминальную мембрану поступают в цитоплазму клеток эпителия, затем через базолатеральную мембрану выносятся из клеток эпителия в интерстициальное пространство, после чего поступают в перитубулярные капилляры. Путь реабсорбции также может пролегать через плотные соединения между клетками эпителия посредством простой диффузии или переносом вещества вместе с растворителем, что носит название парацеллюлярного пути реабсорбции. Реабсорбция представляет собой транспорт веществ из мочи в лимфу и кровь, и в зависимости от механизма подразделяется на пассивный, первично и вторично активный транспорт (Ю. И. Афанасева, Н. А. Юрина, 2018).

Дистальный каналец по своим размерам меньше проксимального, непосредственная часть дистальной части нефрона достигает макулы – группы специализированных клеток, прилегающих к афферентной гломерулярной артерии, и продолжается в виде дистального смешанного канальца. Дистальный каналец содержит многочисленные сигарообразные митохондрии, внутриклеточные мембраны, вакуоли и гранулы, но, в отличие от проксимального канальца, не имеет щеточной каймы (Ю. В. Наточин, 2000; Ю. В. Серов, 2000; S. Brown, 2011; Осипова Ю. С., 2016).

Развитая система канальцев выполняет функцию отвода мочи в собирательные протоки, которые образуют сосочковые протоки, которые открываются на поверхности почечных сосочков. Собирательные протоки покрыты кубическим эпителием, который сменяется цилиндрическим эпителием, а при помощи развитого лабиринта различных внутриклеточных мембран происходит высокая водопроницаемость. Эпителиальные клетки собирательных протоков дифференцируются на главные эпителиальные клетки и вставочные эпителиальные клетки, в которых обнаружена активность углеводной ангидразы, а функционально они секретируют ионы водорода. Главные клетки представлены

кубическим эпителием с микроворсинками на их поверхности (К. А. Зуфаров с соавт., 1974; Ю. И. Афанасева, Н. А. Юрина, 2018).

К очередной функции почек, помимо мочеобразования и мочевыделения, относится эндокринная функция, представленная около клубочковым аппаратом Гурмегтая, представляющий собой измененные клетки гладких мышц, расположенных в стенках артериол (Э. Фелдмен, Р. Нелсон, 2008; А. Ф. Климов, А. И. Акаевский, 2011; Ю. И. Афанасева, Н. А. Юрина, 2018).

Перитонеальные фиброциты в почечной коре выделяют гормон эритропоэтин, который необходим для образования эритроцитов. Выработка эритропоэтина напрямую зависит от уровня насыщения тканей почек кислородом. Почечный кровоток может быть охарактеризован отношением системного артериального давления к сопротивлению стенок почечных сосудов. Почечное кровообращение характеризуется большим объемом поступающей крови и хорошо развитой системой саморегуляции кровотока. Благодаря ауторегуляторной функции почечного кровообращения гломерулярный кровоток и фильтрация остаются стабильными даже при изменении артериального давления в довольно широком диапазоне (W. Bargmann, 1978; D. A. Scheiman, 1999; V. E. Von Henty-Willson, B. M. Pressler, 2011).

Саморегуляция кровотока в почке достигается путем деления кровотока на два контура – большой, или корковый, и малый, или «укороченный», или рабдомиоглобулиновый. В рабдомиоглобулине диаметр выходящего микрососуда намного больше диаметра входящего микрососуда, он делает множественные анастомозы между собой и веной, образуя широкопетлевое артериальное сплетение в конусе и вытекая в главную почечную вену. Характерной особенностью поперечного гломерула является то, что его собирающие кровеносные сосуды и сосуды оттока также анастомозируют. Это обеспечивает дренажную функцию кровеносной системы малой почки и перераспределение крови между кортикальным и пирамидным слоями (В.В. Серов, 2000).

Особенностью кровоснабжения почек является то, что кровь используется как для процессов почечного питания, так и для образования мочи. Почки получают кровь из коротких почечных артерий, которые отходят от брюшного отдела аорты (В. В. Иванов, 2005; S. Isogai et al., 2010). Наиболее распространенная почечная артерия делится на дорсальную и вентральную ветви перед входом в почечную колумеллу. Далее она делится на межлопаточные артерии и проходит через почечную паренхиму. На границе между кортикальным и медуллярным слоями межлобарная артерия образует дугу. Интерлобарные артерии (радиальные артерии) ответвляются от аркуатных артерий и располагаются радиально в кортикальном слое, направляясь к поверхности почки и частично проникая в капсулу (А. Yoldas, M. O. Dayan, 2014). Это создает афферентные микроартерии, которые формируют гломерулярную капиллярную сеть. Микроартерии выходят из гломерул и продолжают идти к почечным канальцам, где они переплетаются, образуя капиллярную сеть, и выходят в кровеносные сосуды (Е. Tanago, 2005).

У кошек артериальные ветви, ответвляющиеся от почечной артерии, окружают почку и снабжают кровью кору и капсулу. Чуть ниже капсулы органа запутанная сеть кровеносных сосудов отводит от него кровь (D. Kazzaz, W. M. Shanklin, 1951; C. E. Clarkson, T. F. Fletcher, 2011).

Структура лимфатической системы почек повторяет структуру системы кровообращения. Лимфатические сосуды расположены в кортикальной части почки и соединены с кровеносными сосудами. Лимфатические капилляры переплетаются через гломерулярную капсулу, почечные канальцы и проникают в почечные мешочки. Эти капилляры крупнее кровеносных капилляров. Затем лимфатические капилляры входят в окружающие интерстициальные сосуды и попадают в папиллярную сеть из 19 лимфатических капилляров, которые анастомозируют между собой. Образуется единый сосудистый пучок, состоящий из межлобулярных артерий и вен, сети лимфатических капилляров и извитых межлобулярных сосудов, расположенных в одном слое соединительной ткани. В

продолговатом мозге лимфатические сосуды встречаются только вдоль прямых артериальных и венозных путей (В.Я. Бочаров, 1957).

Строма является структурной опорой почки, в основном образована фибробластами. Соединительная ткань очень хорошо выражена в краевых отделах почки и состоит из коллагеновых и ретикулярных волокон, в кортикальной паренхиме выражена слабо и состоит преимущественно из ретикулярных волокон. В продолговатом мозге интерстиций рыхлый, легко набухает и синтезирует простагландины, кислые гликозаминогликаны и коллаген (Ю. Л. Перов, 1975; В. В. Серов, 2000).

Почка иннервируется адренергическими и холинергическими нервами, которые подходят к ней из почечного сплетения вдоль кровеносных сосудов. В почечной паренхиме преобладают α -адренергические симпатические волокна, которые проходят рядом с артериями и иннервируют мелкие артерии, канальцевый эпителий и субспинальный аппарат. Таким образом, почечная гемодинамика контролируется альфа-адренергическими рецепторами. Высвобождение ренина регулируется почечными бета-адренергическими рецепторами (I. O. Davis, R. I. Freeman, 1976; S. Brown, 2011).

Почечная лоханка – это воронкообразное продолжение проксимального мочеточника с собирательной функцией. Моча переходит по мочеточникам в мочевой пузырь благодаря сокращениям гладких мышечных волокон, которыми выстланы стенки почечной лоханки (E. Tanago, 2005; C. E. Clarkson, T. F. Fletcher, 2011).

Мочеточники выходят из почечного портала в почечную лоханку, представляют собой пару слизистых полых трубок, расположенных в дорсальной части поясничных позвонков, идущих каудально вдоль позвоночника и спускающихся латерально от толстой кишки в полость таза. Мочеточники делятся на вентральный, тазовый и внутрикостозный (эндокистозный) сегменты (Бойд Дж. С., 2021).

Стенка мочеточника образована тремя мембранами: слизистой, фасцией и наружной мембраной. Слизистый слой представляет собой 3-5 слоёв переходного эпителия, базальный слой которого состоит в основном из плазматических клеток и круглых клеток на поверхности, в которой находятся железы мочеточника слизистой оболочки. В средней трети уретры представлены многочисленные удлиненные складки, образованные эпителиальной тканью. Мышечный слой мочеточника состоит из двух слоев: удлиненных гладких мышечных волокон, наружного и внутреннего, и более заметного округлого слоя в промежуточном слое. Удлиненные гладкие мышечные волокна становятся толще на кончике по мере приближения к мочевому пузырю. Перистальтические сокращения мышечного слоя мочеточника вызывают движение мочи по мочеточнику (Б. Фольмерхаус, 2003).

Мочеточник входит в стенку мочевого пузыря около шейки и проходит между слизистой и мышечным слоем, открываясь в отверстие, окруженное круглыми слизистыми выступами на расстоянии около 5 мм друг от друга, причем левая сторона открывается более каудально, чем правая. Эти анатомические особенности препятствуют рефлюксу мочи в мочеточник (В. Амзельгрубер, Г. Вайбль, Г. Бёме, 2014). В мочевом пузыре имеется только удлиненный слой гладкой мускулатуры, который может сокращаться независимо от мочевого пузыря. Мочеточник кошки представлен как мышечной, так и эпителиальной мышцей сфинктера мочеточника (С. Ф. Мелешков, Г. А. Хонин, 2012).

Мочевой пузырь расположен в брюшной полости между брюшной стенкой и прямой кишкой, представляет собой грушевидный полый мембранный орган, который может сильно растягиваться при наполнении, разделяется на тело мочевого пузыря, верхушку и шейку, ведущую к уретре. У кошачьих, в сравнении с другими млекопитающими, шейка мочевого пузыря более удлиненная (А. Coulson, N. Lewis, 2002; Ю. Попова, 2008; Бойд Дж. С., 2021).

Внутренняя стенка мочевого пузыря покрыта переходным эпителием (уротелием), состоящего из базального, промежуточного и поверхностного слоев.

Поверхностный или зонтичный слой уроэпителия состоит из специализированных гексагональных клеток зонтичной формы, которые выделяют бактериостатические гликозаминогликаны и выполняют барьерную функцию. Кроме того, клетки уроэпителия выполняют такие функции, как восприятие, расширение возможностей за счет выработки медиаторов и передача возбуждающих сигналов в центральную нервную систему. Имеется хорошо развитая подслизистая выстилка (за исключением треугольника мочевого пузыря). Слизистая и подслизистая оболочки опорожняющегося мочевого пузыря образуют складки. Складка мочеточника (мочеточниковый столб) простирается от внутреннего отверстия мочеточника до шейки мочевого пузыря и ограничивает мочепузырный треугольник (Б. Фольмерхаус, 2003; В. В. Иванов, 2005; L. Birder et al, 2010; Ca. Birder, K. Andersson, 2013; Осипова Ю. С., 2016).

Фасция МП образована 2-мя вертикальными слоями с циркулярным слоем гладкой мускулатуры в центре. Благодаря сокращениям мышечной оболочки происходит выведение мочи из мочевого пузыря (E. Tanago, T. Liu, 2005;). Слой гладких мышечных волокон в шейке мочевого пузыря и в головке уретры расположен преимущественно циркулярно, образуя сфинктер. Мочевой пузырь покрыт наружной мембраной (А. В. Зубарев, В. Е. Гажонова, 2002; L. Birder, K. Andersson, 2013).

Слизистая оболочка уретры кошек значительно тоньше, чем у других мелких домашних животных, представлена переходным эпителием, образуя удлиненные складки (С. Ф. Мелешков, 2008).

Подслизистая оболочка содержит много эластичных волокон, которых больше в хвосте. В центре уретры кошки находится предстательная железа, вокруг которой стенки уретры образованы слизистой и губчатой мембраной. Подслизистый слой в той части уретры, которая отходит от простаты, содержит шаровидные уретральные железы. Дистальная часть уретры покрыта многослойным столбчатым эпителием. Гладкая мускулатура присутствует на цефалической стороне уретры. На каудальной стороне находится слой мышц,

который образует наружный сфинктер уретры. Снаружи уретра покрыта наружной мембраной (Н. В. Зеленецкий, М. В. Щипакин, 2021).

Уретру снабжают ветви внутренней сперматической артерии, цефалической и каудальной везикальной артерии, подвздошной артерии и средней геморроидальной артерии. Венозная кровь оттекает от венозного сплетения почки и мочевого пузыря (В.Я. Бочаров, 1957). Мочевой пузырь и уретра снабжаются кровью из пупочной артерии, краниальной артерии, каудальной венозной артерии и внутренней подвздошной артерии, ответвляющейся от внутренней подвздошной артерии (Э. Фелдмен, Р. Нелсон, 2008).

Циркуляция лимфы мочевого пузыря мелких домашних плотоядных животных представляет собой сеть лимфатических капилляров, пронизывающих все слои органов и образуют первичные лимфатические сосуды (Е. Ю. Складнева, 2012).

Нижние мочевые пути иннервируются вегетативной и соматической нервной системой. Мочеточники иннервируются нервами и сплетениями в брюшной полости и тазу. На нормальную функцию мочеточников нейропатия влияет меньше, чем на функцию мочевого пузыря и уретры. Мочевой пузырь и уретра иннервируются двусторонним тазовым сплетением. Часть тазового сплетения образует сплетение мочевого пузыря. Автономные ганглии тазового сплетения содержат как симпатические, так и парасимпатические задние брюшные ганглии, причем парасимпатические ганглии преобладают. Парасимпатическое действие вызывает сокращение эректильных мышц, а симпатическое действие вызывает расслабление и сокращение гладких мышц шейки мочевого пузыря и уретры. Аддукторные и афферентные нервы мочевого пузыря расположены вокруг промежности. Соматическая нейропатия уретры через глубокие нервы (Н. В. Зеленецкий, Г. А. Хонин, 2009).

Почки поддерживают постоянство объемов крови и внеклеточной жидкости, неизменность концентрации осмотически активных веществ, кислотное равновесие, уровень артериального давления (R. A. Squires, 2003). Данный орган

играет важную роль в метаболизме белков, жиров и углеводов, синтезе аминокислот, производства красных кровяных телец, обмене Са и преобразовании холекальциферола (В. В. Серов, 2000; В. М. Ермоленко, 2000).

За образование мочи отвечает множество процессов, таких как гиперфльтрация плазмы в гломерулах, реабсорция и секреция веществ в канальцах, синтез новых соединений: все эти процессы происходят непосредственно в почках (И. И. Миронова, Л. А. Романова, 2003; V. Von Henny-Willson, В. М. Pressler, 2011): данный процесс заключается в осуществлении транспорта воды и низкомолекулярных водорастворимых веществ из плазмы через гломерулярную фильтрационную мембрану с параллельным удержанием белковых молекул и клеточных элементов. Силой, вызывающей процесс первичной фильтрации мочи в гломерулярной клетке, является внутрикапиллярная разница между гидростатическим и объемным давлением (сила Стирлинга) (В. В. Серов, 2000).

Скорость гломерулярной фильтрации должна поддерживаться относительно постоянной с помощью нескольких механизмов. Эндотелиальные клетки почечных капилляров могут выделять оксид азота, который вызывает сужение сосудов, и таким образом регулирует кровоток в гломеруле. Гломерулярная система определяет количество хлорида натрия, реабсорбированного в дистальные инфузионные трубки, и степень кровенаполненности афферентных артериол, что определяется по утолщению области плотно упакованных призматических эпителиальных клеток дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу.

Клетки медуллы также могут влиять на уровень проницаемости капилляров и фильтрацию под контролем олигопептидного гормона – ангиотензина II. Гломерулярная фильтрация значительно снижается под влиянием вазопрессина, олигопептидных гормонов, простагландинов, брадикинина и ацетилхолина, что свидетельствует о значительном влиянии гормонов на скорость почечной

филтрации (D. A. Sheiman, 1999; S. Brown, 2011; V. E. Von Hendy-Willson, B. M. Pressler, 2011).

Основной структурно-функциональной единицей почки, обеспечивающей образование мочи, является нефрон, состоящий из нескольких последовательно соединенных отделов, располагающихся в корковом и мозговом веществе почки. (Ю. Л. Перов, 1975; В. В. Серов, 1983).

Кровь поступает в почки через почечные артерии, которые утончаются в районе нефронов, превращаясь в афферентные артериолы, которые разветвляются в гломерулы. Под действием давления вода, глюкоза, аминокислоты и соли из кровеносных сосудов попадают в капсулу Боумена. Капсула Боумена ведёт к сети канальцев, окружённых капиллярами, которые концентрируют фильтрат в моче. Через эти капилляры вещества снова попадают в кровь. Первая часть канальцев из-за своей формы называется проксимальными извитыми канальцами. Здесь реабсорбируется 99 % воды, а также вся глюкоза и аминокислоты. Присутствие глюкозы или аминокислот в моче является признаком заболевания. Степень проницаемости стенки канальцев зависит не только от свойств самой клеточной мембраны, но и от площади, с которой контактируют клетки (Ю. В. Наточин, 2000).

Проксимальные извитые канальцы приводят к петле Генле, где абсорбируется большая часть воды и электролитов. Далее, фильтрат поступает через дистальные извитые канальцы, где из крови в него передается избыток ионов калия, водорода, и другие вещества или токсины. Полученная смесь затем сбрасывается в большой собирающий проток почки, в который опустошается несколько нефронов. Собирающий проток вдет к сосочкам пирамид, через чашки, почечную лоханку в мочеточники (Ю.А. Пытель, В.В. Борисов, 1999; Ю.В. Наточин, 2000; П. Р. Пулященко, 2004).

Большинство низкомолекулярных белков, которые проходят через фильтрационную мембрану, реабсорбируются путем эндоцитоза в проксимальных канальцах почки. Вода и ионы реабсорбируются в основном в той части нефрона, которая следует за проксимальным прямым протоком. Нисходящий каналец петли

нефрона реабсорбирует воду и менее проницаем для ионов натрия и хлорида, тогда как восходящий каналец в большей степени реабсорбирует ионы натрия, хлорида, кальция и магния и менее проницаем для воды. Ионы транспортируются через стенку каналца молекулами-носителями, присутствующими в аутослойной мембране (Э. Фелдмен, Р. Нелсон, 2008).

Моча из восходящей части петли с низкой осмоляльностью направляется в терминальный нефрон с высокой осмоляльностью (Ю. А. Пытель, В. В. Борисов, 1999). Дистальный каналец характеризуется низкой проницаемостью для воды. Реабсорбция электролитов в этом отделе происходит благодаря натриевому насосу, где натрий реабсорбируется с высоким электрохимическим градиентом. Хлор поглощается пассивно, вслед за натрием. Ионы кальция и калия также поглощаются в дистальном каналце. Собираательные протоки очень чувствительны к действию гормонов и могут изменять функцию почек в соответствии с потребностями организма. В них реабсорбируется некоторое количество кальция. Натрий переходит в клеточную мембрану просвета (Ю. В. Наточин, 2000).

В проксимальной части, особенно в прилежащей, в просвет каналцев из крови выделяются органические кислоты и основания, также здесь обратному всасыванию подвергается около 65-75% воды и натрия, которые содержатся в проходящем по ним фильтрате, Na начинает постепенно поступать из каналцевой жидкости в эпителиальные клетки, заменяя три иона натрия на два иона калия. В наиболее проксимальном отделе извитого каналца этот процесс усиливается под воздействием ангиотензина и норадреналина. Допамин, напротив, уменьшает реабсорбцию натрия. Также с этим процессом сопряжен и другой – транспортировка фосфатов, глюкозы и аминокислот, которую осуществляет специфический белок-переносчик и реабсорбция других катионов (K, Ca, Mg) (А. Д. Шейман, 1999; С. Е Clarkson, Т. F Fletcher, 2011).

Непосредственный процесс мочеиспускания осуществляется при помощи нервных импульсов из мочевого пузыря, которые посылаются по афферентным

спинномозговым нервным волокнам в центр мочеиспускания в спинном мозге. Там происходит рефлекс мочеиспускания, который вызывает сокращение мышц эректора и расслабление мышц сфинктера мочевого пузыря и уретры. Рефлекс мочеиспускания контролируется мочевым центром в мосту головного мозга (Е. Tanago, 2005; W. C. de Groat et al., 2015).

1.2 Причины возникновения и патогенез заболеваний нижних мочевыводящих путей кошек

Причины заболеваний мочевыводящих путей до сих пор плохо изучены (Д. Ю. Барышев, 2005), поэтому целесообразнее обсуждать не причины, а факторы, способствующие образованию камней. Уролитиаз – многофакторное заболевание, и известно, что на его развитие влияют экзогенные и эндогенные факторы, такие как почечная недостаточность регуляции крово- и лимфотока, перенасыщение мочи кристаллоидным веществом и недостаток защитных коллоидов (Ю. А. Пытель, 1983), или нарушение транспорта лизогена в кишечнике и почках (А. Н. Остапчук, Д. В. Зверева, 2014).

Камни, образующиеся в мочевых путях, называются уролитами. При идентификации кристаллов в моче часто наблюдается ее перенасыщение химическими компонентами, но это не всегда подтверждает диагноз уролитиаза. Уролиты могут образовываться как в почках, так и в мочевыводящих путях, хотя клинические симптомы в основном связаны с заболеваниями мочевыводящих путей. (О. А. Воронцова, 2021).

При анализе сезонности МКБ кошек и урогенитального синдрома, одни исследователи устанавливают осенне-зимний период (М. А. Бернанд, 1978), другие регистрируют наибольшее количество вышеупомянутых патологий в весенний период (О. И. Динченко, 2005).

Развитие уролитиаза также может быть обусловлено банальными условиями содержания: несбалансированность кормов по минеральным компонентам, качество питьевой воды, дисбаланс витаминов, дефицит йода (А. Н. Квочко, 2002;

А. В. Ермолаева, 2005). Помимо этого, сама форма кормов является немаловажным фактором в развитии уролитов в мочевом пузыре: влажные корма снижают риски, в сравнении с сухими кормами (P. J. Markwell et al., 1998; N. Passlack, J. Zentek, 2013). Также наиболее подвержены риску животные, владельцы которых часто вводят в их рацион рыбу, как в сыром, так и в изготовленном виде, так как данный продукт насыщен P и Mg, которые способствуют изменению состава мочи и образованию уролитов (Ю. С. Ходова, 2006; М. И. Маркова, 2007; В. Е. Соболев, 2011).

Чрезмерное потребление белка животными может привести к нарушению пуринового обмена и развитию камней в мочевыводящих путях. Это происходит потому, что белок является субстратом для роста мочевинообразующей микрофлоры. В зависимости от того, какого происхождения основной белок в рационе: животного или растительного, рН мочи меняется в ту или иную сторону, что приводит к образованию камней (Д. А. Эллиотт, 2005; Барышев и др., 2005; В. Е. Соболев, 2011; L. Harley, C. Langston, 2012).

По мнению исследователей, ХПН наименее подвержены животные, получающие в своем рационе однообразные диетические корма, нежели животные, содержащиеся на разнообразных кормах, включая промышленные и натуральные (О. Ю. Виноградова, 2012).

Инфекции мочевыводящих путей редко являются основной причиной образования камней. Инфекции мочевыводящих путей, вызванные микроорганизмами, продуцирующими уреазу, могут предрасполагать к образованию струвитных камней в мочевых путях. Значение вирусов в патогенезе камней мочевыводящих путей недостаточно известно (Y. A. Pytel, 1983; C. R. Scott-Moncrieff, 2003).

Также есть исследования, подтверждающие генетическую предрасположенность к уролитиазу кошек (Лысенко А. Н., 2011; W. H. Kazmi, K. Danial, 2012; Коротенко Л. Д., 2022 и др.).

При развитии ХПН кошек основным моментом является повреждение структур почек, в связи с развитием различных патологических процессов, врожденные заболевания и аномалии роста, поражение мочевыводящих путей с обструкцией, а также действие лекарственных средств, токсинов, инфекционных агентов и паразитов (Е. В. Молодых, 1999; О. А. Любальская, А. Б. Любальская, 2006; Ю. Попова, 2008).

Кроме того, повреждение других органов и систем организма может опосредованно влиять на функцию почек и вызывать почечную функциональную недостаточность. Такими патологическими состояниями являются болезни соединительной ткани, метаболические и сердечно-сосудистые заболевания (В. М. Ермоленко, 2000; W. Amend Jr, F. Vincenti, 2005; W. H. Kazmi, K. Danial, 2012).

Известно множество причин развития цистита, таких как инфекции различного генеза, воздействия химикатов, радиации, механические повреждения, аллергические реакции, новообразования и др. Не менее частыми причинами циститов является проникновение бактерий из прямой кишки в мочевыводящие пути, реже бактериальные циститы обуславливаются факторами окружающей среды, инфекциями вирусного характера либо авитаминозами (J. D. Robinette, 1966; S. McRae, L. Dairyki-Shortliffe, 2005; Ю. Попова, 2008).

Нарушение работы эндокринной системы в организме, в связи с онтогенетической связью влияния гормонов на мочеполовую систему, также является фактором заболеваний органов мочевых путей, так как половые гормоны и глюкокортикостероиды способны оказывать влияние на тонус мочевыводящих путей и динамику выделения мочи (Э. Фелдмен, Р. Нелсон, 2008).

Причины идиопатического цистита кошек (ИЦК) на данный момент до конца не установлены. Результатами многочисленных исследований не доказана связь данной патологии с воздействием на мочевой пузырь извне каких-либо факторов, в тоже время выявлено, что развитию данной патологии способствуют различные стресс-факторы, что для домашних кошек является острой проблемой, в связи с их

слабой способностью приспосабливаться к психоэмоциональным раздражителям (D. E. Bjorling et al., 2011; J. L. Stella et al., 2011; D. W. Hague et al., 2013).

При анализе возрастной принадлежности к различным патологиям органов мочеобразования и мочеотделения кошек наблюдается тенденция большинства к отнесению в группу риска молодых животных до 10 лет, однако и в данном моменте наблюдаются различные мнения:

О. В. Громова (2003), О. И. Динченко (2005) и другие авторы относят уролитиаз к патологии кошек до 10 лет, А. В. Кротенок (2003) утверждает, что предрасположенность к МКБ наблюдается у котят и пожилых животных, в связи с напряженностью обменных процессов у данных возрастных категорий животных. Хроническая почечная недостаточность является характерной патологией пожилых животных, однако её также часто регистрируют и у молодых (О. А. Любарская, А. Б. Любарская, 2006; Т. Франсе, А. Швейгхаузер, 2008; В. Е. Романова, 2011; С. Лефевр, 2013; V. C. Biourge, 2003).

По данным Н. А. Кайдановской (2009 г.), возраст кошек с хронической почечной недостаточностью составляет в среднем 8,5 лет, а с увеличением возраста поражает около трети представителей семейства (О. А. Любарская, А. Б. Любарская, 2006; Р. Геддес, 2013; С. L. Marino et al., 2014; Н. В. Шамсутдинова, И. Н. Залялов, Ф. И. Миншагаева, 2014). Врожденные заболевания почек встречаются немного реже, однако, проявляются преимущественно в возрасте от 3 до 7 лет (М. С. Рей, 2013).

Наследственные патологии почек в основном поражают породистых кошек, хотя могут встречаться у любых животных. Чистопородные кошки более восприимчивы к заболеванию из-за ограниченного генетического разнообразия в результате инбридинга (Е. Е. Давыдова и др., 2013). Восприимчивость чистопородных животных к поражениям мочевыводящих путей обуславливается высокой скоростью обменных процессов и повышенной чувствительностью к токсическим агентам сообщил (И. И. Летов, 2005).

Персидские, ангорские и сибирские кошки также более подвержены мочекаменной болезни, а домашние, британские и сиамские менее (А. В. Кротенок, 2003; О. И. Динченко, 2005). По данным О. В. Громовой (2003), большинство кошек, страдающих мочекаменной болезнью являются метисами, причем у сиамских и персидских кошек этот показатель значительно ниже, а ХПН также встречается у кошек без родословной. Среди кошек с родословной более подвержены этому заболеванию британские персы, сфинксы, абиссины (В. Е. Романова, 2011).

Согласно данным R. A. Squires (2003), V. R. Bars с соавторами (2001), S. L. Vaden (2007), M. S. Ray (2013) и других авторов, нефропатии, заложенные на генном уровне и передающиеся по наследству чаще всего подвержены кошки персидской породы (37–49 % случаев), сиамцы и шотландцы (16 %).

Высокая предрасположенность к нефропатиям у персидских кошек обусловлена проявлением заболевания даже при наличии в генетической структуре даже одного дефектного гена. Также, по статистике различных учёных, в России у кошек персидской породы чаще всего регистрируют поликистоз почек (В. В. Иванов, 2005; О. А. Любарская, А. Б. Любарская, 2006; Н. А. Кайдановская, 2009).

Согласно множественным литературным данным, самки семейства кошачьих более предрасположены к различным патологиям почек и мочевыводящих путей, нежели самцы, что связывается с влиянием различных гормональных групп на одни и те же органы (А. И. Сержанин, 1972; М. А. Bernard, 1978; В. С. Слугин, 1987; Л. В. Кузнецов, 1999; А. Е. Stevenson et al., 2000; А. В. Головкина, 2001; В. С. Фарафонтова, 2011).

Огромную роль в развитии патологий почек и мочеполовых органов у кошек являются условия содержания животных. (С. А. Т. Buffington, 2008; М. Е. Herron, С. А. Т. Buffington, 2010; О. Ю. Виноградова, 2012). Так, домашние кошки, проживающие в квартире без выгула на улицу, по приведенным статистическим данным, масса тела выше, чем у их уличных собратьев, в связи с различием в

двигательной активности, что часто приводит к развитию МКБ (А. В. Кротенок, 2003; А. В. Ермолаева, 2005; М. И. Маркова, 2007). Также установлено, что сниженная активность способствует увеличению объема мочевого пузыря, что способствует скоплению остаточной мочи после акта мочеиспускания, провоцируя снижение тонуса детрузора (С. Ф. Мелешков, 2008).

Среди множества заболеваний мочевыводящих путей, на втором месте по распространенности является мочекаменная болезнь (МКБ). Данный термин – «мочекаменная болезнь» характеризует наличие твердых биогенных минеральных конкрементов – уролитов в любой области мочевыводящих путей, но чаще всего они наблюдаются в мочевом пузыре и мочеиспускательном канале (Коротенко Л. Д., 2022).

Исходя из различных научных данных, считается, что мочекаменная болезнь вызывается изменениями в коллоидном составе крови и мочи, а также мочи, насыщенной высокой активностью химически свободных ионов, которые могут участвовать в образовании уролитов. Образование камней в мочевыводящих путях начинается со стадии нуклеации или формирования ядра камня, однако, механизм их образования на данный момент изучен не в полной мере (И. Е. Тареева, А. В. Кухтевич, 2000; В. И. Федюк, 2002; В. И. Федюк, 2002; M. Stoller, D. Boulton, 2005; M. Stoller, D. Boulton, 2005; В. Ю. Чумаков, Е. Ю. Складнева, 2008; А. К. Мартусевич и др., 2009; H. S. Lund et al, 2013).

По данным Громовой О. В (2003), существует уролиты возникают в следствие 2-х форм генеза: казуального и формального: первый предшествует формальному и создает условия для его возникновения. Он включает как эндогенные, так и экзогенные причины возникновения конкрементов, описывается матричной (коллоидной) теорией и теорией кристаллизации. Согласно теории кристаллизации, ядро камня кристаллизуется в насыщенном растворе, а кристаллы и органические соединения прилипают к камню. Согласно матричной теории, основой камня является органическое ядро, состоящее из углеводных и белковых компонентов. Матрица имеет ионы с различными зарядами, которые могут

притягивать к ее поверхности катионы и анионы. Воспаление и атрофические изменения в мочеполовых органах усиливают образование нейтральных мукопротеинов и мукополисахаридов, нарушают коллоидно-кристаллический баланс и образуют флоккулы. У кошек крокалы преимущественно матрично-ядерные с небольшой примесью минеральных соединений (О. В. Громова, 2003).

Другим аспектом, который может определить, происходит ли кристаллизация частиц в пересыщенной моче, является наличие в моче ингибиторов кристаллизации, однако их эффективность в предотвращении камнеобразования в мочевыводящих путях не доказана (О. В. Громова, 2003; M. Stoller, D. Boulton, 2005; Ю. Попова, 2008; А. К. Мартусевич и др., 2009).

Кроме ингибиторов, существуют соединения, способствующие образованию камней, или ядерные факторы – мукопротеины, пировиноградная кислота, коллаген, эластин и некоторые лекарственные препараты (О. В. Громова, 2003).

В медицинской литературе имеются сообщения о том, что нанобактерии вырабатывают карбонат кальция в своих клеточных стенках и поэтому могут участвовать в процессе нуклеации (И. Е. Тареева, А. В. Кухтевич, 2000).

Определены взаимосвязанные патологические периоды мочевого синдрома у кошек, которые представлены острым воспалением слизистой оболочки мочевого пузыря и снижением его емкости, формированием обструкции с уменьшением выделения мочи и обструкция уретры с развитием атонии мочевого пузыря (С. Ф. Мелешков, 2008).

Хронической почечной недостаточности предшествует гломерулосклероз с разрушением капилляров и диффузией интерстициального матрикса, который первоначально отсутствует в гломерулах. С самого начала заболевания может быть поражена часть нефрона с последующим вовлечением почечного сосудистого русла, гломерул, канальцев и интерстиция (В. М. Ермоленко, 2000; W.H. Kazmi, K. Danial, 2012).

На ранних стадиях ХПН способность почек к концентрации снижается. Это связано с повреждением продолговатого мозга и снижением чувствительности

собираетельных протоков к вазопрессину. По мере прогрессирования заболевания нормальная почечная ткань замещается коллагеновыми волокнами, снижается гломерулярная фильтрация и нарушается функция нефрона (Тареев, Ермоленко, 1983). Активация ренин-ангиотензиновой системы и повышенная выработка ангиотензина II способствуют затвердеванию гломерул, канальцев и интерстициальной ткани (S. Mitani et al., 2014).

Исследователи объясняют механизм развития хронической почечной недостаточности с помощью гипотезы интактного нефрона. Согласно этой гипотезе, некоторые затвердевшие нефроны перестают функционировать, а оставшиеся нефроны функционируют с повышенной нагрузкой, предполагая компенсаторный процесс. Эти интактные нефроны увеличивают свой объем, расширяют афферентные артериолы или сужают центробежные артериолы, тем самым увеличивая скорость гломерулярной фильтрации и поддерживая постоянный объем и состав жидкостей, продолжая функционировать. Когда гломерулярные структуры подвергаются воздействию повышенного гидростатического давления в течение длительного периода времени, они разрушаются, что приводит к фокальной гломерулярной дегидратации и обезвоживанию (E. W. Young, 1999; В. М. Ермоленко, 2000; D. Elliot, 2003).

Таким образом, хроническая болезнь почек может развиваться вследствие феномена гиперперфузии повышенного давления в неповрежденных нефронах даже тогда, когда основная причина была исключена. Повреждение нефронов может также привести к изменениям в свертываемости крови, отложению липидов и захвату макромолекул в мезенхиме (N. S. Bricker et al., 1964; E. W. Young, 1999; В. М. Ермоленко, 2000; Ю. Попова, 2008).

При снижении способности гломерулярного фильтра регулировать проницаемость в зависимости от нагрузки и размера белковых молекул (неселективная протеинурия) у животных со сниженной почечной реабсорбцией развивается протеинурия (И. Е. Тареева, Л. Р. Полянцева, 2000; В. М. Ермоленко, 2000; L. Harley, C. Langston, 2012).

По данным D. Kershaw, R. K Wiggins (1999) снижение селективности гломерулярного фильтра по размеру молекул сопровождается накоплением белка в стенке фильтра и активацией воспалительных клеток в стенке гломерулярных капилляров, которые высвобождают протеолитические ферменты и реактивные формы кислорода, разрушая, тем самым, структуру фильтра. Локальное повреждение базальной мембраны приводит к тому, что белки проникают в просвет капсулы и снимают часть отрицательного заряда стенки сосуда, тем самым препятствуя нормальному функционированию гломерулярного фильтра (L. Arisz et al, 1977; В. В. Серов, 2000).

Таким образом, хроническая болезнь почек характеризуется процессом постепенного прогрессирования: после потери небольшого количества нефронов, оставшиеся берут на себя дополнительную нагрузку, что приводит к изменению внутренней структуры, а непосредственно гибель нефронов сопровождается формированием соединительной ткани, которая занимает больше объема тканей, приводя к фиброзированию почечной ткани (L. Harley, C. Langston, 2012).

При хронической почечной недостаточности Наибольшее повреждение тканей вызывают продукты распада уремических токсинов N-метилгидантоин, креатин, саркозин, метиламин и метилгуанидин (Е. М. Тареев, В. М. Ермоленко, 1983; В. М. Ермоленко, 2000).

Негативные изменения, происходящие при снижении фильтрационной способности почек, также влияют на метаболизм металлов. В некоторых случаях почки теряют способность накапливать натрий, что приводит к снижению реабсорбции и увеличению экскреции, что приводит к гипотонии. Способность организма компенсировать потерю воды и натрия снижается, что приводит к обезвоживанию и гипонатриемии. И наоборот, выведение натрия снижается, и натрий может накапливаться в тканях, что приводит к гипертонии и отекам. (E. W. Young 1999).

Повышенный уровень К в крови указывает на значительное снижение гломерулярной фильтрации и секреции в дистальных канальцах. Развитие

гиперпотассиемии может привести к тяжелым аритмиям (Wills, 1968; Yang, 1999; Ермоленко, 2000). С другой стороны, полиурия и увеличение скорости гломерулярной фильтрации способствуют потере К с мочой и развитию гипокалиемии (Любарская О. А., Любарская А. Б., 2006).

По мере прогрессирования нефросклероза эндокринная функция почек серьезно нарушается. Снижается выработка кальцитриола, что приводит к дисбалансу кальция и гипокальциемии. В то же время выведение фосфора в процессе гломерулярной и канальцевой фильтрации снижается, что приводит к гиперфосфатемии, а повышенный паратиреоидный гормон (ПТГ) снижает реабсорбцию фосфатов в канальцах. Анемия вызвана снижением выработки эритропоэтина в почках. Анемия также возникает из-за снижения жизнеспособности эритроцитов и снижения функции тромбоцитов, связанной с уратемией (Е. М. Тареев, В. М. Ермоленко 1983; R. M. Bloomberg, et al, 1992; E. W. Young, 1999; R. A. Squires, 2003; W. Amende Jr, F. Vincenti, 2005; О. А. Любарская, А. Б. Любарская, 2006).

Не менее редко встречающимся заболеванием семейства кошачьих также является цистит. Цистит у кошек по типу течения бывает острым и хроническим, по типу воспалительного процесса: гемморагическим, серозно-катаральным, гнойным и идиопатическим. Чаще встречается у самок из-за анатомических особенностей уретры, которая меньше и шире уретры самцов. Это облегчает продвижение инфекции вверх по уретре. Возбудители также могут попадать в уретру через почки, лимфатические узлы органов малого таза, гематогенно из отдаленных очагов инфекции, а иногда непосредственно в уретру (S. McRae, L. Dairy-Schortliff, 2005; И. С. Шорманов и др., 2012).

Острый цистит чаще всего обуславливается воздействием бактерий кишечной или дистальной урогенитальной микрофлоры, отмечается поражение тканей слизистой оболочки мочевого пузыря, симптомы проявляются ярко-выраженно, характеризуются проявлением беспокойства, у животного, в моче обнаруживается кровь. Из посевов мочи чаще всего выделяют кишечную палочку,

стрептококки, энтерококки, стафилококки (О. В. Громова, 2003; С. R. Scott-Moncrieff, 2003).

Хронический цистит обычно характеризуется длительным бессимптомным течением и является результатом недолеченного острого цистита, а также различных заболеваний почек. При данном заболевании происходит поражение мышечного слоя мочевого пузыря. При лабораторном исследовании мочи в зависимости от тяжести воспалительного процесса в моче может присутствовать белок, слизь, эпителий, лейкоциты, эритроциты, гной, кровь, кристаллы солей.

Как при остром, так и при хроническом цистите происходит гипертрофия стенок мочевого пузыря, что приводит к уменьшению его объема, частому болезненному мочеиспусканию, моча выводится не в полном объеме, что приводит к дальнейшему накоплению патогенных микроорганизмов, приводящих к новым приступам (Maskaninch, 2005; Попова, 2008).

Воспаление мочевого пузыря, которое развивается без участия патогенных агентов называется – идиопатический цистит кошек. Причины возникновения данного заболевания до конца не установлены, однако, чаще всего выделяют следующее: дефекты оболочки мочевого пузыря, нейрогенные или нейроэндокринные сдвиги, факторы стресса. При нарушении целостности внутренней обочки МП происходит раздражение слизистой оболочки, что приводит к выделению нейротрансмиттеров, которые активируют афферентные нервы, с дальнейшим изъвлением пораженных участков (Y. Ikeda et al, 2009; D. E. Bjorling et al, 2011; L. Birder, K. Andersson, 2013).

1.3 Диагностика и виды терапии заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения

Заболевания органов мочеобразования и мочеотделения кошек являются наиболее актуальной темой среди данных патологий у мелких домашних животных. Существует множество причин распространения заболеваний мочеполовых органов среди семейства кошачьих: особенности анатомического

строения мочеполовых органов, малое потребление воды, что приводит к меньшему количеству мочеиспусканий с большим содержанием в моче минеральных веществ, латентное носительство различных инфекций, высокий процент вирусоносительства (С. Fennel, 1975; D. J. Polzin, С. А. Osbornes, S. Ross, 2005; J. Bartges, J. David Polzin, 2011; Кубышкина В. Ю., 2016; J. К. Byron, 2019).

С. Buranakarl, S. Mathur, S. А. Brown (2004) установили, что до 70,0 % животных с проблемами мочеиспускания имеют воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря, до 20,0 % приходится на мочекаменную болезнь, до 25,0 % имели другие причины нарушения мочеиспускания.

Клиническая картина заболеваний нижних мочевыводящих путей кошек не является специфической. Наиболее частыми жалобами владельцев на состояние своих питомцев являются: мочеиспускание вне лотка, болезненное мочеиспускание (дизурия), частое мочеиспускание небольшими порциями мочи, недержание мочи, примеси крови в моче в разном количестве, беспокойность поведения животного, угнетенное состояние, «вылизывание» промежности (Т. Buffington, D. J. Chew, 2007; В. Н. Денисенко, Ю. С. Круглова, Е. А. Кесарева, 2008; К. А. Седошкина, С. В. Филиогло, 2019; Н. П. Зуев, О. Ю. Черникова, 2022).

При сборе анамнеза необходимо выявить весь спектр возможных причин возникновения патологии. Для мочекаменной болезни характерными предпосылками могут быть ожирение и малоподвижность, высокое содержание магния и фосфатов в кормах. Для урологического синдрома кошек характерными признаками являются дискомфорт при мочеиспускании, увеличенная частота мочеиспускания, кровь в моче. При идиопатическом цистите необходимо выявить любые возможные причины возникновения стресса (В. Е. Соболев, 2011).

При первичном осмотре методом пальпации большинство заболеваний мочеполовой системы характеризуются повышенной чувствительностью и утолщением стенок мочевого пузыря. Также методом пальпации возможно определить наличие крепитаций и уролитов, однако, для повышения точности диагностики необходимо проводить комплекс исследований, включающий

ультразвуковую диагностику мочевого пузыря для оценки толщины стенок и определения наличия кристаллов и минеральных конкрементов, общий анализ и цитологию мочи. Рентген исследования и цистография с контрастом способствуют выявлению наличия новообразований, дивертикулов и уролитов (И. И. Летов, 2005; С. А. Buffington, 2006, 2014; С. А. Buffington, J. L. Westropp, D. J. Chew, 2014).

В качестве дополнительных исследований можно использовать биопсию мочевого пузыря с помощью цистоскопии. Гистологическое изучение биоптата позволяет выявить воспалительные процессы, а также инфильтрацию тучными клетками. При ХПН кошек проведение рентгенологического исследования выявляет изменение в строении почек: отмечается уменьшение их размера, неровность контура (М. М. Батюшин, 2007).

При отсутствии рентген-аппарата или в дополнении к рентгенографическому исследованию принято применять ультразвуковое исследование для визуализации архитектоники органов. С помощью сонографии можно определить размер и топографическое расположение органов мочевыделительной системы, отметить изменения в их структуре, помимо этого ультрасонография позволяет обнаруживать различные новообразования, песок, уролиты. Проведение морфологических и гистологических исследований органов зачастую позволяет установить причины возникновения физиологических нарушений, поскольку существует тесная связь между структурой тканей и их функцией (Ю. С. Осипова, 2016).

Заболевания нижних мочевых путей также часто связаны с заболеваниями, связанными с образованием кристаллов. Модификация диеты полезна при лечении некоторых из этих заболеваний, включая идиопатический цистит, мочекаменную болезнь и кристаллические пробки уретрального матрикса. Изменение диетического состава может привести к снижению концентрации кристаллогенных соединений в моче, увеличению концентрации кристаллогенных ингибиторов в моче и разбавлению состава мочи (J. W. Bartges, C. A. Kirk, 2006).

В этиологии уролитиаза наиболее распространенными факторами являются инфекции мочеполовых путей бактериями, вирусами, породные предрасположенности, переизбыток магния и фосфора в рационе, малое количество питья при преобладании в рационах сухих кормов (А. И. Карамалак, А. Н. Козловский, 2010).

Предварительный диагноз устанавливают при следующих симптомах: затруднение мочеиспускания с признаками болезненности, слабая струя мочи с примесью крови с содержанием мелкого песка (В. В. Кузнецова, О. В. Бадова, Филиппова Н. Г., 2018). Заключительный диагноз ставится на основании собранного анамнеза, совокупности клинических признаков совместно с результатами лабораторных исследований мочи и средств визуальной диагностики (ультразвуковая диагностика, рентген исследование) (В. А. Осинцева, В. Е. Романова, 2009; В. М. Усевич, О. В. Бадова, М. Н. Усевич, 2010).

В качестве экстренной помощи у пациента проводят катетеризацию с целью удаления уролитов из уретры. При невозможности удаления конкрементов проводится хирургическая операция по уретростомии. Также показаниями к срочному оперативному вмешательству являются резкое снижение образования мочи и отсутствие поступления мочи в мочевого пузыря (В. Е. Ардашева, А. А. Дарбинян, 2018).

При отсутствии положительного ответа на катетеризацию или проведение уретростомии удаление уролитов проводят методом цистостомии. Данный метод является весьма популярным в связи с простотой техники проведения операции и низкого количества послеоперационных осложнений, однако требуется соблюдать такие условия, как тщательное вымывание камней и песка из мочевого пузыря, а также проведение полного послеоперационного мониторинга (В. А. Сапа, Г. Х. Хайров, 2017; В. В. Кузнецова, О. В. Бадова, Н. Г. Филиппова, 2018).

Для снятия интоксикации и восстановления водного и электролитного баланса требуется проведение инфузий с использованием физиологического раствора, раствора Рингера-Локка с параллельным введением в схему лечения

нестероидных противовоспалительных препаратов и антибактериальных средств (С. Л. Мельникова с соавт., 2015; Д. Е. Антонов, Т. М. Костромитина, О. В. Бадова, 2019).

При наличии в мочевом пузыре струвитных уролитов эффективным методом лечения является диетотерапия с введением в рацион подкислителей и антибактериальная терапия. Растворение конкрементов происходит в течение 30-40 суток, при данном методе терапии необходимо проводить рентгенодиагностику для мониторинга размеров уролитов с периодичностью в 30 дней (Н. В. Шлегель с соавт., 2015; А. Г. Слободская, Л. А. Хахов, 2019).

Еще одним распространенным заболеванием мочевыделительной системы кошек является частичное/полное нарушение оттока мочи из мочевого пузыря по причине формирования пробки из кристаллов солей в просвете мочеиспускательного канала (обструкция уретры) (Б. С. Семенов, А. В. Назарова, 2018; О. Т. Муллакаев с соавт., 2016; Н. В. Шамсутдинова, 2021).

Обструкция уретры приводит к острой задержке мочи у кошек, что является острым и опасным для жизни состоянием. Вызванное задержкой мочи повышенное давление в мочевом пузыре приводит к повышению давления в мочеточниках, почечной лоханке и канальцах, что снижает функциональность почек и способно привести к летальному исходу (J. W. Bartges, D. R. Finco, D. J. Polzin, 1996; Н. В. Шамсутдинова, 2010).

Коты с острой задержкой мочи в следствие обструкции уретры требуют немедленного ветеринарного вмешательства, которое включает в себя инфузионную и антибактериальную терапию, а также проведение катетеризации, уретростомии, цистотомии или цистоцентеза (Н. В. Шамсутдинова, 2010; Z. Nikousefat, M. Hashemnia, V. Javdani, 2018; Ю. Е. Смирнова, М. Т. Трфандян, Я. С. Метельский, 2021, А. И. Лыфарь, В. С. Бычков, 2022).

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) возникают, когда происходит нарушение защитных механизмов хозяина, при этом вирулентные микробы прилипают, размножаются и сохраняются в части мочевыводящих путей. Чаще

всего ИМП вызывается бактериями, но возможны грибки и вирусы. Золотым стандартом диагностики бактериальной ИМП является посев мочи. Определение местоположения инфекции (например, мочевого пузыря, почки, простата), а также сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, иммуносупрессия) имеет важное значение для руководства диагностическим и терапевтическим планом. Именно данная категория заболеваний мочевыводящих путей является распространенной причиной назначения противомикробных препаратов в схеме лечения (S. J. Olin, J. W. Bartges, 2015; J. S. Weese, J. Blondeau, D. Boothe et al., 2019).

ИМП является определяющей причиной заболеваний нижних мочевых путей у кошек, особенно подвержены риску кошки старше 10 лет. Помимо клинических признаков заболеваний нижних мочевых путей или верхней инфекции мочевыводящих путей, многие кошки имеют субклиническую бактериурию, однако, клиническая значимость данного заболевания в настоящее время не определена. ИМП являются одним из наиболее важных показаний для использования противомикробных препаратов в ветеринарии и способствуют развитию устойчивости к противомикробным препаратам. Соблюдение руководящих принципов лечения и ограничение нескольких противомикробных препаратов первой линии является обязательным условием для предотвращения дальнейшего ухудшения ситуации с устойчивостью к противомикробным препаратам. Решение о лечении противомикробными препаратами должно основываться на наличии клинических признаков и/или сопутствующих заболеваний, а также на результатах посева мочи и тестирования на восприимчивость (R. Dorsch, S. Teichmann-Knorrn, H. Sjetne Lund, 2019).

Часто встречающейся болезнью мочевой системы кошек также является цистит, или воспаление слизистой оболочки стенки мочевого пузыря. Данное заболевание довольно сложно лечить, а также сохраняется достаточно высокий риск рецидива. При диагностике необходимо провести дифференциацию от уролитиаза, для чего необходимо использовать комплекс лабораторных исследований в

совокупности с методами визуальной диагностики (Т. К. Донская, 2006; Л. Н. Соломонова, 2020).

Циститы подразделяют на геморрагический, серозно-катаральный, гнойный, идиопатический, эозинофильный, полоиплоидный, оссифицирующий и эмфизематозный (С. Toh, J. Tuan, 2022). D. A. Pereira [et al.] (2004) в своих исследованиях выяснили, что идиопатический цистит чаще поражает молодых и взрослых животных до 10 лет, у старых животных клинические признаки нарушения мочеиспускания чаще всего связаны с почечной недостаточностью, инфекциями и мочекаменной болезнью.

У кошек, у которых присутствуют признаки хронических заболеваний нижних мочевых путей, часто диагностируется кошачий идиопатический / интерстициальный цистит, синдром заболевания которого является чем-то большим, чем просто патологией мочевого пузыря и может быть связан с множеством других сопутствующих заболеваний. Ветеринарные специалисты чаще всего больше озабочены оптимизацией окружающей среды для домашних кошек, чем определением минимальных потребностей для их постоянного проживания в помещении. С одной стороны, кажется, что домашние кошки прекрасно приспособились к не идеальной для себя обстановке, однако, нейроэндокринные аномалии не позволяют адаптивным способностям здоровых животных развивать свой максимальный потенциал, в связи с чем требуется относить домашних кошек к отдельной популяции, на основе чего будет проще выявлять те негативные факторы, влияющие на здоровье комнатных представителей семейства кошачьих (J. L. Westropp, C. A. T. Buffington, 2004; J. L. Westropp, M. Delgado, C. A. T. Buffington, 2019).

Несмотря на разнообразие видов циститов диагностика данного заболевания строится на сборе анамнестических данных, обязательном проведении лабораторной диагностики (общие анализы крови и мочи, биохимия крови), применяются методы визуальной диагностики такие как ультразвукография, рентгенологические исследования. Для дифференцировки вида цистита

ветеринарным специалистам требуется подключать дополнительные методы исследований в виде бактериальных посевов мочи, цитологических и гистологических исследований (E. Kaul, K. Hartmann, S. Reesem, 2020).

Основным лечением идиопатического цистита является долгосрочная мультимодальная модификация или обогащение окружающей среды, в то время как противотревожные препараты и пищевые добавки рекомендуются для хронических рецидивирующих случаев. Для подбора эффективного метода терапии ИЦК необходимо всестороннее понимание данного заболевания, путем обобщения и обновления исследований, касающихся распространенности, факторов риска, этиологических гипотез, диагностических процедур, возможных методов лечения и прогноза заболевания (J. M. Kruger, C. A. Osborn, J. P. Lulich, 2009; He C. et al., 2022).

Можно заключить, что несмотря на довольно обширные мировые знания о заболеваниях органов мочеобразования и мочеотделения у кошек, этиология многих из них остается малоизвестной и понятной. Однако, анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет утверждать, что схема диагностики данных патологий между собой отличается минимально. Диагностические мероприятия при различных патологиях органов мочеобразования и мочеотделения практически во всех случаях включают в себя методы визуальной диагностики (ультразвуковое исследование, рентгенограмма), а также комплекс лабораторных исследований, базирующийся на клиническом и цитологическом анализе мочи. Данные методы в сумме с подробно собранным анамнезом дают возможность ветеринарным специалистам ставить точный и своевременный диагноз. Схемы лечения уже имеют меньше пересечений: одна часть патологий требует незамедлительного хирургического вмешательства, другая – применение противомикробных препаратов, а третья – достаточно стабилизировать психически-эмоциональное состояние животных методом применения препаратов для коррекции нежелательного поведения или же устранения стресс-фактора.

1.4 Применение антиконвульсантов при лечении заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения кошек

Использование психотропных препаратов в ветеринарной медицине широко распространено и обосновано при патологиях различной этиологии: от расстройств нервной системы до локальных заболеваний отдельных органов или их систем (Д. Арана, Д. Розенбаум, 2004). Данная категория препаратов также может быть полезна для купирования поведенческих расстройств при стрессовых ситуациях, способствовать улучшению обучаемости во время дрессуры (Р. Балдессарини, 2006), а также в дополнении к основному механизму действия обладать обезболивающим эффектом (Н. J. Karten, 1991; Н. П. Ванчакова, К. В. Рыбакова, А. В. Смирнов, Н. Н. Шестакова, 2003).

Всестороннее влияние антидепрессантов на купирование болевого синдрома активно исследовали учёные всего мира, но несмотря на установленное положительное влияние препаратов данной группы при невропатических болях, миалгиях и тому подобных патологиях, механизм действия многих из них остается малоизученным, а в некоторых случаях совершенно непонятным (G. H. Fromm, C. F. Terrence, A. S. Chattha, 1984; G. H. Fromm, 1994; R. M. Pinder, 1997; A. J. Dunn, A. H. Swiergiel, 2005; A. A. Mutso, D. Radzicki, M. N. Baliki, 2012).

Противоречия в механизме действия при сравнении противозепелитических и ГАМА-эргических препаратов, направленных на решения одних и тех же патологий в организме животных в своих научных трудах, освещают многие исследователи: так, группа ученых G. H. Fromm, C. F. Terrence, A. S. Chattha в 1985 году сравнивали действие экспериментального противозепелитического агониста гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) препарата прогабида на тройничный комплекс кошек с действием других противозепелитических препаратов. Результаты эксперимента показали, что внутривенное введение 10-40 мг/кг прогабида с подавленной возбуждающей передачей и нисходящим перивентрикулярным ингибированием, аналогичным карбамазепину и фенитоину. Однако прогабид угнетал, а не облегчал сегментарное ингибирование.

Сывороточные уровни прогабида были сопоставимы с таковыми у пациентов, получавших длительное лечение прогабидом. Антагонист ГАМК бикакуллин имел противоположный эффект прогабида, но другие агонисты ГАМК ТНП и мусцимол не имели тех же эффектов, что и прогабид. ТНП не оказывал влияния на возбуждающую передачу, перивентрикулярное ингибирование или сегментарное ингибирование, тогда как мусцимол облегчал перивентрикулярное ингибирование, а иногда и сегментарное ингибирование и не влиял на возбуждающую передачу. Таким образом было установлено, что прогабид, в отличие от ТНП или мусцимола, должен обладать противосудорожными свойствами, в соответствии с клиническим опытом, о котором сообщалось, однако, причина дифференциального эффекта этих трех агонистов ГАМК не была выяснена.

T. Kondo, G. H. Fromm, B. Schmidt (1991) провели сравнение воздействия препарата габапентин на кошачий тройничный комплекс с действием установленных противосудорожных препаратов и с действием агонистов и антагонистов ГАМК. Было выяснено, что внутривенное введение 10-60 мг/кг габапентина (ГПТ) угнетало нисходящую перивентрикулярную фасцилитацию нейронов тройничного ядра, а также сегментарные возбуждающие механизмы. С другой стороны, ГПТ обычно облегчал, но иногда вводил в депрессию, как сегментарный, так и перивентрикулярный тормозные механизмы. Таким образом, габапентин напоминал карбамазепин и фенитоин по своему действию на возбуждающие механизмы и на сегментарное ингибирование, но отличался своим влиянием на тормозные пути, нисходящие от ретикулярной формации. Было обнаружено, что ГПТ эффективен против частичных и генерализованных тонико-клонических судорог, аналогичных спектру активности карбамазепина и фенитоина. Действие ГПТ также напоминало действие агониста баклофена в его облегчении ретикулярных и сегментарных тормозных механизмов и угнетении сегментарных возбуждающих механизмов, но отличалось по своему влиянию на возбуждающие механизмы, нисходящие от ретикулярной формации. Также

габапентин имитирует активацию рецептора ГАМК но, действует по независимому механизму рецептора ГАМК.

Несмотря на невыясненный механизм действия, доказано, что лекарственные средства данной группы позволяют снизить стресс-реакции или повышенное возбуждение у животных, которые способствуют возникновению некоторых патологий, сказывающихся на поведении. При этом, в обязательном порядке, стоит учитывать, что в таких ситуациях требуется комплексно изучить все возможные причины изменения поведенческих реакций и провести работу по устранению раздражителей, как стресс-факторов окружающей среды, так и внутренних патологических изменений, вызывающих дискомфорт у животного (D. M. Rock, K. M. Kelly, R. L. Macdonald, 1993; R. L. Macdonald, K. M. Kelly, 1995; K. M. Kelly, 1998; L. A. Lamont, 2008; P. V. Steagall, J. Benito, V. P. Monteiro [et al.], 2018).

S. A. Robertson (2005 г.) в своих исследованиях установил прорыв в области изучения кошачьей анальгезии. Автор утверждает, что таких успехов позволило добиться понимание уникального метаболизма кошек и его изучение с точки зрения специфики кошачьего организма. Robertson сравнивает использование отдельных лекарственных средств локального назначения с мультимодальным подходом использования агентов, которые способны работать на различных участках болевого пути и применяться в клинических условиях с дополнительной пользой. Автор заключает, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения хронической боли у кошек различной этиологии в долгосрочной перспективе является проблемным в связи с проявлением побочных эффектов, а приобретение опыта работы с менее традиционными анальгетиками, такими как amitriptyline, amantadine и gabapentin способны обеспечить комфорт данной популяции животных даже в условиях длительной терапии.

Оценку мультимодальной анальгезии в своих исследованиях освящает множество как отечественных, так и зарубежных исследователей. Так P. V. Steagall и V. P. Monteiro-Steagall (2013 г.) установили эффективность комбинаций

различных классов обезболивающих препаратов, включая опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол, кетамин, габапентин и местные анестетики при проведении различных операциях на кошках, включающих уретростомию, резекцию мочевого пузыря и другие. Так как каждый случай представлял собой особую проблему из-за различной причины, тяжести, продолжительности и локализации боли, авторы установили, что применение мультимодальной анальгезии может минимизировать стресс, контролируя острую периоперационную боль, а индивидуальная реакция на терапию являлась ключевым компонентом облегчения боли у кошек.

С. Д. Клюкин, В. В. Салаутин, Н. А. Пудовкин с соавторами (2021 г.) проводили исследования эффективности препаратов на основе габапентина и флексопрофена как в моно- режиме, так и в комбинации для купирования болевого синдрома у кошек. Было установлено, что применение габапентина эффективно лишь при первых двух стадиях острого течения болевого синдрома по оценке международной ветеринарной ассоциацией мелких животных, тогда как комбинированное применение габапентина и флексопрофена эффективно при 3-ей и 4-ой стадии как острого, так и хронического течения болезни.

P. V. Steagall, J. Venito, B. P. Monteiro [et al.] (2018 г.) провели серию исследований на кошках с целью оценки обезболивающего эффекта габапентина-бупренорфина в сравнении с мелоксикам-бупренорфином и бупренорфином. Пятьдесят две взрослые кошки были включены в рандомизированное, контролируемое, слепое исследование. Протокол анестезии включал ацепромазин-бупренорфин-пропофол-изофлуран. Группа габапентина-бупренорфина (GBG, n=19) получала капсулы габапентина (50 мг PO) и бупренорфин (0,02 мг/кг в/м). Группа мелоксикам-бупренорфина (MBG, n=15) получала мелоксикам (0,2 мг/кг SC), бупренорфин и плацебо в капсулах (PO). Группа бупренорфина (BG, n=18) получала бупренорфин и плацебо в капсулах (PO). Габапентин (GBG) и плацебо (MBG и BG) капсулы вводили за 12 ч и 1 ч до операции. Послеоперационную боль оценивали до 8 ч после овариогистерэктомии с использованием многомерной

композитной шкалы боли (MCPS) и шкалы боли Глазго (rCMPS-F). Для оценки седации использовалась динамическая интерактивная визуальная аналоговая шкала (DIVAS). Анальгезия включала бупренорфин и/или мелоксикам, если MCPS \geq 6. Для статистического анализа использовалась линейная модель повторных измерений ($P < 0,05$). Была оценена ранговая корреляция Спирмена между MCPS и rCMPS-F. Распространенность спасательной анальгезии при MCPS не отличалась ($P = 0,08$; GBG, $n = 5$ [26 %]; MBG, $n = 2$ [13 %]; BG, $n = 9$ [50 %]), но он был бы значительно выше в BG ($n = 14$ [78 %]), чем GBG ($P = 0,003$; $n = 5$ [26 %]) и MBG ($P = 0,005$; $n = 4$ [27 %]), если бы вмешательство было основано на rCMPS-F. Показатели DIVAS и MCPS/rCMPS-F не отличались между методами лечения. Наблюдалась сильная корреляция между скоринговыми системами ($P < 0,0001$). Авторами было сделано заключение, что степень анальгезии между собой не имела существенных различий, однако выявленная сильная корреляция между системами оценки требовала дальнейших исследований на большем размере выборки пациентов.

S. H. Berry (2015) в своих научных изысканиях также отмечает важность индивидуального подхода для управления периоперационной болью кошек. Автор утверждает, что в настоящее время есть требование введения в ветеринарную практику последовательного обезболивающего плана, включающего комплексную оценку боли и комфорта пациента в установленных промежутках времени в течение всего предоперационного периода. Помимо вышеизложенного есть необходимость к мультимодальному подходу анальгетических планов и их модификации в соответствии с оценкой боли. В такие мультимодальные схемы, основанные на тщательно отобранном анамнезе, должны входить комбинации опиоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, местных анестетиков и нефармакологических методов обезболивания.

K. Pieter (2016) также, как и вышеперечисленные учёные, в ходе своих научных исследований убеждает в необходимости построения планов и схем обезболивания болей различной этиологии у кошек, основываясь на оценке по шкале боли у каждого пациента индивидуально, а также отмечает, что продвинутая

обезболивающая терапия следует принципу мультимодального подхода. Данное утверждение означает, что различные обезболивающие препараты, которые действуют на разные мишени в пределах ноцицептивного пути, объединяются для достижения желаемых обезболивающих эффектов. Помимо опиоидов, в рамках мультимодального анальгетического плана требуется использовать нестероидные противовоспалительные препараты и местные анестетики, агонисты $\alpha 2$ -рецепторов, кетамин и габапентин, а также различные нефармакологические анальгетические методики.

Исходя из обзора научных источников отечественного и зарубежного производства, можно сделать вывод, что механизм действия антиконвульсантов во всем мире изучен недостаточно: между препаратами с одинаковым направлением воздействия на организм находят различия в механизмах действия и отмечают дополнительное влияние на нецелевые патологии. Однако, доказательным остается тот факт, что данная группа препаратов не только справляется со своими целевыми задачами, но и обладает различными положительными эффектами на коррекцию поведенческих расстройств, купирование болевого синдрома и успешно применяется в ветеринарной медицине.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Научно-исследовательская работа выполнялась в период с 2020 по 2023 годы на кафедре биотехнологии, биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина» (г. Краснодар).

При постановке опытов были использованы токсикологические, фармакологические, физиологические, клинические, морфологические, биохимические и другие методы исследований.

Экспериментальные и научно-производственные опыты проведены в соответствии с требованиями к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления и содержания животных в период проведения работы и учета результатов.

Объект исследования – лекарственный препарат для ветеринарного применения габитабс, которое представляет собой двояковыпуклые круглые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, содержащих в качестве действующего вещества габапентин. Экспериментальные образцы для исследований были получены от организации-производителя ветеринарного препарата ООО «Апиценна» (Россия, г. Москва).

Статистический обзор заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения кошек в г. Краснодаре проводили на базе ветеринарных клиник «Ноев Ковчегъ», «Слон» и «Айболит».

Были проанализированы случаи обращений владельцев котов и кошек с урологическим синдромом в возрасте от 1 года до 20 лет, разных пород в период с 2019 по 2021 г. Все животные находились на амбулаторном лечении под наблюдением владельцев. Предметом изучения являлась частота регистрации урологического синдрома и идиопатического цистита у котов и кошек в

зависимости от сезона, возраста, породы, половой принадлежности. Данные были сформированы на основании амбулаторных журналов и историй болезней пациентов с 2019 по 2021 г. включительно.

Исследования по изучению параметров острой токсичности препарата для ветеринарного применения габитабс были выполнены на 60 крысах обоего пола линии Wistar, масса животных составила 202-212 г (самцы) и 149-169 г (самки). Содержание и кормление животных соответствовало стандартным требованиям ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

Для определения острой токсичности препарат вводили внутривенно в дозах 839 – 1343 – 2148 – 3438 – 5500 мг/кг массы. Испытание каждой дозировки проведено на самках и самцах в группах по 5 особей каждого пола.

Животным контрольной группы для моделирования стресса от процедуры введения вещества вводили стерильную воду для инъекций в объеме, соответствующем максимальному – 4,2 мл для самцов и 3,5 мл для самок.

В период проведения исследования регистрировали время наступления токсического эффекта у животных через 15 мин, 30 мин, 60 мин и 120 мин на основании клинического осмотра и регистрации выявленных отклонений. У животных проводили термометрию и измерение массы еженедельно на 0, 7, 14 день исследования.

Исследования по оценке параметров субхронической токсичности препарата габитабс проводили согласно руководству по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ (Р. У. Хабриев, 2005) на 4-х группах аутбредных крыс Wistar (самцах и самках) согласно схеме, представленной в таблице 1.

Таблица 1 – Схема постановки опыта по оценке параметров субхронической токсичности препарата габитабс

Группа	Кол-во голов в группе	Доза, мг/кг
1-я опытная (1/10 от ЛД ₅₀)	12 особей, 6/6 самки/самцы	550
2-я опытная (промежуточная доза)		350
3-я опытная (минимальная доза, с учетом терапевтической)		150
Контрольная		–

Препарат вводили животным перорально, на корень языка, при помощи автоматической пипетки в виде суспензии с концентрацией 250 мг/мл на 10 % водном растворе сахарозы, ежедневно на протяжении 28 дней. Контрольным животным по той же методике вводили 10 % водный раствор сахарозы.

Клинический осмотр проводили согласно руководству по лабораторным животным (Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева, 2010). Период постнаблюдения составил 14 дней после последнего перорального введения. Показатели динамики живой массы тела определяли путем взвешивания животных на электронных лабораторных весах 2 класса точности ВСТ-600/0,01 каждые 7 дней. Клинический осмотр проводили ежедневно.

Кровь для исследования гематологических и биохимических показателей брали на 1-е сутки после окончания введения препарата посмертно. Общеклиническое исследование крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Abacus junior vet (Diatron, Австрия). Биохимические исследования крови проводили на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 Combi фирмы (Awareness technology, США).

Патоморфологическому исследованию подвергали всех животных. Исследование включало в себя аутопсию, макроскопическую оценку состояния органов и тканей, массометрию внутренних органов.

Фармакокинетические параметры препарата габитабс определялись исходя из данных о концентрации действующего вещества в плазме крови собак после однократного перорального приема в дозе 20 мг/кг. Образцы плазмы крови

собак были доставлены в замороженном виде в специальных транспортировочных контейнерах, заполненных хладагентом.

В качестве биологической матрицы для приготовления калибровочных стандартов и образцов контроля качества использовалась плазма крови собак без содержания исследуемого аналита.

Всего было проанализировано 80 образцов плазмы крови, полученные от 8 собак.

Анализ биологических образцов, полученных от субъектов исследования, проводили в соответствии с требованиями разработанной и валидированной методики. Перед началом анализа исследуемых образцов проводили процедуры контроля качества. Исследуемые образцы, образцы контроля качества (образцы QC) и калибровочные стандарты (калибраторы) готовили в соответствии с требованиями разработанной методики.

Количественное определение действующего вещества в плазме крови осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной-масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) без внутреннего стандарта с диапазоном калибровки от 0,2 до 50 мкг/мл.

Основные фармакокинетические параметры рассчитаны модельно-независимым методом.

Все расчеты, представленные в виде таблиц и графиков, проводили с помощью автоматизированной компьютерной программы Phoenix WinNonlin, word, excel, statistica, PKSolver и других специализированных компьютерных программ на ПК.

Исследования по переносимости целевыми видами животных (кошки) лекарственного препарата для ветеринарного применения габитабс осуществлялись на базе научно-испытательного центра токсико-фармакологических исследований и разработки лекарственных средств ветеринарного применения, кормовых добавок и дезинфектантов (НИЦ

Ветфармбиоцентр), которое является структурным подразделением ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина».

В качестве целевых животных использовались беспородные кошки средним весом $4,0 \pm 1,2$ кг, в возрасте от 2 до 4 лет, животные не имели видимых клинических отклонений. Обработки от экто- и эндопаразитов, а также необходимая вакцинопрофилактика проведены по требуемым срокам до исследования.

Опытные животные содержались в условиях клинического стационара НИЦ Ветфармбиоцентр в специализированных индивидуальных клетках без выгула. Кормление было 2-х разовым, в основе рациона – промышленные сухие корма премиум-класса, воду меняли 2 раза в сутки.

В течение 7-и дней до начала введения препарата вели ежедневный контроль клинического состояния животных. По результатам ежедневного осмотра установили, что все животные были клинически здоровыми.

На момент проведения опыта каждому животному был присвоен индивидуальный порядковый номер. Препарат габитабс вводили перорально в дозах, указанных в таблице 2.

Таблица 2 – Схема исследования переносимости препарата габитабс на целевых видах животных

Вид животных	Группа	Кол-во животных	Режим дозирования и способ применения
Кошки	1-я опытная (2-кратная терапевтическая)	6	Перорально: 20 мг/кг/в сутки. Суточную дозу разделить на два приема в сутки с интервалом 8–12 ч/28 дней
	2-я опытная (3-кратная терапевтическая)	6	Перорально: 30 мг/кг/в сутки. Суточную дозу разделить на два приема в сутки с интервалом 8–12 ч/28 дней
	3-я опытная (5-кратная терапевтическая)	6	Перорально: 50 мг/кг/сутки. Вводится однократно.

Учет результатов.

В соответствии с поставленными задачами в период проведения эксперимента осуществляли следующие мероприятия:

– Ежедневно, в течение всего эксперимента, определяли клинический статус животных – активность, аппетит, характер дефекации и мочеиспускания, возможные аллергические реакции, расстройство желудочно-кишечного тракта (в виде появления рвоты, диареи), неврологический статус (сознание, чувствительность).

– На 0-е, 15-е, 29-е, 38-е сутки проводили контрольное взвешивание целевых опытных животных, измеряли температуру тела, частоту пульса и дыхания до применения препарата в утренние часы, анализировали цвет видимых слизистых оболочек глаз и ротовой полости.

– Отбор проб крови проводили на 0-е, 3-е (у животных 3 опытной группы), 15-е, 29-е, 38-е сутки исследований натошак согласно плану клинического исследования. Для морфологических исследований цельной крови использовали пробирки вакуумные объемом 2,0 мл, с реагентом ЭДТА-К2 (МиниМед, Россия). Для биохимических исследований сыворотки крови использовали пробирки вакуумные объемом 2,0 мл, с реагентом (клот-активатор SiO_2) (МиниМед, Россия).

– Морфологические исследования крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Abacus Junior Vet (DIATRON, Австрия), а также использовались стандартные гематологические исследования, принятые в ветеринарной диагностической практике. Анализ проводили по следующим показателям: гематокрит, количество гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов с лейкоформулой, СОЭ.

– Биохимические исследования показателей крови проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology Inc., США) с набором биохимических реагентов для ветеринарии ДиаВетТест (Диакон-ДС, Россия). Исследуемые показатели: общий билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланиламинотрансфераза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, глюкоза, щелочная фосфатаза, ГГТ.

Исследования по применению лекарственного препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек осуществляли с 08.02.2022 по 28.04.2022 на базе ветеринарной клиники Айболит, г. Краснодар.

Было сформировано 2 группы кошек (контрольная и опытная) по 8 голов в каждой, средним весом $4,26 \pm 0,25$ кг, в возрасте от 1 года. 2 мес. до 11 лет с характерной клинической картиной ИЦК. Клиническое обследование животных, принимавших участие в исследовании, включало в себя сбор анамнеза, общий анализ мочи, ультразвуковую диагностику мочевого пузыря, биохимические и морфологические анализы крови. Комплекс обследований проводили в день обращения в клинику при контрольном осмотре, а также по необходимости, в течение лечения.

Ультразвуковое исследование мочевого пузыря осуществляли на аппарате Mindray BC-2800Vet.

Сбор мочи для общего анализа проводили с помощью цистоцентеза, анализ проводили при помощи визуальных тест-полосок для анализа мочи «Уриполиан - 11А» (Биосенсор АН, Россия), плотность определяли на Рефрактометре RZ-128 (RZ, Китай), также проводили микроскопию осадка и цитологическое исследование мочи.

Отбор проб крови осуществляли при постановке диагноза ИЦК и в конце опыта, натощак. Для морфологических исследований цельной крови использовали пробирки вакуумные объемом 2,0 мл, с реагентом ЭДТА-К2 (МиниМед, Россия). Для биохимических исследований сыворотки крови использовали пробирки вакуумные объемом 2,0 мл, с реагентом (клот-активатор SiO₂) (МиниМед, Россия).

Морфологические исследования крови проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray DC-T6, а также использовались стандартные гематологические исследования, принятые в ветеринарной диагностической практике. Анализ проводили по следующим показателям: лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гематокрит, гемоглобин, средний объем эритроцитов, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в эритроците, сегментоядерные и палочкоядерные нейтрофилы, эозинофилы.

Биохимические исследования показателей крови проводили на экспресс-анализаторе MNCHIP V2 (Tianjin MNCHIP Technologies Co., Ltd, Китай) с набором

дисков для биохимического экспресс-анализатора Pointcare (Tianjin MNCHIP Technologies Co., Ltd, Китай). Исследуемые показатели: общий билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланиаминотрансфераза, мочевины, креатинин, общий белок, глюкоза, щелочная фосфатаза.

Все животные, участвующие в опыте, содержались в квартирных условиях без выгула. Кормление было 2-х разовым, в основе рациона – промышленные сухие корма премиум-класса, вода у всех животных находилась в постоянном свободном доступе. Обработки от экто- и эндопаразитов, а также необходимая вакцинопрофилактика проведены по требуемым срокам до обращения в клинику.

Схемы лечения для опытной и контрольной группы представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Схема лечения идиопатического цистита кошек опытной и контрольной групп

Группа	Назначение
Опытная	Габитабс 10 мг/кг, 2 р/день, 7 дней КотЭрвин, перорально, 2 мл 2 р/день, 7 дней
Контрольная	КотЭрвин, перорально, 2 мл 2 р/день, 7 дней СтопСтресс ½ – ¼ табл., 2 раза в день, 14 дней

Исследование экономической эффективности препарата для ветеринарного применения габитабс при идиопатическом цистите кошек проводили по методике организации и экономики ветеринарного дела (И. Н. Никитин, 2014).

Статистическая обработка данных: сравнение выборочных средних для независимых выборок – методы параметрической статистики (вычисление t-критерия Стьюдента), оценки различий между двумя рядами измерений, выполненных для одной и той же совокупности исследуемых, но в разных условиях или в разное время – t-критерий Уилкоксона. Программное обеспечение: Microsoft Office Excel 2013 в операционной системе Windows 10, расширение AtteStat, версия 12.5. Результаты считали достоверными при уровне вероятности $P \leq 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Статистический обзор заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения кошек в г. Краснодаре

Первым этапом исследований был анализ процентного соотношения пациентов с урологическим синдромом к общему числу заболеваний (всего проанализировано 8473 диагностических карт). Результаты исследований представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Процентное соотношение пациентов с урологическим синдромом к общему числу заболеваний

Год	Количество обращений с различными патологиями	Количество обращений с урологическим синдромом	Процент урологических патологий от общего числа заболеваний
2019	2589	499	19,27 %
2020	3015	387	12,84 %
2021	2869	470	16,38 %

Установлено, что процентное соотношение пациентов с урологическим синдромом к общему числу заболеваний составило от 12,84 % до 19,27 %. Самый высокий процент пациентов с урологическими проблемами был зафиксирован в 2019 г. и составил 19,27 %.

Результаты исследований по сезонным колебаниям заболеваемости урологическим синдромом и идиопатическим циститом представлены в таблице 5. Таблица 5 – Сезонная заболеваемость животных с урологическим синдромом и идиопатическим циститом

Время года	Количество поступивших животных с урологическим синдромом	Доля от общего числа животных, %	Количество поступивших животных с идиопатическим циститом	Доля от общего числа животных, %
Зима	421	12,91	296	9,08
Весна	335	11,17	125	4,39
Лето	251	20,39	102	8,29
Осень	349	30,75	221	19,47
Всего	1356	16,00	744	8,78

Урологический синдром кошек – набор патологических признаков, включающих в себя такие проявления как частое, болезненное мочеиспускание, (как правило, уменьшенными порциями), беспокойство и боль во время мочеиспускания, появление крови в моче. Установлено, что максимальное число животных с урологическим синдромом зафиксировано в зимнее время года и составило 12,91 % от общего числа животных, обратившихся в клинику за весь период исследований.

Идиопатический цистит характеризуется патологическим поведением животного во время мочеиспускания после исключения других нарушений, таких как уrolитиаз, бактериальные инфекции мочевыводящих путей, анатомические аномалии и новообразования. У идиопатического цистита менее выраженная сезонность, но отмечается небольшой рост в зимний и осенний периоды.



Рисунок 1 – Количество животных, имеющих урологический синдром в зависимости от половой принадлежности

По результатам исследований установлено, урологический синдром чаще имеют кастрированные/стерилизованные животные. Разница между заболевшими кастрированными и некастрированными котами составила 465 животных.

Наибольшее количество заболевших животных зафиксировано у кастрированных котов (561 животное)

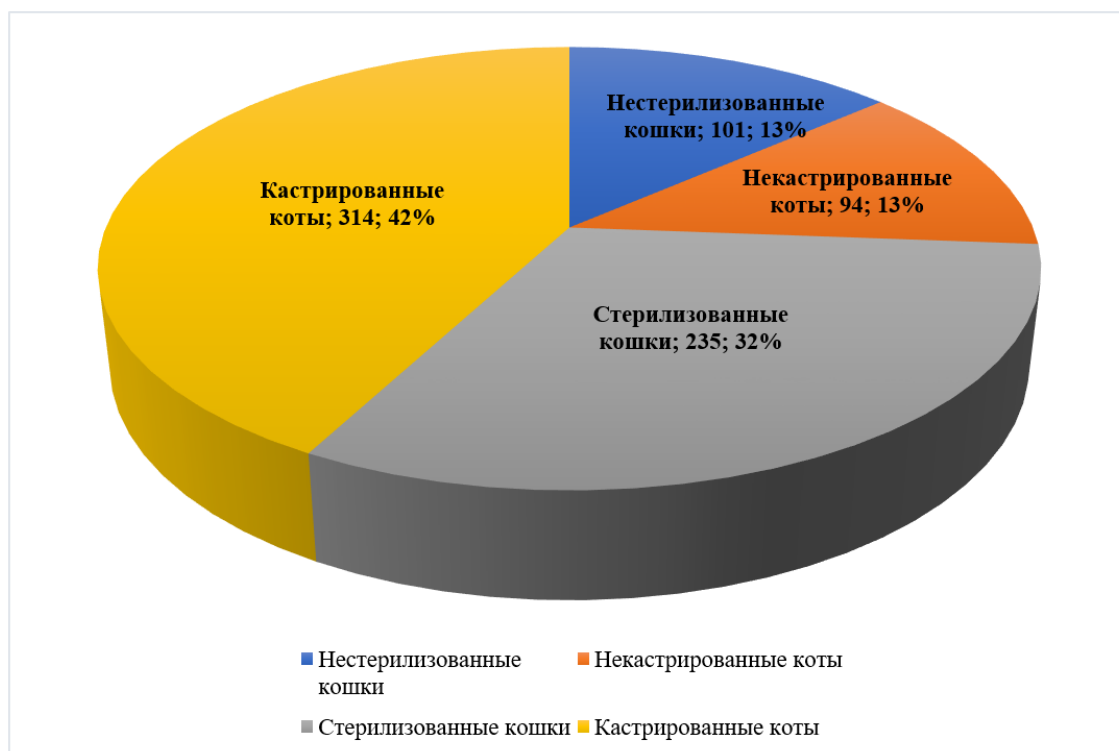


Рисунок 2 – Частота заболеваний идиопатическим циститом в зависимости от половой принадлежности

Кастрированные коты чаще подвержены идиопатическому циститу (314 животных), так же, как и стерилизованные кошки (235) по сравнению с некастрированными котами (94) и нестерилизованными кошками (101) животное. Идиопатический цистит, как правило, наиболее часто поражает котов, хотя кастрированные коты и кошки подвержены большему риску, чем их некастрированные ровесники. Кошки с данным заболеванием, по сравнению с другими кошками, ведут себя довольно нервно и излишне бурно реагируют на окружающее.

Следующим этапом исследований было изучение встречаемости урологического синдрома и идиопатического цистита кошек различных возрастных групп. Результаты исследований представлены на рисунке 3.



Рисунок 3 – Количество животных с урологическим синдромом и идиопатическим циститом различных возрастных групп

Анализируя результаты исследования, представленных на рисунке 3, можно подтвердить следующее. Процент от общего числа заболеваний животных с урологическим синдромом в зависимости от возраста распределяется следующим образом: от 1 до 5 лет (молодые) 45,80 %; от 5 до 10 лет (взрослые) 37,83 %; от 10 до 20 лет (стареющие) – 16,37 %.

Заболеваемость идиопатическим циститом у молодых животных (от 1 до 5 лет) составила 52,02 %, взрослых (от 5 до 10 лет) 39,25 % и стареющих (от 10 до 20 лет) 7,93 % от общего количества заболевших животных с идиопатическим циститом. Таким образом, определено, что в возрастной группе от 10 до 20 лет урологический синдром и идиопатический цистит встречаются реже. Больше всего урологическому синдрому подвержены животные в возрастных группах от 1 до 5 лет и от 5 до 10 лет. Пик идиопатического цистита приходится на возрастную группу от 1 до 5 лет (молодые животные). Идиопатическим циститом особенно часто болевают кошки в молодом и взрослом возрасте. К другим факторам риска

относятся избыточный вес или ожирение, а также малоподвижный образ жизни животного.

Таким образом, максимальное число животных с урологическим синдромом зафиксировано в зимнее время года и составило 12,91 % от общего числа обратившихся в клинику животных. У идиопатического цистита менее выраженная сезонность, но отмечается рост в осенний и зимний периоды. Установлено, что урологический синдром чаще имеют кастрированные/стерилизованные животные (561 и 461 животное соответственно). Наибольшее количество выявления урологического синдрома зафиксировано у кастрированных котов (561 животное). Кастрированные коты чаще подвержены идиопатическому циститу (314 животных). У котов зафиксированы незначительные различия распространения заболевания в зависимости от полового состояния: у некастрированных котов – 94 кота, у нестерилизованных кошек 101 животное.

3.2 Оценка токсикологических показателей препарата габитабс

3.2.1 Острая токсичность

В результате проведения серии экспериментов по определению параметров острой токсичности препарата габитабс, было установлено, что при введении максимальной дозировки препарата, соответствующей 5500 мг/кг живой массы у самцов и самок в первые 2-3 часа после введения отмечали признаки интоксикации: снижение активности и реакции на раздражители, уменьшение частоты дыхательных движений, анемичность слизистых оболочек, размягчение фекальных масс (диарея). Начиная со второго дня после введения препарата, состояние животного постепенно восстанавливалось и приходило в норму.

При введении препарата в дозе 3438 мг/кг живой массы у крыс (самцы и самки) в первые 2-3 часа наблюдали снижение активности и реакции на раздражители. Начиная со второго дня после введения препарата, состояние животных постепенно восстанавливалось и пришло в норму.

В первые 2-3 часа после внутрижелудочного введения препарата и в течение всего периода исследований у крыс, получивших меньшие дозировки (2148, 1343 и 839 мг/кг живой массы), признаков интоксикации и отклонений от контрольных крыс не выявляли.

При изучении результатов еженедельной термометрии у животных всех опытных групп отклонений от физиологической нормы не наблюдалось, однако есть значимая разница в увеличении температуры в опытных группах по сравнению с контролем.

У самцов (рисунок 4) на 14 день наблюдений отмечали тенденцию к увеличению значения температуры по сравнению с контролем: в 1-й опытной группе – на 2,21 %, во 2-й опытной группе – на 1,48 %, в 3-й опытной группе – на 2,41 %, в 4 опытной группе – на 3,77 %.

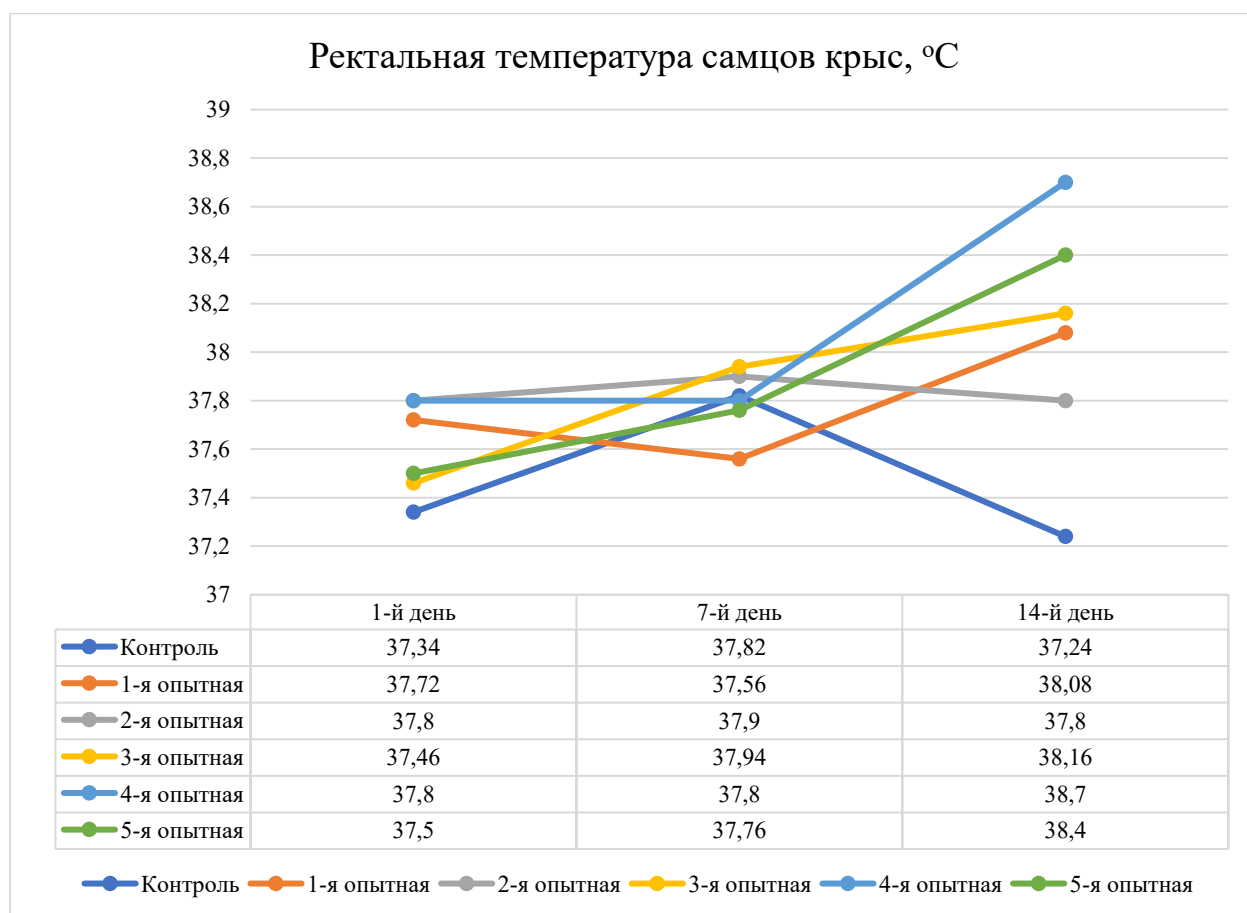


Рисунок 4 – Динамика ректальной температуры тела самцов крыс при внутрижелудочном введении препарата габитабс, °С

У самок (рисунок 5) также на 7 день наблюдений отмечали тенденцию к увеличению температуры по сравнению с контролем в 3-й опытной группе – на 0,94 %. На 14 день наблюдений тенденцию к увеличению температуры по сравнению с контролем в 1-й опытной группе – на 1,4 %, во 2-й опытной группе – на 1,6 %. Все значения не выходили за пределы физиологической нормы и не несли клинической значимости при установлении параметров общетоксического действия.

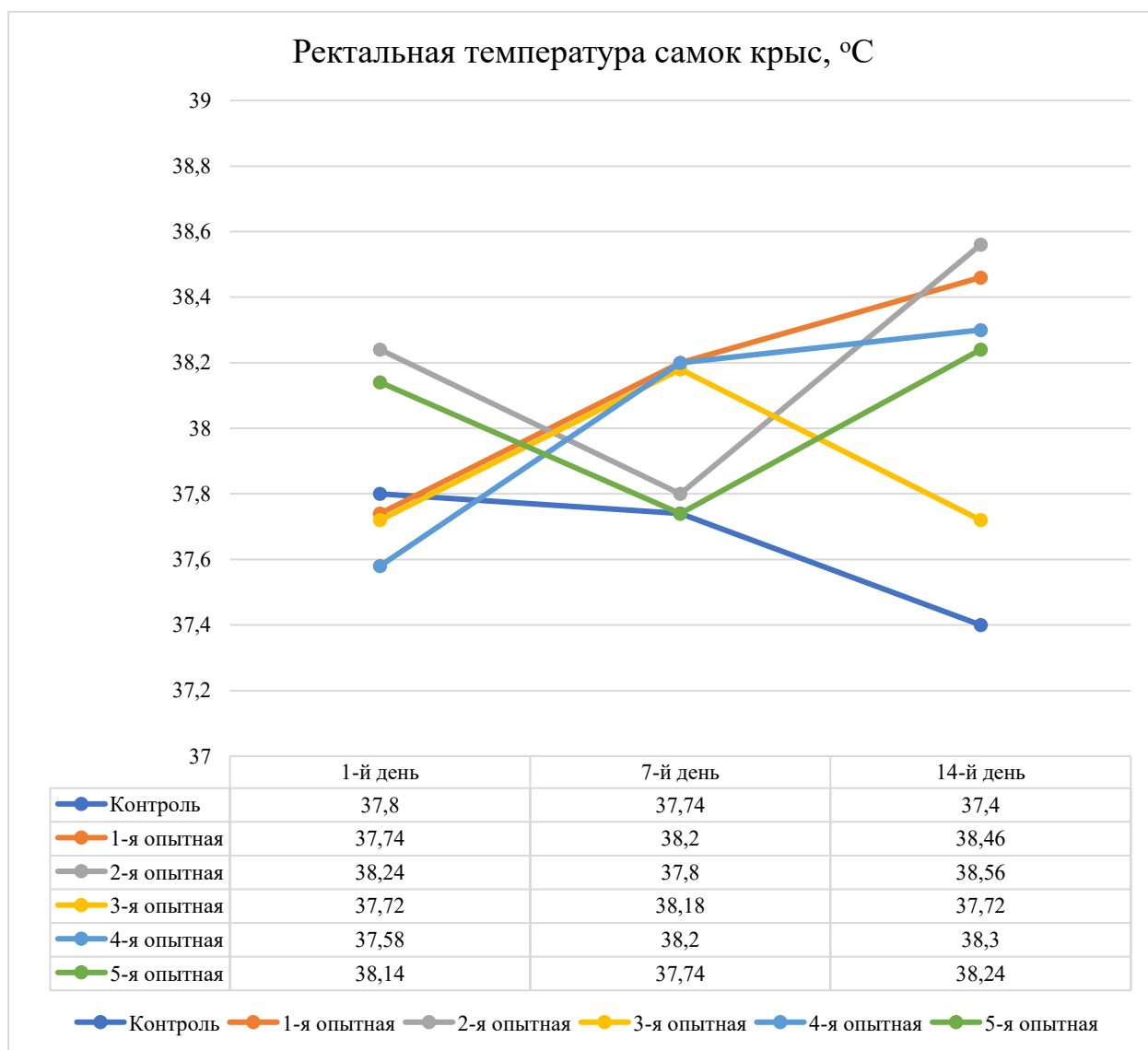


Рисунок 5 – Динамика ректальной температуры тела самок крыс при внутрижелудочном введении препарата габитабс, °С

По результатам еженедельного индивидуального измерения массы тела подопытных крыс не выявили статистически достоверных различий между группами (рисунок 6).

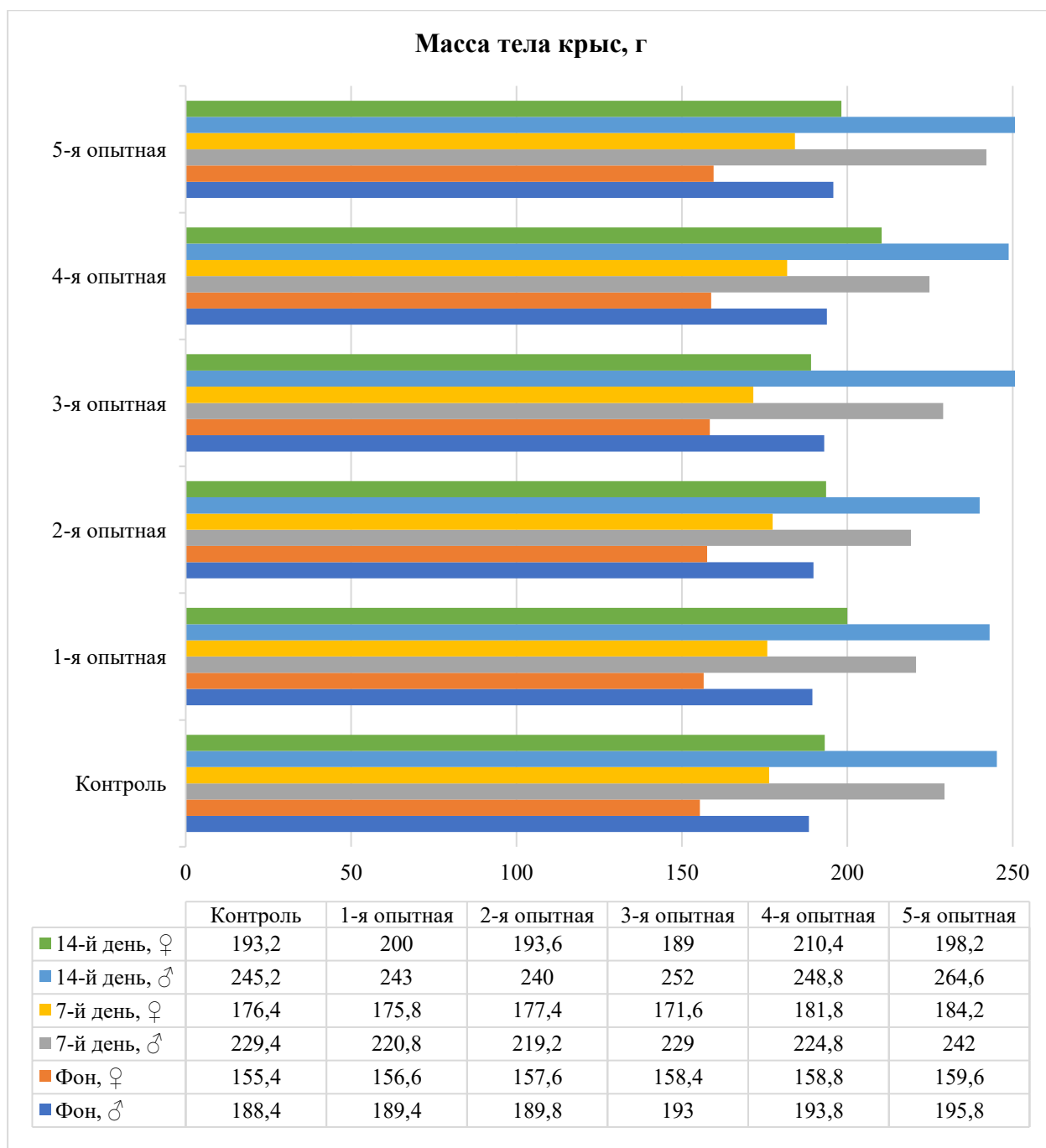


Рисунок 6 – Динамика живой массы крыс при внутрижелудочном введении препарата габитабс

В результате статистической обработки полученных данных мы отметили, что при внутрижелудочном введении летальный эффект отсутствует, в связи с чем, провести расчет ЛД₅₀ не представляется возможным. Введение препарата в дозе 5500 мг (более 5000 мг/кг) на 1 кг живой массы для обеспечения точной интерпретации требований ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» показало отсутствие

токсического действия. По результатам выполненных исследований можно сделать заключение: препарат габитабс при введении в дозе более 5000 мг/кг не вызывает летального исхода, что позволяет отнести его к 4 классу токсичности (вещества малоопасные) по классификации ГОСТ 12.1.007-76.

3.2.2 Субхроническая токсичность

В результате проведенного эксперимента по определению субхронической токсичности препарата габитабс у крыс не отмечено отклонений в клинико-физиологических показателях. Все подопытные животные активно употребляли корм, отклонений в поведении не отмечалось. После отмены препарата состояние крыс оставалось без патологических изменений. Животные опытных групп не отличались от контрольных. В период постановки эксперимента случаев гибели не зафиксировано.

Общее состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, состояние шерстного и кожного покрова, тонус скелетных мышц, характер дыхательных движений, окраска видимых слизистых оболочек, консистенция фекальных масс у опытных животных вне зависимости от вводимой дозы препарата габитабс не имели отличий от аналогичных показателей и характеристик контрольных крыс.

Результаты изучения динамики живой массы тела крыс в течение эксперимента представлены в таблице 6.

Было установлено, что у самок 1-й и 2-й опытных групп на всех этапах наблюдения статистически достоверной межгрупповой разницы не наблюдали. У самок 3-й опытной группы отметили некоторую тенденцию снижения прироста массы тела на 8,33 % по сравнению с контрольной группой на 22-й день введения препарата, однако в дальнейшем масса крыс данной группы не отличалась от контрольных. У самцов опытной группы с дозой 550 мг/кг на 7-е сутки после отмены препарата отмечали тенденцию к увеличению прироста массы тела по сравнению с контрольной группой на 8,18 %. У самцов 2-й опытной группы на 28-е, 35-е и 42-е сутки эксперимента с достаточным уровнем значимости отмечали

увеличение прироста массы тела по сравнению с контрольной группой на 7,41 %, 7,62 % и 7,53 % соответственно, что связано с увеличением активности потребления корма. У самцов 3-й опытной группы не отметили достоверного прироста массы тела по сравнению с контролем, в связи с этим можем отметить отсутствие дозозависимости.

Таблица 6 – Результаты учета динамики живой массы в период эксперимента

Период исследования/дни	Группа			
	Контрольная	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (350 мг/кг)	3-я опытная (150 мг/кг)
Самки, n=6				
0	144,17±28,09	165,33±30,66	150,50±14,22	150,83±11,20
7	166,50±29,98	185,00±30,62	174,67±22,00	165,33±11,27
14	186,67±27,83	193,17±27,30	186,67±28,85	177,83±12,88
21	208,50±24,16	211,50±24,80	205,33±40,86	192,83±13,23*
28	222,67±24,51	224,33±20,42	217,00±40,18	206,67±13,71
35	234,33±34,99	227,33±17,24	204,33±48,75	221,33±21,08
42	241,00±38,35	233,67±16,50	209,67±51,08	223,00±24,98
Самцы, n=6				
0	191,17±22,13	191,50±21,50	191,50±17,59	191,33±18,14
7	222,50±27,80	230,83±25,89	229,83±23,36	228,00±17,06
14	247,5±27,46	259,5±20,58	259,00±29,22	254,50±18,00
21	280,50±25,54	295,00±16,01	297,50±29,69	289,67±20,76
28	300,00±16,71	314,17±19,92	324,00±25,35**	307,67±20,08
35	303,67±5,51	330,67±31,53*	328,67±21,36*	314,00±21,93
42	315,33±4,04	344,67±36,83	341,00±23,30*	323,33±18,88

Примечание: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$

В результате оценки данных о суточном потреблении корма крысами установлено, что как самцы, так и самки опытных групп имели некоторые отклонения от животных группы биологического контроля. Самцы крыс опытных групп, как на уровне четкой тенденции, так и на уровне статистически значимой разницы потребляли корм активнее, в среднем на 14,70 %. Начиная с 3-й недели перорального применения препарата габитабс тенденция к более активному потреблению корма сохранялась только у самцов 2-й опытной группы, однако,

после отмены также, как и в других опытных группах суточный объем потребления корма не отличался от самцов группы биологического контроля.

Анализ гематологических данных не выявил отклонений от физиологической нормы как у самцов, так и у самок контрольных и опытных групп (таблицы 7, 8). Значительной межгрупповой разницы, указывающей на возможное токсическое влияние субхронического применения препарата габитабс также не выявлено.

Таблица 7 – Данные общеклинического анализа крови самок крыс

Наименование показателя	Группа			
	Контрольная	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (350 мг/кг)	3-я опытная (150 мг/кг)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,69±1,92	5,88±1,59	6,21±1,28	8,17±3,11
Лимфоциты, %	4,59±1,48	4,48±1,52	4,22±0,84	6,63±3,06
Мон/эоз, %	0,47±0,30	0,24±0,27	0,46±0,30	0,25±0,10
Гранулоциты, %	1,63±0,51	1,15±0,27	1,53±0,43	1,38±0,46
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	6,76±1,25	6,69±0,32	7,70±1,07	8,20±0,29*
Гемоглобин, г/л	128,00±27,87	131,00±10,54	144,00±9,85	146,33±6,66
Гематокрит, %	40,71±8,64	42,40±3,45	45,51±2,38	46,46±1,53
Ср. об. эр., фл	60,00±2,00	63,33±2,31	59,33±5,77	56,67±0,58*
Ср. сод. гем. в эр., пг	18,87±0,81	19,53±0,61	18,83±1,56	17,83±0,21
Ср. конц. гем. в эр., г/л	313,67±3,51	308,70±4,73	316,00±13,86	314,70±6,11
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	337,0±117,69	411,00±20,66	486,33±17,90	421,70±50,95
Тромбокрит, %	0,23±0,08	0,31±0,04	0,33±0,01	0,29±0,05

Примечание: * – $p \leq 0,05$

При статистической обработке данных общеклинического исследования крови были установлены отклонения по отдельным показателям, имеющие определенную зависимость от дозы. Так, наблюдали повышение эритроцитов у самок крыс 3-й опытной группы на 21,0 % относительно группы биологического контроля, а также эквивалентное снижение среднего объема эритроцита на 5,6 %, что является следствием наличия в крови большего количества молодых форм эритроцитов за счет активизации эритропоэза.

Таблица 8 – Данные общеклинического анализа крови самцов крыс

Наименование показателя	Группа			
	Контрольная	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (350 мг/кг)	3-я опытная (150 мг/кг)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,22±1,57	8,38±1,98	11,56±5,14	8,61±1,37
Лимфоциты, %	6,83±0,60	6,29±1,66	9,09±4,22	6,48±1,02
Мон/эоз, %	0,30±0,26	0,26±0,21	0,24±0,17	0,30±0,08
Гранулоциты, %	2,09±0,98	1,84±0,38	2,22±0,80	1,84±0,45
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,31±0,20	8,49±0,20	8,27±0,36	8,47±0,42
Гемоглобин, г/л	148,33±7,23	150,67±5,13	145,00±6,08	150,67±2,31
Гематокрит, %	45,48±2,96	45,54±0,91	45,14±2,14	45,90±2,10
Ср. об. эр., фл	54,67±2,52	53,67±0,58	54,33±0,58	54,00±2,65
Ср. сод. гем. в эр., пг	17,87±0,45	17,73±0,32	17,53±0,12	17,83±1,12
Ср. конц. гем. в эр., г/л	327,00±6,08	330,33±4,62	321,00±5,29	329,00±12,49
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	368,67±49,08	350,33±56,86	429,33±18,15	439,33±41,97
Тромбоцит, %	0,25±0,03	0,54±0,03	0,28±0,01	0,31±0,03

При оценке результатов биохимического исследования крови (таблицы 9, 10) было установлено, что при пероральном ежедневном введении препарата габитабс в течении 28 дней, ни по одному из исследуемых показателей отклонений от физиологической нормы не выявлено.

Таблица 9 – Данные биохимического анализа крови самцов крыс

Наименование показателя	Группа			
	Контрольная	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (350 мг/кг)	3-я опытная (150 мг/кг)
Общий белок, г/л	56,83±2,65	52,60±3,22	55,57±1,50	54,77±2,19
Альбумины, г/л	25,90±0,95	24,17±2,72	25,77±3,01	25,77±0,85
Глобулины, г/л	30,93±2,06	28,43±3,00	29,80±2,51	29,00±2,97
АЛТ, Ед/л	127,37±48,07	118,07±33,59	110,60±15,71	87,37±22,59
АСТ, Ед/л	202,53±30,02	199,87±55,06	165,80±36,86	178,77±12,38
Общ. билирубин, мкмоль/л	5,87±1,85	3,73±0,92	4,80±1,60	4,80±1,60
ЩФ, Ед/л	309,00±19,31	299,00±19,97	330,00±8,00	380,33±56,13
Мочевина, ммоль/л	6,77±0,21	6,79±1,02	6,68±2,03	6,96±0,25
Креатинин, мкмоль/л	26,00±0,01	25,67±3,51	29,00±3,00	23,33±5,13

Значимых межгрупповых различий также не установлено. Исключение составляет некоторое снижение АЛТ в сыворотке крови самок крыс 1-й опытной группы. Данный показатель на 29-е сутки исследования субхронической токсичности оказался ниже на 26,0 %, однако его снижение не является признаком отклонения от нормального клинического состояния.

Таблица 10 – Данные биохимического анализа крови самок крыс

Наименование показателя	Группа			
	Контрольная	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (350 мг/кг)	3-я опытная (150 мг/кг)
Общий белок, г/л	54,73±4,58	56,40±4,81	54,70±5,10	57,10±4,81
Альбумины, г/л	27,57±2,06	27,40±1,08	27,17±2,05	27,07±0,76
Глобулины, г/л	27,17±2,91	29,00±5,54	27,53±3,13	31,03±5,56
АЛТ, Ед/л	84,10±4,65	62,10±14,59*	82,07±7,78	87,80±7,30
АСТ, Ед/л	133,73±30,36	154,43±22,42	161,40±21,02	158,27±14,23
Общ. билирубин, мкмоль/л	8,00±2,77	5,87±4,03	6,40±1,60	8,00±0,01
ЩФ, Ед/л	264,67±109,26	226,00±42,15	242,67±24,91	207,67±47,48
Мочевина, ммоль/л	5,60±0,92	4,43±0,93	6,98±1,46	5,51±0,40
Креатинин, мкмоль/л	25,67±3,51	23,33±5,13	30,00±4,58	21,00±1,73

Примечание: * – $p \leq 0,05$

При сопоставлении данных, полученных в результате оценки патологоанатомической картины в опытных группах, не выявлено макроскопических изменений в сравнении с контрольной группой. При проведении патологоанатомического вскрытия крыс в 1-й день после прекращения введения препарата и на 15-е сутки после последнего применения препарата у животных опытных и контрольной групп макроскопические признаки каких-либо патологий не отмечены.

При анализе массометрических показателей внутренних органов (таблица 11) самцов крыс в 1-й день после отмены перорального применения препарата статистически значимых отклонений установлено не было. При анализе данных массометрии органов самок в аналогичный период установлено увеличение массового коэффициента почек, у самок 1-й опытной группы на 16,8 %, 2-й опытной группы на 11,7 % и 3-й опытной группы на 24,1 %.

Таблица 11 – Массовые коэффициенты органов экспериментальных животных

Наименование показателя	Группа			
	Контрольная	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (350 мг/кг)	3-я опытная (150 мг/кг)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>в 1-й день после прекращения дачи препарата, самцы крыс</i>				
Сердце	0,352±0,015	0,345±0,038	0,385±0,019	0,394±0,009
Легкие	0,703±0,074	0,653±0,140	0,782±0,264	0,749±0,135
Тимус	0,254±0,104	0,241±0,010	0,209±0,071	0,234±0,051
Печень	3,471±0,257	3,333±0,088	3,852±0,136	3,540±0,320
Селезенка	0,587±0,147	0,528±0,084	0,634±0,035	0,575±0,066
Почки	0,905±0,096	0,885±0,066	0,906±0,127	0,828±0,056
Головной мозг	0,604±0,133	0,603±0,101	0,543±0,116	0,584±0,057
Семенники	1,754±0,167	1,836±0,240	1,601±0,369	1,755±0,325
<i>в 1-й день после прекращения дачи препарата, самки крыс</i>				
Сердце	0,380±0,057	0,408±0,048	0,420±0,050	0,465±0,044
Легкие	0,739±0,069	0,809±0,094	0,908±0,272	0,855±0,135
Тимус	0,310±0,024	0,284±0,047	0,398±0,027	0,443±0,056
Печень	3,681±0,423	3,525±0,176	3,930±0,553	3,471±0,204
Селезенка	0,594±0,069	0,674±0,147	0,606±0,033	0,665±0,115
Почки	0,788±0,062	0,920±0,042*	0,880±0,014*	0,978±0,108*
Головной мозг	0,808±0,039	0,931±0,105	0,837±0,830	0,925±0,081
Яичники	0,107±0,015	0,135±0,023	0,138±0,140	0,163±0,037
<i>на 15-е сутки после последнего применения препарата, самцы крыс</i>				
Сердце	0,336±0,018	0,373±0,051	0,372±0,061	0,370±0,059
Легкие	0,898±0,159	0,769±0,069	0,835±0,036	0,915±0,257
Тимус	0,239±0,100	0,248±0,059	0,256±0,050	0,169±0,040
Печень	3,760±0,426	3,540±0,215	3,689±0,439	3,463±0,149
Селезенка	0,478±0,115	0,462±0,034	0,565±0,085	0,528±0,096
Почки	0,740±0,038	0,774±0,025	0,802±0,044	0,837±0,085
Головной мозг	0,645±0,032	0,602±0,011	0,568±0,092	0,638±0,092
Семенники	1,170±0,329	1,426±0,304	1,471±0,177	1,471±0,177
<i>на 15-е сутки после последнего применения препарата, самки крыс</i>				
Сердце	0,452±0,050	0,353±0,049	0,446±0,098	0,448±0,060
Легкие	0,845±0,073	0,842±0,033	0,903±0,294	0,875±0,098
Тимус	0,333±0,008	0,295±0,088	0,371±0,071	0,333±0,068
Печень	3,813±0,029	3,701±0,393	4,663±1,461	3,699±0,322
Селезенка	0,697±0,008	0,563±0,125	0,647±0,200	0,673±0,182
Почки	0,927±0,108	0,830±0,127	0,945±0,139	0,941±0,042
Головной мозг	0,858±0,117	0,873±0,133	0,861±0,219	0,857±0,090
Яичники	0,140±0,017	0,113±0,040	0,153±0,064	0,152±0,024

Примечание: * – $p \leq 0,05$

При анализе данных массометрии внутренних органов на 15-е сутки после отмены перорального введения препарата габитабс не отметили какой-либо разницы в полученных данных между животными контрольной и опытных групп.

Это указывает на обратимость процессов негативного влияния препарата габитабс при его пероральном введении в течении 28-и дней на морфоструктурное строение почек.

Таким образом, в связи с тем, что все экспериментальные животные остались живы, а также на основании того, что в группах крыс (самцов и самок), получавших как максимальную (доза 550 мг/кг), так и меньшие (350 и 150 мг/кг) дозы препарата габитабс отклонений в клиническом состоянии, в биохимических и гематологических показателях крови не наблюдалось, можно утверждать, что он не проявляет токсических свойств на организм лабораторных животных при длительном применении.

3.3 Фармакологические свойства препарата габитабс

3.3.1 Фармакокинетика препарата габитбас

Из данных усредненного фармакокинетического профиля концентрации габапентина в плазме крови собак (рисунок 7) мы видим, что среднее арифметическое значение достигло пиковых значений через 2 часа после перорального введения исследуемого препарата и составило $10,133 \pm 1,222$ мкг/мл, после чего отмечается постепенное снижение данного показателя в течение изучаемого периода.

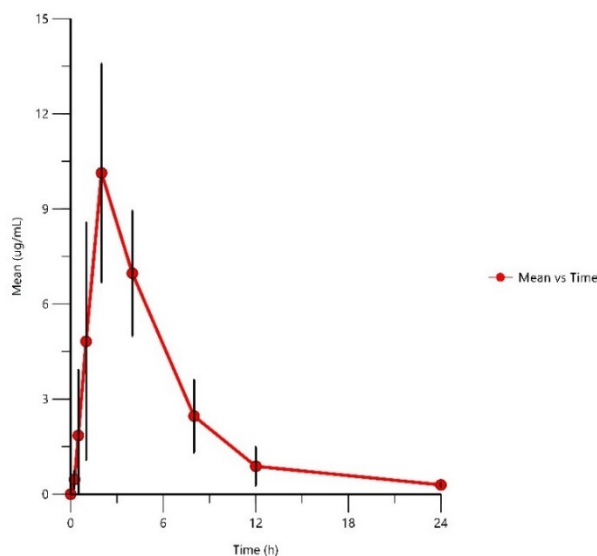


Рисунок 7 – Усредненный фармакокинетический профиль габапентина в плазме крови собак в линейных координатах

Анализ фармакокинетических параметров препарата на основе габапентина (таблица 12) показал, что после однократного перорального введения препарата в дозировке 20 мг/кг собакам действующее вещество всасывается из желудочно-кишечного тракта со скоростью $0,17 \pm 0,03 \text{ ч}^{-1}$ ($C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow t}$). Фармакокинетические параметры оценивали по результатам исследования концентрации габапентина на протяжении 36 часов. Концентрации габапентина в плазме крови собак спустя 36 часов после приема препарата были ниже нижнего предела количественного обнаружения методики (менее 0,2 мкг/мл), в связи с этим фармакокинетические параметры рассчитывались с использованием временной точки 24 ч после приема как конечной.

Максимальная концентрация (C_{\max}) габапентина, равная $10,21 \pm 3,37$ мкг/мл, регистрировалась через $2,25 \pm 0,71$ ч (T_{\max}). Данные значения показывают, что габапентин всасывается в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта с умеренной скоростью. Период полуэлиминации ($T_{1/2}$) составляет $4,59 \pm 1,05$ ч, что свидетельствует о среднесрочном нахождении исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Данный факт подтверждается средним значением удерживания вещества в организме (MRT), которое составило $6,46 \pm 1,26$ ч.

Таблица 12 – Фармакокинетические параметры действующего вещества в плазме крови собак

№ животного	$T_{1/2}$	T_{\max}	C_{\max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	MRT	k_{el}	$C_{\max}/AUC_{0 \rightarrow t}$
	ч	ч	мкг/мл	мкг/мл ×ч	мкг/мл ×ч	ч	(ч^{-1})	(ч^{-1})
1	3,91	2,00	13,28	84,52	85,98	6,45	0,18	0,16
2	4,19	2,00	12,84	79,40	81,69	6,25	0,17	0,16
3	3,68	2,00	13,98	56,50	57,65	4,50	0,19	0,25
4	3,76	2,00	12,98	71,71	73,10	4,96	0,18	0,18
5	5,51	2,00	5,81	32,23	35,04	8,50	0,13	0,18
6	6,74	4,00	6,85	47,79	50,55	7,09	0,10	0,14
7	4,20	2,00	7,53	54,67	55,99	6,93	0,17	0,14
8	4,77	2,00	8,37	46,46	49,02	7,00	0,15	0,18
Mean	4,59	2,25	10,21	59,16	61,13	6,46	0,16	0,17
Gmean	4,50	2,18	9,69	56,67	58,85	6,34	0,15	0,17
Медиана	4,19	2,00	10,61	55,58	56,82	6,69	0,17	0,17
Минимум	3,68	2,00	5,81	32,23	35,04	4,50	0,10	0,14
Максимум	6,74	4,00	13,98	84,52	85,98	8,50	0,19	0,25
SD	1,05	0,71	3,37	17,94	17,57	1,26	0,03	0,03
CV (%)	22,95	31,43	33,01	30,33	28,75	19,58	19,16	19,73

3.3.2 Переносимость организмом кошек препарата габитабс

Проведенные исследования указывают, что при однократном и многократном введении препарата габитабс (в повышенных дозах) во всех опытных группах, на протяжении всего периода клинического наблюдения за животными, не было отмечено случаев летальности, рвоты, диареи.

Аппетит и жажда у животных исследуемых групп оставались без изменений на протяжении всего эксперимента. Кратность дефекаций и консистенция кала, мочеиспускание оставались без изменений, процесс проходил безболезненно. Характер дефекации – нормальный, кал оформленный, включения в фекалиях отсутствовали, цвет – коричневый. Состояние кожи – эластичная, без видимых патологических изменений, тургор – нормальный. Цвет видимых слизистых оболочек глаз был розовым, ротовой полости – от бледно-розового до розового.

Следует отметить, у отдельных животных 2-й опытной группы наблюдались признаки атаксии, которые проявлялись через 30–60 мин после введения препарата и длились от 2-х до 7-и часов. Также в данной группе у некоторых кошек была отмечена гиперсомния, длившаяся на протяжении всей длительности дачи препарата.

У пяти кошек 3-й опытной группы после введения препарата наблюдались признаки атаксии длительностью от 4-х до 7-и часов. У 2-х кошек через 1 час после введения препарата наблюдалась тахикардия и тахипноэ, длительностью от 2 ч. 40 мин. до 3 ч. 15 мин.

Исследования клинических показателей – температуры, пульса и дыхания представлены на рисунках 8–10.

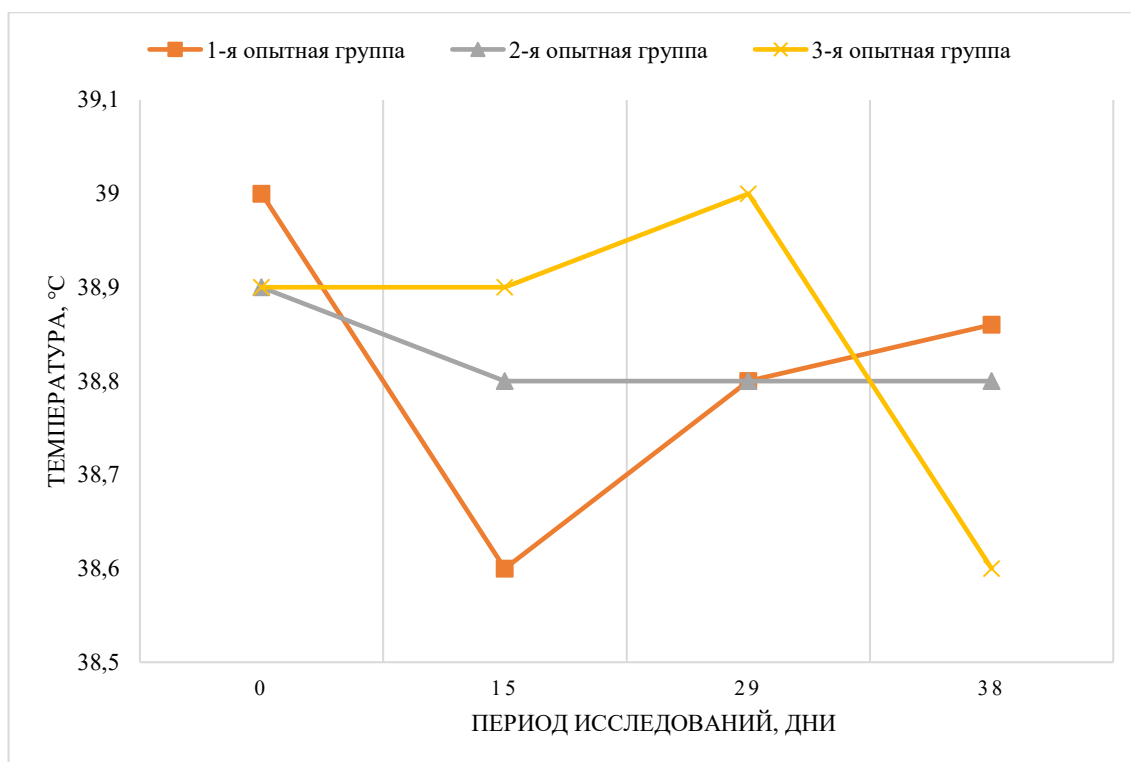


Рисунок 8 – Динамика температуры тела у экспериментальных кошек

Из данных рисунка 8 видно, что колебания температуры тела у кошек всех подопытных групп не имели существенных различий и находились на уровне 38,6–39,0 °С.

При изучении показателей частоты сердечных сокращений (рисунок 9) выявлено, что за период исследований наблюдалось снижение анализируемого показателя от момента дачи препарата во всех опытных группах. Так в 1-й опытной группе на 0-е сутки зафиксировано, в среднем, $153,0 \pm 7,5$ уд/мин сердца, на 15-е сутки – $150,3 \pm 6,2$ уд/мин, на 29-й день – $147,0 \pm 6,1$ уд/мин и на 38-е сутки – $141,0 \pm 6,7$ уд/мин. Во 2-й опытной группе на 1-е сутки частота сердечных сокращений, в среднем, составила $147,0 \pm 5,6$ уд/мин, которое к 38-м суткам снизилось до $134,0 \pm 5,9$ уд/мин. В 3-й опытной группе исследуемый показатель снизился от $142,3 \pm 6,0$ до $132,3 \pm 5,8$ уд/мин.

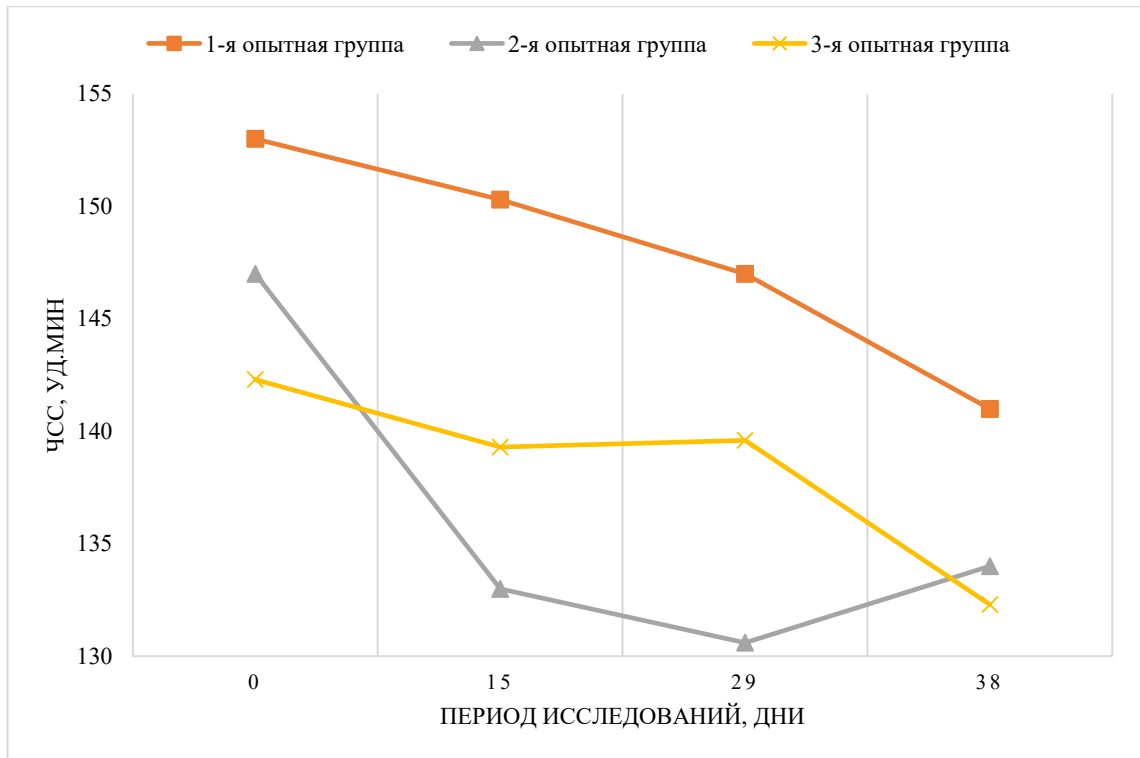


Рисунок 9 – Динамика частоты сердечных сокращений у кошек подопытных групп

Выявлено аналогичное снижение частоты дыхательных движений в опытных группах (рисунок 10). Так, в 1-й опытной группе по сравнению с фоновыми значениями ($47,6 \pm 1,0$ дых. движ./мин) исследуемый показатель снизился до $39,3 \pm 1,2$ дых. движ./мин. Во 2-й опытной группе частота дыхательных движений с $47,0 \pm 0,9$ дых. движ./мин снизилось до $33,0 \pm 0,9$ дых. движ./мин. В 3-й опытной группе фоновое значение (0-е сутки) анализируемого показателя составило $39,6 \pm 1,0$ дых. движ./мин, которое также снизилось на 38-й день исследований до $35,6 \pm 0,8$ дых. движ./мин. Повышенное значение ЧДД у экспериментальных кошек связано со стрессом животных при проведении манипуляций при первичном клиническом диагностическом

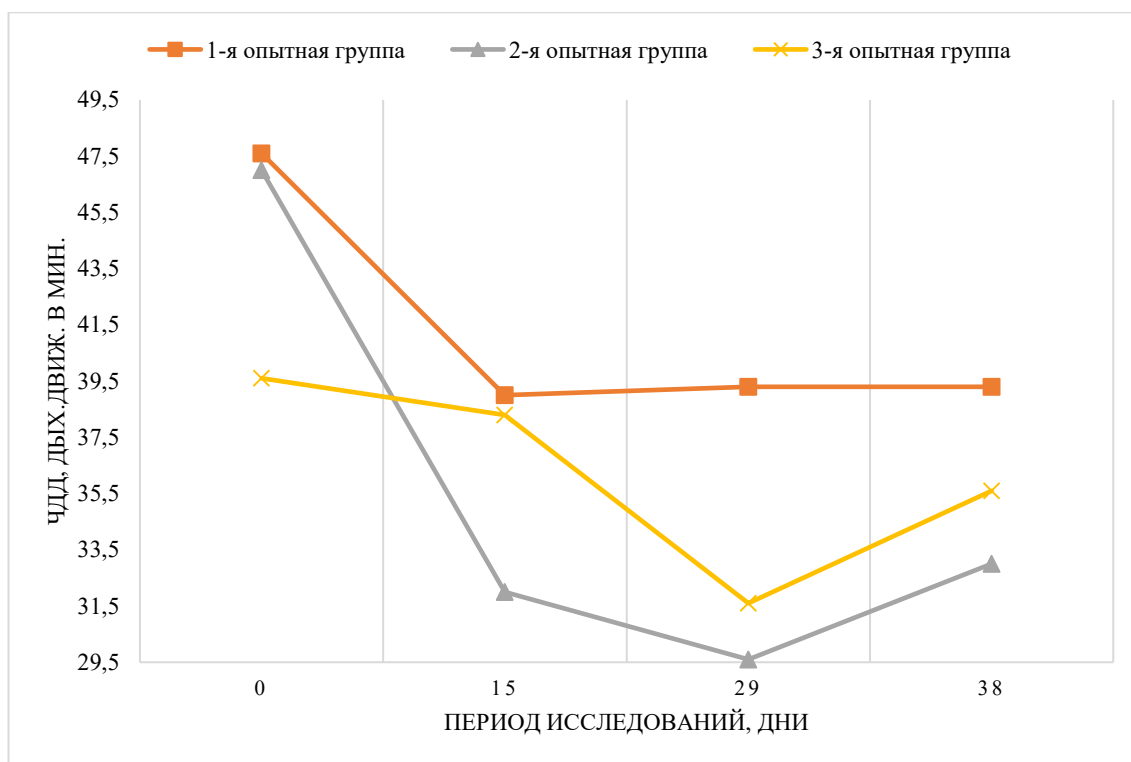


Рисунок 10 – Динамика частоты дыхательных движений подопытных кошек

Разницы по изменению живой массы подопытных кошек в разрезе исследуемых групп не имело статистически достоверной разницы (рисунок 11).

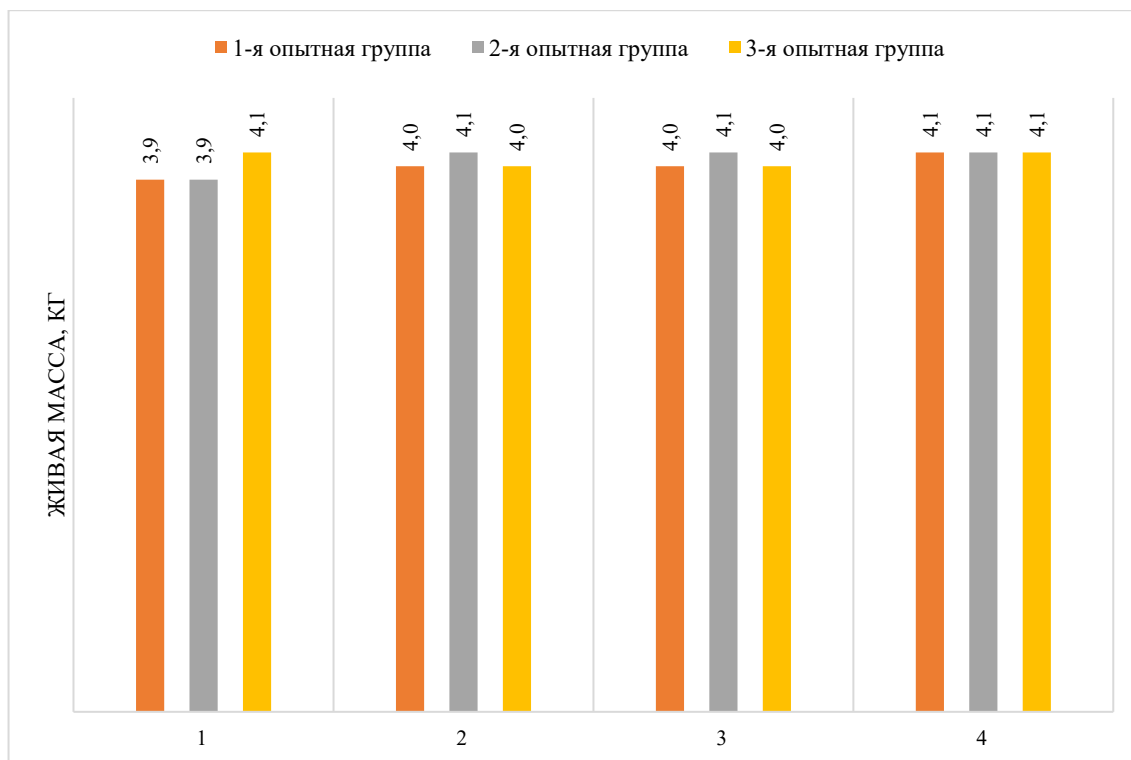


Рисунок 11 – Динамика средней живой массы тела подопытных кошек, при введении препарата габитабс (1 – 0-е сутки; 2 – 15-е сутки; 3 – 29-е сутки; 4 – 38-е сутки)

Анализируя данные динамики живой массы подопытных кошек видно, что прирост живой массы тела животных в течение всего эксперимента в разрезе групп был незначительным. На 0-е сутки масса кошек в 1-й опытной группе, получавших препарат габитабс в дозе 20 мг/кг/сутки составила $3,91 \pm 0,07$ кг, во 2-й опытной (30 мг/кг/сутки) – $3,98 \pm 0,08$ кг, в 3-й опытной, кошки которой получали ветеринарный препарат габитабс в дозе 50 мг/кг/сутки – $3,95 \pm 0,08$ кг. На 15-е сутки масса кошек в 1-й опытной группе (доза препарата 20 мг/кг/сутки) составила $4,00 \pm 0,07$ кг, во 2-й опытной (доза препарата 30 мг/кг/сутки) – $4,18 \pm 0,10$ кг, в 3-й опытной (доза препарата 50 мг/кг/сутки) – $4,11 \pm 0,09$ кг. На 29-й день взвешивания масса кошек в 1-й опытной группе составила $4,03 \pm 0,06$ кг, во 2-й опытной – $4,18 \pm 0,07$ кг, в 3-й опытной – $4,06 \pm 0,12$ кг. На 38-е сутки исследований масса животных в 1-й опытной группе составила $4,11 \pm 0,10$ кг, что незначительно выше, чем на фоновые дни исследований на 3,1 %, во 2-й опытной группе – $4,15 \pm 0,07$ кг (выше по сравнению с 0-и сутками на 4,1 %), в 3-й опытной – $4,05 \pm 0,08$ кг (выше по сравнению с фоновой массой подопытных животных на 2,4 %). Статистически достоверной разницы в разрезе подопытных групп по массе и приросту животных не зафиксировано.

Анализ результатов клинических исследований крови подопытных кошек (таблица 13, 14) показал, что применение препарата габитабс не оказывает негативного влияния на морфологический состав цельной крови подопытных животных, все показатели находились в пределах внутривидовых норм, сдвигов лейкоцитарной формулы не установлено. Статистически значимых различий между морфологическими показателями исследуемых опытных групп (гематокрита, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) – не зарегистрировано.

Таблица 13 – Результаты общего анализа крови подопытных кошек

Показатель	0-й день			3-й день	15-й день		Норма
	Опытная группа			Опытная группа	Опытная группа		
	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	3-я 50 мг/кг/сут	3-я 50 мг/кг/сут	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	
Лейкоциты, тыс/мкл	10,11±0,64	10,77±0,56	11,83±1,12	12,04±0,78	10,20±0,62	10,75±1,21	5,5–18,5
Эритроциты, млн/мкл	8,14±0,36	7,80±0,58	7,34±0,59	6,35±0,34	8,38±0,45	6,63±0,39	5,3–10,0
Тромбоциты, тыс/мкл	296,33±56,45	317,00±14,74	279,00±22,62	262,16±13,412	279,83±10,54	289,50±10,74	160,0– 630,0
Гематокрит, %	34,16±2,81	30,78±1,88	33,48±2,38	31,60±1,78	32,97±2,63	32,63±2,23	26,0– 48,0
Гемоглобин, г/л	132,0±3,33	130,83±1,95	134,83±2,44	136,16±3,30	135,50±1,83	131,33±1,83	80,0– 150,0
СОЭ, мм/час	7,16±0,60	7,33±0,95	7,50±0,84	6,16±0,47	6,33±0,49	6,66±0,71	0,0–13,0
Лейкоцитарная формула: Лимфоциты, %	47,16±1,66	42,50±1,60	41,16±0,94	44,66±1,22	47,66±1,33	46,66±2,62	36,0– 51,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	41,50±1,56	42,33±1,94	42,83±1,35	42,83±1,07	39,16±1,51	38,16±3,02	40,0– 45,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,33±0,42	5,66±0,42	5,50±0,56	5,83±0,40	5,66±0,55	6,00±0,57	3,0–9,0
Юные нейтрофилы, %	0,66±0,21	0,16±0,16	0,50±0,22	0,33±0,21	0,00±0,00	0,33±0,21	0,0–1,0
Базофилы, %	0,66±0,21	0,33±0,21	0,83±0,16	0,16±0,16	0,00±0,00	0,33±0,21	0,0–1,0
Моноциты, %	3,00±0,77	4,00±0,36	3,66±0,42	2,33±0,422	3,00±0,57	3,33±0,42	1,0–5,0
Эозинофилы, %	2,66±0,66	5,00±0,85	5,50±0,71	3,83±0,47	4,50±0,42	5,16±0,54	2,0–8,0

Таблица 14 – Результаты общего анализа крови подопытных кошек

Показатель	29-й день		38-й день		Норма
	Опытная группа		Опытная группа		
	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	
Лейкоциты, тыс/мкл	11,26±0,81	11,13±0,51	11,65±0,76	11,79±0,68	5,5–18,5
Эритроциты, млн/мкл	7,60±0,52	6,72±0,64	6,97±0,19	7,21±0,31	5,3–10,0
Тромбоциты, тыс/мкл	281,16±10,54	279,00±19,81	277,33±16,48	291,16±9,41	160,0–630,0
Гематокрит, %	37,87±1,71	34,60±2,06	36,21±2,53	33,29±1,58	26,0–48,0
Гемоглобин, г/л	134,33±2,66	133,00±2,33	133,66±2,31	132,16±2,77	80,0–150,0
СОЭ, мм/час	6,00±0,44	6,83±0,65	7,50±0,42	7,66±0,42	0,0–13,0
Лейкоцитарная формула:					
Лимфоциты, %	43,33±2,29	43,66±1,60	44,16±1,79	45,66±1,43	36,0–51,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	43,66±1,40	42,66±1,68	40,83±2,21	40,66±1,66	40,0–45,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,33±1,30	4,50±0,95	6,66±0,55	5,50±0,76	3,0–9,0
Юные нейтрофилы, %	0,33±0,21	0,16±0,16	0,16±0,16	0,16±0,13	0,0–1,0
Базофилы, %	0,33±0,21	0,66±0,21	0,33±0,21	0,16±0,16	0,0–1,0
Моноциты, %	3,33±0,71	4,00±0,85	3,00±0,63	3,33±0,76	1,0–5,0
Эозинофилы, %	3,66±0,91	4,33±0,61	4,83±0,47	4,50±0,56	2,0–8,0

При анализе результатов общего анализа крови кошек, получавших препарат габитабс в дозировке 20 мг/кг/сут (1-я опытная группа) были отмечены следующие изменения: содержание лейкоцитов на 0-й день опыта составило $10,11 \pm 0,64$ тыс/мкл, на 15-й день данный показатель составил $10,20 \pm 0,62$ тыс/мкл, на 29-й день опыта было отмечено увеличение данного показателя до $11,26 \pm 0,816$ тыс/мкл относительно фоновых измерений, к концу опыта содержание лейкоцитов в крови кошек 1-й опытной группы составило $11,65 \pm 0,76$ тыс/мкл. Содержание эритроцитов в конце опыта снизилось на 14,3 % относительно фоновых измерений, однако на 15-й день эксперимента данный показатель увеличился на 2,9 % относительно 0-го дня опыта. Содержание тромбоцитов к концу эксперимента снизилось с $296,33 \pm 56,45$ тыс/мкл до $277,33 \pm 16,48$ тыс/мкл. Содержание гематокрита на 15-й день эксперимента снизилось 3,5 %, относительно фоновых измерений, на 29-й и 38-й дни было отмечено увеличение данного показателя до $37,87 \pm 1,71$ % и $36,21 \pm 2,53$ % соответственно. Уровень гемоглобина на 15-й день опыта повысился на 2,6 % относительно фоновых измерений, к концу эксперимента его содержание составило $133,66 \pm 2,31$ г/л, что на 1,2 % выше результатов, полученных на 0-й день эксперимента. Также стоит отметить динамику скорости оседания эритроцитов: при фоновом измерении данный показатель составил $8,16 \pm 0,60$ мм/час, на 15-й и 29-й день $6,33 \pm 0,49$ мм/час и $6,00 \pm 0,44$ мм/час соответственно, что ниже фонового показателя на 22,4 % и 26,4 %, к концу опыта данный показатель был ниже относительно фоновых измерений на 8,0 %.

Во 2-й группе кошек, получавших габитабс в дозе 30 мг/кг/сут уровень лейкоцитов на 0-й день эксперимента составил $10,77 \pm 0,56$ тыс/мкл и постепенно увеличивался к концу эксперимента, составив на 39-й день $11,79 \pm 0,68$ тыс/мкл. Уровень эритроцитов при фоновом измерении составил $7,80 \pm 0,58$ млн/мкл, на 15-й день $6,63 \pm 0,39$ млн/мкл, что ниже фонового показателя на 15,0 %, к концу опыта содержание эритроцитов в крови составило $7,21 \pm 0,31$ млн/мкл, что ниже фоновых показателей на 7,5 %. Также было отмечено увеличение содержания в крови тромбоцитов и гематокрита к концу опыта на 4,3 % и 8,1 %

соответственно. Скорость оседания эритроцитов на 0-й день эксперимента составила $7,33 \pm 0,95$ мм/час, на 15-й и 38-й дни данный показатель снизился на 9,1 % и 6,8 % соответственно, в конце эксперимента СОЭ составила $7,66 \pm 0,42$ мм/час, что на 4,5 % выше фонового показателя.

В 3-й опытной группе кошек, получивших однократную повышенную дозу препарата габитабс (50 мг/кг/сут), было отмечено повышение уровня лейкоцитов на 3-й день эксперимента на 1,7 %, относительно фоновых значений. Уровень тромбоцитов: на 3-й день опыта был ниже фоновых измерений на 6,0 %. В показателях гематокрита и СОЭ на 3-й день опыта отмечено снижение относительно измерений на 0-й день эксперимента на 5,6 % и 17,8 % соответственно.

При оценке биохимических показателей сыворотки крови (таблицы 15, 16) разница в содержании общего билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, глюкозы, ЩФ, ГГТ у экспериментальных кошек была незначительной, уровень исследуемых показателей соответствовал параметрам физиологической нормы для данного вида и возрастной группы животных.

При исследовании изменений биохимических показателей сыворотки крови кошек, получавших препарат габитабс в дозировке 20 мг/кг/сут (1-я опытная группа) были отмечены следующие изменения: показатель аланинаминотрансфераз к концу эксперимента снизился на 5,2 %, аспаратаминотрансфераз на 15-й день опыта был ниже на 20,6 % относительно данных фонового исследования, на 29-й день данный показатель снизился на 13,1 %, к концу опыта на 16,9 %. Среднегрупповой показатель щелочной фосфатазы на 0-й день эксперимента составил $49,16 \pm 3,97$ Ед/л, на 15-й день он снизился на 13,4 % до $42,55 \pm 3,47$ Ед/л, к концу опыта изменения с фоновыми показателями составил 9,4 %. Уровень мочевины в течение опыта постепенно снижался на 8,3 %–19,6 %. Также отметили изменение содержания в сыворотке крови альбуминов: на 0-й день опыта данный параметр составил $26,82 \pm 1,84$ г/л, в конце опыта прирост относительно фоновых показателей составил 14,4 %.

Таблица 15 – Результаты биохимического анализа сыворотки подопытных кошек

Показатель	0-й день			3-й день	15-й день		Норма
	Опытная группа			Опытная группа	Опытная группа		
	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	3-я 50 мг/кг/сут	3-я 50 мг/кг/сут	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	
АЛТ, Ед/л	32,95±2,85	39,61±5,21	42,66±2,22	40,76±1,75	30,56±2,06	36,83±3,79	8,0–60,0
АСТ, Ед/л	19,03±1,81	21,05±3,88	23,56±2,55	22,86±1,74	15,11±1,20	18,85±2,04	12,0–45,0
ЩФ, Ед/л	49,16±3,97	55,88±4,43	54,41±4,71	53,05±3,42	42,55±3,47	52,91±3,05	49,0–90,0
Мочевина, ммоль/л	8,05±0,30	9,51±0,38	7,53±0,53	8,39±0,41	7,38±0,27	8,21±0,28	5,4–12,1
Глюкоза, ммоль/л	5,15±0,28	5,97±0,20	5,43±0,31	6,12±0,25	5,01±0,14	5,40±0,17	3,3–6,3
Креатинин, мкмоль/л	144,03±4,53	148,42±5,12	142,52±7,25	145,14±2,77	135,51±2,60	130,90±3,09	70,0–165,0
Альбумин, г/л	26,82±1,84	30,13±1,86	29,38±1,70	28,70±0,68	29,58±1,54	30,36±0,93	24,0–38,0
Общий белок, г/л	62,72±1,83	58,13±1,81	57,59±1,26	59,35±1,08	59,39±1,46	60,07±1,45	54,0–79,0
Общий билирубин, мкмоль/л	6,20±0,40	6,95±0,46	6,39±0,57	5,60±0,33	5,64±0,34	6,34±0,35	2,0–12,0
ГГТ, Ед/л	3,20±0,18	3,08±0,11	2,90±0,11	3,21±0,13	3,20±0,11	3,10±0,26	0,0–8,0

Во 2-й опытной группе были отмечены снижение АЛТ на 20,8 % к концу опыта, АСТ на 19,5 %, постепенное снижение показателя щелочной фосфатазы на 5,3 %, 25,8 % и 28,8 % соответственно контрольным точкам опыта. Уровень креатинина при фоновом измерении составил $148,42 \pm 5,12$ ммоль/л, к концу эксперимента снизился до $139,85 \pm 3,36$ ммоль/л. Показатели общего белка на 39-й день опыта были выше относительно показателей на 0-й день опыта на 7,5 %.

Анализ биохимических показателей сыворотки крови кошек 3-й опытной группы не выявил достоверных различий в исследуемых показателях. Были отмечены изменения в показателях АЛТ: при фоновом измерении на 0-й день опыта составила $42,66 \pm 2,22$ Ед/л, на 3-й день эксперимента данный показатель был зафиксирован на $40,76 \pm 1,75$ Ед/л, что на 4,4 % ниже фонового показателя. Аналогичные изменения отмечены в динамике аспартатаминотрансфераз и щелочной фосфатазы: на 3-й день эксперимента данный показатель снизился относительно фоновых измерений на 2,9 %. Уровень мочевины на 3-й день опыта поднялся с $7,53 \pm 0,53$ ммоль/л до $8,39 \pm 0,41$ ммоль/л. Также было отмечено увеличение ГГТ в контрольных точках измерения на 10,6 %.

Таблица 16 – Результаты биохимического анализа сыворотки подопытных кошек

Показатель	29-й день		38-й день		Норма
	Опытная группа		Опытная группа		
	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	1-я 20 мг/кг/сут	2-я 30 мг/кг/сут	
АЛТ, Ед/л	$30,51 \pm 2,70$	$29,46 \pm 2,77$	$31,23 \pm 2,13$	$31,35 \pm 1,55$	8,0–60,0
АСТ, Ед/л	$16,53 \pm 1,48$	$15,68 \pm 1,60$	$15,80 \pm 1,22$	$16,93 \pm 0,91$	12,0–45,0
ЩФ, Ед/л	$42,01 \pm 1,80$	$41,46 \pm 1,69$	$44,51 \pm 3,00$	$39,76 \pm 2,40$	49,0–90,0
Мочевина, ммоль/л	$6,70 \pm 0,26$	$6,81 \pm 0,21$	$6,47 \pm 0,53$	$6,76 \pm 0,44$	5,4–12,1
Глюкоза, ммоль/л	$5,30 \pm 0,19$	$5,71 \pm 0,33$	$5,83 \pm 0,46$	$5,59 \pm 0,53$	3,3–6,3
Креатинин, мкмоль/л	$132,97 \pm 1,61$	$137,89 \pm 4,39$	$134,79 \pm 3,35$	$139,85 \pm 3,36$	70,0– 165,0
Альбумин, г/л	$30,33 \pm 1,16$	$30,15 \pm 1,54$	$30,69 \pm 1,14$	$30,39 \pm 1,33$	24,0–38,0
Общий белок, г/л	$60,34 \pm 1,33$	$61,75 \pm 0,75$	$62,63 \pm 1,97$	$62,48 \pm 1,25$	54,0–79,0
Общий билирубин, мкмоль/л	$5,68 \pm 0,12$	$5,73 \pm 0,15$	$5,82 \pm 0,51$	$6,18 \pm 0,50$	2,0–12,0
ГГТ, Ед/л	$3,23 \pm 0,19$	$2,98 \pm 0,21$	$3,13 \pm 0,25$	$2,93 \pm 0,14$	0,0–8,0

3.4 Применение препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек

При формировании групп для проведения опыта по изучению эффективности препарата для ветеринарного применения габитабс при лечении идиопатического цистита кошек, в первую очередь был собран анамнез жизни и заболевания. Основная часть жалоб владельцев питомцев заключалась в том, что кошки начинали мочиться мимо лотка, в моче обнаруживали примеси крови, кратность попыток мочеиспускания учащалась, поза животного при акте мочеиспускания была неестественной. При дальнейшем сборе анамнеза выяснялось, что фактически все животные перед проявлением первых клинических симптомов заболевания испытывали стресс по тем или иным причинам: гости с маленькими детьми, купание с попыткой высушить животное феном, появление в доме новых животных. После сбора анамнеза проводился клинический осмотр, во время которого у всех животных при пальпации мочевого пузыря отмечалась болезненность. После проводились исследования мочи, ультразвуковая диагностика мочевого пузыря и биохимический и морфологический анализ крови.

В результате проведенного эксперимента, было установлено, что применение препарата габитабс в схеме лечения идиопатического цистита кошек является более эффективным, чем аналогичное лечение без его использования. Установлено, что сроки лечения идиопатического цистита кошек (рисунок 14) контрольной группы значительно отличались от показателей опытной группы. Время, потребовавшееся для полного выздоровления животных опытной группы, составило $8,75 \pm 0,90$ сут., в контрольной $14,12 \pm 0,81$ сут. Разница между группами была статистически достоверной ($p \leq 0,001$) и составила 5,37 сут. или 61,4 %.

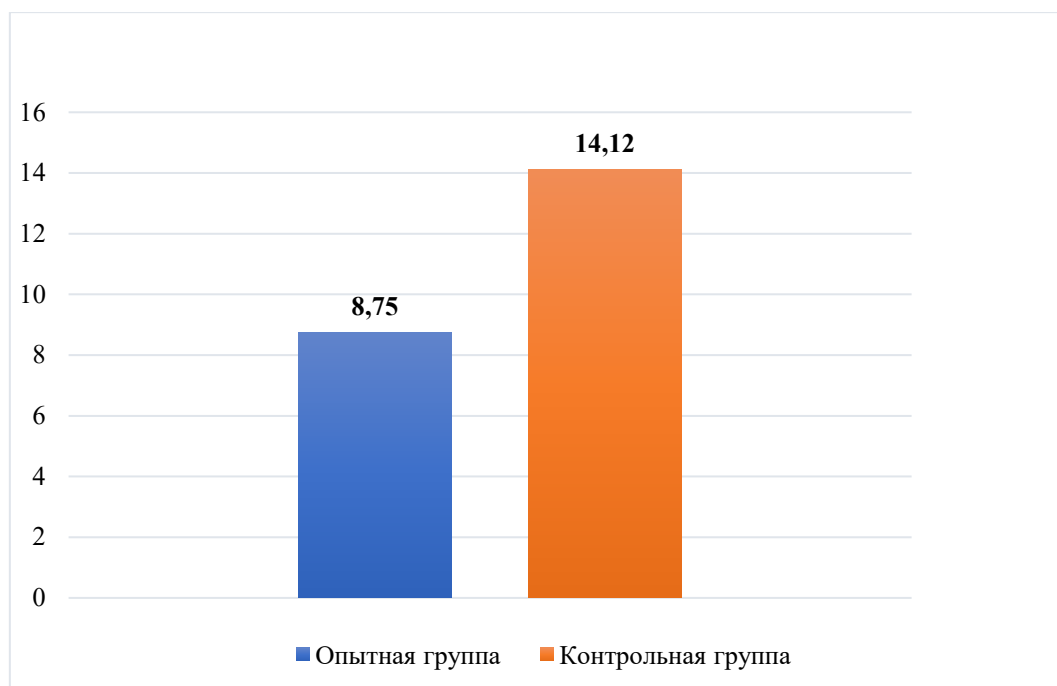


Рисунок 14 – Количество дней лечения ИЦК

Анализируя данные динамики живой массы тела подопытных кошек (рисунок 15) видно, что изменения живой массы тела животных в течение всего периода испытаний в разрезе групп были незначительными. При измерении данного показателя в 1-й день опыта, среднегрупповая масса тела кошек опытной группы составила $4,40 \pm 0,34$ кг, в контроле $4,17 \pm 0,34$ кг, при контрольном взвешивании было отмечено, что масса тела животных опытной группы увеличилась на 0,7 % и составила $4,43 \pm 0,32$ кг, тогда как в контрольной группе было зафиксировано снижение на 0,1 кг (2,4 %). Данные изменения у животных контрольной группы могут быть связаны с более длительным периодом лечения, однако статистической достоверности полученных цифровых значений зафиксировано не было.

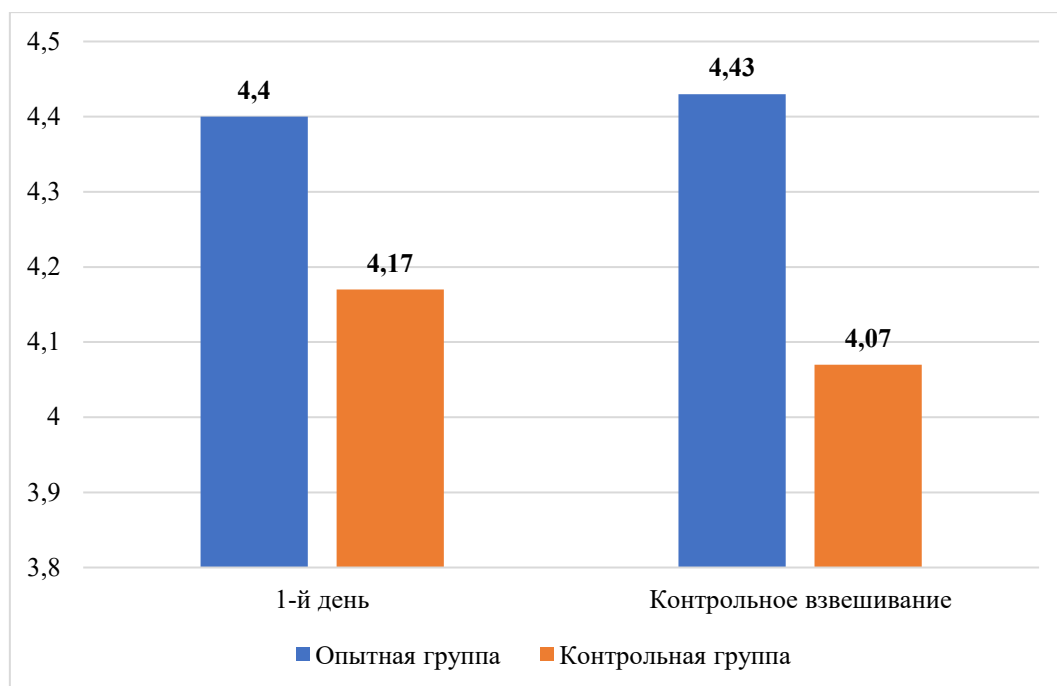


Рисунок 15 – Динамика средней живой массы тела подопытных кошек

При проведении ультразвукового исследования мочевого пузыря у кошек, больных идиопатическим циститом, установлено, что при первичном исследовании, у животных всех групп мочевой пузырь визуализировался, топографическое положение соответствовало анатомическим нормам, отмечалось утолщение слизистого слоя, дифференциация слоёв стенки была не чёткой (рисунок 16).

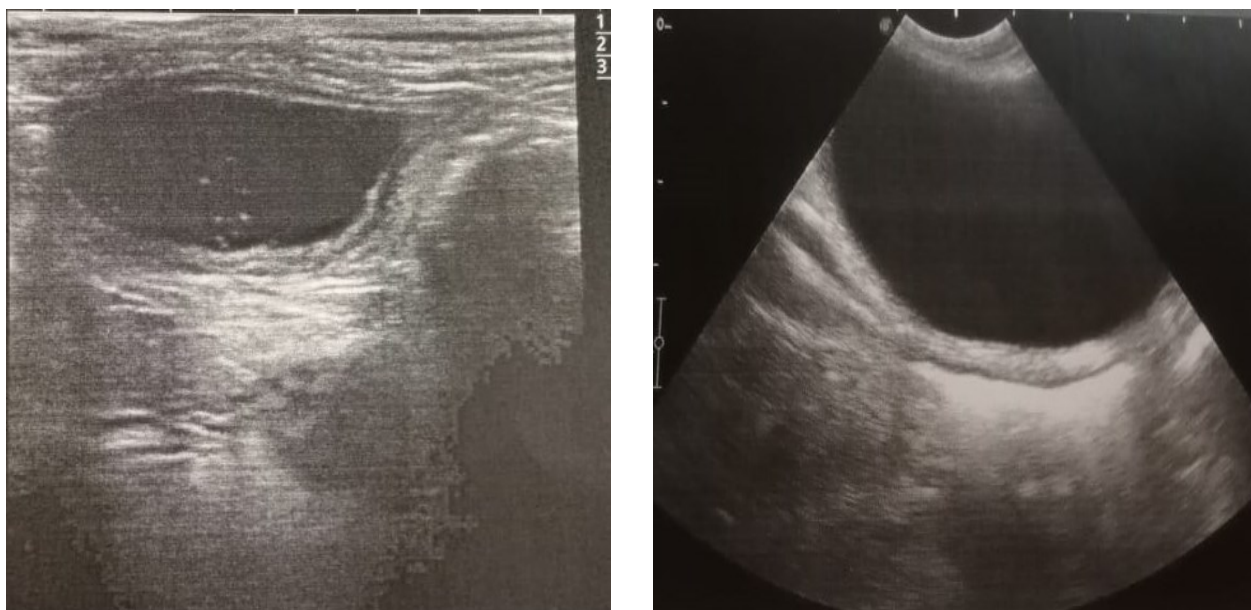


Рисунок 16 – УЗИ мочевого пузыря при ИЦК

Анализ толщины стенки мочевого пузыря представлен на рисунке 17.

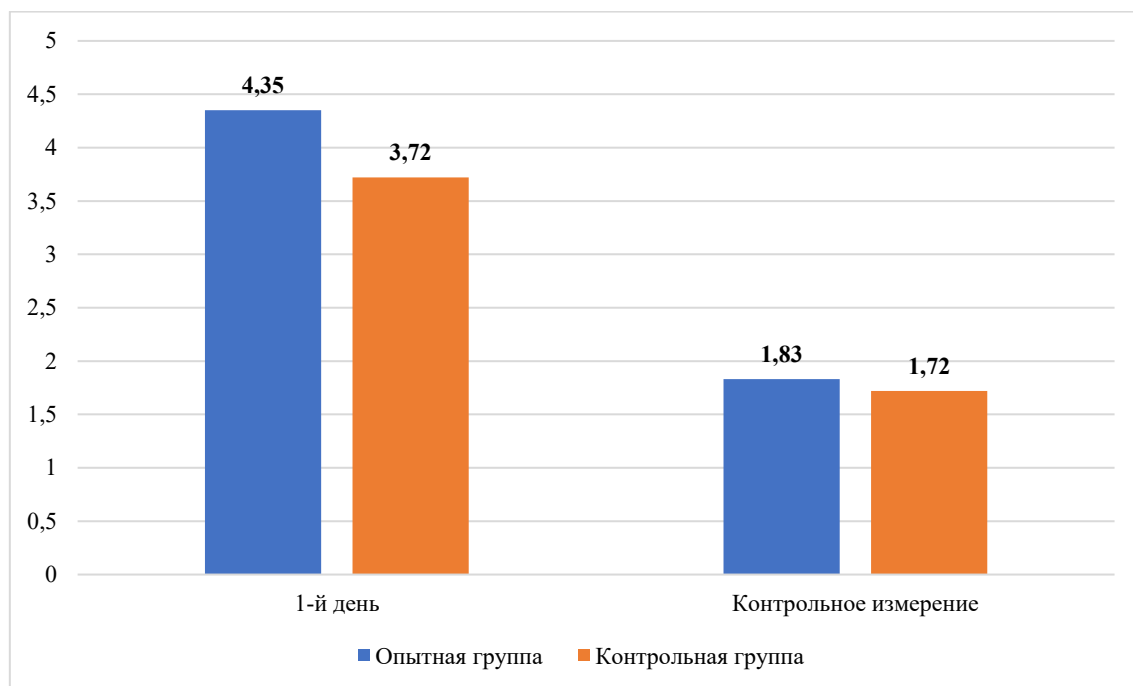


Рисунок 17 – Толщина стенки мочевого пузыря кошек при идиопатическом цистите и после лечения

При проведении ультразвукового исследования мочевого установили, что толщина стенки мочевого пузыря у кошек опытной группы в день обращения в клинику составила $4,35 \pm 0,34$ мм, в контрольной группе данный показатель составил $3,72 \pm 0,24$ мм. при норме от 1 до 2,3 мм в зависимости от наполненности мочевого пузыря. Данное превышение свидетельствует о воспалительном процессе, происходящем в МП и подтверждает поставленный диагноз.

При проведении контрольного измерения мочевого пузыря у кошек (рисунок 18) установлено, что во всех группах МП визуализируется, разной степени наполненности, эхогенность стенки не повышена, дифференциация слоев четкая, слизистый слой не утолщён, содержимое однородное, эхогенное, не содержит осадка. Толщина стенки МП у животных опытной группы уменьшилась на 57,9 %, составив $1,83 \pm 0,13$ мм, у кошек контрольной группы изменения составили 53,7 % ($1,72 \pm 0,09$ мм).

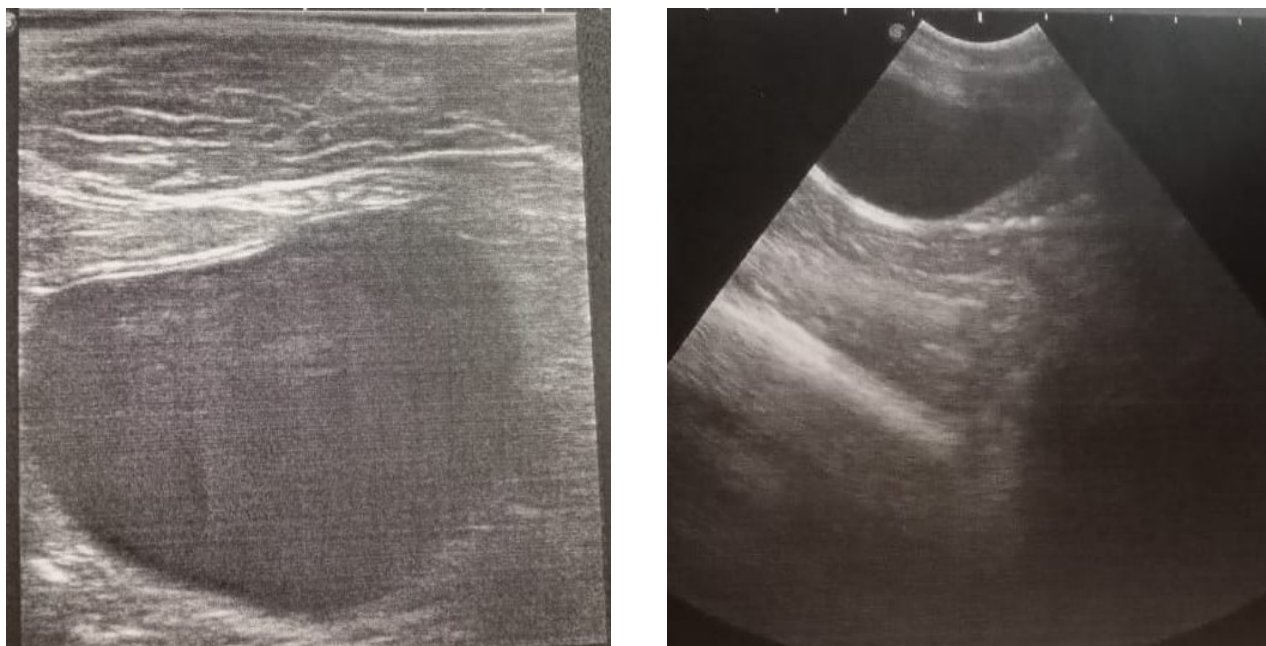


Рисунок 18 – УЗИ мочевого пузыря после лечения ИЦК

Анализируя результаты общего анализа мочи опытных кошек (табл. 17) видно, что при исследовании в первый день у животных опытной и контрольной групп присутствуют характерные признаки цистита: уровень лейкоцитов у животных опытной группы составил $5,75 \pm 2,11$ ед/п.з., в контрольной группе $2,62 \pm 1,45$ ед/п.з., уровень белка составил в опытной группе $20,00 \pm 5,08$ г/л, $13,12 \pm 3,39$ г/л в контрольной группе, кислотность у животных опытной группы находилась в пределах физиологической нормы и составила $5,46 \pm 0,83$ ед, в контрольной группе данный показатель превышал референсное значение, составив $7,31 \pm 0,16$ ед. Количество эритроцитов в моче животных опытной группы составило $106,25 \pm 35,50$ ед/в п.з., в контрольной $36,87 \pm 24,18$ ед/в п.з. При микроскопии осадка у животных обеих групп обнаружен плоский эпителий, эритроциты, единичные лейкоциты. При цитологическом исследовании мочи выявлен плоский эпителий и единичные лейкоциты.

После прохождения курса лечения и проведении заключительного общего анализа мочи, было установлено, что количество лейкоцитов у кошек опытной группы снизилось до $1,50 \pm 0,50$ ед/в п.з. и $1,00 \pm 0,56$ ед/в п.з. в контрольной группе. Отмечено снижение белка в опытной группе на 98,75 % и на 80,95 % в контроле. Эритроциты в моче животных испытуемых групп после курса лечения еще

превышали значения нормы, однако снижение данного показателя составило 94,71 % в опытной группе и на 77,98 % в контроле, позволяя заключить, что показатель в конце лечения является остаточным явлением. Результаты микроскопии осадка и цитологии не выявили отклонений от референсных показателей для данного вида животных.

Таблица 17 – Результаты общего анализа мочи опытных кошек

Показатель	1-е измерение		Контрольное измерение		Норма
	Опытная	Контрольная	Опытная	Контрольная	
Лейкоциты, ед/п.з.	5,75±2,11	2,62±1,45	1,50±0,50	1,00±0,56	0,0–3,0
Кетоны, ммоль/л	0,25±0,25	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,0
Уробилиноген	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,0
Билирубин	0,62±0,62	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,0
Белок, г/л	20,00±5,08	13,12±3,39	0,25±0,25*	2,50±1,33*	0,0–0,2
Глюкоза, ммоль/л	2,50±2,50	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,0
Удельный вес, г/мл	1,018±0,005	1,014±0,002	1,021±0,004	1,017±0,001	1,020–1,025
Эритроциты, ед/п.з.	106,25±35,50	36,87±24,18	5,62±3,19	8,12±6,11	0,0
pH, ед	5,46±0,83	7,31±0,16	5,68±0,81	6,37±0,12*	5,0–6,5

Примечание: * – $p \leq 0,001$

При анализе результатов, полученных при морфологическом анализе крови (табл. 18), установлено, что все показатели у кошек опытной и контрольной групп находились в пределах физиологических норм. Однако, стоит отметить некоторые изменения: количество лейкоцитов у кошек опытной группы в 1-й день опыта составило $12,31 \pm 1,73$ тыс/мкл, к концу опыта $10,65 \pm 0,64$ тыс/мкл – снижение составило 13,48 %, в контрольной группе данный показатель снизился на 9,46 %. Было отмечено статистически достоверное снижение количества эритроцитов у животных опытной группы к концу опыта на 25,76 %, в контроле снижение данного показателя составило 6,94 %, однако данное изменение не являлось статистически достоверным. Уровень эозинофилов в опытной группе в начале опыта составил $1,75 \pm 0,36$ %, к концу опыта данный показатель снизился на 7,43 %, в контрольной группе отметили противоположную ситуацию: к концу эксперимента эозинофилы увеличились на 33,69 %.

Таблица 18 – Результаты общего анализа крови подопытных кошек

Показатель	1-е измерение		Контрольное измерение		Норма
	Опытная	Контрольная	Опытная	Контрольная	
Лейкоциты, тыс/мкл	12,31±1,73	13,22±1,34	10,65±0,64	11,97±0,78	5,5–18,5
Эритроциты, млн/мкл	7,57±0,68	7,92±0,25	5,62±0,43*	7,37±0,19	5,3–10,0
Тромбоциты, тыс/мкл	433,25±32,89	497,25±18,34	422,62±15,50	471,50±14,49	300,0–630,0
Гематокрит, %	36,87±2,46	36,25±1,89	39,00±0,70	40,12±1,74	26,0–48,0
Гемоглобин, г/л	117,25±8,26	111,25±6,17	127,00±3,25	124,12±5,53	80,0–150,0
Сред. объем эритроцитов, мкм ³	47,37±1,33	46,87±1,38	49,37±0,62	47,75±1,13	43,0–53,0
Сред. концентр. гемоглобина в эритроците, %	32,87±0,58	36,25±1,93	32,87±0,44	37,75±0,99	31,0–36,0
Сред. содержание гемоглобина в эритроците, пг	15,75±0,55	16,87±0,58	15,37±0,46	15,25±0,25*	14,0–19,0
Лимфоциты, %	42,50±2,44	31,00±2,48	42,75±1,13	36,25±1,81	36,0–51,0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	58,25±5,62	51,87±6,65	56,62±3,53	55,12±3,22	35,0–75,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,75±0,36	1,50±0,56	2,12±0,35	1,75±0,25	0,0–3,0
Эозинофилы, %	1,75±0,36	1,87±0,81	1,62±0,32	2,50±0,46	0,0–4,0

Примечание: * – $p \leq 0,05$

Таблица 19 – Результаты биохимического анализа сыворотки крови подопытных кошек

Показатель	1-е измерение		Контрольное измерение		Норма
	Опытная	Контрольная	Опытная	Контрольная	
АЛТ, Ед/л	35,75±2,52	35,25±3,663	34,87±1,46	41,25±2,47	8,0–60,0
АСТ, Ед/л	40,32±2,91	33,37±2,46	41,00±1,68	42,75±2,40*	12,0–45,0
ЩФ, Ед/л	91,75±6,86	93,62±8,39	90,50±3,44	105,37±4,86	49,0–90,0
Мочевина, ммоль/л	9,81±2,34	7,26±1,21	6,92±0,14	4,92±0,20	5,4–12,1
Глюкоза, ммоль/л	4,86±0,21	4,87±0,29	4,70±0,19	7,41±0,24	3,3–6,3
Креатинин, мкмоль/л	142,37±47,58	108,62±18,44	105,75±7,26	102,87±5,33	70,0–165,0
Общий белок, г/л	73,37±2,69	64,50±1,21	68,37±0,75	66,12±1,21	54,0–79,0
Общий билирубин, мкмоль/л	8,02±0,53	7,41±0,42	7,47±0,42	7,66±0,24	2,0–12,0

Примечание: * – $p \leq 0,05$

При оценке биохимических показателей сыворотки крови (табл. 19) разница в содержании большинства исследуемых показателей соответствовала параметрам физиологической нормы для данного вида и возрастной группы животных, однако, стоит обратить внимание на следующие изменения: уровень аланинаминотрансфераз у кошек опытной группы в первый день опыта составил $35,75 \pm 2,52$ Ед/л, к концу опыта данный показатель незначительно снизился и составил $34,87 \pm 1,46$ Ед/л, в контрольной группе уровень АЛТ к концу опыта увеличился на 17,02 %. Также было отмечено достоверное увеличение АСТ в контрольной группе: в начале опыта его уровень составил $33,37 \pm 2,46$ Ед/л, к концу опыта $42,75 \pm 2,40$ Ед/л, изменение составило 28,11 %, в опытной группе к концу опыта отметили незначительное увеличение данного показателя на 1,69 %. Было отмечено значительное снижение уровня мочевины к концу опыта у животных опытной и контрольной групп на 29,46 % и 32,23 % соответственно.

По результатам исследований, применение лекарственного препарата для ветеринарного применения габитабс в схеме лечения идиопатического цистита кошек, не оказывает значительного влияния на разницу между результатами ультразвукового исследования, общего анализа мочи и крови, а также биохимического анализа сыворотки крови, между животными опытной и контрольной групп, однако использование данного препарата способствует значительному ускорению выздоровления животных на 61,4 %, в сравнении с кошками, не получавшими препарат габитабс.

3.5 Экономическая эффективность применения препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек

При исследовании эффективности применения нового ветеринарного препарата габитабс у кошек с идиопатическим циститом, нами были сформированы две группы по 8 голов в каждой, средней массой тела 4,26 кг.

Животные опытной группы получали следующие препараты:

- Габитабс 10 мг/кг, 2 р/день, 7 дней
- КотЭрвин, перорально, 2-4 мл 2 р/день, 7 дней

Животным контрольной группы в своей схеме лечения применяли следующие ветеринарные препараты:

- КотЭрвин, перорально, 2-4 мл 2 р/день, 7 дней
- СтопСтресс $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ табл., 2 раза в день, 14 дней

Помимо применяемых ветеринарных препаратов, кошки опытной и контрольной групп получали следующие услуги в ветеринарной клинике: прием первичный, прием повторный, УЗИ органов малого таза, комплекс лабораторных исследований: общие анализы мочи и крови, биохимический анализ сыворотки крови.

Средняя стоимость лекарственных препаратов и ветеринарных услуг по г. Краснодару, необходимых при лечении идиопатического цистита кошек представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Стоимость лекарственных препаратов и ветеринарных услуг при лечении идиопатического цистита кошек

Наименование	Стоимость, руб.	Стоимость за ед., руб
<i>Ветеринарные препараты</i>		
Габитабс таблетки 50 мг, 20 шт	200,00	10,00
КотЭрвин раствор для приема внутрь для кошек и собак 10 мл, флакон 3 шт.	325,00	10,83
Стоп-Стресс таблетки для кошек, 200 мг 15 шт	409,00	27,27
<i>Ветеринарные услуги</i>		
Прием первичный	600,00	600,00
Прием повторный	350,00	350,00
Ультразвуковое исследование органов малого таза одного органа	800,00	800,00
Общий анализ мочи	350,00	350,00
Общий анализ крови	400,00	400,00
Биохимический анализ крови	800,00	800,00

Среднегрупповое количество используемых ветеринарных препаратов и полученных ветеринарных услуг для животных каждой группы представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Среднегрупповой учёт затраченных ветеринарных препаратов и ветеринарных услуг кошек опытных групп

Наименование	Опытная группа	Контрольная группа
<i>Ветеринарные препараты</i>		
Габитабс таблетки 50 мг	13,12±0,57	-
КотЭрвин раствор для приема внутрь для кошек и собак	45,50±5,12	42,00±5,29
Стоп-Стресс таблетки для кошек	-	8,75±1,14
<i>Ветеринарные услуги</i>		
Прием первичный	1,00±0,00	1,00±0,00
Прием повторный	1,12±0,12	1,37±0,18
Ультразвуковое исследование органов малого таза одного органа	2,00±0,00	2,00±0,00
Общий анализ мочи	2,12±0,12	2,50±0,18
Общий анализ крови	2,00±0,00	2,00±0,00
Биохимический анализ крови	2,00±0,00	2,00±0,00

Таким образом, имея данные по стоимости и количеству затраченных ветеринарных препаратов и полученных ветеринарных услуг, мы проводим следующие вычисления:

На ветеринарные препараты для 1-ой кошки в опытной группе было затрачено:

- Габитабс: Цена 10,00 × 13,12 = 131,20 руб.
- КотЭрвин: 10,83 × 45,50 = 492,76 руб.

Итого на ветеринарные препараты:

$$131,20 + 492,76 = 623,96 \text{ руб.}$$

На ветеринарные услуги для 1-ой кошки опытной группы:

- Прием первичный: 600,00 × 1,00 = 600,00 руб.

- Прием повторный: $350,00 \times 1,12 = 392,00$ руб.
- УЗИ: $800,00 \times 2,00 = 1600,00$ руб.
- Общий анализ мочи: $350,00 \times 2,12 = 742,00$ руб.
- Общий анализ крови: $400,00 \times 2,00 = 800,00$ руб.
- Биохимический анализ крови: $800,00 \times 2,00 = 1600,00$ руб.

Итого на ветеринарные услуги было затрачено:

$$600,00 + 392,00 + 1600,00 + 742,00 + 800,00 + 1600,00 = 5734,00 \text{ руб.}$$

Суммарно на лечение ИЦК для животных, получавших в своей схеме лечения ветеринарный препарат габитабс на 1 кошку было затрачено 6357,96 руб.

На ветеринарные препараты для 1-ой кошки *контрольной группы* было затрачено:

- Стоп-Стресс: $27,27 \times 8,75 = 238,61$ руб.
- КотЭрвин: $10,83 \times 42,00 = 454,86$ руб.

Итого на ветеринарные препараты:

$$238,61 + 454,86 = 693,47 \text{ руб.}$$

На ветеринарные услуги для 1-й кошки контрольной группы:

- Прием первичный: $600,00 \times 1,00 = 600,00$ руб.
- Прием повторный: $350,00 \times 1,37 = 479,50$ руб.
- УЗИ: $800,00 \times 2,00 = 1600,00$ руб.
- Общий анализ мочи: $350,00 \times 2,50 = 875,00$ руб.
- Общий анализ крови: $400,00 \times 2,00 = 800,00$ руб.
- Биохимический анализ крови: $800,00 \times 2,00 = 1600,00$ руб.

Итого на ветеринарные услуги:

$$600,00 + 479,50 + 1600,00 + 875,00 + 800,00 + 1600,00 = 5954,50 \text{ руб.}$$

Суммарно на лечение ИЦК для животных контрольной группы было затрачено 6647,97 руб.

Таким образом, экономическая эффективность применения нового препарата для ветеринарного применения габитабс составляет 290,01 руб., или 4,36 %.

4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В научно-исследовательской работе использовался препарат для ветеринарного применения габитабс; международные непатентованные наименования действующего вещества: габапентин. Выпускают препарат в двух дозировках: габитабс 50 мг для кошек и мелких пород собак и габитабс 200 мг для собак средних и крупных пород, содержащих в 1 таблетке в качестве действующего вещества соответственно: габапентина – 50 мг и 200 мг; в качестве вспомогательных веществ – натрия стеарил фумарат, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, а также пленочную оболочку: экстракт стевии и пленочное покрытие (целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, стеариновая кислота, титана диоксид). Предназначен для устранения поведенческих расстройств, купирования повышенной тревожности, в том числе при проведении диагностических исследований, транспортировке и груминге у собак и кошек.

На первом этапе исследований проводился статистический обзор заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения кошек в г. Краснодаре. Целью данного исследования было определение проблемы заболеваний кошек идиопатическим циститом, выявление сезонности данного заболевания, отношению к половой и возрастной принадлежности. Было установлено, что у ИЦК нет ярко выраженной сезонности, однако в осенний и зимний периоды отмечается небольшой рост данного заболевания. Также зафиксировано, что чаще подвержены идиопатическому циститу кастрированные коты и стерилизованные кошки (42,2 % и 31,6 % соответственно). По возрастным группам данному заболеванию наиболее подвержены молодые животные в возрасте от 1 до 5 лет – 52,0 %, взрослые животные до 10 лет заболеванию в 39,25 % случаев, коты и кошки в возрасте от 10 до 20 лет заболевают в 7,93 %. Помимо этого, установлены дополнительные факторы риска заболевания ИЦК – это ожирение и сниженный моцион.

При изучении острой токсичности препарата для ветеринарного применения габитабс на лабораторных животных было установлено, что при внутрижелудочном

введении летальный эффект отсутствует, в связи с чем, провести расчет LD_{50} не представляется возможным. Введение препарата в дозе более 5000 мг/кг живой массы показало отсутствие токсического действия. Не было отмечено патологического влияния препарата на динамику живой массы тела у крыс, участвующих в опыте. Было зафиксировано незначительное повышение температуры тела в динамике у крыс опытных групп в сравнении с контролем на 1,48–3,77 % у самцов и 0,94–1,6 % у самок, однако все значения не выходили за пределы физиологической нормы и не несли клинической значимости при установлении параметров общетоксического действия. По результатам выполненных исследований можно сделать заключение: препарат габитабс при введении в дозе более 5000 мг/кг не вызывает летального исхода, что позволяет отнести его к 4 классу токсичности (вещества малоопасные) по классификации ГОСТ 12.1.007-76.

В результате проведенного эксперимента по определению субхронической токсичности препарата габитабс у опытных крыс не отмечено отклонений в клинко-физиологических показателях в сравнении с группой биологического контроля. Было установлено отсутствие статистически достоверной разницы между опытными группами и группой контроля по показателям динамики живой массы тела, связанной с получением различных доз препарата. При изучении данных суточного потребления корма были отмечены четкие тенденции по увеличению данного показателя у животных опытных групп до 14,7 % в сравнении с группой биологического контроля, однако, после отмены препарата габитабс, суточный объем потребления корма не имел достоверной межгрупповой разницы.

Анализ гематологических данных не выявил отклонений от физиологической нормы как у самцов, так и у самок контрольной и опытных групп. Значительной межгрупповой разницы, указывающей на возможное токсическое влияние субхронического применения препарата габитабс также не выявлено. Были установлены отклонения по отдельным показателям, имеющие определенную зависимость от дозы. Так, наблюдали повышение эритроцитов у самок крыс 3-й опытной группы (150 мг/кг) на 21,0 % относительно группы биологического контроля, а также эквивалентное снижение среднего объема эритроцита на 5,6 %, что

является следствием наличия в крови большего количества молодых форм эритроцитов за счет активизации эритропоэза.

При оценке результатов биохимического исследования крови было установлено, что при пероральном ежедневном введении препарата габитабс в течении 28 дней, ни по одному из исследуемых показателей отклонений от физиологической нормы не выявлено. Значимых межгрупповых различий также не установлено. Исключение составляет некоторое снижение АЛТ в сыворотке крови самок крыс 1-й опытной группы (550 мг/кг). Данный показатель на 29-е сутки исследования субхронической токсичности оказался ниже на 26,0 %, однако его снижение не является признаком отклонения от нормального клинического состояния.

При сопоставлении данных, полученных в результате оценки патологоанатомической картины в опытных группах, не выявлено макроскопических изменения в сравнении с контрольной группой. При проведении патологоанатомического вскрытия крыс в 1-й день после прекращения введения препарата и на 15-е сутки после последнего применения препарата у животных опытных и контрольной групп макроскопические признаки каких-либо патологий не отмечены. Анализ массометрических показателей внутренних органов самцов не выявил статистически значимых отклонений. При анализе данных массометрии органов самок в аналогичный период установлено увеличение массового коэффициента почек, у самок 1-й опытной группы (550 мг/кг) на 16,8 %, 2-й опытной группы (350 мг/кг) на 11,7 % и 3-й опытной группы на 24,1 %, однако на 15-е сутки после отмены перорального введения препарата габитабс не отметили какой-либо разницы в полученных данных между животными контрольной и опытных групп. Это указывает на обратимость процессов негативного влияния препарата габитабс при его пероральном введении в течении 28-и дней на морфоструктурное строение почек.

Таким образом, в связи с тем, что все экспериментальные животные остались живы, а также на основании того, что в группах крыс (самцов и самок), получавших как максимальную (доза 550 мг/кг), так и меньшие (350 и 150 мг/кг) дозы препарата габитабс отклонений в клиническом состоянии, в биохимических и гематологических

показателях крови не наблюдалось, можно утверждать, что он не проявляет токсических свойств на организм лабораторных животных при длительном применении.

В процессе исследования фармакокинетических параметров габапентина у собак после однократного перорального приема препарата в дозировке 20 мг/кг, установлено, что габапентин определялся в плазме крови до 24 ч после приема включительно. Вещество всасывается из ЖКТ со скоростью $0,17 \pm 0,03 \text{ ч}^{-1}$. Максимальная концентрация габапентина регистрировалась через $2,25 \pm 0,71$ ч. Величина максимальной концентрации составила $10,21 \pm 3,37$ мкг/мл. Период полуэлиминации составляет $4,59 \pm 1,05$ ч, что свидетельствует о среднесрочном нахождении исследуемого вещества в системном кровотоке животных. Полученные данные позволяют прогнозировать время наступления терапевтического эффекта препарата, интервалы его введения при курсовом назначении в клинической ветеринарной практике.

Результаты изучения переносимости показали, что при введении препарата габитабс в повышенных дозах (20 и 30 мг/кг/в сутки в течение 28 дней и 50 мг/кг/сутки однократно) в опытных группах не отмечено побочных случаев в виде летального исхода, нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея). Аппетит, жажда, акт дефекации и мочеиспускания у всех испытуемых кошек оставались без изменений. У отдельных животных наблюдались признаки атаксии, которые проявлялись через 30–60 мин после введения препарата и длились от 2-х до 7-и часов. Помимо атаксии, стоит отметить у отдельных животных проявление таких побочных явлений как гиперсомния, тахикардию и тахипноэ (длительность от 2 ч. 40 мин. до 3 ч. 15 мин). Изменений ректальной температуры тела у животных всех опытных групп не отмечалось, полученные данные в разрезе групп не имели существенной разницы между собой и находились в пределах референсных значений. В показателях частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений было отмечено постепенной снижении данных показателей от начала эксперимента к концу. В первый день опыта были отмечены повышенные значения изучаемых показателей, что связано со стрессовой ситуацией животных на проведения

манипуляций для осуществления клинического осмотра, однако, к концу опыта во всех группах было отмечено снижение данных показателей до уровня физиологической нормы, присущей данному виду животных. Статистически достоверной разницы в разрезе подопытных групп по массе и приросту животных не зафиксировано.

Анализ результатов общего анализа крови у испытуемых кошек всех групп показал, что применение изучаемого препарата не оказывает негативного влияния на состав цельной крови: все показатели находились в пределах внутривидовых норм, сдвигов лейкоцитарной формулы не установлено, статистически значимых различий между морфологическими показателями исследуемых опытных групп (гематокрита, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) – не зарегистрировано. Во всех опытных группах был зафиксирован рост уровня лейкоцитов к концу опыта в сравнении с фоновыми значениями: так, в 1-й опытной группе (дозировка габапентина 20 мг/кг/сут) содержание лейкоцитов в крови подопытных кошек увеличилось на 15,2 % с $10,11 \pm 0,64$ тыс/мкл до $11,65 \pm 0,76$ тыс/мкл., во 2-й опытной группе (30 мг/кг/сут) данный показатель на 0-й день эксперимента составил $10,77 \pm 0,56$ тыс/мкл против $11,79 \pm 0,68$ тыс/мкл. в конце опыта (прирост составил 9,4 %), в 3-й опытной группе кошек, получивших однократную повышенную дозу препарата габитабс (50 мг/кг/сут), было отмечено повышение уровня лейкоцитов на 3-й день эксперимента на 1,7 %, относительно фоновых значений. Схожие изменения в разрезе опытных групп также были отмечены в содержании уровня эритроцитов в крови подопытных кошек: в 1-ой опытной группе данный показатель к концу опыта был ниже фоновых значений на 14,4 %, во 2-ой опытной группе количество эритроцитов к концу опыта снизилось на 7,5 %, в 3-ей группе на 13,5 %. Содержание гематокрита в цельной крови кошек 1-ой и 2-ой опытных групп к концу опыта повысилось на 6,0 % и 8,1 % соответственно, тогда как в 3-й группе было отмечено снижение данного показателя на 5,6 %. Аналогичные изменения были отмечены в показателях скорости оседания эритроцитов: в 1-ой опытной группе фоновое значение составило $7,16 \pm 0,60$ мм/час против $7,50 \pm 0,42$ мм/час в конце эксперимента (повышение составило 7,7 %), во 2-ой опытной группе уровень СОЭ к концу опыта

повысился на 4,5 %, в 3-й группе было отмечено снижение данного показателя с $7,50 \pm 0,84$ мм/час до $6,16 \pm 0,47$ мм/час.

Оценка биохимических показателей сыворотки крови испытуемых кошек не выявила достоверной и значимой разницы в разрезе исследуемых показателей АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, глюкозы, ЩФ, ГГТ у животных всех опытных групп. Однако, были отмечены следующие тенденции в изменении отдельных исследуемых показателей: уровень аланинаминотрансфераз к концу эксперимента снизился у животных опытных групп на 5,2 %, 20,9 % и 4,5 % соответственно относительно значений, полученных на 0-й день (фон). Аналогичные изменения были отмечены в показателях аспартатаминотрансфераз и в уровне щелочной фосфатазы: при фоновом исследовании данные показатели в 1-ой опытной группе составили $19,03 \pm 1,81$ Ед/л и $49,16 \pm 3,97$ Ед/л соответственно, к концу опыта отмечено снижение до $15,80 \pm 1,22$ Ед/л (АСТ) и $44,51 \pm 3,00$ Ед/л (ЩФ), что ниже фоновых показателей на 17,0 % и 9,5 %; во второй опытной группе также было отмечено снижение данных показателей к концу опыта на 19,6 % (для АСТ) и 28,8 % (для ЩФ), в 3-ей группе изменения к концу эксперимента составили 3,0 % и 2,5 % соответственно. Стоит также отметить снижение уровня общего билирубина в экспериментальных группах: снижение данного показателя в 1-ой опытной группе составило 6,1 % к концу опыта в сравнении с фоновыми значениями, во 2-ой группе общий билирубин снизился на 11,1 %, в 3-ей группе на 12,4 %.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что однократное и многократное пероральное применение лекарственного препарата для ветеринарного применения габитабс в повышенных дозах не оказывает на организм кошек выраженного патологического действия. Во время проведения опыта не было отмечено падежа животных и проявления клинических признаков интоксикации (угнетения, рвоты, слюнотечения, диареи и др.). Испытуемые животные оставались активными, удовлетворительно употребляли корм и воду. Живая масса подопытных животных оставалась в пределах физиологических норм. Аллергических реакций на коже и слизистых оболочках не выявлено. Характер дефекации, частота, форма фекалий, процесс мочеиспускания – без изменений. Частота сердечных сокращений

и дыхательных движений, а также температура тела подопытных животных находились в пределах физиологических норм. Препарат габитабс при пероральном введении кошкам, не вызывает гепато- и нефротоксичности, что доказывают результаты гематологических и биохимических показателей крови.

В целом, лекарственный препарат для ветеринарного применения габитабс в указанных дозах, длительности и способе применения не оказывает негативного влияния на организм кошек и хорошо переносится животными. Лекарственный препарат для ветеринарного применения габитабс относится к числу безопасных лекарственных средств, и характеризуется хорошей переносимостью. Полученные результаты подтверждают безопасность применения препарата в рекомендуемом режиме дозирования.

Следующим этапом исследований являлось изучение эффективности применения ветеринарного препарата габитабс при идиопатическом цистите кошек. По принципу групп-аналогов было сформировано две группы кошек (опытная и контрольная) по 8 голов в каждой с установленным диагнозом идиопатический цистит. Контрольная группа получала в своей схеме лечения препараты, установленные в ветеринарной клинике Айболит (г. Краснодар), а именно лекарственный препарат растительного происхождения, предназначенный для профилактики и лечения болезней мочевыводящих путей у кошек КотЭрвин в дозе 2-4 мл 2 р/день в течение 7 дней и препарат для снижения возбуждения и коррекции психогенных нарушений поведения у кошек Стоп-стресс таблетки для кошек в дозе $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ табл., 2 раза в день, 14 дней. Кошки опытной группы получали в своей схеме лечения КотЭрвин в аналогичной дозе с опытной группой, а также габитабс таблетки (в перерасчете на действующее вещество габапентин 10 мг/кг) 2 раза в день в течение 7 дней.

В результате проведенного эксперимента, было установлено, что применение препарата габитабс в схеме лечения идиопатического цистита кошек является более эффективным, чем аналогичное лечение без его использования. Было установлено, что применение габитабса достоверно способствует снижению сроков выздоровления на 5,37 сут. или 61,4 %.

При анализе динамики живой массы тела подопытных кошек были отмечены незначительные различия между животными опытной и контрольной групп: при измерении данного показателя в 1-й день опыта среднегрупповая масса тела кошек опытной группы составила $4,40 \pm 0,34$ кг и увеличилась к концу эксперимента на 0,7 %, составив $4,43 \pm 0,32$ кг, тогда как в контрольной группе данный показатель при контрольном измерении снизился на 2,4 %. Данные изменения не были подтверждены статистической обработкой данных, однако снижение массы тела животных контрольной группы может быть связано с более длительным сроком терапии.

При проведении ультразвукового исследования мочевого пузыря кошек опытных групп в начале опыта были установлены характерные для цистита изменения: отмечалось утолщение слизистого слоя мочевого пузыря, дифференциация слоёв стенки не чёткая. Толщина стенки мочевого пузыря при постановке диагноза у кошек опытной группы составила $4,35 \pm 0,34$ мм, после прохождения терапии $1,83 \pm 0,13$ мм, в контрольной группе отмечено снижение с $3,72 \pm 0,24$ мм до $1,83 \pm 0,13$ мм. Изменения толщины стенки у животных опытной группы составили 57,9 %, в контроле 53,7 %.

При цитологическом анализе мочи у животных опытной и контрольной групп выявлены единичные лейкоциты и плоский эпителий, к концу опыта результаты цитологических исследований соответствовали референсным значениям. Анализ общего анализа мочи у кошек с идиопатическим циститом обеих групп после прохождения всего курса лечения соответствовал результатам здоровых животных. Было отмечено снижение уровня лейкоцитов у животных опытной и контрольной группы на 73,9 % и 61,8 % к концу опыта, снижение белка на 98,75 % и на 80,95 % соответственно. Также отмечено снижение уровня эритроцитов в опытной группе на 94,7 % и на 77,9 % в контроле.

Анализ результатов морфологических исследований цельной крови кошек опытной и контрольной групп выявил, что все исследуемые показатели находились в пределах физиологических норм. Однако, были отмечены некоторые изменения: к концу опыта было отмечено статистически достоверное снижение количества эритроцитов в опытной группе на 25,76 %, в контрольной группе снижение составило

6,94 %, однако это изменение не было статистически достоверным. Также стоит отметить снижение уровня лейкоцитов у кошек опытной группы к концу опыта на 13,48 %, в контрольной группе на 9,46 %. Количество эозинофилов в опытной группе снизилось на 7,43 % в конце терапии, в контрольной группе отмечено увеличение на 33,69 %.

Параметры биохимических показателей сыворотки крови у испытуемых кошек при фоновом исследовании соответствовали параметрам физиологической нормы. Было отмечено снижение уровня аланинаминотрансфераз у кошек опытной группы к концу опыта на 2,46 %, в контрольной группе отмечено увеличение на 17,02 %. Показатели аспартатаминотрансфераз в обеих группах к концу опыта повысились на 1,69 % в опытной и на 28,11 % в контроле. В конце опыта отмечено значительное снижения уровня мочевины у животных опытной группы на $9,81 \pm 2,34$ ммоль/л до $6,92 \pm 0,14$ ммоль/л (изменения составили 29,46 %), в контрольной группе снижение составило 32,23 %.

Таким образом, введение ветеринарного препарата габитабс в схеме лечения идиопатического цистита кошек способствует значительному ускорению выздоровления животных на 61,4 % по сравнению с животными, получавшими стандартную схему лечения ИЦК. Также применение габитабса не оказывает значительного влияния на показатели общего анализа мочи и крови, и биохимических показателей сыворотки крови.

Экономическая выгода применения габитабса в схеме лечения кошек с идиопатическим циститом составила 290,01 руб., или 4,36 %. в сравнении с животными, получавшими стандартную схему лечения, установленную в ветеринарной клинике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно сделать следующие **выводы:**

1. В результате проведения статистического обзора заболеваний органов мочеобразования и мочеотделения в г. Краснодаре в период с 2019 по 2021 гг. было установлено: процентное соотношение пациентов с урологическим синдромом к общему числу заболеваний в исследуемый период составило от 12,84 % до 19,27 %; сезонность заболевания кошек урологическим синдромом и идиопатическим циститом наиболее выражена в осенне-зимние периоды; урологический синдром и ИЦК наиболее распространены у кастрированных котов и стерилизованных кошек; по возрастной категории урологическому синдрому и идиопатическому циститу кошек наиболее подвержены молодые животные в возрасте от 1 года до 5 лет, менее от 5 до 10 лет, редко старше 10 лет.

2. Препарат для ветеринарного применения габитабс при однократном внутривенном введении в дозировках более 5000 мг/кг живой массы тела не вызывает летального исхода, что позволяет отнести его к 4 классу токсичности (вещества малоопасные) по классификации ГОСТ 12.1.007-76. Длительное применение габитабса в условно-токсических дозах не оказывает негативного влияния на клиническое состояние лабораторных животных и на макроскопическую картину структуру органов и тканей.

3. После перорального введения собакам препарата в дозировке 20 мг/кг, габапентин определялся в плазме крови до 24 ч после приема включительно. Вещество всасывается из ЖКТ со скоростью $0,17 \pm 0,03 \text{ ч}^{-1}$. Максимальная концентрация габапентина в плазме крови регистрировалась через $2,25 \pm 0,71 \text{ ч}$. Величина максимальной концентрации составила $10,21 \pm 3,37 \text{ мкг/мл}$. Период полуэлиминации – $4,59 \pm 1,05 \text{ ч}$, что свидетельствует о среднесрочном нахождении исследуемого вещества в системном кровотоке животных.

4. Лекарственный препарат габитабс относится к числу безопасных лекарственных средств, и характеризуется хорошей переносимостью целевыми животными. Аппетит, жажда, акт дефекации и мочеиспускания у всех испытуемых кошек оставались без изменений. У отдельных животных наблюдались признаки атаксии, гиперсомнии, тахикардии и тахипноэ. Не отмечено отрицательного влияния применения габитабса на показатели живой массы тела, температуры, пульса и дыхания у испытуемых кошек. В результате изучения гематологических и биохимических показателей крови установлено, что препарат габитабс при пероральном введении кошкам, не вызывает гепато- и нефротоксичности.

5. Применение лекарственного препарата для ветеринарного применения габитабс в схеме лечения идиопатического цистита кошек не оказывает значительного влияния на разницу между результатами ультразвукового исследования, общего анализа мочи и крови, а также биохимического анализа сыворотки крови, между животными опытной и контрольной групп, однако использование данного препарата способствует значительному ускорению выздоровления животных на 61,4 %, в сравнении с кошками, не получавшими препарат габитабс.

6. Экономическая эффективность применения ветеринарного препарата габитабс в схеме лечения идиопатического цистита кошек составила 290,01 руб., или 4,36 %. в сравнении с кошками, получавшими общепринятую схему лечения без применения габитабса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Ветеринарной практике предложен новый лекарственный препарат на основе габапентина – габитабс, предназначенный для устранения поведенческих расстройств, купирования повышенной тревожности, в том числе при проведении диагностических исследований у кошек.

Лекарственный препарат габитабс можно рекомендовать при терапии идиопатического цистита кошек для купирования идиопатических болей по следующей схеме: габитабс – 10 мг/кг, 2 раза в день, в течении 7 дней.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аменд-младший В. Хроническая почечная недостаточность и диализ / В. Аменд-младший, Ф. Винсенти // Урология по Дональду Смитту: пер. с англ. / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. – Москва, 2005. – С. 595-598.
2. Амзельгрубер В. Анатомия собаки и кошки / В. Амзельгрубер, Г. Вайбль, Г. Бёме // М. : Аквариум-Принт, 2014. – 604 с.
3. Анатомия домашних животных / И. В. Хрусталева, Н. В. Михайлов, Я. И. Шнейберг и др.; под ред. И. В. Хрусталевой. М.: Колос, 1994. – 704 с.
4. Андреева Е. А. Идиопатический цистит у кошек / Е. А. Андреева – Санкт-Петербург// Ветеринарный Петербург. – 2020. – №5.
5. Антонов Д. Е. Современные методы диагностики, лечения и профилактики мочекаменной болезни у кошек / Д. Е. Антонов, Т. М. Костромитина, О. В. Бадова // Молодежь и наука. – 2019. – № 1. – С. 3.
6. Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум. – М.: БИНОМ, 2004. – 416 с.
7. Аргунов М. Н. Методические рекомендации по токсико-экологической оценке лекарственных средств, применяемых в ветеринарии / М. Н. Аргунов, О. Н. Цветикова, В. В. Василенко. – Воронеж, 1998. – 24 с.
8. Ардашева В. Е. Диагностика, лечение и профилактика мочекаменной болезни у кошек / В. Е. Ардашева, А. А. Дарбинян // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки : Электронный сборник статей по материалам LX студенческой международной научно-практической конференции. Том 1 (59) : Ассоциация научных сотрудников "Сибирская академическая книга", 2018. – С. 16-20.
9. Балдессарини Р. Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств / Р. Балдессарини // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману; под ред. А. Г. Гилмана. – М.: Практика, 2006. – С. 350-382.

10. Барр Ф. Ультразвуковая диагностика собак и кошек / Ф. Барр. – Москва: Аквариум, 1999. – 208 с.
11. Барышев Д. Ю. Механизмы неспецифической резистентности у котиков при лечении мочекаменной болезни: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02 / Барышев Дмитрий Юрьевич – Саранск, 2005. – 24 с.
12. Батюшин М. М. Нефрология. Ключи к трудному диагнозу. – Элиста: Джангар, 2007. – 168 с.
13. Белоножко М. Р. Лечение идиопатического цистита кошек / М. Р. Белоножко // Научный Лидер. – 2021. – № 13(15). – С. 30-32.
14. Березов Т. Т. Биологическая химия: Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – 704 с
15. Бочаров В. Я. Новые данные к анатомии внутриорганых лимфатических и кровеносных сосудов почки человека / В. Я. Бочаров // Новые данные о лимфатической системе внутренностей. – Москва, 1957. – С. 164-185.
16. Бурмистров Е. Н. Лабораторная диагностика – М. : «ШАНС БИО», 2021. – 322 с.
17. Ванчакова Н. П. Особенности применения антидепрессантов различных химических групп у больных с хронической почечной недостаточностью и синдромами зуда и боли, находящихся на гемодиализе / Н. П. Ванчакова, К. В. Рыбакова, А. В. Смирнов, Н. Н. Шестакова // Нефрология. – 2003. – Т.7. – №. – С. 62-65.
18. Венгеровский А. И. Фармакология. Курс лекций : учебное пособие / А. И. Венгеровский. – 4-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2015. – 736 с.
19. Винникова С. В. Современные средства, способы профилактики, диагностики и лечения идиопатического цистита у домашних кошек / С. В. Винникова // Актуальные вопросы ветеринарной медицины : материалы международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедр клинической диагностики, внутренних болезней животных им. Синева А.В.,

акушерства и оперативной хирургии, Санкт-Петербург, 29–30 сентября 2022 года / Редакционная коллегия: К. В. Племяшов (глав. редактор) , Г. С. Никитин (редактор), А. В. Прусаков (редактор), С. П. Ковалев (редактор), А. В. Яшин, С. В. Винникова, А. Ю. Нечаев, Е. А. Корочкина, В. А. Трушкин, Р. М. Васильев, М. С. Голодяева. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2022. – С. 178-181.

20. Воронцова О. А. Ретроспективный анализ заболеваний мочевыделительной системы кошек в г. Пензе / О. А. Воронцова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин // Вестник КрасГАУ. – 2019. – № 3(144). – С. 109-115.

21. Воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы у женщин. Учебно-методическое пособие / И. С. Шорманов, Х. А. Соколова, А. Ю. Москалев и др. – Ярославль: Аверс Плюс, 2012. – 32 с.

22. Геддес Р. Ранняя диагностика хронической болезни почек у кошек с помощью биомаркеров / Р. Геддес // Veterinary Focus. – 2013. – №23.3. – С. 34-39.

23. Гельмикарамова А. М. Анализ заболеваний мочевыделительной системы кошек по городу Уфа / А. М. Гельмикарамова, Г. В. Базекин // Аграрная наука в инновационном развитии АПК : материалы международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию Башкирского государственного аграрного университета, в рамках XXV Международной специализированной выставки «Агрокомплекс-2015», Уфа, 17–19 марта 2015 года / Башкирский государственный аграрный университет. Том Часть II. – Уфа: Башкирский государственный аграрный университет, 2015. – С. 66-69.

24. Георгиевский В. И. Физиология сельскохозяйственных животных / В. И. Георгиевский. – М.: «Агропромиздат», 1990. – 511с.

25. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю. И. Афанасевой, Н. А. Юриной. – М. : Геотар-Медиа, 2018. – 683 с.

26. Головкина А. В. Анализ некоторых аспектов возрастной предрасположенности к мочекаменной болезни у кошек / А. В. Головкина // Ветеринарная практика. – 2001. – №2(13). – С.31-33.

27. ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами (Переиздание). Введ. 2016-07-01. – М.: Стандартинформ, 2019. – 24 с.

28. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Введ. 2007-01-01. – М.: Стандартинформ, 2019. – 7 с.

29. ГОСТ 7.32-2017 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления. Введ. 01.07.2018. – М. : ФГУП «Стандартинформ», 2017. – 27 с.

30. Государственная Фармакопея Российской Федерации / ГФ РФ – XIV изд. – Т.1. – М., 2018. – 1814 с.

31. Гречко В. В. Диагностика и лечение идиопатического цистита у кошек / В. В. Гречко // Каталог научных и инновационных разработок ФГБОУ ВО Омский ГАУ. Серия "Ветеринария" : Сборник материалов по итогам научноисследовательской деятельности. – Омск : Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина, 2021. – С. 824-825.

32. Громова О. В. Ранняя диагностика мочекаменной болезни у кошек и собак / О. В. Громова, Д. Ю. Челночников // Российский ветеринарный журнал. - 2005. – №2. – С. 15-16.

33. Громова О. В. Ранняя диагностика, лечение и профилактика уролитиаза кошек: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.01 / Громова Ольга Викторовна. – Москва, 2003. – 181 с.

34. Давыдова Е. Е. Применение генетических тестов для выявления наследственных болезней у породистых собак и кошек / Е. Е. Давыдова, И. В. Солтынская, И. А. Федорова и др. // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2013. – №3. – С. 22-26.

35. Денисенко В. Н. Болезни мочевыделительных органов у кошек и собак / В. Н. Денисенко, Ю. С. Круглова, Е. А. Кесарева // Зоомедлит. – 2008. – С. 45.

36. Дж. Бойд: Топографическая анатомия собаки и кошки. С основами клинической анатомии / Бойд Дж. С. – М. : Аквариум-Принт, 2021. – 212 с.
37. Динченко О. И. Особенности уролитиаза собак и кошек в условиях мегаполиса: распространение, этиология, патогенез, диагностика и терапия: афтореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02, 16.00.01 / Динченко Оксана Ивановна. – Москва, 2005. – 20 с.
38. Дмитрова Д. Названо самое популярное домашнее животное у россиян [Электронный ресурс] // Газета.ру – 2022. – Режим доступа: URL: <https://www.gazeta.ru/social/news/2022/08/16/18337700.shtml>.
39. Донская Т. К. Болезни собак и кошек. Комплексная диагностика и терапия болезней собак и кошек / Т. К. Донская – СПб., 2006. – 655 с.
40. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, которые используются с экспериментальной и научной целью (ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986).
41. Ермолаева А. В. Морфологические и функциональные показатели у котиков при уролитиазе: дис. ... канд. биол. наук: 16.00.02 / Ермолаева Анна Владимировна. – Ставрополь, 2005. – 131 с.
42. Зеленовский Н. В. Анатомия животных. Учебник для вузов / Н. В. Зеленовский, М. В. Щипакин // СПб. : Лань, 2021. – 484 с.
43. Зеленовский Н. В. Анатомия и физиология животных: учебник для студ. образоват. учреждений сред. проф. образования / Н. В. Зеленовский, А. П. Васильев, Л. К. Логинова. – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 464 с.
44. Зеленовский Н. В. Анатомия собаки и кошки / Н. В. Зеленовский, Г. А. Хонин // СПб., 2009. – 344 с.
45. Зубарев А. В. Диагностический ультразвук. Уронефрология. Практическое руководство / А. В. Зубарев, В. Е. Гажонова. – Москва, 2002. – 248 с.
46. Зуев Н. П. Теоретические основы диагностики и лечения заболеваний мочеполовой системы кошек / Н. П. Зуев, О. Ю. Черникова // Актуальные проблемы лечения и профилактики болезней молодняка : Материалы Международной научно-практической конференции, Витебск, 02–04 ноября 2022 года /

Редколлегия: Н.И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: Учреждение образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины", 2022. – С. 147-149.

47. Зуфаров К. А. Цитофункциональные особенности почки / К. А. Зуфаров, В. М. Гонтмахер, Б. А. Хидояттов. – Ташкент: Медицина, 1974. – 246 с.

48. Иванов В. В. Клиническое ультразвуковое исследование органов брюшной и грудной полости у собак и кошек. Атлас / В. В. Иванов. – М.: ООО «Аквариум-Принт», 2005. – 176 с.

49. Иванов В. П. Цитогенетические изменения в лимфоцитах периферической крови кроликов при полихимиотерапии / В. П. Иванов, А. Н. Барков, Е. В. Трубникова, Н. В. Стабровская // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 3. – С. 18-25.

50. Ёин С. Полный справочник по ветеринарной медицине мелких домашних животных. М.: Аквариум Принт. – 2008. – 1024 с.

51. Кайдановская Н. А. Морфосонографические корреляты почек у кошек в норме и при патологии: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 16.00.02 / Кайдановская Наталья Александровна. – Москва, 2009. – 20 с.

52. Карамалак А. И. Особенности этиологии, лечения и профилактики при мочекаменной болезни кошек / А. И. Карамалак, А. Н. Козловский // Ученые записки учреждения образования "Витебская государственная академия ветеринарной медицины": научно-практический журнал. – Витебск : УО ВГАВМ, 2010. – Т. 46, вып. 1, ч. 1. – С. 218-220.

53. Квочко А. Н. Динамика морфофункциональных показателей мочевыделительной системы и паренхиматозных органов мериносовых овец в норме и при уролитиазе: дис. ... д-ра биол. наук: 16.00.02, 03.00.13 / Квочко Андрей Николаевич. – Ставрополь, 2002. – 380 с.

54. Кершоу Д. Протеинурия / Д. Кершоу, Р. К. Виггинс // Патофизиология почки. Пер. с англ. 2-е изд., испр. / Д. А. Шейман. – Москва; Санкт-Петербург, 1999. – Гл. 5. – С. 103-123.

55. Климов А. Ф. Анатомия домашних животных : учебник / А. Ф. Климов, А. И. Акаевский. – 8-е изд. – Санкт-Петербург : Лань, 2011. – 1040 с.
56. Кондрахин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. – М. : «Колос», 2004. – 520 с.
57. Коротенко Л. Д. Уролитиаз (мочекаменная болезнь) кошек. – М. : Зоостатус, 2022. – 1с.
58. Косарева А. В. Оценка эффективности лечения идиопатического цистита кошек / А. В. Косарева, М. Ю. Файзуллина, Ч. Р. Галиева // Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства : Материалы национальной научно-практической конференции с международным участием посвященной памяти доктора биологических наук, профессора Е.П. Ващекина, Заслуженного работника Высшей школы РФ, Почетного работника высшего профессионального образования РФ, Почетного гражданина Брянской области, Брянск, 22 января 2021 года. Том Часть I. – Брянск: Брянский государственный аграрный университет, 2021. – С. 107-110.
59. Кротенок А. В. Уролитиаз у кошек и меры борьбы с ним: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.01 / Кротенок Александр Владимирович. – Воронеж, 2003. – 157 с.
60. Кубышкина В. Ю. Заболевания мочевыделительной системы у кошек/котов / В. Ю. Кубышкина. – Воронеж : «Вет-Воронеж», 2016. – 3 с.
61. Кугелев И. М. Применение амитриптилина при идиопатическом цистите кошек / И. М. Кугелев, М. С. Беспалова // Тенденции повышения конкурентоспособности и экспортного потенциала продукции агропромышленного комплекса, Смоленск, 17 ноября 2021 года. Том 1. – Смоленск: ФГБОУ ВО Смоленская ГСХА, 2021. – С. 131-135.
62. Кузнецов Л. В. Кошки, норки и мочевые камни / Л.В. Кузнецов // Кролиководство и звероводство. – 1999. – №6. – С. 28.
63. Кузнецова В. В. Современные методы диагностики, лечения и профилактики мочекаменной болезни у кошек / В. В. Кузнецова, О. В. Бадова, Н. Г. Филиппова // Молодежь и наука. – 2018. – № 8. – С. 10.

64. Леткин А. И. Эффективность антистрессовой терапии при идиопатическом цистите кошек / А. И. Леткин, Е. Н. Бикеева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2022. – № 5(211). – С. 90-95.

65. Летов И. И. Рентгенодиагностика мочеполовой системы мелких домашних животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.01 / Летов Иван Иванович. – Воронеж, 2005. – 24 с.

66. Лефевр С. Клинические проявления хронической болезни почек у кошек и собак / С. Лефевр // Veterinary Focus. – 2013. – №23(3). – С. 26-27.

67. Лысенко А. Н. Частоты мутантных генов окраса и их связь с заболеваемостью у домашних кошек *felis catus* / А. Н. Лысенко, Г. Г. Гончаренко, С. А. Зятков // Веснік Мазырскага дзяржаўнага педагагічнага ўніверсітэта імя І. П. Шамякіна. – 2011. – №3 (32). – С. 45-49.

68. Лыфарь А. И. Хирургическое лечение обструкции уретры / А. И. Лыфарь, В. С. Бычков // Неделя студенческой науки : Материалы Всероссийской студенческой научно-практической конференции, Москва, 20 апреля 2022 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», 2022. – С. 56-57.

69. Любарская О. А. Почечная недостаточность у кошек и собак / О. А. Любарская, А. Б. Любарская. – Владивосток : Дальпресс, 2006. – 112 с.

70. Маканинч Дж. Симптомы болезней мочевых путей и половых органов / Дж. Маканинч // Урология по Дональду Смит: пер. с англ. / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. – Москва, 2005. – С. 39-48.

71. Макеева Е. А. Сравнение эффективности двух терапевтических схем, применяемых в отношении заболевших идиопатическим циститом кошек / Е. А. Макеева, В. С. Степаненко // Современные проблемы ветеринарной медицины и пути их решения : Материалы международной научно-практической конференции, пос. Персиановский, 10 февраля 2022 года. – пос. Персиановский: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

профессионального образования "Донской государственной аграрный университет", 2022. – С. 164-166.

72. Макеева Ю. Госдума одобрила упрощенную регистрацию человеческих лекарств для применения в ветеринарии [Электронный ресурс] // Законодательство – 2022. – Режим доступа: URL: [Госдума одобрила упрощенную регистрацию человеческих лекарств для применения в ветеринарии | Ветеринария и жизнь \(vetandlife.ru\)](#)

73. Макрей С. Бактериальные инфекции мочевых путей и половых органов / С. Макрей, Л. Дайрики-Шортлиф // Урология по Дональду Смитту: пер. с англ. / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. – Москва, 2005. – С. 71-124.

74. Мамиконян О. Более 93% российских ветклиник испытывают дефицит препаратов и вакцин [Электронный ресурс] // Редакция Forbes. – 2022. – Режим доступа: URL: <https://www.forbes.ru/forbeslife/463335-bolee-93-rossijskih-vetklinik-ispytyvaut-deficit-preparatov-i-vaksin>.

75. Маркова М. И. Фармако-токсикологические свойства травы горца птичьего и применение ее препарата Урофитолизина-К при мочекаменной болезни кошек: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04 / Маркова Марина Ивановна. – Казань, 2007. – 19 с.

76. Мелешков С. Ф. Особенности структурной организации слизистой оболочки мочеточников домашнего кота / С. Ф. Мелешков, Г. А. Хонин // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №6. – С. 760.

77. Мельникова Н. В. Диагностика и лечение идиопатического цистита кошек / Н. В. Мельникова, А. А. Чернышова // Вестник аграрной науки. – 2022. – № 5(98). – С. 48-52.

78. Мельникова С. Л. Диетотерапия мочекаменной болезни у кошек / С. Л. Мельникова с соавт. // Наука и образование в жизни современного общества : Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции: в 12 частях. Тамбов, 2015 – № 5 (27). – С. 32-33.

79. Методические рекомендации по применению наборов реагентов «ДиаВетТест» для биохимических исследований сыворотки (плазмы) крови

животных на автоматических и полуавтоматических анализаторах. – М.: ФГБУ ЦНМВЛ, Россельхознадзор, 2018.

80. Миронова И. И. Атлас осадков мочи / И. И. Миронова, Л. А. Романова. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2003. – 148 с.

81. Муллакаев О. Т. Анатомия и болезни кошек / О. Т. Муллакаев с соавт. // Казань: Изд. ООО «Печатный двор», 2016. – С. 107-110.

82. Наточин Ю. В. Механизмы мочеобразования / Ю. В. Наточин // Нефрология: руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. Москва, 2000. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гл. 2. – С. 24-48.

83. Наточин Ю. В. Физиология почки / Ю. В. Наточин // Клиническая нефрология. Т. I. / под ред. Е. М. Тареева / АМН СССР. – Москва, 1983. – Гл. 2. – С. 33-75.

84. Некрасова И. И. Активность ферментов почек кошек в постнатальном онтогенезе / И. И. Некрасова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2010. – Т.201. – С. 291-295.

85. Некрасова И. И. Некоторые ферменты тканей почек кошек / И. И. Некрасова // Вестник АПК Ставрополя. – 2012. – №3 (7). – С. 135-136.

86. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е. М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.

87. Никитин И. Н. Организация и экономика ветеринарного дела: учебник. – 6-е изд., перераб. и доп. / И.Н. Никитин. – СПб.: Лань, 2014. – 368 с.

88. Ноздрачев А. Д. Анатомия кошки / А. Д. Ноздрачев. – Л.: «Наука», 1973. – 248 с.

89. Окунев А. М. Принципы диагностики и лечения острой формы мочекаменной болезни у беспородной кошки / А. М. Окунев // Интеграция науки и практики для развития агропромышленного комплекса : Материалы 2-ой национальной научно-практической конференции, Тюмень, 11 октября 2019 года. – Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья, 2019. – С. 196-203.

90. Опыт лечения идиопатического цистита у кошек / В. Т. Лопатин, Н. П. Зуев, С. С. Карташов, О. Р. Зинченко // Аграрная наука в условиях глобальных вызовов мирового продовольственного кризиса: проблемы, тенденции, пути решений : Материалы Международной научной заочной конференции, посвящённой 55-летию Сибирского научно-исследовательского института птицеводства, Омск, 08 декабря 2022 года / Отв. редактор А.Б. Дымков. – Омск: Омский государственный технический университет, 2022. – С. 237-240.

91. Опыт применения Тебантина® (габапентина) в лечении хронических дискогенных болевых синдромов шейного и поясничного остеохондроза / А. М. Хелимский, Т. А. Бутенко, И. П. Дроздова, И. Б. Шилко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 48–50.

92. Осипова Ю. С. Особенности проявления заболеваний мочевыделительной системы у кошек в регионе кавказские минеральные воды: дисс. ... канд. биол. наук. Ставрополь, 2016.

93. Основные болезни кошек и котов [Электронный ресурс] // Proplan – 2023. – Режим доступа: URL: <https://www.proplan.ru/cat/article/osnovnyie-bolezni-koshek/?ysclid=lfzio3acm2705878308>

94. Остапчук А. Н. Антилитогенная терапия. Комплексная диагностика и лечение мочекаменной болезни кошек / А. Н. Остапчук, Д. В. Зверев // Проблемы современной науки и образования. – 2014. – №12 (30). – С. 130-131.

95. Оценка эффективности препаратов "габапентин" и "Флексопрофен" при купировании болевого синдрома разной степени тяжести у собак и кошек / С. Д. Клюкин, В. В. Салаутин, Н. А. Пудовкин [и др.] // Аграрный научный журнал. – 2021. – № 5. – С. 60-64.

96. Павлова А. В. Изучение производных природных монотерпеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств: дис. ... док. биолог. наук: 14.03.06 / Павлова Алла Викторовна. – Новосибирск, 2021. – 292 с.

97. Перов Ю. Л. Структурно-функциональные аспекты концентрирующей деятельности почек / Ю. Л. Перов // Арх. пат. – 1975. – №7. – С. 75-82.

98. Петряков В. В. Идиопатический цистит у кошек / В. В. Петряков, Т. А. Денисова // Научно-образовательная среда как основа развития интеллектуального потенциала сельского хозяйства регионов России : Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ФГБОУ ВО Чувашский ГАУ, Чебоксары, 22 октября 2021 года. – Чебоксары: Чувашский государственный аграрный университет, 2021. – С. 384-386.

99. Петряков В. В. Картина развития и терапия идиопатического цистита у кошек / В. В. Петряков // Модернизация аграрного образования : Сборник научных трудов по материалам VII Международной научно-практической конференции, Томск, 14 декабря 2021 года. – Томск-Новосибирск: Издательский центр Новосибирского государственного аграрного университета "Золотой колос", 2021. – С. 1092-1094.

100. Пискунова О. Г. Актуальные вопросы терапии идиопатического цистита кошек / О. Г. Пискунова // Вестник аграрной науки. – 2021. – № 6(93). – С. 44-47.

101. Попова Ю. Болезни почек и мочевого пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю. Попова. – СПб.: Крылов, 2008. – 88 с.

102. Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» (приказ Минсельхоза России от 06.03.2018 № 101 (ред. от 05.06.2020), зарегистрировано в Минюсте России 05.06.2018 № 51296).

103. Производство ветпрепаратов в Россию в 2021 году достигло 170 млн единиц [Электронный ресурс] // Тасс.ру – 2022. – Режим доступа: URL: [Производство ветпрепаратов в Россию в 2021 году достигло 170 млн единиц - ТАСС \(tass.ru\)](https://tass.ru)

104. Пульняшенко П. Р. Болезни почек / П. Р. Пульняшенко. – ЧП Фауна-Сервис. Киев, 2004. – С. 1-3.

105. Пытель Ю. А. Неотложная урология / Ю. А. Пытель, И. И. Золотарев. – М. : Медицина, 1985. – 320 с.
106. Пытель Ю. А. Нефролитиаз / Ю. А. Пытель // Клиническая нефрология. Т. 2. / под ред. Е. М. Тареева / АМН СССР. – Москва, 1983. – Гл. 21. – С. 305-322.
107. Пытель Ю. А. Транспорт мочи в почечной паренхиме / Ю. А. Пытель, В. В. Борисов // Урология и нефрология. – 1999. – №3. – С.8-13.
108. Рахимжанова Д. Т. Распространенность болезней мочевыводящих путей у кошек / Д. Т. Рахимжанова, А. Джуман, А. Алдабергенова // Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С. Сейфуллина. – 2022. – № 1(112). – С. 279-288.
109. Рей С.М. Наследственные и врожденные заболевания почек у кошек / С. М. Рей // Veterinary Focus. – 2013. – № 23.3. – С. 10-12.
110. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – Москва. – 2010. – 344 с.
111. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. – М. : ЗАО «Гриф и К». – 2012. – 944 с.
112. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
113. Руководство пользователя. Анализатор гематологический автоматический Abacus Junior Vet, изг. Фирма «Diatron», Австрия.
114. Сапа В. А. Использование различных программ лечения мочекаменной болезни у кошек и котов / В. А. Сапа, Г. Х. Хайров //Актуальные проблемы современной науки в 21 веке. Сборник материалов XV Международной научно-практической конференции. – 2017. –С. 44-46.
115. Седошкина К. А. Синдром Пандоры у кошек / К. А. Седошкина, С. В. Филиогло // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – № 4. – С. 240-244.

116. Семенов Б. С. Перинеальная уретростомия у котов: "за" и "против" / Б. С. Семенов, А. В. Назарова // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – № 2. – С. 130-135.
117. Сержанин А. И. О внешних и внутренних факторах уролитиаза/ А. И. Сержанин // X Всероссийский съезд урологов. Материалы. – Воронеж, 1972. – С. 123-125.
118. Серов В. В. Морфологические основы иммунопатологии почек / В. В. Серов. – М.: Медицина, 1968. – С. 123.
119. Серов В. В. Функциональная морфология почек / В. В. Серов // Клиническая нефрология. Т. I. / под ред. Е. М. Тареева / АМН СССР. – Москва, 1983. – Гл. 1. – С. 9-33.
120. Серов В. В. Функциональная морфология почек / В. В. Серов // Нефрология: руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. – Москва, 2000. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гл. 1. – С. 12-23.
121. Сквайрс Р. А. Уремия / Р. А. Сквайрс // Нефрология и урология собак и кошек / под ред. Дж. Байнбриджа и Дж. Эллиота / пер. с англ. Е. Махиянова. – Москва, 2003. – Гл. 5. – С. 60-78.
122. Складнева Е. Ю. Морфофункциональные особенности лимфатического русла мочевого пузыря домашних плотоядных в постнатальном онтогенезе, при уролитиазе и лимфотропной коррекции: автореф. дис. ... д-ра вет. наук: 06.02.01 / Складнева Евгения Юрьевна. – Красноярск, 2012. – 48 с.
123. Скотт-Монкрифф, К. Р. Дизурия / К. Р. Скотт-Монкрифф // Нефрология и урология собак и кошек / под ред. Дж. Байнбриджа и Дж. Эллиота / пер. с англ. Е. Махиянова. – Москва, 2003. – Гл. 2. – С. 18-29.
124. Скурихина Д. В. Анализ структуры заболеваний мочевыделительной системы у кошек в условиях ветеринарной клиники / Д. В. Скурихина, Н. Г. Курочкина, А. Г. Баранова // Молодежь и наука. – 2019. – № 2. – С. 43.
125. Слесаренко Н. А. Особенности строения почек новорожденных котят по данным ультразвукового и морфологического исследований // Российский ветеринарный журнал. – 2006. – № 2. – С. 22-25.

126. Слободская А. Г. Диагностика, комплекс лечебно-профилактических мероприятий при мочекаменной болезни кошек / А. Г. Слободская, Л. А. Хахов // Научное обеспечение агропромышленного комплекса. Сборник статей по материалам 74-й научно-практической конференции студентов по итогам НИР за 2018 год. – 2019. – С. 152-154.

127. Слугин В. С. О роли витамина А в этиологии уролитиаза норок / В. С. Слугин // Материалы конференции молодых ученых по звероводству. – Новосибирск, 1987. – С. 35-36.

128. Смирнова Ю. Е. Особенности терапии при обструкции уретры, возникающей вследствие заболевания Котов уролитиазом / Ю. Е. Смирнова, М. Т. Трфандян, Я. С. Метельский // Развитие научно-ресурсного потенциала аграрного производства: приоритеты и технологии : Материалы I Национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти доктора технических наук, профессора Николая Владимировича Бышова, Рязань, 23 ноября 2021 года. Том Часть II. – Рязань: Рязанский государственный агротехнологический университет им. П.А. Костычева, 2021. – С. 415-420.

129. Смоляк В. В. Використання дієтотерапії при уролітіазі у дрібних домашніх таврин / В. В. Смоляк, В. М. Марутін // Наукові праці ПФ НУБіП України «КАТУ». Серія «Ветеринарні науки». Вип. 133. Сімферополь, 2011. – С. 197-200.

130. Соболев В. Е. Закономерности морфогенеза экспериментального цистита: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 06.02.01 / Соболев Владислав Евгеньевич. – Саранск, 2014. – 48 с.

131. Соболев В. Е. Нефрология и урология домашней кошки (*Felis catus*) // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. 2011. – №1. – С. 40-42.

132. Соболев В. Е. Нефрология и урология домашней кошки / В. Е. Соболев // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. – 2011. – № 1. – С. 40-42.

133. Соколов В. И. Цитология, гистология, эмбриология / В. И. Соколов, Е. И. Чумасов. – М.: «КолосС», 2004. – 351 с.

134. Соломонова Л. Н. Диагностика цистита кошек в условиях Липецкой области / Л. Н. Соломонова // Актуальные проблемы науки и техники. Инноватика : Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции, Уфа, 14 января 2020 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2020. – С. 18-20.
135. Столлер М. Мочекаменная болезнь / М. Столлер, Д. Боултон // Урология по Дональду Смитту: пер. с англ. / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. – Москва, 2005. – С. 287-316.
136. Суодрон С. УЗИ почек / С. Суодрон, Д. Мандавиа // Ультразвуковое исследование в неотложной медицине (Электронный ресурс) / О. Дж. Ма, Дж. Р. Матиэр, М. Блэйвес; пер. 2-го англ. изд. – 2-е изд. (эл.). – Москва, 2012. – Гл. 10. – С. 242-267.
137. Танаго Э. Анатомия мочевых путей и половых органов / Э. Танаго // Урология по Дональду Смитту: пер. с англ. / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. – Москва, 2005. – С. 11-25.
138. Танаго Э. Болезни мочевого пузыря, пороки развития предстательной железы и семенных пузырьков / Э. Танаго // Урология по Дональду Смитту: пер. с англ. / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. – Москва, 2005. – С. 629-643.
139. Танаго Э. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря / Э. Танаго, Т. Лю // Урология по Дональду Смитту: пер. с англ. / под ред. Э. Танаго, Дж. Маканинча. – Москва, 2005. – С. 484-502.
140. Тарарощенко Н. В. Лечение невропатических болевых синдромов в практике врача-невролога / Н. В. Тарарощенко // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 114–118.
141. Тареев Е. М. Хроническая почечная недостаточность / Е. М. Тареев, В. М. Ермоленко // Клиническая нефрология. Т. I. / под ред. Е. М. Тареева / АМН СССР. – Москва, 1983. – Гл. 12. – С. 230-275.
142. Тареева И. Е. Почечнокаменная болезнь / И. Е. Тареева, А. В. Кухтевич // Нефрология: руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. – Москва, 2000. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гл. 18. – С. 413-421.

143. Тареева И. Е. Протеинурия и нефротический синдром / И. Е. Тареева, Л. Р. Полянцева // Нефрология: руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. – Москва, 2000. – 2-е изд., перераб. и доп. – Гл. 7. – С. 145-163.
144. Усевич В. М. ДЭНС при мочекаменной болезни у кошек и собак / В. М. Усевич, О. В. Бадова, М. Н. Усевич // Аграрный вестник Урала, 2010. – № 11-2 (78). – С. 7-8.
145. Ушкалов А. Ф. Морфология ЮГА почек / А. Ф. Ушкалов, А. М. Вихерт // Арх. Пат. – 1972. – №9. – С. 3-17.
146. Фарафонтова В. С. Лечение хронической почечной недостаточности у собак и кошек: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 06.02.01 / Фарафонтова Виолетта Станиславовна. – Санкт-Петербург, 2011. – 19 с.
147. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ.
148. Федорова О. А. Нейропатическая боль. Клиническая эффективность габапентина в качестве препарата 1-й линии / О. А. Федорова // Киев : «Морион» – 2013. – №5(97).
149. Фелдмен Э. Эндокринология и репродукция собак и кошек / Э. Фелдмен, Р. Нелсон // М. : Аквариум-Принт, 2008. – 1256 с.
150. Фольмерхаус Б. Анатомия собаки и кошки / Б. Фольмерхаус. – М. : Аквариум-Принт, 2003. – 580 с.
151. Франсе Т. А. Распространение болезней почек у кошек / Т. Франсе, А. Швейгхаузер // Veterinary Focus. – 2008. – № 18.2. – С. 2-7.
152. Ходова Ю. С. Фармакологическое обоснование комплексного лечения котов, больных уролитиазом: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.04 / Ходова Юлия Сергеевна. – Троицк, 2006. – 20 с.
153. Цветкова К. Н. Результаты терапии идиопатического цистита кошек / К. Н. Цветкова, Т. Д. Чабрикова // Известия Великолукской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 1(38). – С. 57-63.

154. Чумаков В. Ю. Алгоритм диагностики уролитиаза у домашних плотоядных / В. Ю. Чумаков, Е. Ю. Складнева // Ветеринарная патология. – 2008. – № 1. – С. 90-92.
155. Шамсутдинова Н. В. Клинические проявления и гистологическая структура почек и мочевого пузыря у котов при МКБ / Н. В. Шамсутдинова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2010. – Т. 203. – С. 299-304.
156. Шамсутдинова Н. В. Цистостомия из-за обструкции уретры у кота: клинический случай / Н. В. Шамсутдинова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2021. – Т. 245. – № 1. – С. 215-217.
157. Шейман Д. А. Натрий / Д. А. Шейман // Патофизиология почки. Пер. с англ. – 2-е изд., испр. / Д. А. Шейман. – Москва; Санкт-Петербург, 1999. – Гл. 2. – С. 37-59.
158. Шлегель Н. В. Мочекаменная болезнь кошек / Н. В. Шлегель с соавт. // Электронный научный журнал. – 2015. – № 2 (2). – С. 59-65.
159. Шумилин Ю. А. Клиническое течение идиопатического цистита у кошек / Ю. А. Шумилин, В. В. Жукова // Проблемы и перспективы научно-инновационного обеспечения агропромышленного комплекса регионов : Сборник докладов IV Международной научно-практической конференции, Курск, 13–15 июля 2022 года. – Курск: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Курский федеральный аграрный научный центр", 2022. – С. 610-612.
160. Эллиот Д. Полиурия / полидипсия / Д. Эллиот // Нефрология и урология собак и кошек / под ред. Дж. Байнбриджа и Дж. Эллиота / пер. с англ. Е. Махиянова. – Москва, 2003. – Гл. 3. – С. 30-46.
161. Эллиотт Д. А. Организация кормления при хроническом заболевании почек / Д. А. Эллиотт // Waltham Focus. – 2005. – Т. 15. – № 1. – С. 14-19.
162. Юденко Л. С. Влияние изменений погоды на возникновение и рецидив идиопатического цистита у кошек / Л. С. Юденко, М. Н. Зеленина // Актуальные вопросы ветеринарной медицины и зоотехнии : Материалы Национальной научной

конференция студентов и аспирантов, посвященной 85-летию профессора В.П. Кулаченко, Майский, 27 октября 2022 года. – Майский: Белгородский государственный аграрный университет имени В. Я. Горина, 2022. – С. 51-53.

163. Янг Э. В. Хроническая почечная недостаточность / Э. В. Янг // Патологическая физиология почки. Пер. с англ. 2-е изд., испр. / Д. А. Шейман. – Москва; Санкт-Петербург, 1999. – Гл. 8. – С. 169-186.

164. Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial / P. V. Steagall, J. Benito, B. P. Monteiro [et al.] // J Feline Med Surg. – 2018. – No. 20(8). – P. 741-748.

165. Andrews P. M. A scanning electron microscopic study of the nephron / P. M. Andrews, K. R. Porter // Amer. J. Anat. – 1974. – Vol. 140. – P. 81-116.

166. Arisz L. The morphological basis of the glomerular permeability to proteins / L. Arisz, G. A. Andres, J. R. Brentjens // Rev. clin. lab. – 1977. – Vol. 7. – P. 312-327.

167. Bargmann W. Niere und ableitende Harnwege / W. Bargmann // Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. – Berlin; New York. – 1978. – Bd 7. – Teil 5. – 446 p.

168. Barrs V. R. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane / Barrs V. R., Gunew M., Foster S. F., et al. // Aust Vet J. – 2001. – № 79(4). – P. 257-259.

169. Bartges J. Nephrology and urology of small animals // J. Bartges, J. David Polzin. – Willey-Blackwell. – 2011. – 12 p.

170. Bartges J. W. Nutrition and lower urinary tract disease in cats / J. W. Bartges, C. A. Kirk // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 2006. – No. 36(6). – P. 1361-1376.

171. Bartges J. W. Pathophysiology of urethral obstruction / J. W. Bartges, D. R. Finco, D. J. Polzin // Vet Clin North Am: Small Anim Pract. – 1996. – V. 26(2). – P. 255-264.

172. Barthez P. Y. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related cats in France / P. Y. Barthez, P. Rivier. D. Begon // J Feline Med Surg. – 2003. – № 5(6). – P. 345-347.

173. Bernard M. A. Feline urological syndrome: a study of seasonal incidence, frequency of repeat visits and comparison of treatments / M. A. Bernard // *Can. Vet. J.* – 1978. – Vol. 19. – P. 284-288.
174. Berry S .H. Analgesia in the Perioperative Period / S. H. Berry. – *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2015. – No. 45(5). – P. 1013-27.
175. Biourge V. C. The role of table salt in the dietary management of urinary tract diseases in dogs and cats / V. C. Biourge // *WALTHAM FOCUS.* – 2003. – №3. – P. 26.
176. Birder L. Neural control of the lower urinary tract: peripheral and spinal mechanisms / L. Birder, W. de Groat, I. Mills [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2010. – Vol. 29(1). – P. 128-139.
177. Birder L. Urothelial signaling / L. Birder, K. Andersson // *Physiol Rev.* – 2013. – Vol. 93(2). – P. 653-680.
178. Bjorling D. E. Models of inflammation of the lower urinary tract / D. E. Bjorling, Z. Wang, W. Bushman // *Neurourol Urodyn.* – 2011. – Vol. 30 (5). – P. 673-682.
179. Bloomberg R. M. Human recombinant erythropoietin therapy in a cat with chronic renal failure / R. M. Bloomberg, H. A. Pook, R. M. Jacobs, J. M. Van Gorder // *Can Vet J.* – 1992. – Vol. 33. – P. 612-613.
180. Bricker N. S. The functional adaptation of the diseased kidney. I. Glomerular filtration rate / N. S. Bricker, S. Klahr, R. E. Rieselbach // *Journal of Clinical Investigation.* – 1964. – No. 10. – Vol. 43. – P. 1915-1921.
181. Brown S. Physiology of the kidneys / S. Brown // *Nephrology and urology of small animals.* – [UK], 2011. – Sec. 1.2. – P. 10-17.
182. Buffington C. A. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis / C. A. Buffington et al. // *Journal of feline medicine and surgery.* 2006. – V. 8. – №4. – P. 261-268.

183. Buffington C. A. From FUS to Pandora syndrome: where are we, how did we get here, and where to now? / C. A. Buffington, J. L. Westropp, D. J. Chew // *Feline Med Surg.* – 2014. – No. 16(5):385. – P. 94.
184. Buffington C. A. T. Dry foods and risk of disease in cats / C. A. T. Buffington // *CVJ.* – 2008. – Vol. 49. – P. 561-563.
185. Buffington C. A. T. Idiopathic cystitis in domestic cats – beyond the lower urinary tract // *Journal of veterinary internal medicine.* – 2011. – V. 25. – №4. – P. 784-796.
186. Buffington T. Management of nonobstructive idiopathic/interstitial cystitis in cats / T. Buffington, D. J. Chew // In Elliot J and Grauer GF (eds) *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, 2nd edition. – 2007. – P. 264-281.
187. Buffington T. Urinary tract disease in cats and intestinal cystitis / T. Buffington // *WALTHAM Focus.* – 2003. – No. 13. – Vol. 3. – P. 21-22.
188. Buranakarl C. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function / C. Buranakarl, S. Mathur, S. A. Brown // *American journal of veterinary research*, 65(5). – 2004. – P. 620-627.
189. Byron J. K. Urinary Tract Infection. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019. – Mar;49(2). – P. 211-221.
190. Cantin M. Metaplasia of smooth muscle cells into juxtaglomerular cells in the juxtaglomerular apparatus, arteries, and arterioles of the ischemic (endocrine) kidney. An ultrastructural – cytochemical and radiographic study / M. Cantin // *Amer. J. Path.* – 1977. – Vol. 87. – P. 581-602.
191. Clarkson C. E. Anatomy of the kidney and proximal ureter / C. E. Clarkson, T. F. Fletcher // *Nephrology and urology of small animals.* – [UK], 2011. – Sec. 1.1. – P. 3-9.
192. Coulson A. An atlas of interpretative radiographic anatomy of the dog and cat / A. Coulson, N. Lewis. – Blackwell Science Ltd. – 2002. – 53 p.
193. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients

/ H. Atalay, Y. Solak, Z. Biyik [et al.] // Clin. Drug Investig. – 2013. – V. 33(6). – P. 401-408.

194. Davis I. O. Mechanisms regulating rennin release / I. O. Davis, R. R. Freeman // Physiol. Rev. – 1976. – Vol. 56. – P. 1-56.

195. De Groat W. C. Neural control of the lower urinary tract / W. C. de Groat, D. Griffiths, N. Yoshimura // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 5(1). – P. 327-396.

196. Dorsch R. Urinary tract infection and subclinical bacteriuria in cats: A clinical update / R. Dorsch, S. Teichmann-Knorrn, H. Sjetne Lund // J Feline Med Surg. 2019. – No. 21(11). – P. 1023-1038.

197. Dunn A. J. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? / A. J. Dunn, A. H. Swiergiel // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2005. – No. 29. – P. 891-909.

198. Fennell C. Some demographic characteristics of the domestic cat population in Great Britain with particular reference to feeding habits and the incidence of the feline urological syndrome. Journal of Small Animal Practice, 16(1-12). – 1975. – P. 775-783.

199. Finney D. J. Bioassay and the Practice of Statistical Inference. International Statistical Review / Revue Internationale de Statistique, 1979. – № 1 – P. 1-12.

200. Finney D. J. The median lethal dose and its estimation / Arch Toxicol, 1985. – № 56. – Vol. 4. – P. 215-218.

201. Forrester S. D. Feline idiopathic cystitis / S. D. Forrester, T. L. Towell // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 2015. – № 45(4). – P. 783-806.

202. Fromm G. H. Comparison of progabide with other antiepileptic and GABAergic drugs / G. H. Fromm, C. F. Terrence, A. S. Chattha // Epilepsia. – 1985. – No. 26(6). P. 672-681.

203. Fromm G. H. Differential effect of antiepileptic and non-antiepileptic drugs on the reticular formation / G. H. Fromm, C. F. Terrence, A. S. Chattha // Life Sci. – 1984. – No. 2435(26). – P. 2665-2673.

204. Fromm G. H. Gabapentin: discussion. / G. H. Fromm // Epilepsia. – 1994. – No. 35(5). – P. 77-80.

205. Hague D. W. Effects of intestinal cystitis on the acoustic startle reflex in cats / D. W. Hague, J. L. Stella, C. A. T. Buffington // *Am J Vet Res.* – 2013. – Vol. 74 (1). – P. 144-147.
206. Harley L. Proteinuria in dogs and cats / L. Harley, C. Langston // *CVJ.* – 2012. – Vol. 53. – P. 631-638.
207. He C. Prevalence, Risk Factors, Pathophysiology, Potential Biomarkers and Management of Feline Idiopathic Cystitis: An Update Review / C. He, K. Fan, Z. Hao // *Front Vet Sci.* – 2022. – № 21;9:900847.
208. Herron M. E. Environmental enrichment for indoor cats / M. E. Herron, C. A. T. Buffington // *Compend Contin Educ Vet.* – 2010. – Vol. 13 (12). – P. 1-7.
209. Ikeda Y. Mucosal muscarinic receptors enhance bladder activity in cats with feline interstitial cystitis / Y. Ikeda, L. Birder, C. Buffington, J. Roppolo, A. Kanai // *J Urol.* – 2009. – Vol. 181 (3). – P. 1415-1422.
210. Isogai S. The para-aortic ridge plays a key role in the formation of the renal, adrenal and gonadal vascular systems / S. Isogai, M. Horiguchi, J. Hitomi // *J. Anat.* – 2010. – Vol. 216. – P. 656-670.
211. Jones E. Feline Idiopathic Cystitis: Pathogenesis, Histopathology and Comparative Potential / E. Jones, C. Palmieri, M. Thompson et. al. // *J Comp Pathol.* – 2021. – № 185: – P.18-29.
212. Karten H. J. Homology and evolutionary origins of the “neocortex” / H. J. Karten // *Brain Behav Evol.* – 1991. – Vol. 38. – P. 264-272.
213. Kaul E. Recurrence rate and long-term course of cats with feline lower urinary tract disease / E. Kaul, K. Hartmann, S. Reese // *J Feline Med Surg.* – 2020. – No. 22(6). – P. 544-556.
214. Kazmi W. H. Chronic kidney disease update / W. H. Kazmi, K. Danial // *InTech.* – 2012.
215. Kazzaz D. Comparative anatomy of the superficial vessels of the mammalian kidney demonstrated by plastic (vinyl acetate) injections and corrosion / D. Kazzaz, W. M. Shanklin // *J Anat.* – 1951. – Vol. 85 (Pt. 2). – P. 163-165.

216. Kelly K. M. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action / K. M. Kelly // *Neuropsychobiology*. – 1998 – No. 38(3). – P. 139-44.
217. Kondo T. Comparison of gabapentin with other antiepileptic and GABAergic drugs / T. Kondo, G. H. Fromm, B. Schmidt // *Epilepsy Res.* – 1991. – No. 8(3) – P. 226-31.
218. Kruger J. M. Changing paradigms of feline idiopathic cystitis / J. M. Kruger, C. A. Osborn, J. P. Lulich // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2009. – No. 39(1). – P. 15-40.
219. Kruszka M. Clinical evaluation of the effects of a single oral dose of gabapentin on fear-based aggressive behaviors in cats during veterinary examinations / M. Kruszka, E. Graff, T. Medam, et. al. // *J Am Vet Med Assoc.* – 2021 – № 1;259(11). – P. 1285-1291.
220. Lamont L. A. Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine / L. A. Lamont // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2008. – No. 38(6). – P. 1187-1203.
221. Lobban M. C. Some observations on the intracellular lipid in the kidney of the cat / M. C. Lobban // *J Anat.* – 1955. – Vol. 89 (Pt. 1). – P. 92-99.
222. Lulich J. P. Feline renal failure: questions, answers, questions / J. P. Lulich // *Comp Cont Ed Pract Vet.* – 1992. – № 14. – P. 127-152.
223. Lund H. S. Evaluation of urinalysis from untreated adult cats with lower urinary tract disease and healthy control cats: predictive abilities and clinical relevance / H. S. Lund, R. I. Krontveit, I. Halvorsen, A. V. Eggertsdóttir // *J Feline Med Surg.* – 2013. – Vol. 15 (12). – P. 1086-1097.
224. Macdonald R. L. Antiepileptic drug mechanisms of action / R. L. Macdonald, K. M. Kelly // *Epilepsia.* – 1995. – No. 36(2). – P. 2-12.
225. Marino C. L. The prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected within four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies / C. L. Marino, B. D. X. Lascelles, S. L. Vaden, M. E. Gruen, S. L. Marks // *J Feline Med Surg.* – 2014. – Vol. 16 (6). – P. 465-472.

226. Markwell P. J. The effect of diet on lower urinary tract diseases in cats / P. J. Markwell, C. T. Buffington, B. H. E. Smith // *J Nutr.* – 1998. – Vol. 128 (12 Suppl). – P. 2753-2757.
227. Mitani S. Intrarenal distributions and changes of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in feline and canine chronic kidney disease / S. Mitani, A. Yabuki, M. Sawa, H. Chang, O. Yamato // *J. Vet. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 76 (1). – P. 45-50.
228. Montague M. J. Comparative analysis of the domestic cat genome reveals genetic signatures underlying feline biology and domestication / M. J. Montague, G. Li, B. Gandolfi et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2014. – Vol. 111 (48). – P. 17230-17235.
229. Mutso A .A. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain / A. A. Mutso, D. Radzicki, M. N. Baliki // *J. Neurosci.* – 2012. – No. 32(17). – P. 5747–5756.
230. Naarden B. The effect of a therapeutic urinary stress diet on the short-term recurrence of feline idiopathic cystitis / B. Naarden, R. J. Corbee // *Vet Med Sci.* – 2020. – № 6(1). – P. 32-38.
231. Nikousefat Z. Obstructive bacterial cystitis following cystotomy in a Persian cat / Z. Nikousefat, M. Hashemnia, V. Javdani // *Vet. Res. Forum* – 2018. – V. 9(2). – P. 199-203.
232. Olin S. J. Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics / S. J. Olin, J. W. Bartges // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2015. – No. 45(4). – P. 721-746.
233. Passlack N. Urinary calcium and oxalate excretion in healthy adult cats are not affected by increasing dietary levels of bone meal in a canned diet / N. Passlack, J. Zentek // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (8). – P. 1-8.
234. Paulsson M. Basement membrane proteins: structure, assembly, and cellular interactions /M. Paulsson // *Wayback Machine; Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 1992. – Vol 27(1). – P. 93-127.
235. Pereira D. A. Changes in cat urinary glycosaminoglycans with age and in feline urologic syndrome / D. A. Pereira, J. A. Aguiar, , M. K. Hagiwara, Y. M.

Michelacci // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1672(1). – 2004. – P. 1-11.

236. Pieper K. Perioperative Schmerztherapie bei Hund und Katze – eine Übersicht [Perioperative pain therapy in dogs and cats – an overview] / K. Pieper // *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. – 2016. – No. – 44(3). – P. 200-208.

237. Pinder R. M. The Pharmacologic rationale for the clinical use of antidepressants / R. M. Pinder // *Jurnal of clinical Psychiatry*. – 1997. – Vol. 58. – P. 501–508.

238. Polzin D. J. Chronic kidney disease // D. J. Polzin, C. A. Osbornes, S. Ross. – *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. St Louis, Missouri: Saunders (Elsevier); 2005. – pp. 1756-1785.

239. Post K. Feline urological syndrome / K. Post // *Can. vet. J.* – 1979. – Vol. 20. – P. 109-112.

240. Robertson S. A. Managing pain in feline patients / S. A. Robertson // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2005. – No. 35(1). – P. 129-146.

241. Robinette J. D. Diseases of the urinary system – selected conditions in small animals / J. D. Robinette // *Can. Vet. Jour.* – 1966. – Vol. 7 (4). – P. 73-79.

242. Rock D. M. Gabapentin actions on ligand- and voltage-gated responses in cultured rodent neurons / D. M. Rock, K. M. Kelly, R. L. Macdonald // *Epilepsy Res.* – 1993. – № 16(2). – P. 89-98.

243. Serum concentrations of gabapentin in cats with chronic kidney disease / J. M. Quimby, S. K. Lorbach, A. Saffire, et al. // *J Feline Med Surg.* – 2022. – № 24(12). – P. 1260-1266.

244. Sicras-Mainar A. Cost analysis of adding pregabalin or gabapentin to the management of community-treated patients with peripheral neuropathic pain / A. Sicras-Mainar, J. Rejas-Gutiérrez, R. Navarro-Artieda // *J Eval Clin Pract.* – 2012. – № 18(6). – P. 1170-1179.

245. Sparkes A. Understanding feline idiopathic cystitis // *Vet Rec.* – 2018. – № 28;182(17). – P. 486.

246. Steagall P. V Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats / P. V. Steagall, B. P. Monteiro-Steagall // *J Feline Med Surg.* – 2013. – № 15(8). – P. 737-743.
247. Steagall P. V. Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial / P. V. Steagall, J. Benito, B. P. Monteiro et al. // *J Feline Med Surg.* – 2018. – № 20(8). – 741-748.
248. Stella J. L. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline intestinal cystitis / J. L. Stella, L. K. Lord, C. A. T. Buffington // *J Am Vet Med Assoc.* – 2011. – Vol. 238 (1). – P. 1-12.
249. Stevenson A. E. Urine pH and urine relative supersaturation in healthy adult cats/ A. E. Stevenson, D.J. Wrigglesworth, P.J. Markwell // *Proceedings of 9 th International Symposium on Urolithiasis. WALTHAM.* – 2000. – Vol.3. – P. 818-820.
250. Stevenson A. Identification of crystals and uroliths in the urine. Memo from Waltham / A. Stevenson // *Waltham Focus.* – 2013. – No. 13. – №3. – P. 28-29.
251. Thompson J. Management of hypertension in a geriatric cat / J. Thompson // *Can Vet J.* – 2004. –Vol. 45 (5). – P. 427-429.
252. Toh C. Pseudomembranous cystitis in a cat / C. Toh, J. Tuan // *Small Anim Pract.* – 2022. – No. 63(4). – P. 337.
253. Vaden S. L. Familial renal disease of the dog and cat / S. L. Vaden // *In Proceedings, BSAVA Congress – Birmingham.* – 2007. – P. 223-225.
254. Von Hendy-Willson, V. E. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats / V. E. Von Hendy-Willson, B. M. Pressler // *Vet J.* – 2011. – Vol. 188 (2). – P. 156-165.
255. Weese J. S. International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats / J. S. Weese, J. Blondeau, D. Boothe et al. // *Vet J.* 2019 May;247. – P. 8-25.

256. Westropp J. L. Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats: Current Understanding of Pathophysiology and Management / J. L. Westropp, M. Delgado, C. A. T. Buffington // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2019. – No. 49(2). – P. 187-209.

257. Westropp J. L. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management / J. L. Westropp, C. A. T. Buffington // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2004. – No. 34(4). – P. 1043-1055.

258. Wills M. R. Biochemical consequences of chronic renal failure: a review / M. R. Wills // *J. clin. Path.* – 1968. – No. 21. – P. 541-554.

259. Yoldas A. Morphological characteristics of renal artery and kidney in rats / A. Yoldas, M. O. Dayan // *Scientific World Journal.* – 2014.

ПРИЛОЖЕНИЕ

CERTIFICATE

This certificate confirms that

КОСТЯНКО НИКОЛАЙ ОЛЕГОВИЧ

author of the article

**«РАСПРОСТРАНЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЦИСТИТА КОШЕК В Г.
КРАСНОДАРЕ»**

for active participation in the

**International scientific and practical conference
«MODERN TECHNOLOGIES IN THE GLOBAL SCIENTIFIC SPACE»
21 DECEMBER 2022 , SAMARA**



Пилипчук И.И.
Директор
Агентства Международных исследований



АГЕНТСТВО МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ДИПЛОМ



Награждается

КОСТЯНКО НИКОЛАЙ ОЛЕГОВИЧ

за работу

**«РАСПРОСТРАНЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЦИСТИТА КОШЕК В Г.
КРАСНОДАРЕ»**

высоко оцененную организационным комитетом

и активное участие в

научно-практической конференции

«MODERN TECHNOLOGIES IN THE GLOBAL SCIENTIFIC SPACE»

21 DECEMBER 2022 , SAMARA

Пилипчук И.Н.
Директор
Агентства международных исследований



АГЕНТСТВО МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

CERTIFICATE

This certificate confirms that

КОСТЯНКО НИКОЛАЙ ОЛЕГОВИЧ

is the author of the article

**«ОЦЕНКА СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ
ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГАБИТАБС»**

and took an active part in the work

**International scientific and practical conference
«BREAKTHROUGH SCIENTIFIC RESEARCH AS AN ENGINE OF SCIENCE»**

21 MAY 2023 , TAGANROG



Пилипчук И. Р.
Директор
Агентства Международных исследований

АГЕНТСТВО МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ



AGENCY OF INTERNATIONAL RESEARCH

ДИПЛОМ I

СТЕПЕНИ

Награждается

КОСТЯНКО НИКОЛАЙ ОЛЕГОВИЧ

за работу

**«ОЦЕНКА СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ДЛЯ
ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГАБИТАБС»**

высоко оцененную организационным комитетом

и активное участие в

**Международной научно-практической конференции
«BREAKTHROUGH SCIENTIFIC RESEARCH AS AN ENGINE OF SCIENCE»**

21 MAY 2023 , TAGANROG

Пилипчук И.Н.

Директор

Агентства международных исследований



ВЫСШАЯ ШКОЛА:
НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Межвузовский международный конгресс

ДИПЛОМ

настоящим удостоверяется, что

Костянко Николай Олегович

является участником Межвузовского международного конгресса

«Высшая школа: научные исследования»

дата проведения: 26 мая 2023 г.

Тема доклада:

Изучение фармакокинетики препарата Габитабс

Материалы включены в сборник работ научного конгресса

Главный редактор

Д. Р. Хисматуллин



Москва, 2023

Согласовано
Заместитель Руководителя
Россельхознадзора

17.02.2023

ИНСТРУКЦИЯ

по ветеринарному применению лекарственного препарата
ГАБИТАБС

(организация-разработчик: ООО «АПИ-САН»,
119121, г. Москва, Смоленская-Сенная пл., д. 27, стр. 1А, кв. 74)

Номер регистрационного удостоверения: 77-3-2-23-4963АПВР-3-2-23/03704

I. Общие сведения

1. Наименование лекарственного препарата для ветеринарного применения:
торговое наименование: ГАБИТАБС (GABITABS);
международное непатентованное наименование: габапентин.

2. Лекарственная форма: таблетки для приема внутрь.

Лекарственный препарат выпускают в двух дозировках: ГАБИТАБС 50 мг для кошек и собак мелких пород и ГАБИТАБС 200 мг для собак средних и крупных пород.

В качестве действующего вещества препарат содержит габапентин, 50 и 200 мг соответственно. В качестве вспомогательных веществ - натрия стеарил фумарат, силикатированную микрокристаллическую целлюлозу, а также пленочную оболочку: экстракт стевии и пленочное покрытие (целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, стеариновая кислота, титана диоксид).

3. По внешнему виду лекарственный препарат представляет собой таблетки покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, круглой формы, с крестообразной риской на одной стороне.

Срок годности лекарственного препарата при соблюдении условий хранения в закрытой упаковке производителя – 2 года со дня производства.

Запрещается применение препарата ГАБИТАБС по истечении срока годности.

4. Выпускают препарат расфасованным по 2 таблетки в блистеры из металлополимерного материала и по 10 таблеток в блистеры из фольги алюминиевой и пленки ПВХ. Блистеры упаковывают по 1, 2 или 3 в картонную пачку в комплекте с инструкцией по применению.

5. Препарат хранят в закрытой упаковке производителя, в защищенном от прямых солнечных лучей месте, отдельно от продуктов питания и кормов при температуре от 2 °С до 25 °С.

6. ГАБИТАБС следует хранить в местах, недоступных для детей.

7. Неиспользованный препарат утилизируют в соответствии с требованиями законодательства.

8. Условия отпуска: без рецепта ветеринарного врача.

II. Фармакологические свойства

9. Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное средство.

10. Действующее вещество габапентин по строению сходно с нейротрансмиттером гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), однако его механизм действия отличается от других препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами. Габапентин уменьшает гибель нейронов, увеличивает синтез ГАМК, подавляет высвобождение нейротрансмиттеров моноаминовой группы, снижает поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли.

Габапентин эффективен для устранения поведенческих расстройств, купирования повышенной тревожности, в том числе при проведении диагностических исследований, транспортировке и груминге у собак и кошек.

После приёма внутрь максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 ч. Абсолютная биодоступность составляет около 60%. Прием корма не оказывает влияния на фармакокинетику. Фармакокинетика не меняется при повторном применении. Габапентин практически не связывается с белками плазмы, выводится почками в неизменном виде, метаболизму не подвергается. Клиренс габапентина из плазмы снижается у пожилых животных и больных с нарушенной функцией почек. Константа скорости выведения, клиренс из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина. Габапентин удаляется из плазмы при гемодиализе.

ГАБИТАБС по степени воздействия на организм относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), в рекомендуемых дозах не оказывает эмбриотоксического, тератогенного и сенсибилизирующего действия.

III. Порядок применения

11. ГАБИТАБС применяют для устранения поведенческих расстройств, купирования повышенной тревожности, в том числе при проведении диагностических исследований, транспортировке и груминге у собак и кошек.

12. Противопоказанием к применению является индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Препарат следует назначать с осторожностью животным с патологией почек.

13. При работе с препаратом ГАБИТАБС следует соблюдать общие правила личной гигиены и техники безопасности, предусмотренные при работе с лекарственными препаратами. По окончании работы руки следует вымыть теплой водой с мылом. При случайном контакте лекарственного препарата с кожей или слизистыми оболочками глаз, их следует промыть большим количеством воды. Людям с гиперчувствительностью к компонентам препарата следует избегать прямого контакта с лекарственным препаратом ГАБИТАБС. В случае появления аллергических реакций или при случайном попадании препарата в организм человека, следует немедленно обратиться в медицинское учреждение (при себе иметь инструкцию по применению препарата или этикетку).

Запрещается использование пустой тары из-под препарата для бытовых целей, она подлежит утилизации с бытовыми отходами.

14. Отсутствуют данные о применении препарата у самок в период беременности. Габапентин выводится с молоком, влияние его на вскармливаемое животное неизвестно, поэтому во время лечения следует отказаться от вскармливания молоком. При необходимости препарат применяют под контролем ветеринарного врача на основании оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску его применения.

15. Лекарственный препарат применяют животным индивидуально на корень языка два-три раза в день в следующих дозах:

Масса животного	ГАБИТАБС 50 мг	ГАБИТАБС 200 мг
2,5 - 5 кг	1 таблетка	
5 - 10 кг	2 таблетки	
10 - 20 кг		1 таблетка
20 – 40 кг		2 таблетки

Собакам весом более 40 кг доза препарата ГАБИТАБС 200 мг составляет 1 таблетка на каждые 20 кг массы тела.

Дозировка и длительность курса подбирается индивидуально в зависимости от массы тела животного и индивидуальной чувствительности. Рекомендуемая суточная доза для кошек составляет не более 200 мг/сутки, для собак – не более 600 мг/сутки.

Рекомендуемая длительность приема ГАБИТАБС не более 14 дней. При необходимости дозировка и длительность курса могут быть увеличены или уменьшены для достижения желаемого эффекта.

16. При применении препарата ГАБИТАБС в соответствии с настоящей инструкцией побочных явлений и осложнений у собак и кошек, как правило, не наблюдается.

При повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата и появлении аллергических реакций его использование прекращают и назначают животному антигистаминные препараты и средства симптоматической терапии.

17. При значительной передозировке препарата у животного может наблюдаться угнетенное состояние, сонливость, летаргия, диарея. В этих случаях применяют промывание желудка, энтеросорбенты и средства симптоматической терапии. Больным с тяжелой почечной недостаточностью может быть показан гемодиализ.

18. ГАБИТАБС может применяться в составе комплексной терапии с другими патогенетическими средствами. Одновременное применение габапентина с антацидами, содержащими алюминий и магний, сопровождается снижением биодоступности габапентина примерно на 20%. ГАБИТАБС рекомендуется принимать примерно через 2 ч. после приёма антацида.

19. Особенности действия при первом приеме препарата и его отмене не выявлено.

20. Следует избегать нарушений режима дозирования препарата, так как это может привести к снижению терапевтической эффективности. В случае пропуска очередной дозы курс применения препарата необходимо возобновить как можно скорее в предусмотренной инструкцией режиме дозирования.

21. ГАБИТАБС не предназначен для применения продуктивным животным.

Наименование и адрес производственной площадки производителя лекарственного препарата для ветеринарного применения.

ООО «Апиценна», Московская область, 143985, г. Балашиха, Полтевское шоссе, владение 4.

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного

ООО «Апиценна», Московская область, 143985, г. Балашиха, Полтевское шоссе, владение 4.
+ 7 (495) 580-77-13,
www.apicenna.ru, info@apicenna.ru.

удостоверения лекарственного препарата
на принятие претензий от потребителя.

Генеральный директор
ООО «АПИ-САН»



А.А. Смирнов

Утверждаю:
директор сети
ветеринарных клиник «Айболит»
Юдина Янина Павловна
01.03.2023 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Настоящим удостоверяется, что рекомендации, содержащиеся в диссертационном исследовании Костянюк Николая Олеговича на тему: «Фармако-токсикологическое обоснование применения препарата Габитабс при идиопатическом цистите кошек» используются в сети ветеринарных клиник Айболит (Краснодарский край, г. Краснодар) при терапии идиопатического цистита кошек.

Директор сети ветеринарных
клиник «Айболит»



Юдина Я. П.

Утверждаю:
директор сети
ветеринарных клиник «Айболит»
Юдина Янина Павловна
02.05.2022 г.

АКТ

о проведении исследований по изучению эффективности применения препарата Габитабс при идиопатическом цистите кошек в условиях ветеринарной клиники «Айболит»

Нами, директором сети ветеринарных клиник «Айболит» Юдиной Я. П., профессором кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики, д-р. вет. наук Шантызом А. Х. и аспирантом Костянко Н. О. в период с 08.02.2022 по 28.04.2022 проводились исследования эффективности применения препарата Габитабс в условиях ветеринарной клиники «Айболит» (Краснодарский край, г. Краснодар, 2-й проезд Стасова, 113/1).

Научно-исследовательский опыт проводился на кошках различных пород в количестве 16 голов в возрасте от 1 г. 2 мес. до 11 лет с характерной клинической картиной ИЦК.

Для оценки эффективности препарата для ветеринарного применения Габитабс испытуемые животные были разделены на 2 группы по 8 голов в каждой (опытная и контрольная). Кошки опытной группы в схеме лечения получали препарат Габитабс в дозировке 10 мг/кг (по дв) и препарат КотЭрвин в дозировке 2 мл дважды в день в течение 7 дней. Животные контрольной группы в схеме лечения получали препарат КотЭрвин в дозе 2 мл дважды в день в течение 7 дней и СтопСтресс по $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ табл., дважды в день, 14 дней.

В результате проведенного эксперимента, было установлено, что применение препарата Габитабс в схеме лечения идиопатического цистита

кошек является более эффективным, чем аналогичное лечение без его использования. Было установлено, что применение Габитабса достоверно способствует снижению сроков выздоровления на 5,37 сут. или 61,4 %.

При анализе динамики живой массы тела подопытных кошек были отмечены незначительные различия между животными опытной и контрольной групп: при измерении данного показателя в 1-й день опыта среднegrupповая масса тела кошек опытной группы составила $4,40 \pm 0,34$ кг и увеличилась к концу эксперимента на 0,7 %, составив $4,43 \pm 0,32$ кг, тогда как в контрольной группе данный показатель при контрольном измерении снизился на 2,4 %. Данные изменения не были подтверждены статистической обработкой данных, однако снижение массы тела животных контрольной группы может быть связано с более длительным сроком терапии.

При проведении ультразвукового исследования мочевого пузыря кошек опытных групп в начале опыта были установлены характерные для цистита изменения: отмечалось утолщение слизистого слоя мочевого пузыря, дифференциация слоёв стенки не чёткая. Толщина стенки мочевого пузыря при постановке диагноза у кошек опытной группы составила $4,35 \pm 0,34$ мм, после прохождения терапии $1,83 \pm 0,13$ мм, в контрольной группе отмечено снижение с $3,72 \pm 0,24$ мм до $1,83 \pm 0,13$ мм. Изменения толщины стенки у животных опытной группы составили 57,9 %, в контроле 53,7 %.

При цитологическом анализе мочи у животных опытной и контрольной групп выявлены единичные лейкоциты и плоский эпителий, к концу опыта результаты цитологических исследований соответствовали референсным значениям. Анализ общего анализа мочи у кошек с идиопатическим циститом обеих групп после прохождения всего курса лечения соответствовал результатам здоровых животных. Было отмечено снижение уровня лейкоцитов у животных опытной и контрольной группы на 73,9 % и 61,8 % к концу опыта, снижение белка на 98,75 % и на 80,95 % соответственно. Также отмечено снижение уровня эритроцитов в опытной группе на 94,7 % и на 77,9 % в контроле.

Анализ результатов морфологических исследований цельной крови кошек опытной и контрольной групп выявил, что все исследуемые показатели находились в пределах физиологических норм. Однако, были отмечены некоторые изменения: к концу опыта было отмечено статистически достоверное снижение количества эритроцитов в опытной группе на 25,76 %, в контрольной группе снижение составило 6,94 %, однако это изменение не было статистически достоверным. Также стоит отметить снижение уровня лейкоцитов у кошек опытной группы к концу опыта на 13,48 %, в контрольной группе на 9,46 %. Количество эозинофилов в опытной группе снизилось на 7,43 % в конце терапии, в контрольной группе отмечено увеличение на 33,69 %.

Параметры биохимических показателей сыворотки крови у испытуемых кошек при фоновом исследовании соответствовали параметрам физиологической нормы. Было отмечено снижение уровня аланинаминотрансфераз у кошек опытной группы к концу опыта на 2,46 %, в контрольной группе отмечено увеличение на 17,02 %. Показатели аспаратаминотрансфераз в обеих группах к концу опыта повысились на 1,69 % в опытной и на 28,11 % в контроле. В конце опыта отмечено значительное снижения уровня мочевины у животных опытной группы на $9,81 \pm 2,34$ ммоль/л до $6,92 \pm 0,14$ ммоль/л (изменения составили 29,46 %), в контрольной группе снижение составило 32,23 %.

Проведенными исследованиями установлено, что препарат для ветеринарного применения Габитабс обладает значительной фармакологической и терапевтической активностью, способствуя существенному сокращению сроков лечения идиопатического цистита кошек.

Директор сети ветеринарных
клиник «Айболит»
Профессор кафедры биотехнологии,
биохимии и биофизики
Кубанского ГАУ, д-р вет. наук
Аспирант



Юдина Я. П.

Шантыз А. Х.

Костянко Н. О.